



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Εναλλακτικές μορφές θεραπείας σε παρασιτώσεις & μικροβιακά νοσήματα - χρήση φυκών και άλλων ουσιών πλην φαρμάκων (Review μελετών σε μεσογειακά είδη)».

Καλτσάτου Ηλιάννα

Καρδίτσα 2024

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
1.1 Μικροβιακή αντοχή.....	12
2. ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΩΝ ΨΑΡΙΩΝ ΤΗΣ ΥΔΑΤΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ.....	14
2.1 Σημαντικότερα βακτηριακά παθογόνα.....	14
2.2 Παρασιτικά παθογόνα.....	17
2.3 Σημαντικότερα ιογενή παθογόνα.....	22
3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΙΧΘΥΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ.....	24
3.1 Τετρακυκλίνες:.....	24
3.2 β-λακτάμες:.....	24
3.3 Αμινογλυκοσίδες:.....	25
3.4 Αμφενικόλες:.....	25
3.5 Κινολόνες και φθοριοκινολόνες:.....	25
3.6 Οι σουλφοναμίδες.....	26
4. ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ.....	27
4.1 Εμβόλια.....	27
4.2 Βακτηριοφάγοι.....	28
4.3 Προβιοτικά και πρεβιοτικά.....	29
4.4 Φαρμακευτικά φυτά.....	31
4.4.1 Βότανα ως προαγωγά της ανάπτυξης.....	35
4.4.2 Χρήση φαρμακευτικών φυτών ως αντιβακτηριδιακά.....	36
4.4.4 Βότανα ως αντιπαρασιτικοί παράγοντες.....	39
4.4.3 Βότανα ως αντιμυκητιασικοί παράγοντες.....	39
4.4.5 Βότανα ως αντιοξειδωτικοί παράγοντες.....	41
4.4.6 Χρήση φαρμακευτικών φυτών ως αντιστρεσογόνα και ανοσοδιεργετικά.....	42
4.4.7 Τα βότανα ως βοηθητικά στο εμβόλιο.....	44

4.4.8 Βότανα ως αντιικοί παράγοντες.....	41
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	46
6.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	52
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	55

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους μου έδωσαν τη δυνατότητα να δουλέψω αυτήν τη διπλωματική εργασία, είτε ανήκουν στο προσωπικό της σχολής είτε όχι, και να είμαι τώρα στο τέλος του μεταπτυχιακού προγράμματος, στην ευχάριστη θέση να την καταθέτω.

Συγκεκριμένα θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέποντα αυτής της διπλωματικής, κα. Φωτεινή Αθανασοπούλου, η οποία από την αρχή με βοήθησε στην επιλογή του κατάλληλου θέματος με τα πολυάριθμα θέματα που πρότεινε.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, κα. Μπιτγαβά Κωνσταντίνα και κ. Λευκαδίτη Μενέλαο, για τον χρόνο που αφιέρωσαν στην παρούσα διπλωματική και τις χρήσιμες συμβουλές τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, η οποία με την ψυχική της υποστήριξη, την κατανόηση αλλά και τις πρακτικές συμβουλές, με βοήθησαν να φθάσω επιτυχώς στο τέλος των σπουδών μου.

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

- 1. Αθανασοπούλου Φωτεινή**, Καθηγήτρια, Ιχθυολογία, Ιχθυοπαθολογία και Ευζωία υδάτινων οργανισμών, Τμήμα Κτηνιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας. *Επιβλέπων*.
- 2. Μπιτχαβά Κωνσταντίνα**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Ιχθυοπαθολογία, Εργαστήριο Εφαρμοσμένης Υδροβιολογίας, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών. *Μέλος*.
- 3. Λευκαδίτης Μενέλαος**, Επίκουρος Καθηγητής, Παρασιτολογία – Παρασιτικά Νοσήματα των Ζώων, Τμήμα Κτηνιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας. *Μέλος*.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με την ταχεία ανάπτυξη της παραγωγής υδατοκαλλιέργειας από τη δεκαετία του 1980, υπήρξε μια ταυτόχρονη αύξηση των κρουσμάτων ασθενειών. Η αλόγιστη ή/και λανθασμένη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων κατά των μικροβιακών και παρασιτικών ασθενειών των εκτρεφόμενων υδρόβιων ειδών αποτελεί σημαντική απειλή όχι μόνο για την ανάπτυξη και την εξέλιξη μιας επιτυχημένης και βιώσιμης βιομηχανίας υδατοκαλλιέργειας, αλλά και για την οικολογία γενικότερα, αφού με την αλόγιστη χρήση παρατηρείται και αύξηση της μικροβιακής αντοχής (AMR). Η μικροβιακή αντοχή επιπλέον δυσχεραίνει την θεραπεία ακόμα και των κοινών βακτηριακών ασθενειών, σε όλους τους οργανισμούς, πόσο μάλλον στους υδρόβιους που είναι γενικά πιο ευαίσθητοι. Επιπλέον, τα υπολείμματα των αντιβιοτικών στα ψάρια-τρόφιμα και στα προϊόντα τους, οδηγούν τους καταναλωτές στο να μην τα επιλέγουν και αυτό προκαλεί αρνητικές επιπτώσεις στο διεθνές εμπόριο. Για να μειωθεί η μικροβιακή αντοχή λοιπόν, θα πρέπει να εφαρμόζονται ορθές πρακτικές υδατοκαλλιέργειας, που περιλαμβάνουν τη συνετή και υπεύθυνη χρήση των αντιβιοτικών. Επιπλέον, θα πρέπει να εξεταστούν και νέες εναλλακτικές λύσεις αντί των αντιβιοτικών.

Στην παρούσα εργασία, γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που συζητά το εύρος του προβλήματος που αφορά τη χρήση αντιβιοτικών και την εμφάνιση της μικροβιακής αντοχής στην υδατοκαλλιέργεια και εξετάζονται βιώσιμες εναλλακτικές λύσεις. Ως εναλλακτικές λύσεις, προτείνονται οι στρατηγικές καλής διαχείρισης του βιολογικού αποθέματος, η πρόληψη των ασθενειών μέσα από τον εμβολιασμό, οι βακτηριοφάγοι, τα προβιοτικά και πρεβιοτικά, και τέλος τα πολύ σημαντικά φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα, με ιδιαίτερη έμφαση την μεσογειακή υδατοκαλλιέργεια.

Λέξεις κλειδιά: υδατοκαλλιέργεια, ασθένειες, μικροβιακή αντοχή, εναλλακτικές θεραπείες, φυτικά προϊόντα.

ABSTRACT

With the rapid development of aquaculture production since the 1980s, there has been a concomitant increase in disease outbreaks. The indiscriminate and/or incorrect use of antimicrobial agents against microbial and parasitic diseases of farmed aquatic species is a major threat not only to the development and evolution of a successful and sustainable aquaculture industry, but also to ecology in general, since with indiscriminate use there is also an increase in antimicrobial resistance (AMR). Moreover, antimicrobial resistance makes it difficult to treat even common bacterial diseases in all organisms, let alone aquatic organisms, which are generally more susceptible. In addition, antibiotic residues in fish food and its products lead consumers not to choose them, which has a negative impact on international trade. Therefore, in order to reduce antimicrobial resistance, good aquaculture practices, including the prudent and responsible use of antibiotics, should be implemented. In addition, new alternatives to antibiotics should be considered.

In this paper, a review of the literature discussing the scope of the problem regarding antibiotic use and the emergence of antimicrobial resistance in aquaculture is presented and viable alternatives are considered. As alternatives, strategies for good management of the biological stock are proposed disease prevention through vaccination, bacteriophages, probiotics and prebiotics, and finally the very important herbal medicinal products, with particular emphasis on Mediterranean aquaculture.

Key words: *aquaculture, diseases, microbial resistance, alternative therapies, herbal products.*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, η ποιότητα και η ασφάλεια των τροφίμων έχει γίνει μείζον μέλημα των καταναλωτών, των παραγωγών, των βιομηχανιών τροφίμων και των ρυθμιστικών οργανισμών παγκοσμίως. Τέτοιες πρόσφατες τάσεις μπορεί να οφείλονται στην παγκοσμιοποίηση του εμπορίου τροφίμων και στις αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες και τη συμπεριφορά των καταναλωτών, όπως η αυξανόμενη ζήτηση για φυσικά, φρέσκα, ελάχιστα επεξεργασμένα, εύκολα παρασκευασμένα και έτοιμα για κατανάλωση προϊόντα (Jayasena and Jo, 2013, Lucera et al., 2012). Ως εκ τούτου, η παραγωγή ασφαλών και υψηλής ποιότητας προϊόντων διατροφής, και συγκεκριμένα των ψαριών και άλλων θαλασσινών έχει αποκτήσει όλο και περισσότερη προσοχή. Λόγω της υψηλής θρεπτικής τους αξίας, τα ψάρια και άλλα θαλασσινά θεωρούνται από τα πιο σημαντικά προϊόντα για τη διατροφή του ανθρώπου, και ως εκ τούτου η κατανάλωσή τους έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες (Ghanbari, Jami, Domig, & Kneifel, 2013, Sampels, 2015a).

Η ένταση του συστήματος παραγωγής στα μεσογειακά είδη υδατοκαλλιέργειας συσχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης ασθενειών. Ως αποτέλεσμα, έχουν παρατηρηθεί συχνότερα κρούσματα ασθενειών που προκαλούνται από μυξοζώα. Τα μυξοσπόρια είναι τα συνηθέστερα παράσιτα που προσβάλλουν τα ψάρια εντατικής εκτροφής στη λεκάνη της Μεσογείου. Προκαλούν ένα ευρύ φάσμα ασθενειών που καθορίζονται από το είδος του παρασίτου, την ευαισθησία του ξενιστή και τις περιβαλλοντικές συνθήκες και τις συνθήκες διατροφής (Sitja-Bobadilla et al., 1992- Alvarez-Pellitero and Sitja-Bobadilla, 1993a,b- Rigos et al., 1997). Τα παράσιτα εμπλέκονται συχνά σε περιπτώσεις θνησιμότητας ή νοσηρότητας στη χρυσοκέφαλη και την τσιπούρα, καθώς και στο λαβράκι. Τα περιστατικά αυτά μπορεί να έχουν σημαντικές οικονομικές συνέπειες για τη βιομηχανία ιχθυοκαλλιέργειας (Sitja-Bobadilla and Alvarez-Pellitero, 1993- Diamant et al., 1994- Athanassopoulou et al., 1999- Rigos et al., 1999).

Η χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων, τόσο φαρμακευτικών (χημικά) όσο και βιολογικών (εμβόλια), υπόκειται όλο και πιο συχνά σε αυστηρές νομοθεσίες απ'όλα τα κράτη-μέλη της ευρωπαϊκής ένωσης. Οι προδιαγραφές που πρέπει να πληρούν, προκειμένου να χορηγηθούν στα ζώα, είναι κυρίως η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια, τόσο για τα ίδια όσο και για το περιβάλλον. Ιδιαίτερη σημασία δίνεται στα φάρμακα που προορίζονται για τα παραγωγικά ζώα, όπου οι παράγοντες καταναλωτής,

περιβάλλον και δημόσια υγεία παίζουν έναν πολύ σπουδαίο ρόλο (Tsantilas et al, 2005). Σε αυτήν ακριβώς την κατηγορία εντάσσονται και τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις ιχθυοκαλλιέργειες, εφόσον τα ψάρια θεωρούνται ως παραγωγικά ζώα (Costello et al. 2001). Σε αντίθεση με τα θηλαστικά, η χρήση φαρμακευτικών ουσιών και ιδιαίτερα αντιπαρασιτικών είναι μάλλον περιορισμένη στα ψάρια. Αν και πρόσφατα έχει διεξαχθεί επαρκής έρευνα σχετικά με τις θεραπείες με αντιβιοτικά, οι εργασίες για την ανθελμινθική θεραπεία ψαριών θερμών υδάτων, όπως η τσιπούρα και το λαβράκι, είναι σχεδόν ανύπαρκτες. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν εγκεκριμένες αντιπαρασιτικές ενώσεις για μεσογειακά είδη ή επίσημα δεδομένα και όλες οι πληροφορίες προέρχονται από είδη ψυχρού νερού και ιδίως από σολομοειδή. Αυτό μπορεί να προκαλέσει προβλήματα, καθώς οι συνθήκες θεραπείας είναι πολύ διαφορετικές σε αυτά τα είδη όσον αφορά περιβαλλοντικούς παράγοντες δηλαδή η θερμοκρασία, το pH, η σταθερότητα και η τοξικότητα σε άλλα υδρόβια ζώα, αλλά και ατομικούς παράγοντες των ψαριών όπως η ασφάλεια, ο μεταβολισμός, το στρες, τα υπολείμματα κ.λπ. . Ως εκ τούτου, η θεραπεία των παρασίτων σε εντατικές συνθήκες εκτροφής είναι πολύ δύσκολη και θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μια "ολιστική προσέγγιση" (Athanasopoulou, 2009).

Τα ψάρια ιχθυοκαλλιέργειας συχνά έρχονται αντιμέτωπα με στρεσογόνες καταστάσεις, οι οποίες ευνοούν την εξάπλωση βακτηριακών και μυκητιακών λοιμώξεων (Naylor et al. 2000), καθώς και ιογενών και παρασιτικών ασθενειών (Walker and Winton 2010, Pantoja et al. 2012). Το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να μην είναι πλήρως ικανό να αποφύγει και να εξαλείψει αποτελεσματικά μια βακτηριακή λοίμωξη (Barton and Iwama 1991, Finlay and McFadden 2006), και προκειμένου να αυξηθεί η παραγωγή ψαριών και να μειωθεί η θνησιμότητα, οι υδατοκαλλιεργητές συνήθως χορηγούν αντιβιοτικά στις ζωοτροφές ή το νερό για τη θεραπεία και την πρόληψη βακτηριακών ασθενειών (Markestad and Grave 1997, Cabello 2006). Παράλληλα όμως, η αδιάκριτη χρήση αντιβιοτικών αποτελεί κίνδυνο για το οικοσύστημα, διότι μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη βακτηριακής αντοχής σε αυτά τα φάρμακα (Rhodes et al. 2000, Cabello 2006, Acar et al. 2009).

Οι υδρόβιοι οργανισμοί ζουν ανάμεσα σε μικροοργανισμούς, με τους οποίους έχουν μία σχέση ξενιστή-παρασίτου. Ωστόσο, λόγω του ότι το υδάτινο περιβάλλον είναι αρκετά ασταθές και ευμετάβλητο, κάτω από ορισμένες συνθήκες, οι μικροοργανισμοί αυτοί θα μπορούσαν να δράσουν ως παθογόνα (Bondad-Reantaso et

al., 2023). Τα περισσότερα παθογόνα στα υδρόβια ζώα είναι αερόβια, αρνητικά κατά Gram βακτήρια και, για το λόγο αυτό, τα περισσότερα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στην υδατοκαλλιέργεια είναι αποτελεσματικά κατά των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων. Η οξυτετρακυκλίνη, η φλορφενικόλη και η τριμεθοπρίμη/σουλφαδιαζίνη είναι τα πιο γνωστά και συνηθέστερα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στην ιχθυοκαλλιέργεια (Bondad-Reantaso & Arthur, 2012). Η χρήση των αντιβιοτικών ποικίλλει, ανάλογα την χώρα και το νομοθετικό πλαίσιο που ισχύει κάθε φορά. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της Νορβηγίας, όπου χρησιμοποιούν 0,02-0,39 g αντιβιοτικών ανά μετρικό τόνο σολομού που παράγεται, σε σύγκριση με 660 g στη Χιλή (Watts et al., 2017)

Λόγω του ότι στην ιχθυοκαλλιέργεια δεν είναι δυνατή η θεραπεία ενός μόνο ατόμου, αλλά το φάρμακο χορηγείται σε ολόκληρο τον πληθυσμό, δημιουργούνται πιο εύκολα ανθεκτικά στελέχη (Cabello et al., 2013) Τα ανθεκτικά στελέχη, είναι μία κλασική απόδειξη της εξέλιξης των ειδών: μόλις ένα βακτηριακό στέλεχος γίνει ανθεκτικό, η ανθεκτικότητα αυτή μπορεί να μεταφερθεί σε άλλα βακτηριακά είδη και στελέχη μέσω οριζόντιας γονιδιακής μεταφοράς. Με αυτόν τον τρόπο, οι ασθένειες είναι όλο και πιο δύσκολο να αντιμετωπιστούν, ακριβώς λόγω της αύξησης της μικροβιακής αντοχής (AMR) (9241595124_eng, n.d.).

Το φαινόμενο όμως, δεν σταματά στην υδατοκαλλιέργεια. Μελέτες αναφέρουν επίσης τη συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης ανθεκτικότητας των παθογόνων στην υδατοκαλλιέργεια και την ανθεκτικότητα των ανθρώπινων παθογόνων στα αντιβιοτικά, ωστόσο ακόμα δεν μπορούν να διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα (Salgueiro et al., 2020).

Η αδιάκριτη χρήση των φαρμάκων στην υδατοκαλλιέργεια έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση των υπολειμμάτων τους στα τελικά προϊόντα και γι' αυτό, απαιτούνται μέτρα ελέγχου για τη μείωση της χρήσης αντιβιοτικών σε υδατοκαλλιέργειες, ώστε να διασφαλιστεί η προστασία των καταναλωτών. Η έκθεση της κοινής διαβούλευσης εμπειρογνομόνων FAO/OIE/WHO σχετικά με τη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών στην υδατοκαλλιέργεια και τη μικροβιακή αντοχή που πραγματοποιήθηκε στη Σεούλ της Κορέας, 13-16 Ιουνίου 2006 (9241595124_eng, n.d.), συνοψίζει τους κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση αντιμικροβιακών στην υδατοκαλλιέργεια:

(α) υπολείμματα αντιμικροβιακών ουσιών που συνδέονται με προϊόντα υδατοκαλλιέργειας

(β) η επιλογή και η εξάπλωση των ανθεκτικών στελεχών.

Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι από τις δύο αυτούς πιθανούς κινδύνους, ο δεύτερος είναι σοβαρότερος, δεδομένου ότι τα ανθεκτικά στελέχη δεν έχουν γεωγραφικά ή φυλογενετικά ή γεωγραφικά σύνορα και η γονιδιακή ροή μπορεί να συμβεί προς οποιαδήποτε κατεύθυνση. Για παράδειγμα, η επιλογή της ανθεκτικότητας μπορεί να συμβεί σε παθογόνα των υδρόβιων ζώων καθιστώντας τη θεραπεία των ασθενειών των ψαριών αναποτελεσματική ή η ανθεκτικότητα μπορεί να μεταφερθεί από υδρόβια βακτήρια σε παθογόνα των ζώων ή του ανθρώπου καθιστώντας τη θεραπεία στους τομείς αυτούς δύσκολη.

Ένα άλλο πρόβλημα με τη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών στην υδατοκαλλιέργεια είναι ότι σε αντίθεση με το χερσαίο περιβάλλον, η θεραπεία των υδρόβιων ζώων γίνεται κυρίως μέσω της τροφής. Τα άρρωστα ζώα μπορεί να έχουν μειωμένη πρόσληψη τροφής, επηρεάζοντας περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η τροφή, η οποία δεν καταναλώνεται, τελικά καταλήγει τον πυθμένα, όπου έτσι ενισχύεται περισσότερο η ανθεκτικότητα των παθογόνων (Bondad-Reantaso et al., 2023).

Όλα τα παραπάνω, οδήγησαν στην ανάγκη για εναλλακτικές λύσεις αντί των αντιβιοτικών για τη θεραπεία των ασθενειών των ψαριών προκειμένου όχι μόνο να βελτιωθεί η βιωσιμότητα του τομέα της υδατοκαλλιέργειας, αλλά και να εξασφαλιστεί η ευζωία των οργανισμών και τελικά, η υγεία των καταναλωτών (Bondad-Reantaso et al., 2023).

Τα φαρμακευτικά φυτά έχουν ευρύ φάσμα αντιπαρασιτικών, αντιβακτηριακών και αντιμυκητιασικών δράσεων, όπως αποδεικνύεται από επιστημονικές μελέτες σε ζώα και ανθρώπους (Silva & Fernandes-Junior, 2010). Παρόλο που τα φυτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται εδώ και αιώνες για τη θεραπεία ανθρώπινων ασθενειών, οι δυνατότητές τους για χρήση στην υδατοκαλλιέργεια συζητήθηκαν μόλις πρόσφατα (Athanasopoulou et al., 2000, Athanasopoulou et al., 2004, 2005a, b, Golomazou et al., 2006). Αυτό οφείλεται στη ζήτηση για προϊόντα που θα αντικαταστήσουν τα σημερινά φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία ενέχουν μεγάλους κινδύνους για το υδάτινο περιβάλλον (Valladao et al., 2014). Ως φυτοθεραπεία ορίζεται η χρήση

προϊόντων που προέρχονται από φαρμακευτικά φυτά ή παράγωγά τους για προληπτικούς, θεραπευτικούς ή παρηγορητικούς σκοπούς (Brazil, 2011).

Οι αντιμικροβιακές ιδιότητες των ουσιών φυτικής προέλευσης έχουν υποκινήσει την έρευνα για τον έλεγχο των παρασιτικών λοιμώξεων σε ανθρώπους και ζώα, συμπεριλαμβανομένων των ψαριών (Abd El-Galil & Aboelhadid, 2012). Η χρήση τους στην ιχθυοκαλλιέργεια μπορεί να συμβάλει στη μείωση της χρήσης χημειοθεραπευτικών παρασιτοκτόνων, καθιστώντας έτσι την παραγωγή ψαριών πιο βιώσιμη με μειωμένους περιβαλλοντικούς κινδύνους, ενώ ταυτόχρονα έχουν τη δυνατότητα να θεραπεύουν τις ασθένειες των ψαριών και έτσι να αποτρέπουν τη θνησιμότητα και τις οικονομικές απώλειες. Πριν από μερικά χρόνια, τα φυτοθεραπευτικά διερευνήθηκαν για τη θεραπεία ορισμένων παρασίτων των ψαριών (Ekanem et al., 2004a,b- Chitmanat et al., 2005- Steverding et al., 2005). Έχουν αποκτήσει μεγάλη προβολή τα τελευταία χρόνια με τη δημοσίευση πολυάριθμων εργασιών σε μεγάλα περιοδικά υδατοκαλλιέργειας.(Athanassopoulou et al., 2000, Athanassopoulou et al., 2004, 2005a, b, Golomazou et al, 2006).

1.1 Μικροβιακή αντοχή

Η μικροβιακή αντοχή (AMR) στα βακτήρια του περιβάλλοντος είναι ένα φυσικό φαινόμενο. Ακόμη και σε περιβάλλοντα όπου η έκθεση σε αντιμικροβιακούς παράγοντες είναι αμελητέα, έχουν βρεθεί ανθεκτικά βακτήρια, για παράδειγμα, σε περιοχές σε απόσταση άνω των 500 χιλιομέτρων και σε βαθιές θάλασσες (Aminov, 2011). Μπορεί να προκύψουν λόγω φυσικών μεταλλάξεων ή μέσω οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων από ανθεκτικά βακτήρια μέσω φαινομένων όπως ο μετασχηματισμός (μεταφορά DNA χωρίς κύτταρα σε βακτήρια που είναι δεκτικά ή ικανά) ή μεταγωγή (βακτηριοφάγος- μεταφορά μεσολαβούμενου γονιδίου) ή σύζευξη (μεταφορά κινητών γενετικών στοιχείων όπως πλασμίδια μέσω επαφής κυττάρου με κύτταρο) (Bondad-Reantaso et al., 2023). Τα ανθεκτικά βακτήρια μπορούν να επιλεγούν και να πολλαπλασιάζονται όταν υπόκεινται σε επιλεκτική πίεση σε περιβάλλοντα όπου χρησιμοποιούνται αντιμικροβιακά. Η διάδοση των AMP μπορεί να συμβεί μέσω υδάτινου περιβάλλοντος (λύματα από νοσοκομεία και αγροκτήματα), που καταλήγουν σε λίμνες, ποτάμια) και τη χρήση νερού για άρδευση, σε κτηνοτροφικές μονάδες ή στην υδατοκαλλιέργεια. Περαιτέρω, άγρια ζώα και πτηνά όπως οι γλάροι, τα οποία ταξιδεύουν σε μεγάλες αποστάσεις είναι γνωστό ότι διαδίδουν ανθεκτικά βακτήρια σε διάφορα περιβάλλοντα (Zeballos-Gross et al., 2021).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), ο Παγκόσμιος Οργανισμός για την Υγεία των Ζώων (WOAH, πρώην OIE) και ο FAO, σε συνεργασία με τους σχετικούς δημόσιους και ιδιωτικούς οργανισμούς, ξεκίνησαν μια παγκόσμια απάντηση στην απειλή της AMP. Το διεθνές πλαίσιο των κτηνιατρικών φαρμάκων στην υδατοκαλλιέργεια, η χρήση και τα οφέλη τους, καθώς και οι ανησυχίες σχετικά με την κακή ή υπερβολική χρήση τους και τον τρόπο αντιμετώπισης της AMP, συζητήθηκε εκτενώς από τον FAO, τονίζοντας την ανάγκη προώθησης ορθών πρακτικών υδατοκαλλιέργειας για τη διαχείριση της υγείας. Περιελάμβανε τη συνετή και υπεύθυνη χρήση των αντιβιοτικών στην υδατοκαλλιέργεια και την μείωση της βακτηριακής αντοχής στα αντιβιοτικά σε παγκόσμια κλίμακα, καθώς και η εναλλακτικές στρατηγικές για τη βελτίωση της ανοσίας των υδρόβιων οργανισμών στις βακτηριακές ασθένειες ή για τον μετριασμό της γονιμότητας των παθογόνων (Bondad-Reantaso et al., 2023).

Ως αποτέλεσμα αυτής της αυξημένης χρήσης και κατάχρησης αντιβιοτικών, οι μεταλλάξεις στο βακτηριακό DNA και η οριζόντια απόκτηση γονιδίων έχουν οδηγήσει σε βακτήρια ανθεκτικά στα συγκεκριμένα αντιβιοτικά. Τα γονίδια ανθεκτικότητας διαδίδονται μέσω οριζόντιας γονιδιακής μεταφοράς μεταξύ βακτηριακών ειδών μέσω πλασμιδίων DNA ή άλλων κινητών γενετικών στοιχείων (Nguyen et al., 2014). αποκτώντας γονίδια από πολλαπλές πηγές (Sivaraman et al., 2020).

Τα υπολείμματα αντιβιοτικών μπορεί να παραμείνουν στα ιζήματα, (C. Q. Chen et al., 2017), στο νερό ή στους ιστούς του ξενιστή και θεωρούνται κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία, με αποτέλεσμα να απαιτείται περίοδος παρακράτησης μετά από την χρήση τους. Ιδιαίτερη ανησυχία προκαλεί η χρήση των αντιβιοτικών ως προληπτικό μέτρο (Patil et al., 2016).

2. ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΩΝ ΨΑΡΙΩΝ ΤΗΣ ΥΔΑΤΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ

Τα βακτήρια είναι ως επί το πλείστον ευκαιριακά παθογόνα, και εκ τούτου, τα περισσότερα είδη έχουν αναπτύξει προσαρμοστικούς μηχανισμούς που ρυθμίζονται από τη γονιδιακή έκφραση για να αντιμετωπίσουν το ευρύ φάσμα των περιβαλλοντικών συνθηκών που συναντούν. Η μετάβαση από μία μη παθογόνο σε μια παθογόνο κατάσταση σχετίζεται άμεσα ή έμμεσα με βιοτικούς και βιοτικούς παράγοντες, όπως η θερμοκρασία (Casarano et al., 2021).

2.1 Σημαντικότερα βακτηριακά παθογόνα

Τα βακτήρια του γένους *Vibrio* είναι υπεύθυνα για τη βιμπρίωση, μια διαδεδομένη συστηματική ασθένεια που εμφανίζεται στα περισσότερα εκτρεφόμενα ψάρια στην περιοχή της Μεσογείου και παγκοσμίως.

Το *Vibrio anguillarum* είναι το πιο μελετημένο από τα παθογόνα *Vibrio*, καθώς ευθύνεται για τις σημαντικότερες οικονομικές απώλειες στις βιομηχανίες σολομού και χελιού (Mahnken Conrad V W, 1975) καθώς και σε άλλα εκτρεφόμενα ψάρια.

Το *Vibrio harveyi* έχει αναφερθεί ως υπεύθυνο για την ασθένεια της σήψης της ουράς, προκαλώντας μαζική θνησιμότητα σε προνύμφες και νεαρά άτομα σε εκτρεφόμενες τσιπούρες στη Μάλτα. Έχει βρεθεί σε εκτρεφόμενα λαβράκια και τσιπούρες σε διάφορα εκτροφεία κατά μήκος της ισπανικής μεσογειακής ακτής (Pujalte et al., 2003). Συγκεκριμένα, διαφορετικά στελέχη του βακτηρίου έχουν απομονωθεί από τα εσωτερικά όργανα ή τα έλκη άρρωστων και υγιών ατόμων τσιπούρας και λαβρακιού, με το τελευταίο να παρουσιάζει συνολικά μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης. Όλα τα απομονωμένα στελέχη που εξετάστηκαν ως προς την ιογένεια έχουν αποδειχθεί παθογόνα στο ευρωπαϊκό λαβράκι. Ο επιπολασμός και στα δύο είδη ψαριών σχετίζεται με την εποχή, εμφανιζόμενος μόνο σε τους θερμούς μήνες μεταξύ Ιουνίου και Νοεμβρίου. Το λαβράκι και η τσιπούρα έχουν επίσης επιβεβαιωθεί σε περιπτώσεις όπου το *V. harveyi* απομονώθηκε από το ασκητικό υγρό νεαρών ατόμων που παρουσίαζαν κοιλιακό οίδημα (Firmino et al., 2019). Παρόλο που οι δοκιμές δεν έδειξαν οριζόντια μεταφορά του παθογόνου μεταξύ φορέων και υγιών ψαριών, η ασυμπτωματική τσιπούρα προτάθηκε ως δεξαμενή, αποτελώντας απειλή σε περιοχές όπου εκτρέφονται ταυτόχρονα και τα δύο είδη ψαριών.

Το *Vibrio alginolyticus* σχετίζεται συχνά με επιζωοτίες σε τσιπούρες (Balebona et al., 1998, Kahla-Nakbi et al., 2006). Ήταν επίσης το πιο συχνά απομονωμένο *Vibrio*

spp. από την τσιπούρα σε μια τετραετή μελέτη που διεξήχθη στη νοτιοδυτική Ισπανία (Zorrilla et al., 2003). Στην Ελλάδα, η βιμπρίωση σε τσιπούρες παρατηρείται συνήθως κατά τη διάρκεια του χειμώνα.

Το *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida*, παλαιότερα γνωστό ως *Pasteurella piscicida* (Gauthier, 1995), είναι ένα κοινό βακτήριο που ευθύνεται για την ψευδοφυματίωση (*photobacteriosis* ή *pasteurellosis*), μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολυάριθμων λευκών οζιδίων στην επιφάνεια των εσωτερικών οργάνων (ιδίως των νεφρών και του σπλήνα) και κοκκιοματώδεις σχηματισμούς. Η ασθένεια αυτή σχετίζεται επίσης με αιφνίδια υψηλή θνησιμότητα, δεδομένου ότι μπορεί να είναι συχνά ασυμπτωματική. Είναι γνωστό ότι οι ασθένειες εκδηλώνονται το καλοκαίρι και ως εκ τούτου έχει συνδεθεί με την αύξηση της θερμοκρασίας.

Το *P. damsela* subsp. *damsela* είναι ένα γνωστό παθογόνο της τσιπούρας και του λαβρακιού (Vera P., 1991). Η πρώτη απομόνωσή του αναφέρθηκε από τσιπούρα που διατηρούνταν σε στρεσογόνες συνθήκες, υπό αλατότητα 42 ppt, 26 °C και αυξημένη δόση τροφής. Τα κλινικά συμπτώματα περιλάμβαναν λήθαργο, αιμορραγίες στη βάση των πτερυγίων και της ουράς και διογκωμένη κοιλιά (Vera P., 1991).

Το *Tenacibaculum maritimum*, παλαιότερα γνωστό ως *Flexibacter maritimus*, είναι ένα ευκαιριακό βακτήριο που ευθύνεται για τη *tenacibaculosis* που προκαλεί επιδερμικές αλλοιώσεις στο στόμα, τα πτερύγια και την ουρά που μπορεί να γίνουν ελκώδεις, καθώς και στα βράγχια και νέκρωση των ματιών (Toranzo et al., 2005). Ο αιτιολογικός παράγοντας είναι ένα αρνητικό κατά Gram νηματοειδές ραβδόμορφο βακτήριο με ολισθαίνουσα κινητικότητα. Όπως συμβαίνει με πολλά ευκαιριακά παθογόνα, το *T. maritimum* έχει αναφερθεί σε όλο τον κόσμο σε διάφορα είδη ψαριών, ενώ παρατηρείται κυρίως όταν τα ιχθυαποθέματα αντιμετωπίζουν στρεσογόνες συνθήκες (Toranzo et al., 2005).

Η μυκοβακτηρίωση ή φυματίωση των ιχθύων, είναι μια παγκοσμίως καταγεγραμμένη ασθένεια στα ψάρια που προκαλείται από διάφορα είδη του γένους *Mycobacterium*. Χαρακτηρίζεται από χρόνιες λοιμώξεις του δέρματος και των εσωτερικών οργάνων (κυρίως του σπλήνα, του ήπατος και των νεφρών), με αποτέλεσμα οζώδεις αλλοιώσεις και εστιακά κοκκιώματα (Jacobs et al., 2009). Υδρόβια μυκοβακτηρίδια είναι επίσης γνωστό ότι προκαλούν ζωνοσογόνες νόσους,

μεταδίδονται κυρίως από τα ψάρια στον άνθρωπο. Το πρώτο κρούσμα συστηματικής μυκοβακτηρίωσης στο ευρωπαϊκό λαβράκι αναφέρθηκε στο Eilat (Ισραήλ) σε ψάρια εκτροφής 7 ετών. Η απομόνωση του παθογόνου (27 °C οδήγησε στην ταυτοποίηση του *M. pseudoshottsii* ως υπεύθυνου για την ασθένεια.

Τα *Aeromonas* spp. είναι ευρέως διαδεδομένα βακτηριακά παθογόνα στην υδατοκαλλιέργεια ιχθύων, μελετώνται εκτενώς λόγω της σοβαρότητας των κλινικών τους συμπτωμάτων που οδηγούν σε υψηλή θνησιμότητα στα μολυσμένα ψάρια, καθώς και το ευρύ φάσμα ξενιστών τους (με ψυχρού και θερμού, θαλάσσιου και γλυκού νερού ιχθύες). Τα βακτήρια αυτά διαθέτουν μια ποικιλία παραγόντων ιογένεσης που είναι υπεύθυνοι με κυριότερη την θερμοκρασία. Στην υδατοκαλλιέργεια, τα κρούσματα συνδέονται συνήθως με πολλαπλούς στρεσογόνους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των ξαφνικών αλλαγών της θερμοκρασίας. Η *Aeromonas veronii* έχει αναφερθεί ως ένα σημαντικό αναδυόμενο παθογόνο του ευρωπαϊκού λαβρακιού στην Ελλάδα (Batra et al., 2016, Smyrli et al., 2019). Αυτό το παθογόνο προκαλεί σοβαρή θνησιμότητα στα ενήλικα ψάρια όταν η θερμοκρασία του νερού είναι πάνω από 21 °C (Smyrli et al., 2019). Στο Αιγαίο Πέλαγος, το *A. veronii* *bn. sobria* ευθύνεται για τη νοσηρότητα σε θερμοκρασίες άνω των 18 °C, με αποτέλεσμα οι εστίες εμφανίζονται κυρίως κατά τη θερινή περίοδο.

Η επιθηλιοκύστη είναι μια ασθένεια που προκαλείται από μια ποικιλία ενδοκυτταρικών μη καλλιεργήσιμων βακτηρίων (Blandford et al., 2018, Novak, 2006). Συνδέεται με διάφορα ποσοστά θνησιμότητας σε διάφορα εκτρεφόμενα είδη παγκοσμίως, προσβάλλοντας κυρίως προνύμφες και ιχθύδια. Τα ενδοκυτταρικά βακτήρια που αναπαράγονται μέσα στο κύτταρο του ξενιστή σχηματίζουν εγκλείσματα που μοιάζουν με κύστες, κυρίως στα βράγχια, προκαλώντας υπερπλασία, αναπνευστική δυσχέρεια και, περιστασιακά, θάνατο. Το λαβράκι έχει συχνά αναφερθεί ως ιδιαίτερα ευαίσθητο είδος (Blandford et al., 2018) παρουσιάζοντας μόλυνση και υψηλά επίπεδα θνησιμότητας, ιδίως σε νεαρά άτομα κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού στη βόρεια Μεσόγειο. Εκτός από το λαβράκι, η επιθηλιοκύστη έχει βρεθεί συχνά σε νεαρά άτομα τσιπούρας. Στην Ελλάδα, συνδέεται με δύο νέα είδη β-πρωτεοβακτηρίων: *Ca. ichthyocystis hellenicum* και *Ca. ichthyocystis sparus* (Yiagnisis & Athanassopoulou, 2011). Η επιθηλιοκύστη παρατηρείται συχνά μετά τη μεταφορά των ιχθυδίων από χερσαίες εγκαταστάσεις σε θαλάσσιους κλωβούς, υποδηλώνει ότι άλλοι παράγοντες, όπως το μέγεθος του ψαριών και το σχετικό στάδιο ανάπτυξης του

ανοσοποιητικού συστήματος είναι πιθανό να διευκολύνουν την εμφάνιση αυτής της παθολογίας.

Τα *Nocardia spp.* είναι υπεύθυνα για τη συστηματική χρόνια κοκκιοματώδη νόσο στα ψάρια, που έχουν αναφερθεί σε ιχθύδια (εισαγόμενα από την Ιταλία και τη Γαλλία) που εκτρέφονται σε κεντρικές και Δυτική Ελλάδα (Tsertou et al., 2018).

Η *Pseudomonas anguilliseptica* είναι ένα αρνητικό κατά Gram κινητικό βακτήριο με πολική σημαία, υπεύθυνο για πετέχιες στο δέρμα, το στόμα, το λειτουργικό σύστημα και το κοιλιακό τμήμα του σώματος σε πολυάριθμους ξενιστές ψάρια. Έχει συσχετιστεί με το χειμερινό σύνδρομο στην τσιπούρα στην Ισπανία και τη Γαλλία (Ferna Ández-Garayza Ábal et al., 1992). Η κινητικότητα του παθογόνου φαίνεται να εξαρτάται από τη θερμοκρασία- ο αριθμός των κινητικών κυττάρων αυξάνεται με τη μείωση της θερμοκρασίας από 25 σε 15 °C *in vitro* (απομόνωση από *Anguilla japonica*).

2.2 Παρασιτικά παθογόνα

Τα παράσιτα είναι μια ευρεία ομάδα οργανισμών με ταξινομική απόκλιση που μπορούν να διαχωριστούν σε γενικούς και ειδικούς, ανάλογα με το πόσο επιλεκτικοί είναι στην επιλογή του(των) ξενιστή(-ών) του. Η μελέτη των παρασιτικών ασθενειών σε θαλάσσια περιβάλλοντα μπορεί να αποτελέσει πρόκληση, δεδομένου ότι πολλά παράσιτα έχουν αναπτύξει πολύπλοκες στρατηγικές για να κατοικούν και να εκμεταλλεύονται τους ξενιστές τους. Τα παράσιτα μπορούν να έχουν άμεσους ή έμμεσους κύκλους ζωής, οι τελευταίοι περιλαμβάνουν πολλαπλούς ξενιστές και κατά συνέπεια υποβάλλονται σε μια ανάπτυξη που περιλαμβάνει διαφορετικά στάδια ζωής, ορισμένα από τα οποία μπορεί να είναι ελεύθερα ζώντα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, όλα αυτά τα στάδια δεν είναι προσβάσιμα στους επιστήμονες και πολύ λίγα μοντέλα είναι επί του παρόντος διαθέσιμα για τη μελέτη της αλληλεπίδρασης μεταξύ θαλάσσιων ξενιστών και παρασίτων (Cascarano et al., 2021).

Σημαντικότερα παρασιτικά παθογόνα.

Οι μολύνσεις σε εκτρεφόμενα μαγιάτικα από το μονογενές παράσιτο *Sciaenocotyle pancerii* (*Microcotylidae, Monogenea*) έχουν συνδεθεί με σοβαρή θνησιμότητα (Merella et al., 2009). Βιολογικά και φυσικοχημικά χαρακτηριστικά

μπορεί να προκαλούν τον πολλαπλασιασμό των μονογενών σε αυτή τη γεωγραφική περιοχή.

Το *Sparicotyle chrysophrii* (*Microcotylidae*, *Monogenea*) (πρώην *Microcotyle chrysophrii*) είναι ένα μονογενές παράσιτο που μολύνει τα βράγχια της τσιπούρας, όπου τρέφεται με βλέννα και επιθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας ιστική βλάβη, που οδηγεί σε αναιμία, υποξία και λήθαργο. Το παράσιτο αυτό ευθύνεται για μεγάλες οικονομικές απώλειες στην τσιπούρα (Villar-Torres et al., 2018). Φαίνεται ότι ο πολλαπλασιασμός των παρασίτων επηρεάζεται κυρίως από το μέγεθος και τη διαθεσιμότητα του ξενιστή, με κρούσματα να συμβαίνουν καθ' όλη τη διάρκεια του έτους ανεξάρτητα από τη θερμοκρασία.

Το *Enteromyxum leei* (*Enteromyxidae*, *Myxozoa*) είναι το σημαντικότερο μυξοσπορίδιο παράσιτο που προκαλεί νοσηρότητα και θνησιμότητα στην τσιπούρα και το φαγκρί, καθώς είναι τα πιο ευαίσθητα είδη. Το παράσιτο προκαλεί εντερίτιδα που χαρακτηρίζεται κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά, από αποκόλληση του βλεννογόνου επιθηλίου. Τα μολυσμένα ψάρια αναπτύσσουν καταρροϊκή εντερίτιδα, παρουσιάζοντας ανορεξία και απώλεια βάρους, εξάντληση και καχεξία, σε συνδυασμό με χαμηλό ποσοστό μετατροπής της τροφής και τελική θνησιμότητα (Picard-Sánchez et al., 2020). Ο σημαντικότερος κίνδυνος για τη μετάδοση και την εμφάνιση της εντερίτιδας είναι η θερμοκρασία του νερού, με τη βέλτιστη ανάπτυξη του *E. leei* να επιτυγχάνεται στους 20-25 °C. Ωστόσο, το παράσιτο μπορεί να παραμείνει σε λανθάνουσα κατάσταση σε χαμηλή θερμοκρασία, και να επαναμολύνει σε απότομη αύξηση. Ως εκ τούτου, τα ψάρια που είναι αρνητικά κατά τη διάρκεια του χειμώνα μπορούν να δυνητικά να αποτελέσουν δεξαμενή *E. leei* την άνοιξη, γεγονός σημαντικό από επιζωοτιολογική άποψη (Golomazou et al, 2006b).

Το αρθρόποδο *Ceratothoa oestroides* (*Cymothoidae*, *Malacostraca*) είναι ένα γενικευμένο παράσιτο στη Μεσόγειο Θάλασσα, κοινό στο ευρωπαϊκό λαβράκι και σε μικρότερο βαθμό στην τσιπούρα (Picard-Sánchez et al., 2020). Αυτό το παθογόνο έχει ένα πρωτόγονο ερμαφρόδιτο κύκλο ζωής. Ξεκινά με μολυσματικά στάδια που ονομάζονται *pulli* ή *manca* και αναπτύσσονται από αυγά, μολύνουν τον ξενιστή, εγκαθίστανται στη νηκτική κύστη, στη συνέχεια χάνουν την ικανότητα κολύμβησης. Τα μολυσμένα ψάρια υποβάλλονται σε μια μείωση της ανάπτυξης και του βάρους, παρουσιάζοντας εξασθένηση και καχεξία, αλλά όχι παύση της κατανάλωσης τροφής, επομένως το πιο ευαίσθητο στάδιο ζωής είναι τα νεαρά ψάρια. Μετακίνηση των

κλωβών στη θάλασσα, όπου τα υψηλότερα ρεύματα και οι χαμηλότερες θερμοκρασίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των παρασίτων, είναι χρήσιμη, αν και δεν αποτελεί πραγματικά εφικτό έλεγχο της μόλυνσης.

Το *Cryptocaryon irritans* (*Holophryidae, Prostomatea*) είναι ένα από τα πιο κοινά παθογόνα βλεφαριδοφόρα, που προκαλεί μια ασθένεια που ονομάζεται "ασθένεια των θαλάσσιων λευκών κηλίδων" και εκδηλώνεται ως πετεχειώδεις αιμορραγίες του δέρματος και δερματικά έλκη σε θαλάσσια ψάρια. Το παράσιτο είναι γενικευμένο με ευρεία γεωγραφική κατανομή, προκαλώντας μαζική θνησιμότητα, ιδίως σε ψάρια που εκτρέφονται σε περιορισμένους χώρους, όπως οι εσωτερικές δεξαμενές και τα ενυδρεία. Ο κύκλος ζωής του παρασίτου έχει ανασκοπηθεί εκτενώς- περιλαμβάνει ένα τροφικό στάδιο (σίτιση από τον ξενιστή), ένα στάδιο διαίρεσης (εγκαταλείπει τον ξενιστή, εγκυστώνεται και διαιρείται σε τομίτες), και ένα τελικό όπου οι τομίτες διαφοροποιούνται αργότερα σε μολυσματικούς (γίνονται ξανά παράσιτα του ξενιστή).

Η αμυλοδινίωση (ή ασθένεια του βελούδου) είναι η πιο κοινή ασθένεια των δινομαστιγωτών για ένα ποικιλία ψαριών που εκτρέφονται σε θερμά νερά και ενυδρεία. Αναφέρονται κρούσματα μόνο στο πλαίσιο της υδατοκαλλιέργειας που διευκολύνεται από το στρες και τις υψηλές πυκνότητες, δεδομένου ότι στο φυσικό περιβάλλον τα παθογόνα έχουν χαμηλό επιπολασμό. Εξαπλώνεται ταχέως, προσκολλώντας στον ξενιστή με μια ριζοειδή δομή και καταστρέφει το επιθήλιο στο σημείο προσκόλλησης (κυρίως βράγχια). Φλεγμονή, υπερπλασία των βράγχιων που οδηγεί σε ανοξία, αιμορραγίες και νέκρωση είναι κοινά παθολογικά συμπτώματα, τα οποία συχνά μπορούν να οδηγήσουν σε μαζική θνησιμότητα, εάν δεν διαγνωστούν και δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα. Επιζωοτίες του *Amyloodinium ocellatum* (*Oodiniaceae, Dinophyceae*) σε τσιπούρες και λαβράκια έχουν καταγραφεί (Moreira et al., 2017). Πρόκειται για ένα υποχρεωτικό παράσιτο που έχει τρία κύρια στάδια ζωής- μια άκαμπτη μορφή που τρέφεται από τον ξενιστή (τροφόντα), στη συνέχεια αποκολλάται και μετατρέπεται σε αναπαραγωγική κύστη (*tomont*) που διαιρείται, απελευθερώνοντας τον κινητικό μολυσματικά στάδια (δινωσπόριο).

Τα τριχοδινίδια (*Trichodinidae, Oligohymenophorea*) είναι ευρέως διαδεδομένα και μολύνουν πολλά είδη ψαριών. Συνήθως είναι παρόντα στο δέρμα και στις επιφάνειες των βράγχιων όπου τρέφονται με βλέννα. Σε στρεσογόνες συνθήκες που

οδηγούν σε αποδυνάμωση των ψαριών, μπορούν να αυξηθούν σε αριθμό, καταστρέφοντας το επιθήλιο με προσκόλληση, ερπυσμό και αναρρόφηση. Αναφέρονται ως παθογόνοι για το ευρωπαϊκό λαβράκι και την τσιπούρα .

Μέλη του φύλου *Apicomplexa*, όπως η *Eimeria*, η *Goussia* και το *Cryptosporidium*, είναι ενδοπαρασιτικά πρωτόζωα που ευθύνονται για την κοκκιδίωση των ψαριών (A. Colomi, 2005). Αυτά τα παράσιτα έχουν έναν πολύπλοκο κύκλο ζωής που περιλαμβάνει μια σεξουαλική και μια αγενή φάση και τα μολυσματικά στάδια (σποροζωίτες) που ωριμάζουν σε κοκκιδιακές ωοκύστες μέσα στο κύτταρο του ξενιστή σε διαφορετικούς στόχους- όργανα. Η *Eimeria sparix* (*Eimeriidae*, *Conoidasida*) αναφέρθηκε ως το πιο διαδεδομένο ενδοπαρασίτο που προκαλεί θνησιμότητα από τρικυμία σε τσιπούρες στην Ισπανία, κυρίως την άνοιξη και το φθινόπωρο.

Το *E. dicentrarchi* είναι ένα ελάχιστα γνωστό αλλά κοινό παράσιτο του το εντερικό επιθήλιου του ευρωπαϊκού λαβρακιού (Gjurčević et al., 2017).

Η ιχθυοφονίαση είναι μια κοινή ασθένεια των ψαριών με ευρεία γεωγραφική κατανομή και χαμηλή ειδικότητα ξενιστή, η οποία έχει περιγραφεί στην Ελλάδα σε εκτρεφόμενη τσιπούρα (Athanasopoulou., 2000). Προκαλείται από το *Ichthyophonus hoferi* (*Ichthyophonidae*, *Ichthyosporae*) που ανήκει στο *Mesomycetozoa phylum*, μια ομάδα μικροοργανισμών που βρίσκεται φυλογενετικά κοντά στις γενεαλογικές σειρές στον κόμβο απόκλισης ζώων-μυκήτων. Μεταδίδεται μέσω μολυσμένων τροφίμων, κυρίως μέσω σκουπιδιών ή ψαριών-δολωμάτων, αλλά περιστασιακά και μέσω της κατανάλωσης μικρών μολυσμένων ψαριών που εισέρχονται στα θαλάσσια κλουβιά, και του νερού. Ο πολλαπλασιασμός του διευκολύνεται από το στρες του ξενιστή και ο *Ichthyophonus* από το έντερο εισέρχεται στο αίμα και φτάνει σε άλλα όργανα. Ο κύκλος ζωής του περιλαμβάνει τουλάχιστον τέσσερα διαφορετικά στάδια. Τα σπόρια είναι συνήθως παρόντα στο κέντρο του κοκκιωματώδους ιστού των μολυσμένων οργάνων. Αυτό το στάδιο ηρεμίας μπορεί να βλαστήσει σε στάδιο υφών, που εμφανίζουν πολλαπλές άκρες. Από κάθε άκρο, μια στρογγυλή, λεπτότοιχη σφαιρική δομή αποκολλάται και στη συνέχεια υποδιαιρείται για να σχηματίσει ένα αμιγές κινητικό στάδιο (ενδοσπόρια ή μολυσματικό στάδιο). Είναι ενδιαφέρον ότι οι (Alvarez Pellitero, 1993) παρατήρησαν ότι, στο στομάχι, η αλλαγή του pH από 7 σε 3,5 προκαλεί τη βλάστηση των σπορίων σε υφές, γεγονός που υποδηλώνει ότι το pH έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των "υφών" αυτού του παρασίτου.

Τα *Ceratomyxa spp.* (*Ceratomyxidae*, *Myxozoa*) είναι κολεόζωα μυξοσπόρια που μολύνουν τη χοληδόχο κύστη του εκτρεφόμενου ευρωπαϊκού λαβρακιού. Εμφανίζουν εποχιακό πρότυπο μόλυνσης, με μεγαλύτερη επικράτηση τον χειμώνα .

Τα *Kudoa spp.* (*Kudoidae*, *Myxozoa*) προκαλούν σχετικά καλοήθεις λοιμώξεις στους μύες της τσιπούρας, οι οποίες επηρεάζουν αρνητικά την αγοραστική αξία των ψαριών μετά τη συγκομιδή, μάλλον παρά προκαλούν εκτεταμένη παθολογία ή θνησιμότητα του ξενιστή (Sitja-Bobadilla & Alvarezpelliteroi, 1992). Τα *Kudoa dicentrarchi* (πρώην *Sphaerospora dicentrarchi*) και *Sphaerospora testicularis* είναι μυξοσπόρια που προσβάλλουν το λαβράκι. Το πρώτο είναι ιστοζωικό παράσιτο που μολύνει το συνδετικό ιστό του εντέρου, της χοληδόχου κύστης και των νεφρών και, ως εκ τούτου, έχει μεταφερθεί σε γένος *Kudoa*, ενώ το δεύτερο είναι κολεόζωο στα σπερματικά σωληνάρια των όρχεων (Sitja-Bobadilla & Alvarezpelliteroi, 1992).

Το μυξοσπορίδιο παράσιτο *Sphaerospora sparisi* (*Sphaerosporidae*, *Myxozoa*) (πρώην *Polysporoplasma sparisi*) είναι υπεύθυνο για τη σπειραματική νόσο της τσιπούρας. Το παράσιτο παρουσιάζει ευρεία κατανομή σε εκτροφεία σε όλη την επικράτεια της Μεσογείου και των ισπανικών ακτών του Νότιου Ατλαντικού (Sitja-Bobadilla & Alvarez-Pellitero, 1995).

Τα *Diplectanum spp.* (*Diplectanidae*, *Monogenea*) είναι γνωστό ότι προκαλούν παθολογία στα βράγχια με την προσκόλλησή τους από περιθωριακά άγκιστρα ή hamuli. Έχουν περιγραφεί δύο είδη με μεγάλη εξειδίκευση στον ξενιστή: *D. aequans* στο ευρωπαϊκό λαβράκι (Andree et al., 2015) και το *D. scianae*.

Το *Furnestinia echeneis*, σήμερα αποδεκτό ως *Lamellodiscus echeneis* (*Diplectanidae*, *Monogenea*), είναι εξαιρετικά ειδικός ξενιστής για την τσιπούρα. Μια συγκριτική μελέτη μεταξύ εκτρεφόμενων και άγριων ξενιστών σε τρεις τοποθεσίες έδειξε ότι ο υψηλότερος επιπολασμός και η αφθονία του εμφανίστηκαν το φθινόπωρο για τα εκτρεφόμενα ψάρια (μέσος όρος 18-25 °C), ενώ ήταν σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια του έτους στα άγρια ψάρια (θερμοκρασίες λιμνοθάλασσας 15-30 °C) (Vagianou et al., 2006).

Το *Anisakis spp.* (*Anisakidae*, *Nematoda*) είναι ένας ευρέως διαδεδομένος σκώληκας, που έχει μελετηθεί εκτενώς και είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της ανθρώπινης ανισακίασης η οποία προκαλεί ανησυχία για τη δημόσια υγεία, ιδίως στη

Μεσόγειο. Δεν βρέθηκαν προνύμφες σε εκτρεφόμενα ψάρια (de Noordhout et al., 2017).

Το *Lerneanthropus kroyeri* (*Lernanthropidae*, *Hexanauplia*) είναι ένα παρασιτικό κωπήποδο που μολύνει τα βράγχια του ευρωπαϊκού λαβρακιού, προκαλώντας μηχανική βλάβη στο επιθήλιο και δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις (manera, 2003). Υψηλότερος επιπολασμός του παρασίτου παρατηρήθηκε την άνοιξη και το καλοκαίρι στην Κορσική, γεγονός που υποδηλώνει προτίμηση στις υψηλότερες θερμοκρασίες νερού (manera, 2003).

Οι θαλάσσιες ψείρες του γένους *Caligus* (*Caligidae*, *Hexanauplia*) έχουν παρουσιάσει εποχιακές επιζωοτίες στο ευρωπαϊκό λαβράκι στη Μεσόγειο (Paperna, 1980).

Ιογενή και μυκητιακά παθογόνα.

Πολύ λίγα είδη ιών και μυκήτων είναι παθογόνα για τα είδη ψαριών που εκτρέφονται στην Μεσόγειο Θάλασσα, σε σύγκριση με τον αριθμό των βακτηριακών και παρασιτικών παθογόνων που υπάρχουν. (Casarano et al., 2021)

2.3 Σημαντικότερα ιογενή παθογόνα

Οι ιοί RNA της ομάδας *Nodaviridae* είναι υπεύθυνοι για την ιογενή εγκεφαλοπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια (VER) ή την ιογενή νευρική νέκρωση (VNN), μια νευροπαθολογία ασθένεια των ψαριών. Αυτοί οι ιοί προκαλούν αλλοιώσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα και μπορούν να μολύνουν και να προκαλέσουν σημαντικές απώλειες σε μεγάλο αριθμό άγριων και εκτρεφόμενων ειδών ψαριών (Gomez et al., 2004).

Κατά τη διάρκεια της λοίμωξης, ο ιός μπορεί να βρεθεί μέσα σε κυτταροπλασματικά κενοτόπια στον αμφιβληστροειδή, κύτταρα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (Munday & Nakai, 1997), με αποτέλεσμα υψηλή θνησιμότητα τόσο σε νεαρά όσο και σε ενήλικων. Ορισμένοι από τους ξενιστές παρουσιάζουν τα κλινικά συμπτώματα σε αντίθεση με άλλους, όπως η τσιπούρα οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί φορείς και «δεξαμενές» του ιού. Ένα από τα πρώτα κρούσματα VER

στο ευρωπαϊκό λαβράκι, το είδος που προσβλήθηκε περισσότερο στη Μεσόγειο, σημειώθηκε το καλοκαίρι του 1995, σε δύο διαφορετικές περιοχές της Ελλάδας.

Η λεμφοκύστη είναι μια χρόνια ογκογόνος καλοήθης νόσος που προκαλείται από το λεμφοκύστη disease virus (LCDV), ένας ιός DNA που μολύνει τους ινοβλάστες στον διάμεσο συνδετικό ιστό. Είναι κοινή νόσος, με παγκόσμια εξάπλωση σε ψάρια του θαλάσσιου και του γλυκού νερού. Κατά την εξέλιξη της νόσου, τα μολυσμένα κύτταρα, κυρίως στην εξωτερική επιφάνεια του δέρματος και των πτερυγίων, γίνονται υπερτροφικά, σταματούν να αναπαράγονται και τελικά εκρήγνυνται, απελευθερώνοντας τον αναπαραγόμενο ιό. Η νόσος δεν είναι συνήθως θανατηφόρα, οι λοιμώξεις υποχωρούν φυσιολογικά σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες (Paperna, 1982).

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΙΧΘΥΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

Η εξάπλωση των ασθενειών στην υδατοκαλλιέργεια μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή διαχείριση και κακές περιβαλλοντικές συνθήκες, συμπεριλαμβανομένων και των επιπέδων διατροφής, επιβαρύνοντας την υγεία του ψαριών. Η χρήση των αντιβιοτικών γίνεται για την θεραπεία από αυτές τις ασθένειες (Quesada et al., 2013). Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά στην υδατοκαλλιέργεια παγκοσμίως είναι τα εξής: η οξυτετρακυκλίνη (τετρακυκλίνες), το οξολινικό οξύ, η φλουμεκίνη, σαραφλοξασίνη, ενροφλοξασίνη (κινολόνες), αμοξικιλίνη (β-λακτάμες), ερυθρομυκίνη (μακρολίδες), σουλφαδιμεθοξίνη (σουλφοναμίδες), ορμετοπρίμη (διαμινοπυριμιδίνες) και φλορφενικόλη (αμφενικόλες). Κάθε χώρα, όπως προαναφέρθηκε έχει τη δική της νομοθεσία σχετικά με την έγκριση των αντιβιοτικών, τη χρήση πρακτικές και όρια υπολειμμάτων σε προϊόντα υδατοκαλλιέργειας.

3.1 Τετρακυκλίνες:

Οι τετρακυκλίνες είναι από τα πιο κοινά βακτηριοστατικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην υδατοκαλλιέργεια. Οι φυσικά παραγόμενες τετρακυκλίνες είναι διαθέσιμες από τη δεκαετία του 1950 και από τότε έως σήμερα, έχουν κατασκευαστεί ημισυνθετικά παράγωγα. Οι τετρακυκλίνες αναστέλλουν τη σύνθεση βακτηριακής πρωτεΐνης με τη δέσμευση στη ριβοσωμική 30S υπομονάδα του κυττάρου. Η οξυτετρακυκλίνη (OTC) έχει χρησιμοποιηθεί στην υδατοκαλλιέργεια λόγω των ευρέος φάσματος δραστηριότητας, της ευρείας διαθεσιμότητας και του χαμηλού κόστους. Είναι εγκεκριμένη για χρήση σε ψάρια για τροφή στις κυριότερες χώρες εισαγωγής, συμπεριλαμβανομένης της Ευρωπαϊκής Ένωσης, των ΗΠΑ και του Καναδά. Η υπερβολική χρήση της ωστόσο στις μονάδες εκτροφής έχει οδηγήσει σε ανθεκτικότητα πολλών βακτηριακών παθογόνων στις τετρακυκλίνες γενικότερα. Η OTC χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία βακτηριακών ασθενειών των ψαριών, όπως η μυξοβακτηρίαση (*Tenacibaculum maritimum*) και η αερομονάδωση (*Aeromonas salmonicida*) (Valdes et al., 2021).

3.2 β-λακτάμες:

Οι β-λακτάμες είναι αντιβιοτικά με ευρύ φάσμα θεραπευτικών δραστηριοτήτων και ελάχιστες παρενέργειες. Δρουν, παρεμβαίνοντας στη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης, η οποία είναι ένα σημαντικό συστατικό των βακτηριακών

κυτταρικών τοιχωμάτων και τα καταστρέφει, προκαλώντας λύση του κυττάρου. Τα κοινά αντιβιοτικά β-λακτάμης που χρησιμοποιούνται στην υδατοκαλλιέργεια περιλαμβάνουν την αμοξικιλίνη, τις κεφαλοσπορίνες. (Lulijwa et al., 2020)

3.3 Αμινογλυκοσίδες:

Οι αμινογλυκοσίδες είναι βακτηριοκτόνα, ευρέως φάσματος που δεσμεύονται στην υπομονάδα 30S των ριβοσωμάτων, αναστέλλοντας την. Υπάρχουν φυσικά ή ημισυνθετικά παράγωγα (Krause et al., 2016) όπως οι νεομυκίνη, γενταμυκίνη S, καναμυκίνη και απραμυκίνη. Έχουν αναφερθεί ως οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες αμινογλυκοσίδες μεταξύ των 15 σημαντικότερων χωρών παραγωγής υδατοκαλλιέργειας από το 2008 έως το 2018 . Οι αμινογλυκοσίδες είναι εξαιρετικά διαλυτές- ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την παρουσία τους στο περιβάλλον, γεγονός που καθιστά δύσκολο τον προσδιορισμό του ρόλου τους στην ανάπτυξη των AMP.

3.4 Αμφενικόλες:

Οι αμφενικόλες είναι μια κατηγορία αντιβιοτικών ευρέως φάσματος που αναστέλλουν τη μικροβιακή πρωτεϊνσύνθεση μέσω της σύνδεσης με το ενζύμου πεπτιδυλοτρανσφεράση στην υπομονάδα 50S του βακτηριακού ριβοσώματος 70S, με αποτέλεσμα βακτηριοστατικά αποτελέσματα. Οι θειαμφενικόλη και φλορφενικόλη είναι αμφενικόλες που δεν επηρεάζουν τον άνθρωπο, χρησιμοποιούνται ευρέως στην κτηνιατρική σε όλο τον κόσμο. Η φλορφενικόλη έχει εγκριθεί για χρήση σε όλες τις μεγάλες χώρες παραγωγής υδατοκαλλιέργειας και η χρήση της στην υδατοκαλλιέργεια έχει αναφερθεί σε πολλές χώρες, όπως η Τουρκία, η Κίνα, το Βιετνάμ, η Χιλή, η Κορέα και Πορτογαλία.

3.5 Κινολόνες και φθοριοκινολόνες:

Οι κινολόνες είναι αντιβιοτικά ευρέως φάσματος που έχουν μία δικυκλική δομή πυρήνα που σχετίζεται με 4-κινολόνη (Fàbrega et al., 2009). Οι φθοριοκινολόνες είναι οι πιο κοινές κινολόνες που χρησιμοποιούνται στην κτηνιατρική. Αναστέλλουν τη δραστηριότητα των ενζύμων που απαιτούνται για την αντιγραφή του DNA στα βακτήρια. Αποτελούν την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη κατηγορία αντιβιοτικών στην υδατοκαλλιέργεια παγκοσμίως, με ουσίες όπως το οξολινικό οξύ, ενροφλοξασίνη, σιπροφλοξασίνη, νορφλοξασίνη, ναλιδιξικό οξύ, ofloxacin, levofloxacin, enoxacin, sarafloxacin και flumequine να έχουν την υψηλότερη χρήση στις κύριες χώρες παραγωγής υδατοκαλλιέργειας μεταξύ 2008 και 2018. Ειδικότερα, το οξολινικό οξύ

χρησιμοποιείται ευρέως στην υδατοκαλλιέργεια, χορηγούμενο στις ιχθυοτροφές. Έχει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα στα ψάρια (15% στα *Sparidae*, 25% στα σολομοειδή), αλλά απορροφάται και αποβάλλεται γρήγορα. Το οξολινικό οξύ είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα ανθεκτικότητας, αφού με την ευρεία χρήση του στην Ασία για τη θεραπεία της βιμπρίωσης σε εκτρεφόμενες γαρίδες, η βακτηριακή αντοχή έχει περιορίσει τη χρησιμότητά του. Η φλουμεκίνη είναι μια συνθετική φθοριοκινολόνη αποτελεσματική κατά των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων στην υδατοκαλλιέργεια (H. T. Lai & Lin, 2009). Είναι οικονομικά αποδοτική και χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία διαφόρων ψαριών που εκτρέφονται σε γλυκό και θαλασσινό νερό, σε χαμηλές και υψηλές θερμοκρασίες. Οι κινολόνες εξακολουθούν να είναι απαραίτητα αντιμικροβιακά για την για τη θεραπεία ανθρώπινων λοιμώξεων και ως εκ τούτου δεν πρέπει να είναι πρώτης γραμμής φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην κτηνιατρική.

3.6 Οι σουλφοναμίδες

Είναι μια κατηγορία συνθετικών βακτηριοστατικών αντιβιοτικών που παρεμβαίνουν στο φολικό οξύ, στις πουρίνες και τη σύνθεση του DNA σε βακτήρια. Οι σουλφοναμίδες που χρησιμοποιούνται συνήθως στις μεγάλες χώρες παραγωγής υδατοκαλλιέργειας και περιλαμβάνουν τη σουλφαδιαζίνη, τη σουλφαμεθοξαζόλη και η σουλφαδιμεθοξίνη (Lulijwa et al., 2020). Οι ενισχυμένες σουλφοναμίδες είναι συνδυασμοί ενός σουλφοναμιδίου και μιας διαμινοπυριμιδίνης, όπως η τριμεθοπρίμη ή η ομετοπρίμη, οι οποίοι αυξάνουν την αντιβακτηριακή δραστηριότητα. Έχουν εγκριθεί δύο ενισχυμένες σουλφοναμίδες (σουλφαδιαμεθοξίνη-ομετοπρίμη και τριμεθοπρίμη-σουλφαδιαζίνη). για χρήση στον Καναδά για τον έλεγχο βακτηριακών ασθενειών στα σολομοειδή.

4. ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Λόγω των παραπάνω κινδύνων που αναφέρθηκαν, η υδατοκαλλιέργεια έχει στραφεί σε εναλλακτικές λύσεις για την αντιμετώπιση των ασθενειών. Στρατηγικές όπως ο εμβολιασμός, η θεραπεία με φάγους, τα προβιοτικά- πρεβιοτικά, και τα φυτικά προϊόντα, κερδίζουν συνεχώς έδαφος. Παρακάτω γίνεται αναφορά σε αυτές τις μεθόδους, με έμφαση στα φυτικά προϊόντα (Bondad-Reantaso et al., 2023).

4.1 Εμβόλια

Τα εμβόλια παρασκευάζονται από παθογόνους μικροοργανισμούς, για παράδειγμα, βακτήρια, ιοί κ.λπ. ή τους μεταβολίτες τους, τα οποία είναι τεχνητά εξασθενημένα, αδρανοποιημένα ή γενετικά τροποποιημένα στελέχη και χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των ασθενειών. Θεωρούνται βασικά εργαλεία για τον έλεγχο των ασθενειών και είναι απαραίτητα για τη μείωση της χρήσης αντιβιοτικών στη βιομηχανία υδατοκαλλιέργειας. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της Νορβηγίας, στου οποίου τα βήματα βαδίζει αυτήν την στιγμή και η μεσογειακή ιχθυοκαλλιέργεια. Το 1987, χρησιμοποιούνταν περίπου 50.000 kg αντιβιοτικών ετησίως, ωστόσο, μέχρι το 1997, μετά την εισαγωγή του προληπτικού εμβολιασμού στην παραγωγή, η ποσότητα των αντιβιοτικών μειώθηκε σε λιγότερο από 1000-2000 kg (Rodger, 2016).

Το πρόγραμμα εμβολιασμού των ψαριών ξεκίνησε το 1942 με το πρώτο εμπορικά διαθέσιμο εμβόλιο κατά του βακτηρίου *Aeromonas salmonicida* στην πέστροφα *Cutthroat (Oncorhynchus clarkii)* και από τότε, οι εξελίξεις στη βιοτεχνολογία και την ανοσολογία οδήγησαν στην ανάπτυξη και εμπορική διάθεση πολλών εμβολίων για ψάρια. Ο εμβολιασμός χρησιμοποιείται σήμερα για την προστασία από μια σειρά βακτηριακών και ιογενών ασθενειών στην μεσογειακή καλλιέργεια, όπως τα *Vibrio sp.*, *Aeromonas*, VNN, LCD κτλ (Brudeseth et al., 2013).

Τα περισσότερα εγκεκριμένα εμβόλια χρησιμοποιούν παθογόνα τα οποία έχουν αδρανοποιηθεί ή θανατωθεί είτε μέσω φυσικών, χημικών μεθόδων ή ακτινοβολίας, με ή χωρίς ενισχυτικά και χορηγούνται είτε με εμβάπτιση είτε με έγχυση (Ma et al., 2019).

Μια ισχυρότερη αντισωματική απάντηση και κυτταρική μνήμη μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση ζωντανών εμβολίων, που χορηγούνται από το στόμα ή με εμβάπτιση, λόγω της ικανότητάς τους να πολλαπλασιάζονται στον ξενιστή, προκαλώντας τόσο την έμφυτη όσο και την προσαρμοστική ανοσία και τα οποία

μπορούν να μειώσουν τον αριθμό των απαιτούμενων αναμνηστικών εμβολιασμών (Ma et al., 2019). Τα τροποποιημένα ζωντανά εμβόλια παρασκευάζονται από ιούς ή βακτήρια που εμφανίζουν εξασθενημένη λοιμογονικότητα, η οποία επιτυγχάνεται με φυσικές ή χημικές διεργασίες, σειριακή διέλευση σε καλλιέργεια ή καλλιέργεια υπό μη φυσιολογικές συνθήκες ή φυσική χαμηλή λοιμογονικότητα έναντι του είδους-στόχου (Ma et al., 2019). Μοριακοί χειρισμοί για την παραγωγή μεταλλάξεων που στερούνται λοιμογόνου ικανότητας έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την εξασθένηση σε υποψήφια εμβόλια. Η προσέγγιση αυτή έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για μεγάλους ιούς DNA, όπως οι ερπητοϊοί, όπως ο ερπητοϊός των κοι, καθώς και για βακτήρια, για παράδειγμα, *Streptococcus spp.* και *Edwardsiella spp.* (Ma et al., 2019).

Η χρήση πολυδύναμων ενέσιμων εμβολίων που περιέχουν πολλαπλά αντιγόνα για την προστασία από διάφορες ασθένειες είναι σήμερα η πιο διαδεδομένη (Somerset et al., 2005). Επιπλέον, παρασκευάζονται και αυτογενή εμβόλια, τα οποία δημιουργούνται από συγκεκριμένα, απομονωμένα παθογόνα και προσφέρουν οικονομική αποτελεσματικότητα και πιο ευέλικτη χρήση στην παραγωγή, ταχύτητα της παράδοσης και της εφαρμογής ενόψει της εκδήλωσης μιας επιδημίας. Το αρνητικό τους όμως είναι ότι στοχεύουν αποκλειστικά σε ένα στέλεχος.

Σύγχρονες, εναλλακτικές τεχνολογικές προσεγγίσεις για την παρασκευή εμβολίων που στοχεύουν σε συγκεκριμένα συστατικά του παθογόνου, δηλαδή σε υπομονάδες, ανασυνδυασμένη τεχνολογία ή εμβόλια σωματιδίων DNA/RNA, φαίνεται να προκαλούν ακόμη μεγαλύτερο επίπεδο ανοσίας. Τα εμβόλια υπομονάδων χρησιμοποιούν μόνο το αντιγονικό συστατικό του παθογόνου για τον εμβολιασμό, εξαλείφοντας έτσι τον κίνδυνο πολλαπλασιασμού στον ξενιστή ή στο περιβάλλον (Hansson et al., 2000).

4.2 Βακτηριοφάγοι

Οι βακτηριοφάγοι είναι βακτηριακοί ιοί που εισβάλλουν σε βακτηριακά κύτταρα και διαταράσσουν τον μεταβολισμό τους, με τελικό αποτέλεσμα την λύση του κυττάρου (Sulakvelidze et al., 2001). Η ανακάλυψή τους έγινε το 1900 από τους Twort και d'Herelle. Αρχικά, οι βακτηριοφάγοι θεωρήθηκαν ως η λύση για τον έλεγχο των βακτηριακών ασθενειών, αλλά το ενδιαφέρον μειώθηκε μετά την ανακάλυψη των αντιβιοτικών. Με την εμφάνιση της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά, η θεραπεία με φάγους έρχεται και πάλι στο προσκήνιο (Harada et al., 2018, Hill et al., 2018).

Οι φάγοι είναι παγκοσμίως οι πιο άφθονοι μικροοργανισμοί, (Bikard and Marraffini, 2012, Labrie et al., 2010). Κυρίως απαντώνται σε υδάτινα περιβάλλοντα είτε θαλάσσια, είτε σε γλυκά ύδατα στα οποία μπορούν να επιβιώσουν περισσότερο από 5-7 μήνες και αρκετές εβδομάδες, αντίστοιχα. Τα θαλάσσια είδη απαντώνται σε όλη την στήλη του νερού, με την κατανομή τους στη στήλη του νερού να συμβαδίζει με εκείνη των ξενιστών τους (Castillo et al., 2018, Luo et al., 2017).

Οι βακτηριοφάγοι, δεν επηρεάζονται από το pH, την αλατότητα, τη θερμοκρασία ή τη συγκέντρωση οργανικής ύλης (Madsen et al., 2013), με εξαίρεση τους φάγους της *E. coli* που μπορεί να επηρεάζονται από συνδυασμό αλατότητας και οργανικής ύλης (Silva, Costa, Pereira, Cunha, et al., 2014). Οι βακτηριοφάγοι μπορούν επίσης να υπάρχουν ως προφάγοι ενσωματωμένοι στο DNA του ξενιστή (Castillo et al., 2014, 2018, Kalatzis et al., 2017). Οι προφάγοι συνδέονται όπως προαναφέρθηκε με λυσογένεση (Busico-Salcedo and Owens, 2013, Kalatzis et al., 2017), η οποία μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τις γεωγραφικές περιοχές (Castillo & Middelboe, 2016) και με το βάθος των θαλάσσιων ειδών (Luo et al., 2017).

Η θεραπεία με φάγους έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τον έλεγχο των βακτηριακών λοιμώξεων σε υδρόβια ζώα (Cohen et al., 2013, Doss et al., 2017a, Higuera et al., 2013, Jun et al., 2014, Kalatzis et al., 2016, 2018, Kim et al., 2015, W. C. B. Lai et al., 2020a, Lomeli-Ortega and Martínez-Díaz, 2014, Ly-Chatain, 2014, Silva, Costa, Pereira, Mateus, et al., 2014). Υπάρχουν πολλές αναφορές για τη θεραπεία με φάγους που χρησιμοποιούνται κατά των βακτηριακών γενών *Vibrionaceae*, τα οποία είναι άφθονα στο υδάτινο περιβάλλον (Castillo et al., 2017, Doss et al., 2017b, W. C. B. Lai et al., 2020b, Takemura et al., 2014) ακόμα και των πιο επιθετικών βακτηρίων, για παράδειγμα του *Vibrio harveyi*, *V. parahaemolyticus*, *V. anguillarum*, *V. Alginolyticus* και *V. Splendidus*, είδη που προσβάλουν μαλάκια, καρκινοειδή, εχινόδερμα (Katharios et al., 2017a).

Ωστόσο, η ανάπτυξη ανθεκτικότητας των βακτηρίων στη μόλυνση με φάγους (Høyland-Kroghsbo et al., 2013, Katharios et al., 2017b, van Houte et al., 2016a), μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη στελεχών ανθεκτικών στα βακτήρια (Middelboe et al., 2009). Σε αυτήν την πρόκληση, οι φάγοι διαφοροποιούνται γενετικά για να ξεπεράσουν τις βακτηριακές άμυνες, όπως την αναστολή προσρόφησης, περιορισμός-τροποποίηση, CRISPR (clustered regular interspaced short palindromic repeats associated proteins) συστήματα.

Οι θεραπείες με φάγους στην υδατοκαλλιέργεια αποτελούν μια εναλλακτική λύση στην παραδοσιακή φαρμακολογική θεραπεία και υπάρχουν ήδη ορισμένα εμπορικά προϊόντα με βάση τους φάγους. διαθέσιμα, ιδίως για τη στόχευση του *Vibrio spp.*, ωστόσο, αυτή η θεραπεία θα απαιτήσει περαιτέρω έρευνα πριν από την κοινή χρήση της σε υδατοκαλλιέργεια (Żaczek et al., 2020).

4.3 Προβιοτικά και πρεβιοτικά

Τα τελευταία χρόνια, έχει τονιστεί η σημασία της διατήρησης ενός υγιούς και σταθερού εντερικού μικροβιώματος στα ψάρια και τα οστρακοειδή για τη μείωση των κινδύνων εμφάνισης ασθενειών (Żaczek et al., 2020). Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η βελτιστοποίηση της πέψης των θρεπτικών συστατικών και η ελαχιστοποίηση του στρες στις συνθήκες εκτροφής και κατ' επέκτασιν συνεισφέρουν στην ευζωία των καλλιεργούμενων ειδών. Ένα διαταραγμένο μικροβίωμα έχει συχνά συσχετιστεί με μια πάθηση και θεωρείται από ορισμένους επιστήμονες ως ένας ενδιαφέρων βιοδείκτης για την ανίχνευση ενός παθολογικού προβλήματος (van Houte et al., 2016b). Ορισμένα βακτηριακά είδη βρίσκονται κυρίως σε υγιή ζώα, ενώ στα μολυσμένα ζώα, η εμφάνιση άλλων ειδών αυξάνεται δραστικά, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα άρρωστα ζώα δυσκολεύονται να ελέγξουν τον πεπτικό τους μικροβίωμα. Αναφέρθηκε επίσης ότι ενώ ένα ευεργετικό μικροβίωμα του εντέρου δεν προκαλεί ασθένειες ή διαταραχές στους οργανισμούς-ξενιστές, μια διαταραχή στην ισορροπία της μικροβιακής κοινότητας μπορεί να προκαλέσει υψηλότερη επικράτηση επιβλαβών παθογόνων μικροοργανισμών, οι οποίοι τελικά μπορούν να προκαλέσουν λοιμώξεις και ασθένειες (Turner, 2013). Για παράδειγμα, διαπιστώθηκε ότι η πυκνότητα του πληθυσμού των βακτηρίων *Aeromonas* ήταν υψηλότερη σε αφθονία σε άρρωστους προσβεβλημένους δείγματα ψαριών σε σύγκριση με υγιή άτομα, γεγονός που υποδεικνύει ότι στα υγιή ψάρια η παθογόνος έκφραση της *Aeromonas* εμποδιζόταν από την παρουσία υγιούς μικροβιώματος.

Το μικροβίωμα μπορεί να επηρεαστεί από τη διατροφή, για παράδειγμα, από τις αναλογίες των ιχθυαλεύρων, των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και των επιπέδων ενέργειας (Zarkasi et al., 2016), και από συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά (Delcroix et al., 2015), ή από εκχυλίσματα φαρμακευτικών φυτών, τα οποία μπορούν να εμφανίσουν ιδίως αντιβακτηριακή ή ανοσοδιεγερτική δράση (Reverter et al., 2014; Van Hai, 2015a).

Τα προβιοτικά είναι τα πιο συχνά και εμπορικά διαθέσιμα μέσα που χρησιμοποιούνται παγκοσμίως για να επηρεάσουν θετικά το μικροβίωμα. Είναι ζωντανοί, μη παθογόνοι μικροοργανισμοί που χορηγούνται για τη βελτίωση της μικροβιακής ισορροπίας, ιδίως στον γαστρεντερικό σωλήνα. Αποτελούνται από διάφορους μικροοργανισμούς, κυρίως ζύμες ή βακτήρια, όπως τα είδη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, και χορηγούνται ως συμπληρώματα διατροφής στα τρόφιμα (Senok et al., 2005). Τα προβιοτικά έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη και τη θεραπεία διαφόρων ιατρικών καταστάσεων, ιδίως εκείνων που αφορούν το έντερο, συνήθως με το να προάγουν τις συνθήκες υγείας αναστέλλοντας επιβλαβή βακτήρια. Βασικοί τρόποι δράσης των προβιοτικών στα υδρόβια ζώα εντέρου περιλαμβάνουν την αναστολή της προσκόλλησης παθογόνων- την παραγωγή αντιμικροβιακών συστατικών, συμπεριλαμβανομένων των βακτηριοσινών και των αμυνσινών- την ανταγωνιστική ανταγωνιστικός αποκλεισμός παθογόνων μικροοργανισμών- ενίσχυση της λειτουργία του φραγμού, μείωση του pH του αυλού και διαμόρφωση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Τα προβιοτικά μπορούν επίσης να είναι ευεργετικά για τα υδρόβια ζώα, συνθέτοντας και παρέχοντας βασικά θρεπτικά συστατικά, ανεξάρτητα από τη θέση τους, είτε στον πεπτικό σωλήνα, στη στήλη του νερού ή στα ιζήματα. Αυτά τα περιλαμβάνουν πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και επίσης ορισμένες βιταμίνες, όπως βιταμίνη B12 (Eichmiller et al., 2016). Άλλα προβιοτικά, ιδίως εκείνα που ανήκουν στο γένος *Bacillus*, χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση του περιβάλλοντος εκτροφής, ιδίως με την αφομοίωση οργανικών ρύπων (αμμωνία, νιτρώδη, κ.λπ.), οι οποίοι θα μπορούσαν διαφορετικά να συσσωρευτούν και να προκαλέσουν στρες και τοξικότητα στα εκτρεφόμενα υδρόβια ζώα. Επιπλέον, ανταγωνιζόμενοι τα ευκαιριακά παθογόνα για την πρόσβαση σε αυτά τα θρεπτικά συστατικά, τα προβιοτικά που καταλαμβάνουν το ίδιο οικοσύστημα με αυτά τα βακτηριακά παθογόνα, εμποδίζουν κατά συνέπεια από το να φτάσουν σε κρίσιμα επίπεδα πάνω από τα οποία μπορούν να γίνουν επιβλαβή για τα υδρόβια ζώα, όπως συμβαίνει για αρκετά είδη *Vibrio spp.*

Εκτός από την αντίσταση σε ασθένειες (Bui et al., 2014, Y. Y. Chen et al., 2015, Kumar et al., 2018, Ullah et al., 2018, Zarkasi et al., 2016), ορισμένα προβιοτικά βελτιώνουν την πέψη (Banerjee & Ray, 2017), την ποιότητα του νερού (Banerjee & Ray, 2017) και την ανάπτυξη των ιχθύων (Banerjee & Ray, 2017, Y. Y. Chen et al., 2015, Ullah et al., 2018, Zarkasi et al., 2016).

Τα πρεβιοτικά είναι μη βιώσιμα συστατικά τροφίμων, συνήθως ολιγοσακχαρίτες, μια οικογένεια υδατανθράκων μη αφομοιώσιμων από τον ξενιστή, αλλά που είναι εύπεπτα σε συγκεκριμένους βακτηριακούς πληθυσμούς που κατοικούν στο έντερο, και επομένως δρουν ως επιλεκτικά υποστρώματα για βακτηριακή ζύμωση μόνο σε προώθηση των ωφέλιμων εντερικών βακτηρίων. Αυτή η τροποποίηση του μικροβιώματος επάγει στη συνέχεια συγκεκριμένες αλλαγές, τόσο στη σύνθεση και/ή στην δραστηριότητα της εντερικής μικροχλωρίδας, που προσδίδει οφέλη στο ευημερία και υγεία του ξενιστή (Roberfroid, 2018). Η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να βελτιστοποιηθεί μέσω της διατροφικής διαμόρφωσης με πρεβιοτικά που διεγείρει τον αριθμό των και/ή τη δραστηριότητα των διφιδιοβακτηρίων και των γαλακτοβακίλλων, τα οποία μπορούν να αυξήσουν αντίσταση του ξενιστή στα παθογόνα βακτήρια και τη διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος (Scantlebury & Gibson Bsc, 2004).

4.4 Φαρμακευτικά φυτά

Τα τελευταία χρόνια, τα φαρμακευτικά φυτά και τα παράγωγά τους έχουν λάβει σημαντική προσοχή ως εναλλακτικές λύσεις για τα αντιβιοτικά (Harikrishnan et al., 2011) ανοσοπροφυλακτικά ή ανοσοδιεγερτικά (Rufchaei et al., 2020, Van Hai, 2015b). Υπάρχει σημαντικό ενδιαφέρον για την εφαρμογή τους λόγω της ευκολίας παρασκευής τους, του χαμηλού κόστους, χαμηλότερο κίνδυνο παρενεργειών και περιβαλλοντικών επιπτώσεων, όπως αντικατοπτρίζεται στον σημερινό πλούτο της διαθέσιμης επιστημονικής βιβλιογραφίας σχετικά με τις ανάπτυξη και εφαρμογή των φαρμακευτικών φυτών στην υδατοκαλλιέργεια (Tadese et al., 2022a).

Στη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν πολλές εργασίες με θέμα τη χρήση βοτάνων για θεραπευτικούς σκοπούς, αλλά μέχρι στιγμής ελάχιστες από αυτές αφορούν στη χρήση τους στα ψάρια. Παρόλα αυτά, εργασίες που αφορούν σε άλλα πεδία εφαρμογής θα μπορούσαν να αποτελέσουν πειραματικό μοντέλο για μελέτη και στα ψάρια (Tsantilas et al, 2005).

Τα φαρμακευτικά φυτά μπορεί να περιλαμβάνουν βότανα, μπαχαρικά, φύκια, εκυλίσματα, παραδοσιακά κινεζικά φάρμακα και εμπορικά προϊόντα που προέρχονται από φυτά (Van Hai, 2015b) και τα δραστικά συστατικά τους περιλαμβάνουν δευτερογενείς μεταβολίτες, για παράδειγμα, φαινόλες, αιθέρια έλαια, χρωστικές ουσίες, αλκαλοειδή, τερπενοειδή, τανίνες, πολυπεπίδια και πολυσακχαρίτες, στεροειδή και φλαβονοειδή (Citarasu, 2010a). Περιέχουν αντιμικροβιακές ουσίες που

μπορούν να καταπολεμήσουν ένα ευρύ φάσμα βακτηρίων που ευθύνονται για τα υδρόβια ζώα (Abutbul et al., 2004, Bilen and Elbeshti, 2019, Harikrishnan et al., 2009, Logambal et al., 2000).

Διερευνήθηκε η αντιμικροβιακή δράση του βασιλικού και διαπιστώθηκε ότι είναι αποτελεσματικός έναντι ενός ευρέος φάσματος θετικών και αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, ζυμομυκήτων και μυκήτων. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικός κατά των *Aeromonas hydrophila* και *Pseudomonas fluorescens*. Ωστόσο, δεν έχει καμία επίδραση στο *Clostridium sporogenes*, στο *Flavimonas oryzihabitans* και σε τρία άλλα είδη του γένους *Pseudomonas* (Wan et al. 1998).

Οι θεραπευτικές ιδιότητες των φυτών στην Ελλάδα έχουν μελετηθεί εκτενώς (Aligiannis et al., 2001). Η *Pistacia lentiscus* var. *chia*, ευρέως γνωστή ως μαστιχόδεντρο, έχει βρεθεί ότι παρουσιάζει σημαντική δράση κατά βακτηρίων και μυκήτων (Magiatis et al. 1999). Παρομοίως, το *Helichrysum amorginum* και το *H. italicum*, και τα δύο ενδημικά της Ελλάδας, έχει βρεθεί ότι είναι δραστικά τόσο κατά των θετικών όσο και κατά των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων (Chinou et al. 1996). Επιπλέον, το *Phlomis lanata* έχει βρεθεί ότι είναι δραστικό κατά βακτηρίων και παθογόνων μυκήτων (Couladis et al. 2000). Επίσης, τα αιθέρια έλαια του *Achillea taygetea* παρουσιάζουν αντιβακτηριακή δράση έναντι αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, ενώ τα αιθέρια έλαια του *A. fraasii* είναι αποτελεσματικά τόσο έναντι αρνητικών και θετικών κατά Gram βακτηρίων όσο και έναντι παθογόνων μυκήτων (Magiatis et al., 2002).

Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το αιθέριο έλαιο ρίγανης, ειδικότερα, παρουσίασε τέτοια δραστηριότητα (Kalembe and Kunicka, 2003). Εξετάστηκε η αντιμικροβιακή δράση αιθέριων ελαίων που προέρχονται από διάφορα είδη ρίγανης, συμπεριλαμβανομένων των *Origanum vulgare* ssp., *Origanum hirtum* και *Origanum dictamnus*, έναντι θετικών και αρνητικών κατά Gram βακτηρίων (Sivropoulou et al., 1996). Επιπλέον, μια ξεχωριστή μελέτη κατέδειξε την αποτελεσματικότητα του *Origanum onites* έναντι των *E. coli*, *Staphylococcus aureus* και *Pseudomonas aeruginosa* (Aridogan et al., 2002).

Όσον αφορά τη χρήση βοτάνων στα ψάρια, μελετήθηκε η *in vitro* βακτηριοστατική ικανότητα ενός εμπορικού σκευάσματος εμπλουτισμού (RICH S.A.) με τη δραστική ουσία *Angelica* sp. σε καθαρές αποικίες δύο βακτηρίων, ενός

προαιρετικού παθογόνου (*Vibrio alginolyticus*) και ενός παθογόνου βακτηρίου (*Vibrio anguillarum*) των εκτρεφόμενων θαλάσσιων ψαριών *Dicentrarchus labrax* L. (λαβράκι), *Sparus aurata* L. (τσιπούρα) και *Diplodus puntazzo* C. (χιόνα) (Athanasopoulou et al., 2000a). Τα ευρήματα είναι ενθαρρυντικά, παρατηρώντας στατιστικά σημαντική αναστολή της ανάπτυξης και των δύο μικροβίων με το *V. alginolyticus* να παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία. Παράλληλα, υπάρχουν σημαντικές μελέτες με την επίδραση του ελαίου ρίγανης (εμπορικό σκεύασμα) στα μυξοσπορίδια *Polysporoplasma spans* στην τσιπούρα (*Sparus aurata* L.) και στο *Mycobolus* sp. στη χιόνα (*Diplodus puntazzo*) με ικανοποιητικά αποτελέσματα (Athanasopoulou and et al. 2003, Athanasopoulou et al. 2004a, Athanasopoulou et al. 2004b).

Επιπλέον, πολλά προϊόντα φυτικής προέλευσης είναι επίσης αποτελεσματικά στο να διεγείρουν τόσο την έμφυτη ανοσολογική απόκριση (Karagouni et al., 2005, Golomazou et al, 2006a, Munoz et al., 2007), όσο και τη μη ειδική ανοσολογική απόκριση σε υδρόβιους ξενιστές για την αύξηση της αντίστασης τους σε παθογόνα (Awad & Awaad, 2017, Batista et al., 2016, Citarasu, 2010b, Falaise et al., 2016, Galina et al., 2009, Newaj-Fyzul & Austin, 2015a, 2015b, Sheikhlar et al., 2017, Tadese et al., 2022b, Turker & Yildirim, 2015, Yin et al., 2009). Πολλά ανοσοδιεγερτικά αποτελούνται από μικροβιακό κυτταρικό τοίχωμα ή εξωτερική μεμβράνη με μοριακά πρότυπα που αναγνωρίζονται από το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή (π.χ. γλυκάνες, λιποπολυσακχαρίτες, χιτίνη, χιτοζάνη, πεπτιδογλυκάνες). Η έμφυτη ανοσολογική απόκριση περιλαμβάνει μία σειρά αντιδράσεων που ενεργοποιεί κύτταρα για τον εντοπισμό και την απομάκρυνση των μικροβιακών παθογόνων στον ξενιστή. Η πλειονότητα των εμπορικών ανοσοδιεγερτικών περιέχει β-γλυκάνες (β-1,3 και β-1,6), αλγινικά άλατα και πολυσακχαρίτες που παράγονται από ζύμες και φύκια, αντιστοίχως - αυτά τα ανοσοδιεγερτικά χορηγούνται συνήθως μέσω τροφή ή εμβάπτιση σε λουτρό για τα προνυμφικά στάδια και μέσω τροφής για πιο ανεπτυγμένα στάδια.

Παρακάτω παρατίθενται πιο αναλυτικά κάποια βότανα τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί πειραματικά στην ιχθυοκαλλιέργεια, ενώ σιγά σιγά μπαίνουν και στην παραγωγή και διαχωρίζονται σε κατηγορίες ανάλογα την δράση τους.

4.4.1 Βότανα ως προαγωγή της ανάπτυξης

Μία από τις ρυθμιστικές δράσεις των φυτικών φυτών είναι η προώθηση της ανάπτυξης. Οι προωθητές της ανάπτυξης αποδεδειγμένα ενισχύουν την έκκριση πεπτικών ενζύμων, οδηγώντας σε αυξημένη επιβίωση και ρυθμούς ανάπτυξης των υδρόβιων οργανισμών, ιδίως των ψαριών. Αντίθετα με το αντιβιοτικό, τα φυτικά φάρμακα έχουν εξαιρετικά χαρακτηριστικά, όπως είναι πλούσια σε πρωτεΐνες, αμινοξέα, λιπίδια, βιταμίνες και ορισμένα άγνωστα συστατικά που θα μπορούσαν να προωθήσουν την ανάπτυξη και να ενισχύσουν τον μεταβολισμό των υδρόβιων ζώων (H. Z. Lin et al., 2006, Yousefi et al., 2020). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η ενσωμάτωση τριών βοτάνων (*Cissus quadrangularis*, *Eclipta alba*, *Alternanthera sessile*) στην τροφή των γαριδών του γλυκού νερού αύξησε τις δραστηριότητες τους (Van Hai, 2015c). Η διατροφή με τζίντζερ και εκχύλισμα *Aloe vera* βελτίωσε τις επιδόσεις ανάπτυξης, την αντιοξειδωτική ικανότητα και την έκφραση γονιδίων στον κυπρίνο κυπρίνο (*Cyprinus carpio*). Εν τω μεταξύ, η διατροφή με εκχύλισμα *Taraxacum officinale* προώθησε την απόδοση ανάπτυξης των ιριδίζουσας πέστροφας (*Oncorhynchus mykiss*) (Koshinski, 2020). Σε μια άλλη μελέτη, το εκχύλισμα φυτών αύξησε το επίπεδο του ειδικού λόγου ανάπτυξης (SGR) και οδήγησε σε αύξηση του σωματικού βάρους κατά μία φορά σε σύγκριση με δίαιτες ελέγχου. Εκτός από τα προαναφερθέντα εκχυλίσματα, αναφορές έχουν δείξει ότι πολυάριθμα φυτικά εκχυλίσματα έχουν αυξήσει την όρεξη και έτσι την αύξηση του σωματικού βάρους χορηγούμενα σε καλλιεργούμενα (Meng et al., 2019, Mohammadi et al., 2020, Raja Rajeswari et al., 2012, Santos et al., 2020). Ομοίως, μια μελέτη αποκάλυψε ότι τα διαφορετικά πρότυπα διατροφής με εμοδίνη επηρέασαν σημαντικά το ρυθμό ανάπτυξης και τη συνολική απόδοση της τσιπούρας *Wuchang* του γλυκού νερού. Ταυτόχρονα, μια μελέτη των Giri et al. (Giri et al., 2016a) έδειξε ότι διάφορα επίπεδα εμοδίνης που χορηγήθηκαν σε υγιή *Labeo rohita* επιτάχυναν την αύξηση του βάρους και βελτίωσαν τα επίπεδα ανοσοποιητικών χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένων των φαγοκυτταρικών, αναπνευστικών εκρήξεων, λυσοζύμη, υπεροξειδική δισμουτάση και εναλλακτική οδό συμπληρώματος. Τα τελευταία χρόνια, πολλές μελέτες έδειξαν ότι τα φαρμακευτικά φυτά μπορούν να βελτιώσουν τις επιδόσεις ανάπτυξης, όπως το *Pedaliium murex* (*Bada Gokshru*), σκόνη *ferula* (*Ferula asafoetida*) στον κυπρίνο, - *Curcuma longa* στην τιλάπια του Νείλου, λουλούδι *Achyranthes aspera* (0,5%) σε γόνο *L. rohita*, σκόνη *Allium cepa*, *Achyranthes aspera*, *Taraxacum officinale* σε κυπρίνο,

τζίντζερ *Zingiber officinale* εκχυλίσματα *Senecio scandens buchham* σε σφυρίδα, εκχύλισμα *Lyciumbarbarum* σε σφυρίδα *Salidroside*, σε κοινό κυπρίνο *Eucommia ulmoides* σε ιριδίζουσα πέστροφα, εκχύλισμα ελιάς και κουρκουμίνη σε κοινό κυπρίνο (Giri et al., 2016b, Ojha et al., 2014, Safari et al., 2019, Sharma et al., 2019, Sukumaran et al., 2016, Sun et al., 2020, Tan et al., 2019, Tan & Sun, 2020, Yang et al., 2020). Κατά συνέπεια, τα αποτελέσματα που προάγουν την ανάπτυξη συνδέονται στενά με τις ρυθμιστικές λειτουργίες, όπως ο μεταβολισμός, τα αντιοξειδωτικά, το ανοσοποιητικό, κατά του στρες, κατά των ιών, κατά των βακτηρίων και κατά των παρασίτων. Απαιτείται μια ισορροπημένη ρύθμιση μεταξύ αυτών των φυσιολογικών μεταβολισμών για τα υδρόβια ζώα. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές θα πρέπει να εστιάσουν την προσοχή σε αυτές τις πτυχές για τη χρήση φαρμακευτικών φυτών στην υδατοκαλλιέργεια και κυρίως στην μεσογειακή ιχθυοκαλλιέργεια.

4.4.2 Χρήση φαρμακευτικών φυτών ως αντιβακτηριδιακά

Η ανακάλυψη των αντιβιοτικών θεωρείται μια από τις μεγαλύτερες επιτυχίες κατά των μεγάλων προκλήσεων των ασθενειών κατά τον 20^ο αιώνα. Ως εκ τούτου, τεράστιος αριθμός θανάτων μειώθηκε σημαντικά από αντιβιοτική αγωγή κατά διαφόρων λοιμωδών παραγόντων (Davies, 1996a). Στο παρελθόν, είχαν σημειωθεί αξιοσημείωτα επιτεύγματα για την ανάπτυξη νέων συνθετικών και ημισυνθετικών αντιμικροβιακών φαρμάκων για την καταπολέμηση μυκητιακών και βακτηριακών παθογόνων με ζωονοσογόνο σημασία (Davies, 1996b). Παρ' όλα αυτά, η υπερβολική χρήση και η αδιάκριτη εφαρμογή αντιμικροβιακών στην κτηνιατρική και στον ανθρώπινο τομέα είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση νέων παθογόνων οργανισμών ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά. Η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών στην ανθρώπινη ιατρική και κτηνοτροφία έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά βακτήρια. Επί του παρόντος, έχει παρατηρηθεί ότι η θεραπεία με αντιβιοτικά έχει καταστροφικές συνέπειες, καθώς προκαλεί την εμφάνιση μικροβίων ανθεκτικών σε πολλαπλά φάρμακα.(B. Liu et al., 2015, Sarvi Moghanlou et al., 2018, Zahran et al., 2018). Χαρακτηριστικά, με τη βοήθεια της φυσικής επιλογής, τα βακτήρια έχουν κληρονομήσει την ικανότητα να μεταδίδουν και να αποκτούν μηχανισμούς αντίστασης σε ένα ευρύ φάσμα αντιβακτηριακών φαρμάκων που έχουν αναπτυχθεί για την καταπολέμηση των σημαντικότερων ανθρώπινων και ζωικών λοιμώξεων (Abo-EL-Sooud, 2018). Έτσι, οι βακτηριακές λοιμώξεις κατατάσσονται ως οι κυριότεροι αιτιολογικοί παράγοντες θανάτου, ακόμη και σήμερα. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι η

υπερδοσολογική χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα (Stratev et al., 2018). Αυτό έχει οδηγήσει τους ερευνητές στην αναζήτηση εναλλακτικών φυσικών διαθέσιμων συστατικών-κλειδιών κατά των βασικών συστατικών βακτηριακών στελεχών. Ορισμένα φαρμακευτικά φυτά έχουν ειδικές αντιβακτηριακές επιδράσεις σε παθογόνα βακτήρια, όπως το *Astragalus membranaceus*, *Yucca schidigera* extract, *Adiantum capillus-veneris*, *Mentha longifolia*, *berberine*, *Rosmarinus officinale* και *Radix rehmanniae* preparate. (Doan et al., 2020, Hoseinifar et al., 2020, Naiel et al., 2020, C. Wu et al., 2019, S. Wu, 2020)

Το *A. hydrophila*, ένα ευκαιριακό υδάτινο παθογόνο, προκαλεί διάφορες σημαντικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των δερματικών ελκών και της αιμορραγικής σηψαιμίας. Σίτιση 15 g/kg εκχυλίσματος πολτού *Tamarind* προήγαγε την προστασία από τη μόλυνση από *A. hydrophila*. Χορήγηση με 1,5 g/kg εκχυλίσματος *Melia Azedarach*, 4-6 g/kg *Mucuna pruriens* και 0,5-2 g/kg *jojoba* βελτίωσε την ανθεκτικότητα κατά της *A. hydrophila* σε *Catlacatla*, *Oreochromis mossambicus* και *Oreochromis niloticus* αντίστοιχα. Προσθέτοντας τενιποσίδη στην τροφή του κυπρίνου βελτίωσε σημαντικά την ανοσία και την προστασία έναντι της μόλυνσης από *A. hydrophila*. Παράλληλα, εκχύλισμα από σπόρους σταφυλιού προήγαγε τις επιδόσεις ανάπτυξης, τις ανοσολογικές αποκρίσεις και την ανθεκτικότητα στην ασθένεια έναντι της *A. hydrophila* σε κοινούς κυπρίνους. Άτομα του βόρειου οφειοκέφαλου (*Channa argus*) που έλαβαν 40 mg/kg πρόσθετο *allium mongolicum regel* απέτρεψαν μόλυνση από *A. hydrophila*. Η διατητική συμπλήρωση με *cotinus coggygria* έδειξε ενισχυμένη αντιβακτηριακή αποτελεσματικότητα έναντι της *A. hydrophila* στην ιριδίζουσα πέστροφα (*O. mykiss*). Προσθέτοντας εκχύλισμα φύλλων *minkgo biloba* στην τροφή αύξησε τις επιδόσεις ανάπτυξης και την ανοσία στον κοινό κυπρίνο (*C. carpio*), με αποτέλεσμα τη μείωση της θνησιμότητας μετά από μόλυνση από *A. hydrophila*. Εκχυλίσματα μαντζουράνας ήταν επίσης αποτελεσματικά κατά της μόλυνσης από *A. hydrophila* στον κοινό κυπρίνο αυξάνοντας τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών και του ανοσοποιητικού συστήματος. (Bao et al., 2019, Doan et al., 2020, Hoseinifar et al., 2020, Saiyad Musthafa et al., 2018, C. Wu et al., 2019, Yousefi et al., 2021, X. Zhang et al., 2020)

Τα περισσότερα *Vibrio spp.* είναι ευκαιριακά παθογόνα βακτήρια των υδρόβιων οργανισμών. Τα φύλλα του υάκινθου του νερού (*Eichhornia crassipes*) και τα εκχυλίσματα *Mentha piperita* ανέστειλαν τη μόλυνση από το *V. harveyi* σε *Channa*

punctata και *Lates calcarifer*. Το *Epinephelus coioides* που τρέφεται με 0,1, 1,0 g/kg εκχυλίσματα του *R. officinale* έδειξαν εξαιρετική αντιβακτηριακή δράση κατά του *Vibrio parahaemolyticus*. Εκχυλίσματα της *nigella sativa* θα μπορούσε να ελέγξει τη βιμπρίωση στο *Litopenaeus vannamei*, έδειξε μείωση του βακτηριακού πληθυσμού και την καλύτερη ανοσολογική απόκριση. Η προσθήκη 20 g/kg εκχυλίσματος *Phyllanthus amarus* στην τροφή ενίσχυσε την ανοσία, τις επιδόσεις ανάπτυξης και την αντοχή στο *V. alginolyticus* στο *L. vannamei*. Η συμπλήρωση της διατροφής με 12,5 g/kg *eleutherine bulbosa* έδειξε ενισχυμένη αντιβακτηριακή αποτελεσματικότητα έναντι του *V. parahaemolyticus* στο *L. vannamei*. Το παραδοσιακό σύνθετο κινεζικό φυτικό φάρμακο, το San-Huang-San, βελτίωσε την έμφυτη ανοσία του *P. vannamei* και ενίσχυσε την αντοχή του σε ένα στέλεχος που προκαλεί οξεία ηπατοπαγκρεατική νέκρωση (AHPND) του *V. parahaemolyticus*.

Το *Streptococcus spp.*, ένα είδος ευκαιριακού παθογόνου που εμφανίζεται ευρέως στα συστήματα υδατοκαλλιέργειας, μπορεί να προκαλέσει σημαντική θνησιμότητα στα εκτρεφόμενα ψάρια. Η διαιτητική συμπλήρωση με εκχύλισμα τσαγιού *Assam* σε τιλάπια του Νείλου αύξησε την ανοσία και προσέφερε υψηλότερη απόδοση ανάπτυξης. Επίσης, συμπλήρωση με 8 g/kg εκχυλίσματος *leucas aspera* αύξησε την ανοσία και την απόδοση ανάπτυξης και προσέφερε υψηλότερη αντοχή έναντι της λοίμωξης από *Streptococcus agalactiae* στην τιλάπια του Νείλου. Ένα συμπλήρωμα διατροφής με *Allium sativum* με 1 g θα μπορούσε να αποτρέψει αποτελεσματικά τη μόλυνση από *S. Iniae*. Εκτός αυτού, οι Verma et al. ανέφεραν ότι τα ψάρια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εκχύλισμα από σπόρους λοβού της *Leucaena leucocephala* παρουσίασαν προστασία κατά των *P. aeruginosa*, *V. harveyi*, *V. anguillarum*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* και *A. hydrophila* και ενίσχυσε την ανοσολογική απόκριση χωρίς να διακυβεύεται η αναπτυξιακή απόδοση του *C. gariepinus*. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η ενσωμάτωση φυτικού εκχυλίσματος *Mentha piperita* στη διατροφή της ιριδίζουσας πέστροφας παρουσίασε αντιβακτηριακή δράση καταπολέμησης του παθογόνου *Yersinia ruckeri*. Εν τω μεταξύ, η διαιτητική συμπλήρωση με *Juniperus excelsa* ή *Coriandrum sativum* θα μπορούσε να βελτιώσει ανθεκτικότητα της ασθένειας έναντι του *Y. ruckeri*. Ταυτόχρονα, οι σπόροι του *Anamirta cocculus* (Linn.) που εξάγονται με διαλύτες παρουσίασαν μια δυναμική σειρά αντιβακτηριδιακής δράσης έναντι διαφόρων βακτηριακών ειδών.

Σύμφωνα με αυτό, δέκα αντιβακτηριακά βότανα εκχυλίστηκαν με μεθανόλη. Το προϊόν αποκάλυψε ευρύτερες ζώνες αναστολής κατά του *V. harveyi*, καθιστώντας το υπεύθυνο για το θάνατο διαφόρων ειδών ψαριών. Το εκχυλισμένο προϊόν στη συνέχεια ενσωματώθηκε σε διαφορετικές συγκεντρώσεις σε τροφή ήδη εμπλουτισμένη με τα είδη *Ania somnifera*, *Ocimum sanctum* και *Myristica fragrans*. Οι Sivarama et al. ανέφεραν ότι το *O. sanctum* συμπληρωμένο με το εκχυλισμένο προϊόν των 100 και 200 mg/kg είχε σημαντική βελτίωση των λευκοκυττάρων και της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας, τον λόγο λευκωματίνης-σφαιρίνης και την αντιβακτηριακή δράση του ορού σε σύγκριση με τις μη επεξεργασμένες ομάδες.

Ένα άλλο μίγμα από α-βισαβόλολη και έλαιο τειόδεντρου αξιολογήθηκε για την αντιβακτηριακή του δραστηριότητα έναντι του παθογόνου βακτηρίου, συμπεριλαμβανομένου του *Solobacterium moorei*, ένα θετικό κατά Gram βακτήριο που προκαλεί κακοσμία του στόματος. Διάφορα ενεργά συστατικά που εκχυλίζονται από φυτά και αιθέρια έλαια αποδείχθηκαν επίσης ότι έχουν αντιβακτηριακή δράση έναντι συντριπτικών βακτηριακών ειδών. Έλαια μικτής χρήσης που εξάγονται από *Salvia officinalis*, *Thymus vulgaris*, *Mentha piperita* και *Eucalyptus globulus* είχαν μια συνεργική προστατευτική επίδραση από κοινές απομονώσεις βακτηρίων (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* και *Staphylococcus aureus*). Έχει επίσης προταθεί ότι οι ανθρακινόνες, μια βιοδραστική ένωση που εξάγεται από ραβέντι, επιβεβαιώθηκε ότι είναι αντιμικροβιακές έναντι της *A. hydrophila*. Ένας συνδυασμός εκχυλισμάτων *Lonicera* και *Astragalus* που χορηγήθηκε σε τιλάπια του Νείλου είχε αυξημένη λειτουργική δραστηριότητα της λυσοζύμης του πλάσματος, των φαγοκυττάρων του αίματος και της αναπνευστικής έκρηξης, συνοδευόμενη από βελτίωση της των ποσοστών επιβίωσης των ψαριών που είχαν μολυνθεί με *A. hydrophila*. Οι Harikrishnan et al. έδειξαν ότι τα χρυσόψαρα έλαβαν συμπλήρωμα 400 ή 800 mg/kg μικτών φυτικών ζωοτροφών είχαν βελτιωμένες αιματολογικές παραμέτρους και ενίσχυσε το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα κατά της *A. hydrophila*.

4.4.3 Βότανα ως αντιμυκητιασικοί παράγοντες

Σύμφωνα με τους HUANG et al. (2015), η χρήση των *Magnolia* (*Magnolia officinalis*) και *Euphorbiaceae* (*Euphorbia fischeriana* Steud.) σχηματίζει ισχυρότερη αντιμυκητιασική δράση κατά του *Saprolegnia* sp.. Παράλληλα, οι Gormez και Diler (2014) ανέλυσαν τα αιθέρια έλαια των τριών ειδών *Lamiaceae*, του μαύρου τύμβου (*Thymbra spicata* L.), της ρίγανης (*Origanum onites* L.) και του θρούμπι

(*Saturejatymbra L.*) τα οποία έχουν χημική σύνθεση και αντιμυκητιασική δράση κατά της *Saprolegnia parasitica*. Τα φυτικά εκχυλίσματα περιέχουν κύτταρα που μεταβάλλουν τη διαπερατότητα του κυτταρικού τοιχώματος του μύκητα, επηρεάζοντας το RNA, το μεταβολισμό και τη σύνθεση πρωτεϊνών που οδηγούν σε θάνατο.

Παράλληλα, μελετήθηκε η δράση δεκαοκτώ εκχυλισμάτων που προκύπτουν από εννέα βότανα του Μεξικού κατά διάφορων μυκήτων. Από αυτά το εκχύλισμα των *Eupatorium aschenbornianum* και *Sedum oxypetalum* και το εκχύλισμα των *Lysiloma acarulcensis* και *Annona cherimolia* σε μεθανόλη παρουσιάζουν αντιμυκητιακή δράση κατά των *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Aspergillus niger* και *Candida albicans* (Navarro et al. 2003).

Η μελέτη των Najafi και Zamini (2013) διαπίστωσε ότι η χρήση εκχυλίσματος ευκαλύπτου σε συγκέντρωση 100 mg/L ανέστειλε σημαντικά την ανάπτυξη του μύκητα και οδήγησε σε υψηλό ποσοστό εκκόλαψης των αυγών του *Rutilus frisii*. Το εκχύλισμα *Radix sanguisorbae* αναγνωρίστηκε ως ένα πολλά υποσχόμενο φυτοθεραπευτικό για τη θεραπεία πειραματικά μολυσμένων αυγών με *Saprolegnia australis* (Cao et al., 2013). Η χρήση φυτικών φαρμάκων στο νερό για τη θεραπεία μυκήτων σε αυγά είναι πιο αποτελεσματική σε θερμοκοιτίδες ή μικρές δεξαμενές σε σύγκριση με τις λίμνες ή τους κλωβούς. Είναι δυνατόν να επιτευχθεί υψηλή πυκνότητα και αριθμός αυγών σε επωαστήρες ή μικρές δεξαμενές με εύκολη διαχείριση. Αυτό οφείλεται στο συμπαγές μέγεθος των δοχείων. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αποτελεσματικότητα της ουσίας δεν επηρεάζεται από την παρουσία υπολειμμάτων και οργανικής ύλης στο σύστημα καλλιέργειας. Ως εκ τούτου, είναι βέβαιο ότι ο οργανισμός-στόχος, στην προκειμένη περίπτωση τα αυγά, θα εκτεθεί στο προϊόν. Η αντιμετώπιση των μυκητολογικών ασθενειών έχει αποτελέσει αντικείμενο σημαντικών μελετών. των μυκητολογικών ασθενειών στην υδατοκαλλιέργεια (Valladao et al, 2014).

4.4.4 Βότανα ως αντιπαρασιτικοί παράγοντες

Στη μελέτη των Chitmanat et al. (2005a), διαπιστώθηκε ότι η *Terminalia catappa* προκάλεσε αντιπαρασιτικές, αντιβακτηριακές και αντιμυκητιασικές επιδράσεις σε τιλάπια (*Oreochromis niloticus*). Σε μια διαφορετική μελέτη, παρατηρήθηκε ότι και το σκόρδο (*Allium sativum*) και το αμύγδαλο θάλασσας (*Terminalia catappa*) είχαν αντιπαρασιτική επίδραση στην τιλάπια (*Oreochromis niloticus*). (Chitmanat et al. 2005b). Σύμφωνα με τους YAO et al. (2010) τα φύλλα της *Macleaya cordata* σε

διάφορες συγκεντρώσεις κατά του μολυσμένου κυπρίνου (*Ctenopharyngodon idella*) με *I. multifiliis*, μείωσε τον ρυθμό αύξησης των παρασίτων στα βράγχια των ψαριών. Οι Madsen et al. (2000) έδειξαν ότι τα τριχοδινίδια (*Trichodina jadratica*) στο χέλι μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με το ωμό σκόρδο σε 200 ppm. Οι Ekanem et al. (2004) απέδειξαν ότι το ακατέργαστο εκχύλισμα της *Carica papaya* (Caricaceae) και της *Mucuna pruriens* (Fabaceae) θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν κατά του παρασιτικού πρωτόζωου των ψαριών *I. multifiliis*. Επίσης, οι Suzuki et al. (2006) διαπίστωσαν ότι το ακατέργαστο εκχύλισμα του πράσινου τσαγιού (*Camellia sinensis*) είχε ισχυρή επίδραση στον έλεγχο του παράσιτου των ιχθύων Flagellate *Ichthyobodo necator* στον σολομό (*Oncorhynchus masou*) και στον σολομό *chum* (*Oncorhynchus keta*). Αρκετές μελέτες για τα Μυξοσπορίδια υπάρχουν από το 2004 και μετά (Athanassopoulou, et al., (2004,a,b, . Karagouni et al, 2005, Golomazou et al., 2006).

4.4.5 Βότανα ως αντιοξειδωτικοί παράγοντες

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι περισσότερες ενώσεις με αντιοξειδωτικές ιδιότητες αυξάνουν την ανοσία στα ψάρια (Harikrishnan et al. 2009, Wu et al. 2010 και Harikrishnan et al. 2011). Ο μηχανισμός της αντιοξειδωτικών ουσιών μπορεί να αξιολογηθεί με δύο τρόπους: Ενζυμικός και μη ενζυμικός. Ενζυμικός μηχανισμός πραγματοποιείται από ένζυμα όπως τα υπεροξειδία δισμουτάση (SOD), καταλάση, γλουταθειόνη και υπεροξειδάση. Η αλβουμίνη, η σερουλαζίνη και η τρανσφερρίνη είναι πρωτεΐνες που συμβάλλουν σε αυτό το σύστημα δεσμεύοντας σίδηρο και χαλκό (Masella et al. 2005). Τα φλαβονοειδή (μη ενζυμικά) μειώνουν τα ιόντα σχηματίζοντας χηλικές ενώσεις με μεταλλικά ιόντα (σίδηρο και χαλκό) με παρόμοιο τρόπο με τον μηχανισμό του (Mira et al. 2002). Η γλυκόζη του αίματος είναι ένας από τους σημαντικότερους φυσιολογικούς δείκτες που δείχνουν αν τα ψάρια είναι στρεσαρισμένα. Έχει αναφερθεί ότι τα ψάρια έχουν αυξημένη γλυκόζη κατά τη διάρκεια περιόδων ασθένειας και υπό την επίδραση οποιασδήποτε πηγής στρες (Heath, 1995). Κατά την εξέταση των μελέτες σχετικά με τη χρήση φυτικών πηγών στα ψάρια, έχει παρατηρηθεί ότι τα φυτά, συμπεριλαμβανομένων της αγριάδας (*Cynodon dactylon*), η βαλανιδιά (*Aegle marmelos*), η *Withania somnifera* (Ashwagandha), το τζίντζερ (*Zingiber officinale*), το μάνγκο (*Mangifera indica*) και το σκόρδο (*Allium sativum*) μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Στην άλλη πλευρά, τα φυτά που περιλαμβάνουν το ραβέντι (*Rheum officinale*), το μάνγκο (*Mangifera indica*) και η τσουκνίδα (*Urtica dioica*) αυξάνουν τη γλυκόζη (Immanuel et al. 2009, Nya and Austin

2009, Sahu et al. 2007b, SAHU et al. 2007a, Xie et al. 2008 και Awad 2010). Η ποσότητα του υπεροξειδίου βρέθηκε χαμηλότερη σε ψάρια που τρέφονταν με ζωοτροφές που περιλάμβαναν εκχυλίσματα πράσινου τσαγιού (*Camellia sinensis*), με αποτέλεσμα μια αύξηση της παραγωγής αντιδραστικού αζώτου, λυσοζύμης, μυελοπεροξειδάσης, του συμπληρώματος και της αντιπρωτεάσης δραστηριότητες (Harikrishnan et al. 2011). Παρατηρείται ότι η συνολική ποσότητα πρωτεΐνης, αλβουμίνης και σφαιρίνης αυξάνεται γενικά με τη χρήση φυτικών πηγών στα ψάρια (Goda 2008 και Xie et al. 2008). Παράλληλα σε μια διαφορετική μελέτη που αφορούσε το μάνγκο (*Mangifera indica*) που προστέθηκε στη ζωοτροφή, αναφέρθηκε ότι η αλβουμίνη μειώθηκε κατά 0,5g/100g (Sahu et al. 2007b).

Το αντιοξειδωτικό επιδράσεις των φυτικών προϊόντων προέρχονται από τις φαινολικές ενώσεις. Τα προϊόντα αυτά εμποδίζουν το σχηματισμό ασθενειών στα ψάρια και τα καρκινοειδή εμποδίζοντας την αντιδράσεις που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες.

4.4.6 Χρήση φαρμακευτικών φυτών ως αντιστρεσογόνα και ανοσοδιεργητικά

Στην εντατική υδατοκαλλιέργεια, τα υδρόβια ζώα είναι ευάλωτα σε δυσμενείς συνθήκες από το περιβάλλον διαβίωσής τους, όπως το στρες, η κακή ποιότητα του νερού, υψηλή θερμοκρασία περιβάλλοντος, συνωστισμός και μόλυνση από παθογόνα (Asaduzzaman et al., 2009, Chang et al., 2015). Αυτοί οι δυσμενείς στρεσογόνοι παράγοντες μειώνουν την ανοσοποιητική ικανότητα, οι οποίες θα μπορούσαν να αναστείλουν περαιτέρω τις επιδόσεις ανάπτυξης, να διαταράξουν την μεταβολική και αντιοξειδωτική ισορροπία και ακόμη και να προκαλέσουν επιδημίες ασθενειών και μαζική θνησιμότητα (Cheng & Chen, 2000, Liang et al., 2011, B. Liu et al., 2016).

Η παραδοσιακή στρατηγική για τον έλεγχο της ασθένειας για το εξωτερικό στρες είναι η εφαρμογή αντιβιοτικών ή άλλων φαρμάκων, αλλά η υπερβολική χρήση θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανθεκτικότητα στα φάρμακα (Flegel et al., 2008). Ως εκ τούτου, είναι επείγον να αναπτυχθούν κάποιες φυσικές ενώσεις που θα μπορούσαν να υπερασπιστούν από εξωτερικούς στρεσογόνους παράγοντες. Τα ιατρικά φυτά ή τα φυτικά φάρμακα είναι φυσικοί πόροι που υπάρχουν σε αφθονία στη φύση. Σε αντίθεση με τα αντιβιοτικά, τα φυτικά φάρμακα έχουν εξαιρετικά χαρακτηριστικά, όπως υψηλή αποτελεσματικότητα, χαμηλή τοξικότητα και παρενέργειες στη φαρμακευτική θεραπεία όταν χρησιμοποιούνται. Τα τελευταία χρόνια, πολυάριθμες μελέτες απέδειξαν

ότι φαρμακευτικά φυτά ασκούν αντι-στρεσογόνα δράση σε υδρόβια ζώα (F. Liu et al., 2016). Στη γαρίδα του γλυκού νερού *M. rosenbergii*, το εκχύλισμα ανθρακινόνης βελτίωσε την ικανότητα αντίστασης στην υψηλή θερμοκρασία (B. Liu et al., 2010) και τα φύλλα *Moringa oleifera* βελτίωσαν την ικανότητα καταπολέμησης του στρες από την αμμωνία (Kaleo et al., 2019). Εν τω μεταξύ, το εκχύλισμα του *Morigate Morigate* και το εκχύλισμα ανθρακινόνης από το *R. officinale* βελτίωσε την ανοχή στην έκφραση γονιδίων, τις βιοχημικές παραμέτρους και ποσοστό επιβίωσης στην ιριδίζουσα πέστροφα. Επιπλέον, πολυάριθμες δημοσιεύσεις έδειξαν ότι τα φυτικά εκχυλίσματα θα μπορούσαν να βελτιώσουν την έμφυτη ανοσία, την προσαρμοστική ανοσία (Naiei et al., 2019, B. Zhang et al., 2019), τη βλεννογονική ανοσία (Ahmadniaye Motlagh et al., 2020, 2021, Anastasiou et al., 2014, Heydari et al., 2020, Srichaiyo, Tongsir, Hoseinifar, Dawood, Esteban, et al., 2020, Srichaiyo, Tongsir, Hoseinifar, Dawood, Jaturasitha, et al., 2020, Van Doan et al., 2019) και την ανοσία κατά του στρες (Rajabiesterabadi et al., 2020, Song et al., 2019, Yousefi et al., 2019).

Η φαγοκυτταρική δραστηριότητα, η NBT, η μυελοπεροξειδάση και η λυσοζύμη ορού είναι σημαντικές παράμετροι που παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το μηχανισμό μη ειδικής άμυνας στα ψάρια. Στη μελέτη που διεξήχθη από τους Yin et al. (2006), οι δραστηριότητες φαγοκυττάρωσης και λυσοζύμης ήταν αυξημένες όταν το εκχύλισμα ρίζας *Astragalus* προστέθηκε σε στις ζωοτροφές της τιλάπιας (*Oreochromis niloticus*). Σε άλλη μελέτη, η αντίσταση στην αύξηση της NBT, λυσοζύμης, των φαγοκυτταρικών δραστηριοτήτων παρατηρήθηκε όταν εκχυλίσματα *Astragalus* και *Lonicera* προστέθηκαν σε τροφές για την τιλάπια (*Oreochromis niloticus*) (ARDO et al. 2008). Σε μια άλλη μελέτη, η αύξηση των ποσοτήτων λυσοζύμης και φαγοκυττάρων παρατηρήθηκαν όταν φυτά *Lonicera japonica* και *Ganoderma lucidum* προστέθηκαν σε τροφή τιλάπιας (*Oreochromis niloticus*). Σε μια μελέτη του Harikrishnan et al. (2010), η NBT, η λυσοζύμη, το ACH50 και οι φαγοκυτταρικές δραστηριότητες αυξήθηκαν όταν ένα μείγμα φυτικών εκχυλισμάτων (*Punica granatum*, *Chrysanthemum cinerariaefolium* και *Zanthoxylum schinifolium*) προστέθηκε στην τροφή του *Paralichthys olivaceus*. Τα φυτικά προϊόντα έχουν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρωματικά σε χημειοπροληπτικούς παράγοντες, αντιβιοτικά και εμβόλια σε ιχθύων υδατοκαλλιέργειας. Επιπλέον, οι διατροφικές ιδιότητες, η βιοδιαθεσιμότητα, η ασφάλεια των φυτικών ανοσοδιεγερτικών και το

γεγονός ότι δεν προκαλούν βλάβη στην ανθρώπινη υγεία παίζουν σημαντικό ρόλο στην δημοτικότητά τους.

4.4.7 Τα βότανα ως βοηθητικά στο εμβόλιο

Τα ανοσοενισχυτικά είναι ένα σημαντικό συστατικό για την αποτελεσματικότητα στα περισσότερα εμβόλια. Οι Thangaviji et al. (2012) διαπίστωσαν ότι η χρήση ανοσοπρωτεονομικών *Aeromonas* σε εμβόλιο με βοηθητικό μέσο από εκχύλισμα του *A. racemosus* παρέχει προστασία έναντι της *A. hydrophila* σε διακοσμητικά χρυσόψαρα (*Carassius auratus*). Σύμφωνα με τους Kumaran et al. (2010), η χρήση της IgY κατά του WSSV που λαμβάνεται από φυτικό ανοσοενισχυτικό *Asparagus racemosus* είχε ισχυρή ανοσολογική επίδραση κατά της μόλυνσης από τον WSSV σε *Penaeus monodon*.

4.4.8 Βότανα ως αντιικοί παράγοντες

Προηγούμενοι ερευνητές έχουν καταβάλει προσπάθειες για τη χρήση κοινών χημειοθεραπευτικών κατά των ιογενών ασθενειών στην υδατοκαλλιέργεια (Love et al., 2020, Wang et al., 2018). Τα περισσότερα εμπορικά διαθέσιμα φάρμακα κατά των ιών περιέχουν ουσίες άμεσης δράσης που μπορούν να αποικοδομήσουν τις πρωτεΐνες που αποτελούν το δομικό συστατικό του ιού. Ωστόσο, οι διάφοροι ιοί RNA περιέχουν πολύ μικροσκοπικά γονιδιώματα με ειδικές λειτουργίες για την κωδικοποίηση μικρών πρωτεϊνών, γεγονός που οδηγεί σε λίγα φάρμακα κατά του ιού (Prangishvili et al., 2006). Ως εκ τούτου, οι στρατηγικές για τον έλεγχο των ιικών συστατικών μέσω φυτικών φυτών για τη διέγερση ή τη χειραγώγηση της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης μέσω της στόχευσης εκείνων των κυτταρικών συστατικών που απαιτούνται για τον πολλαπλασιασμό του ιού είναι υψίστης σημασίας από τη συμβατική μέθοδο της (X. Chen et al., 2018; Ghosh et al., 2014a). Ευτυχώς, αρκετά φυτικά φυτά που προέρχονται από το χερσαίο και θαλάσσιο περιβάλλον έχουν εξεταστεί για ανοσοδιεγερτική αποτελεσματικότητα κατά των ιογενών ασθενειών (Chakraborty et al., 2014). Προηγούμενες μελέτες έχουν αποκαλύψει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τα φυτικά είδη που έχουν αντιική δράση κατά των πρωτογενών παθογόνων ιών των υδάτινων ειδών ως εξής: ο ιός του συνδρόμου της λευκής κηλίδας (WSSV), ο ιός της σφυρίδας *iridovirus* (GIV), *grass carp reovirus* (GCRV), εαρινή ιαιμία του κυπρίνου (SVCV) και ερπητοϊός των κυπρινοειδών 2 ή 3 (CyHV). Μεταξύ των τη βιβλιογραφία, η αντιική δράση του φυτού αξιολογήθηκε στον μορφή εκχυλίσματος, κλάσματος και

ένωσης (C. C. Lin et al., 2002, Zitterl-Eglseer & Marschik, 2020). Αυτοί οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι τα φαρμακευτικά φυτά θα μπορούσαν να παρουσιάσουν διαφορετικά επίπεδα διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος με ένεση, εμφύσηση ή από το στόμα 44 Στον WSSV, το εκχύλισμα των φυτών, όπως το *Cynodon dactylon*, *Olea europaea*, *Gardenia jasminoides* και *Argemone mexicana*, έχει αποδειχθεί μια σημαντική αντι-ική δράση μέσω της από του στόματος χορήγησης ή της ένεσης (Gholamhosseini et al., 2020, Ghosh et al., 2014b, Huang, Tan, et al., 2019, Huang, Tu, et al., 2019, Palanikumar et al., 2018). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί στο βιοδραστικές ενώσεις του φυτού, όπως το γενιποσιδικό οξύ και η εσπερετίνη (Huang, Tan, et al., 2019; Huang, Tu, et al., 2019). Στον GIV, τα συστατικά του *Lonicera japonica Thunb*, εκχύλισμα *Illicium verum Hook. f.* και υδατικό εκχύλισμα *Viola philippica* έδειξαν σημαντική προληπτική δράση στο *Eriniphelus spp.* Ένας άλλος ιός, η μαγνολόλη, βρέθηκε ένα εξαιρετικό προληπτικό αποτέλεσμα κατά του GCRV. και η σαϊκοσαπονίνη D έδειξαν προληπτική δράση κατά του SVCV υδροχλωρική βερβερίνη, εκχύλισμα *Clinacanthus nutans*, έδειξε σημαντική προληπτική δράση κατά του CyHV-2 ή του CyHV-3 σε *C. auratus gibelio* ή *C. carpio koi*. (M. Liu et al., 2020; Shen et al., 2018, 2019).

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ένα ευρύ φάσμα φυτοθεραπευτικών είναι γνωστό ότι έχουν αντιβακτηριακή δράση έναντι ανθρώπινων παθογόνων (Ushimaru et al., 2012) και ζωικών παθογόνων (Dal-Pozzo et al., 2011). Η αντικατάσταση των σημερινών αντιμικροβιακών ουσιών που χρησιμοποιούνται στην υδατοκαλλιέργεια με φυτικά προϊόντα δεν αποτελεί ουτοπική ιδέα, καθώς αρκετά φαρμακευτικά φυτά έχουν δείξει δραστηριότητα έναντι σημαντικών παθογόνων οργανισμών των ψαριών, όπως *Aeromonas hydrophila* (Muniruzzaman & Chowdhury, 2008- Harikrishnan et al, 2009, 2010c), *Streptococcus iniae* (Abutbul et al., 2004- Zilberg et al., 2010), *Streptococcus agalactiae* (Zilberg et al., 2010), *Flavobacterium columnare* (Rattanachaikunsopon & Phumkhachorn, 2010), *Pseudomonas fluorescens* και *Edwardsiella tarda* (Muniruzzaman & Chowdhury, 2008). Υπάρχει μεγάλη ανησυχία σχετικά με την εμφάνιση βακτηριακών στελεχών στο υδάτινο περιβάλλον που είναι ανθεκτικά στα αντιβιοτικά, και αυτό τείνει να αυξάνεται με την ακατάλληλη χρήση στην υδατοκαλλιέργεια, ιδίως την προφυλακτική χρήση (Cabello, 2006). Από την άλλη πλευρά, τα φυτοθεραπευτικά είναι λιγότερο επιρρεπή στην ανάπτυξη βακτηριακής αντοχής (Kulkarni et al., 2013), λόγω του τρόπου δράσης τους που επιδρά σε πολλαπλούς στόχους ταυτόχρονα (Bakkali et al., 2008).

Οι οδοί χορήγησης των φυτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών ασθενειών είναι η εμφάνιση ή η από του στόματος χορήγηση. Λόγω του μεγάλου αριθμού μελετών, των διαφόρων τύπων φυτοθεραπευτικών και των διαφορετικών μορφών θεραπείας, η σύγκριση των δεδομένων στη βιβλιογραφία είναι δύσκολη.

Η από του στόματος θεραπεία έχει επιδείξει εξαιρετικά ποσοστά επιβίωσης σε ψάρια με βακτηριακές ασθένειες. Οι παρτίδες των άρρωστων ψαριών πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία, ακόμη και αν ορισμένα από αυτά δεν τρώνε. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μπορεί να υπάρχουν υποκλινικά μολυσμένα ή πρόσφατα μολυσμένα ψάρια στους ίδιους κλωβούς ή λίμνες, τα οποία έχουν μεγάλες πιθανότητες να θεραπευτούν. Η χρήση φυτικών φαρμάκων στη διατροφή υπόσχεται τη θεραπεία μεγάλων παρτίδων ψαριών που πάσχουν από βακτηριακές ασθένειες, αποφεύγοντας έτσι σημαντικές απώλειες (Valladao et al, 2014).

Τα φυτικά φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση των μυκήτων στα αυγά όταν αυτά επωάζονται ή διατηρούνται σε μικρές δεξαμενές. Η

μέθοδος αυτή είναι πιο αποτελεσματική από τη χρήση λιμνών ή κλωβών, επειδή επιτρέπει μεγαλύτερη πυκνότητα και ευκολότερη διαχείριση μεγάλου αριθμού αυγών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αποτελεσματικότητα της ουσίας δεν επηρεάζεται από την παρουσία υπολειμμάτων και οργανικής ύλης στο σύστημα καλλιέργειας. Ως εκ τούτου, είναι βέβαιο ότι ο οργανισμός-στόχος, στην προκειμένη περίπτωση τα αυγά, θα εκτεθεί στο προϊόν (Valladao et al, 2014).

Ορισμένοι παράγοντες μπορούν να καθορίσουν τις καλύτερες εναλλακτικές λύσεις για τα αντιβιοτικά που θα χρησιμοποιηθούν σε ένα σύστημα υδατοκαλλιέργειας. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι στρατηγικές εμβολιασμού αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της υγείας των ψαριών.

Οι υπάρχουσες οδοί χορήγησης του εμβολίου περιλαμβάνουν την εμφάνιση, την παρεντερική, δηλαδή την ενδοπεριτοναϊκή (i.p.) και την από του στόματος χορήγηση. Τα εμβόλια βύθισης, όπου τα αντιγόνα προσλαμβάνονται από το δέρμα, τα βράγχια ή το έντερο, είναι κατάλληλα για μαζικό εμβολιασμό ψαριών που είναι πολύ μικρά για παρεντερικό εμβόλιο. Παρόλο που αυτή η μέθοδος είναι λιγότερο δαπανηρή και χρονοβόρα, η πρόσληψη και η αποτελεσματικότητα, ωστόσο, μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την ηλικία ή το μέγεθος των ψαριών, το εμβόλιο τη δόση και τη διάρκεια, την απόδοση του βοηθητικού, τη θερμοκρασία κ.λπ. Η από του στόματος οδός, είναι λιγότερο στρεσογόνος από την παρεντερική χορήγηση, δυνητικά προσφέρει την καλύτερη προσέγγιση για την ανοσοποίηση των ψαριών λόγω της ευκολίας της και μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σε μικρά όσο και σε μεγαλύτερα ψάρια. Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστα εμπορικά εμβόλια από το στόμα που διατίθενται επί του παρόντος κυρίως λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και επίσης λόγω της υλικοτεχνικής υποδομής και του κόστους που συνδέονται προκλήσεις που σχετίζονται με την παραγωγή των απαιτούμενων μεγάλων ποσοτήτων αντιγόνου.

Τα εμπορικά εμβόλια είναι διαθέσιμα μόνο για βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις και η πρόκληση της ανάπτυξης εμβολίων κατά σημαντικών παρασίτων, π.χ. μυξοζώων, πρωτόζωων, καρκινοειδών, αμοιβάδων, μονογενών και ελμίνθων, εξακολουθεί να υφίσταται.

Η θεραπεία με φάγους δεν βλάπτει τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου ή τις γύρω μικροβιακές κοινότητες και μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια. Ωστόσο, καθώς η θεραπεία με φάγους και τα προβιοτικά χρησιμοποιούν ζωντανούς

οργανισμούς, είναι ευαίσθητα σε σημειακές μεταλλάξεις και γενετική παρέκκλιση, καθιστώντας αμφοτέρως τις θεραπείες λιγότερο αποτελεσματικές, εκτός εάν υπάρξουν νέοι συνδυασμοί φάγων/βακτηρίων ή προβιοτικών βακτηρίων. Οι φάγοι και τα βακτηριακά στελέχη, καθώς και οι διαφορές τους σε σχετικά μικρές γεωγραφικές αποστάσεις λόγω περιβαλλοντικών παραλλαγών, καθιστούν αναγκαία την ανάπτυξη λύσεων για κάθε περιοχή.

Η χρήση των προβιοτικών στις υδατοκαλλιέργειες μπορεί να θεωρηθεί ως ένας εναλλακτικός τρόπος θεραπείας, με στόχο τη μείωση της χρήσης των αντιβιοτικών (Tsantilas et al, 2005). Ο ορισμός των προβιοτικών είναι ζωντανά μικροβιακά συμπληρώματα διατροφής, που στόχο έχουν την ομαλοποίηση της εντερικής χλωρίδας. Με αυτόν τον τρόπο έχουμε την κατάληψη των θέσεων στον εντερικό αυλό από τους προβιοτικούς οργανισμούς, οι οποίοι, με ανταγωνιστικό τρόπο, αποτρέπουν την κατάληψη των ίδιων θέσεων από άλλα παθογόνα βακτήρια ικανά να προκαλέσουν λοιμώδη κατάσταση. Επίσης, πολλοί από αυτούς εκκρίνουν και ουσίες με αντιβακτηριακή δράση. Τα προβιοτικά πρέπει να διαθέτουν κάποια χαρακτηριστικά πριν την επιλογή τους για χρήση. Αρχικά, πρέπει να βιώνουν σε χαμηλό pH, όπως είναι αυτό του εντέρου και δεύτερον, να μην είναι ευαίσθητα σε αντιβιοτικά που συχνά χρησιμοποιούνται στις υδατοκαλλιέργειες (Moon-Soo and Byung-Kyoo, 2002). Ακόμη, να δρουν ανταγωνιστικά προς τα παθογόνα βακτήρια και να ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα (Gatesoupe, 1999).

Τα παρασιτοκτόνα που διατίθενται στο εμπόριο δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία λοιμώξεων από μυξοσπόρια. Ωστόσο, πειραματικές δοκιμές σε σολομοειδή έχουν αναφέρει επιτυχή θεραπεία διαφόρων μυξοσποριακών λοιμώξεων με φουματζιλίνη και παράγωγά της (Hedrick et al., 1988, Wishkovsky et al., 1990, Kent and Dawe, 1994, Higgins and Kent, 1998). Μέχρι σήμερα, οι μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της φουματζιλίνης έχουν ακολουθηθεί από λίγες έρευνες σχετικά με την επίδραση των θεραπευτικών δόσεων στην ανοσία των θεραπευμένων ψαριών (Karagouni et al, 2005, 2005a). Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί τοξικές παρενέργειες, που κυμαίνονται από την αδιαθεσία έως τη θνησιμότητα (Lauren et al., 1989, Wishkovsky et al. 1990, Sitja-Bobadilla and Alvarez-Pellitero, 1992, Sovenyi, 1992), οι οποίες αποτελούν μείζονες ανησυχίες που σχετίζονται με τη χρήση αυτού του φαρμάκου. Νέα σκευάσματα δοκιμάζονται για την ανάπτυξη νέων αντιμυξοσποριακών φαρμάκων, ιδίως για ευαίσθητα είδη όπως το *Diplodus puntazzo*

(Le-Breton and Marques, 1995- Athanassopoulou et al., 1999, Rigos et al., 1999, Mladineo, 2003).

Η γονιδιακή επεξεργασία θα μπορούσε δυνητικά να επιτρέψει πιο συγκεκριμένη στόχευση των παθογόνων με χειραγώγηση των γονιδιωμάτων των ιών ή/και των βακτηρίων, η γενετική τροποποίηση των φάγων, των βακτηρίων και των ξενιστών μπορεί να προσφέρει επιστημονικές λύσεις, αλλά μπορεί να μην είναι αποδεκτή από το ευρύ κοινό. Τα προ- και προ-βιοτικά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παροχή ανθεκτικότητας στην ασθένεια μέσω της παροχής ανοσοποιητικών πλεονεκτημάτων, της βελτίωσης της ακεραιότητας επιθηλιακού ιστού και παρέχοντας ευεργετικά μικρόβια στο έντερο του ξενιστή, προσφέροντας έτσι μια εναλλακτική λύση στη χρήση αντιβιοτικών (Bondad-Reantaso et al., 2023). Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη γνώσεων σχετικά με τους ακριβείς μηχανισμούς δράσης και απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αλληλεπίδραση ξενιστή/μικροβίων *in vivo*. Απαιτείται επίσης περαιτέρω έρευνα για τον προσδιορισμό των βέλτιστων στελεχών, των δόσεων, καθώς και των οδών εφαρμογής και την πιθανότητα απόκτησης γονιδίων που κωδικοποιούν τα χαρακτηριστικά της ιογένεσης και της ανθεκτικότητας στα αντιμικροβιακά φάρμακα από τα παθογόνα στα προβιοτικά μέσω οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων που αποτελεί λόγο ανησυχίας.

Εκτός από την ενίσχυση των μέτρων βιοασφάλειας και των βελτίωση της ποιότητας του νερού στις γεωργικές εκμεταλλεύσεις, μαθηματικά και στατιστικά μοντέλα μπορούν να παράσχουν καθοδήγηση για τη μείωση της πιθανότητας αντοχής στα αντιβιοτικά, όταν άλλες λύσεις δεν είναι δυνατές. Καλές κτηνοτροφικές πρακτικές, όπως ο καθορισμός των βέλτιστων πυκνοτήτων εκτροφής και των περιόδων αγρανάπαυσης μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τις βακτηριακές εστίες στις υδατοκαλλιέργειες. Πρέπει επίσης να συνεχίσουν να εφαρμόζονται έλεγχοι για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας ανάπτυξης γονιδίων ανθεκτικότητας. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, όπου επί του παρόντος, τα μέτρα αυτά είναι δύσκολο να τεθούν για παράδειγμα στην υδατοκαλλιέργεια σε ορισμένες αναπτυσσόμενες χώρες. Επίσης, στο εμπόριο διακοσμητικών ψαριών, το οποίο χρησιμοποιεί προληπτική θεραπεία με αντιβιοτικά αδιακρίτως, και το οποίο μπορεί να μεταφέρει γονίδια ανθεκτικότητας που έχουν σημασία για τον άνθρωπο και τα ζώα, καθώς και υδάτινες ασθένειες, σε διηπειρωτικές αποστάσεις (Bondad-Reantaso et al., 2023).

Τα ζώα απαλλαγμένα από ειδικά παθογόνα (SPF) αναφέρονται σε αποθέματα που προέρχονται από πληθυσμό που έχουν (1) εξεταστεί αρνητικά για συγκεκριμένους παθογόνους μικροοργανισμούς για τουλάχιστον δύο συνεχόμενα έτη- (2) έχουν εκτραφεί σε εγκαταστάσεις υψηλής βιοασφάλειας υπό αυστηρά μέτρα βιοασφάλειας- (3) έχουν τραφεί με βιοασφαλείς ζωοτροφές- και (4) έχουν πρόγραμμα επιτήρησης, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμών με μοριακές και ιστοπαθολογικές μεθόδους. Η μείωση της επιπτώσεων των ασθενειών πρέπει να αρχίσει από την γραμμής παραγωγής, με τη χρήση αυγών ή γόνου απαλλαγμένων από παθογόνα. Κάθετη μετάδοση του παθογόνων, που συμβαίνει μέσω μολυσμένων αυγών, γάλακτος ή γενετικών υγρών, είναι μια συνήθης και πολύ αποτελεσματική οδός. Η χρήση υγιούς γόνου είναι απαραίτητη για την παραγωγή καθαρών ατόμων και την αποφυγή εξάπλωσης ασθενειών.

Η στρατηγική που χρησιμοποιείται στην υδατοκαλλιέργεια προσαρμόστηκε από τη στρατηγική SPF που αναπτύχθηκε τη δεκαετία του 1950 για τη βιομηχανία πουλερικών, μετά τη συνειδητοποίηση ότι η έρευνα για τα πουλερικά εξαρτιόταν από τη χρήση ζώων που ήταν απαλλαγμένα από ασθένειες. Η αξία των αποθεμάτων SPF στη συνέχεια αποδείχθηκε πολύτιμη και για την παραγωγή βιομηχανικής κλίμακας. Η SPF απέδειξε ότι θεμελιώδης για την επιλογή και την έκφραση γενετικών κερδών και εργαστηριακές μελέτες, όπως οι προκλήσεις ασθενειών και άλλες διατροφικές και βιοχημικές μελέτες. Στο πλαίσιο της υδατοκαλλιέργειας, το καθεστώς SPF αποτελεί μέρος μιας στρατηγικής βιοασφάλειας για την πρόληψη της εισαγωγής μολυσμένων ζώων στο σύστημα παραγωγής. Ακόμη και αν δεν μπορεί να διατηρηθεί το ίδιο επίπεδο βιοασφάλειας κατά τη φάση της εκτροφής, η χρήση SPF γόνου θα μειώσει τις πιθανότητες μόλυνσης και, ως εκ τούτου, θα μειώσει τον επιπολασμό και τις επιπτώσεις των ασθενειών. Θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι η μέθοδος SPF αναφέρεται μόνο στην κατάσταση υγείας των αποθεμάτων και όχι στον βαθμό ανοχής ή ανθεκτικότητάς τους σε μια συγκεκριμένη ασθένεια. Ένα από τα επιχειρήματα κατά της ανάπτυξης και χρήσης του SPF *broodstock* γόνου είναι το υψηλό κόστος επένδυσης και συντήρησης. Είναι στην πραγματικότητα μια κεντρική επένδυση, για παράδειγμα, που απαιτεί υψηλό τεχνικό επίπεδο προσωπικού, τεχνογνωσία, εγκαταστάσεις κ.λπ. και θα πρέπει να πρέπει να θεωρείται σχετικά μικρή οικονομική δαπάνη σε σύγκριση με τις πολύ σημαντικό και εκτεταμένο κόστος των επιπτώσεων της νόσου.

Για τις ασθένειες των γαρίδων, μια πρόσφατη μελέτη υπολόγισε τις οικονομικές απώλειες σε Ταϊλάνδη λόγω της οξείας ηπατοπαγκρεατικής νέκρωσης κατά την περίοδο 2010-2016 σε 7,38 δισ. δολάρια ΗΠΑ, με επιπλέον 4,2 δισ. δολάρια ΗΠΑ σε χαμένες εξαγωγές. Επιπλέον, οι απώλειες στην Ταϊλάνδη λόγω του *Enterocytozoon hepatopenaei* θα μπορούσαν να φθάσουν τα 180 εκατ. δολάρια ΗΠΑ ετησίως. Σύμφωνα με τη Στατιστική Επετηρίδα Αλιείας της Κίνας, το 2018, τα κρούσματα ασθενειών που επηρεάζουν την κινεζική υδατοκαλλιέργεια είχαν ως αποτέλεσμα άμεση απώλεια παραγωγής ύψους 205.000 MT, αξίας 401 εκατ. δολαρίων ΗΠΑ (Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Κίνας, 2018). Τα δύο αυτά παθογόνα εισήχθησαν στη βιομηχανία υδατοκαλλιέργειας μέσω της σίτισης μολυσμένων νωπών/ζωντανών ζωοτροφών σε γόνου, παραβιάζοντας επομένως τους όρους του καθεστώτος SPF των ζώων (που πρέπει να τρέφονται με βιοασφαλείς ζωοτροφές). Η έρευνα του 2018 *Census of Aquaculture* που διεξήχθη από το Υπουργείο Γεωργίας των Ηνωμένων Πολιτειών ανέφερε ότι οι ασθένειες αποτελούν την κύρια αιτία των απωλειών παραγωγής σε εκμεταλλεύσεων. Η χρήση αποθεμάτων SPF όχι μόνο μειώνει τις επιπτώσεις των ασθενειών, αλλά ταυτόχρονα μειώνει τη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών- όπως υγιέστερα ζώα αποθεματοποιούνται και εκτρέφονται, λιγότερα περιστατικά ασθενειών αντιμετωπίζουν λιγότερα προβλήματα. Ενώ η χρήση των αποθεμάτων γαρίδας SPF ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό μεταξύ περιοχών και πρακτικών εκτροφής, τα στοιχεία δείχνουν όλο και περισσότερο ότι έχουν μειώσει την εισαγωγή παθογόνων μικροοργανισμών και την έκφραση ασθενειών σε εκτροφεία και έχουν παράσχει ένα μέσο για την ασφαλή εισαγωγή τόσο *P. vannamei* σε όλο τον κόσμο -το είδος επιλογής και το κυρίαρχο είδος στις γαριδοκαλλιέργειες - και της *P. monodon*. Η στρατηγική SPF εφαρμόζεται επίσης στη βιομηχανία σολομού και διεισδύει όλο και περισσότερο άλλα είδη υδατοκαλλιέργειας.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η Διυπηρεσιακή Ομάδα Συντονισμού (ΔΟΣ) για την μικροβιακή ανθεκτικότητα, συνιστά στα κράτη μέλη να υποστηρίξουν την προσβασιμότητα οικονομικά αποδοτικών εναλλακτικών λύσεων στα αντιμικροβιακά, ιδίως στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Οι εναλλακτικές λύσεις στα αντιβιοτικά που έχουν εξεταστεί στην παρούσα εργασία έχουν μεγάλες δυνατότητες- ορισμένες έχουν αποδεδειγμένα οφέλη, ενώ άλλα βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο. Παρ' όλα αυτά, θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά με βάση παράγοντες που σχετίζονται με τις ανάγκες της χώρας, το σύστημα υδατοκαλλιέργειας και τα είδη, το στοχευόμενο παθογόνο, την ευκολία της διαχείρισης, τα οικονομικά (κόστος-όφελος), τους κινδύνους και την αντίληψη του κοινού.

Η αντιμετώπιση των ασθενειών στους καλλιεργούμενους υδρόβιους πληθυσμούς απαιτεί καλή κατανόηση του περιβάλλοντος, του ξενιστή και του παθογόνου και των αλληλεπιδράσεών τους, προκειμένου να μπορούν να εφαρμοστούν στρατηγικές πρόληψης που μπορούν να μειώσουν την ανάγκη για αντιβιοτικά. Ο έλεγχος του υδάτινου περιβάλλοντος απαιτεί συνειδητοποίηση της πιθανής πηγής των στρεσογόνων παραγόντων που προδιαθέτουν υδάτινους πληθυσμούς σε μολυσματικές ασθένειες. Διαχείριση και βελτιστοποίηση των μεταβαλλόμενων παραμέτρων του υδάτινου περιβάλλοντος, δηλαδή της αλατότητας, θερμοκρασία, οξυγόνο, pH, βαρέα μέταλλα, μεταβολίτες, ευτροφισμός και οργανικό φορτίο και παρακολούθηση της εισόδου πιθανών παθογόνων παραγόντων μέσω μέτρων βιοασφάλειας, είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη του κινδύνου μόλυνσης .

Η ανοσολογική ή διατροφική κατάσταση του ξενιστή, η γενετική και η παρουσία ταυτόχρονης λοίμωξης ή υφιστάμενων τραυμάτων ή πληγών μπορούν να επηρεάσουν την ευαισθησία τους σε βακτηριακή μόλυνση. Η διαχείριση και η βελτιστοποίηση της ικανότητας του ξενιστή να αντιστέκεται στη νόσο είναι κρίσιμη και τα προγράμματα εμβολιασμού είναι χρήσιμα εργαλεία για την πρόληψη και τον έλεγχο της λοίμωξης. Η ελαχιστοποίηση των στρεσογόνων παραγόντων εκτροφής με ορθές μεθόδους εκτροφής ενισχύει περαιτέρω την έμφυτη ανοσία των καλλιεργούμενων ζώων. Η χρήση ανοσοδιεγερτικών για την ενίσχυση της έμφυτης ανοσίας, όπως τα πρεβιοτικά και τα προβιοτικά, η φαγοθεραπεία μέσω ζωοτροφών, η ανοσοσφαιρίνη (*IgY*) και τα φαρμακευτικά φυτά και όλες οι άλλες εναλλακτικές λύσεις για τα αντιβιοτικά που συζητούνται στην παρούσα ανασκόπηση αποδεικνύονται χρήσιμες προσεγγίσεις.

Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα σχετικά με τη διατροφή, καθώς κάποια προφανής αντίσταση στις ασθένειες που συνδέεται με προβιοτικά, πρεβιοτικά και φυτικές τροφές μπορεί να οφείλεται σε αντιβακτηριακές ουσίες ή απλώς στην καλύτερη διατροφή που βελτιώνει την υγεία του ξενιστή. Επιπλέον, περισσότερη γνώση και έρευνα απαιτούνται για την καλύτερη κατανόηση των επιτυχιών και των αποτυχιών, επιπτώσεις στο κόστος, την αποτελεσματικότητα, τους κινδύνους, την πρακτικότητα (ιδίως για τους μικροκαλλιεργητές), τις αρνητικές επιπτώσεις στο περιβάλλον της εκμετάλλευσης και τον τρόπο με τον οποίο οι εναλλακτικές αυτές λύσεις βελτιώνουν την υγεία και ενισχύουν την ανοσία του ξενιστή (Bondad-Reantaso et al., 2023).

Οι ορθές πρακτικές υδατοκαλλιέργειας και βιοασφάλειας, συμπεριλαμβανομένης της συνεπούς και υπεύθυνης χρήσης των αντιβιοτικών και η χρήση εναλλακτικών λύσεων στα αντιβιοτικά, στηρίζει τις βασικές δράσεις που μπορούν να μειώσουν την πιθανότητα AMR. Η ύπαρξη ενός σχεδίου βιοασφάλειας, μέρος μιας εθνικής στρατηγικής για την υγεία διαχείρισης των υδρόβιων ειδών, μπορεί να μειώσει την εισαγωγή και την εξάπλωση μολυσματικών παραγόντων σε καθορισμένες τοποθεσίες ή εγκαταστάσεις και τη μετάδοσή τους σε άλλες περιοχές. Άλλες στρατηγικές περιλαμβάνουν την αποφυγή την είσοδο παθογόνων παραγόντων μέσω της χρήσης γόνου SPF.

Εν κατακλείδι, θα πρέπει να υπάρξει πρόβλεψη για αυξημένους πόρους για την έρευνα στον τομέα της υδατοκαλλιέργειας που θα πρέπει να εστιάζει στην υγεία των υδρόβιων οργανισμών, με έμφαση στην πρόληψη των ασθενειών, που θα πρέπει να περιλαμβάνει την αύξηση της γνώσης των υδατικών ασθενειών, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των κτηνιατρικών φαρμάκων, τις περιβαλλοντικές επιπτώσεις και των εναλλακτικών λύσεων στην χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων και μεθοδολογίες για την ενεργητική και παθητική επιτήρηση σχετικά με τους χρόνους απόσυρσης, τις επεξεργασίες των λυμάτων, τα κατάλοιπα, τις AMU και AMR. Επιπλέον, προκειμένου να προωθηθεί ένας καλύτερος έλεγχος της χρήσης των αντιβιοτικών, οι πωλήσεις τους θα πρέπει να ρυθμίζονται και η χρήση τους να διαχειρίζεται υπό την επίβλεψη εκπαιδευμένου επαγγελματία/προσωπικού υγείας των υδάτων για να εξαλείψουν ή να μετριάσουν τις επιπτώσεις τους στο περιβάλλον και στα τρόφιμα την ασφάλεια.

Τα φαρμακευτικά φυτά παρουσιάζουν ευρεία αντιμικροβιακή δράση έναντι σημαντικών παθογόνων ιχθύων. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη διερεύνηση της χρόνιας και οξείας τοξικότητας, καθώς και των επιβλαβών επιδράσεων των φυτικών φαρμάκων στους θεραπευόμενους οργανισμούς, στους μη στοχευόμενους οργανισμούς και στο περιβάλλον. Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα έχουν βασιστεί σε δοκιμές *in vitro* ή έχουν διεξαχθεί σε εργαστηριακές συνθήκες. (Athanassopoulou et al, 2000, Kolygas et al, 2024).

Από το 2004 και μετά έχουν γίνει πολλές μελέτες που αφορούν θεραπείες με βότανα και αιθέρια έλαια φυτών, παρόλα αυτά απαιτούνται περαιτέρω πρακτικές και οικονομικές μελέτες για να καταστεί δυνατή η αντικατάσταση των σημερινών θεραπειών. Η κοινή εργασία μεταξύ της αλυσίδας εφοδιασμού, της βιομηχανίας και των ερευνητών είναι απαραίτητη (Athanassopoulou, et al., 2004,a,b, . Karagouni et al, 2005, Golomazou et al., 2006)

Τέλος, να τονιστεί η σημασία της αντιμετώπισης του ζητήματος της AMR από την οπτική γωνία της υγείας, καθώς και του κεντρικού ρόλου των υδάτινων συστημάτων διατροφής μέσω της υδατοκαλλιέργειας ως συνδετικός κρίκος μεταξύ της επισιτιστικής ασφάλειας, του περιβάλλοντος και της ανθρώπινης υγείας (Bondad-Reantaso et al., 2023).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

9241595124_eng. (n.d.).

A,Colorni*, A. D. (2005). *Hyperparasitism of trichodinid ciliates on monogenean gill flukes of two marine fish.*

Abd El-Galil, M.A. & Aboelhadid, S.M. (2012) Trials for the control of *trichodinosis* and *gyrodactylosis* in hatchery reared *Oreochromis niloticus* fries by using garlic. *Veterinary Parasitology*, 185, 57–63.

Abutbul, S., Golan-Goldhirsh, A., Barazani, O. & Zilberg, D. (2004) Use of *Rosmarinus officinalis* as a treatment against *Streptococcus iniae* in tilapia (*Oreochromis sp.*). *Aquaculture*, 238, 97–105.

Abo-EL-Sooud, K. (2018). Ethnoveterinary perspectives and promising future. In *International Journal of Veterinary Science and Medicine* (Vol. 6, Issue 1, pp. 1–7). Faculty of Veterinary Medicine, Cairo University. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsm.2018.04.001>

Abutbul, S., Golan-Goldhirsh, A., Barazani, O., & Zilberg, D. (2004). Use of *Rosmarinus officinalis* as a treatment against *Streptococcus iniae* in tilapia (*Oreochromis sp.*). *Aquaculture*, 238(1–4), 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2004.05.016>

Ahmadniaye Motlagh, H., Rokhnareh, Z., Safari, O., & Selahvarzi, Y. (2021). Growth performance and intestinal microbial changes of *Carassius auratus* in response to pomegranate (*Punica granatum*) peel extract-supplemented diets. *Journal of the World Aquaculture Society*, 52(4), 820–828. <https://doi.org/10.1111/jwas.12754>

Ahmadniaye Motlagh, H., Safari, O., Selahvarzi, Y., Baghalian, A., & Kia, E. (2020). Non-specific immunity promotion in response to garlic extract supplemented diets in female Guppy (*Poecilia reticulata*). *Fish and Shellfish Immunology*, 97, 96–99. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.12.007>

Aligiannis N, Kalpoutzakis E, Chinou IB, Mitakou S, Gikas E, Tsaibopoulos A (2001) Composition and antimicrobial activity of the essential oils of five taxa of *Sideritis* from Greece. *J Agric FoodChem.* 49(2):811-815

Alvarez Pellitero. (1993). *alvarez-pellitero1993*.

- Aminov, R. I. (2011). Horizontal gene exchange in environmental microbiota. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 2, Issue JULY). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00158>
- Anastasiou, E., Lorentz, K. O., Stein, G. J., & Mitchell, P. D. (2014). Prehistoric schistosomiasis parasite found in the Middle East. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 14, Issue 7, pp. 553–554). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70794-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70794-7)
- Andree, K. B., Roque, A., Duncan, N., Gisbert, E., Estevez, A., Tsertou, M. I., & Katharios, P. (2015). *Diplectanum sciaenae* (Van Beneden & Hesse, 1863) (*Monogenea*) infecting meagre, *Argyrosomus regius* (Asso, 1801) broodstock in Catalonia, Spain. A case report. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 1–2, 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2016.02.006>
- Aridogan BC, Baydar H, Kaya S, Demirci M, Ozbasar D, Mumcu E (2002) Antimicrobial activity and chemical composition of some essential oils. *Arch Pharm Res.* 25 (6): 860-864
- Asaduzzaman, M., Wahab, M. A., Verdegem, M. C. J., Mondal, M. N., & Azim, M. E. (2009). Effects of stocking density of freshwater prawn *Macrobrachium rosenbergii* and addition of different levels of tilapia *Oreochromis niloticus* on production in C/N controlled periphyton based system. *Aquaculture*, 286(1–2), 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2008.09.006>
- Athanasopoulou F. (1992). *Ichthyophoniasis* in sea bream, *Sparus aurata* (L.), and rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), from Greece.
- Athanasopoulou F., Pappas I. S., Bitchava K. (2009) An overview of the treatments for parasitic disease in Mediterranean aquaculture. In: *The use of veterinary drugs and vaccines in Mediterranean aquaculture*. C. Rogers, B. Barusco (eds). CIHEAM Journal Options Méditerranéennes. Series A 86, 223 p.
- Athanasopoulou, F. (2003) Treatments for parasitic disease in aquaculture: available treatments, practices, needs, and recent developments on new prophylactic methods. Seminar on the use of veterinary drugs and vaccines in Mediterranean aquaculture: “Mediterranean Agronomic Institute of Zaragoza» (Izmir, Turkey, from 21 to 23 May 2003)

- Athanassopoulou F., E. Karagouni and J. Pappas (2004). Antimicrobial and antiparasitic activity induced by *Origanum minutiflorum* and *Angelica sinensis (Umbelliferae)* essential oils, respectively, in Mediterranean aquaculture. World Conference on Fish Pathologists. Ehrlich Conference, Nuremberg, 8-11/9/04
- Athanassopoulou F., E. Karagouni, E. Dotsika, I. Vatsos, J. Tavla, P. Christofilloyanis, K. Lytra & N. Dourala (2003). Novel treatments of Myxosporida in Mediterranean Fish and immunological response. 11th International Conference of the European Association of Fish Pathologists Malta, September 2003.
- Athanassopoulou, F, E. Karagouni, E. Dotsika, V. Ragias, J. Tavla, P. Christofilloyanis (2004a). Efficacy and toxicity of orally administrated anti-coccidial drugs for innovative treatments of *Polysporoplasma sparis* Sitja-Bobadilla & Alvarez-Pellitero 1885 infection in *Sparus aurata L.* Journal of Applied Ichthyology, 20 (5), 345-354.
- Athanassopoulou F., M. Yiagnisis, K. Bitchava (2010). Use of oregano essential oil for the control of parasite and microbial diseases of mediterranean fish. WAVMA Congress, Athens
- Athanassopoulou, F., E. Karagouni, E. Dotsika, V. Ragias, J. Tavla, P. Christofilloyanis, I. Vatsos. (2004b). Efficacy and toxicity of orally administrated anti-coccidial drugs for innovative treatments of *Myxobolus sp.* infection in sharpnose sea bream *Puntazzo puntazzo*. Diseases of Aquatic Organisms, 62 (3), 217-226.
- Athanassopoulou, F., Kotou, E., Vatsos, E. & Giagnisi, M. (2000). Study of the bacteriostatic activity of an *Artemia* enrichment compound based on plant extracts from *Angelica sp.* Bulletin of the Hellenic Veterinary Association 51(4), 293-296.
- Athanassopoulou, F., Prapas, Th., Rodger, H., 1999. Diseases of *Puntazzo puntazzo C.* in marine aquaculture systems in Greece. J. Fish Dis. 22, 215–218.
- Awad, E., & Awaad, A. (2017). Role of medicinal plants on growth performance and immune status in fish. In Fish and Shellfish Immunology (Vol. 67, pp. 40–54). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2017.05.034>
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D. & Idaomar, M. (2008) Biological effects of essential oils—a review. Food and Chemical Toxicology, 46, 446–475.

- Balebona, M. C., Andreu, M. J., Bordas, M. A., Zorrilla, I., Moriñigo, M. A., Moriñigo, M., & Borrego, J. J. (1998). Pathogenicity of *Vibrio alginolyticus* for Cultured Gilt-Head Sea Bream (*Sparus aurata* L.). In *APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY* (Vol. 64, Issue 11). <https://journals.asm.org/journal/aem>
- Banerjee, G., & Ray, A. K. (2017). The advancement of probiotics research and its application in fish farming industries. In *Research in Veterinary Science* (Vol. 115, pp. 66–77). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.01.016>
- Bao, L., Chen, Y., Li, H., Zhang, J., Wu, P., Ye, K., Ai, H., & Chu, W. (2019). Dietary Ginkgo biloba leaf extract alters immune-related gene expression and disease resistance to *Aeromonas hydrophila* in common carp *Cyprinus carpio*. *Fish and Shellfish Immunology*, *94*, 810–818. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.09.056>
- Barbosa, C., Venail, P., Holguin, A. V., & Vives, M. J. (2013). Co-Evolutionary Dynamics of the Bacteria *Vibrio* sp. CV1 and Phages V1G, V1P1, and V1P2: Implications for Phage Therapy. *Microbial Ecology*, *66*(4), 897–905. <https://doi.org/10.1007/s00248-013-0284-2>
- Batista, S., Medina, A., Pires, M. A., Moriñigo, M. A., Sansuwan, K., Fernandes, J. M. O., Valente, L. M. P., & Ozório, R. O. A. (2016). Innate immune response, intestinal morphology and microbiota changes in Senegalese sole fed plant protein diets with probiotics or autolysed yeast. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *100*(16), 7223–7238. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7592-7>
- Batra, P., Mathur, P., & Misra, M. C. (2016). *Aeromonas* spp.: An Emerging Nosocomial Pathogen. *Journal of Laboratory Physicians*, *8*(01), 001–004. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.176234>
- Bikard, D., & Marraffini, L. A. (2012). Innate and adaptive immunity in bacteria: Mechanisms of programmed genetic variation to fight bacteriophages. In *Current Opinion in Immunology* (Vol. 24, Issue 1, pp. 15–20). <https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.10.005>
- Bilen, S., & Elbeshti, H. T. A. G. (2019). A new potential therapeutic remedy against *Aeromonas hydrophila* infection in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) using tetra, *Cotinus coggygria*. *Journal of Fish Diseases*, *42*(10), 1369–1381. <https://doi.org/10.1111/jfd.13061>

- Blandford, M. I., Taylor-Brown, A., Schlacher, T. A., Nowak, B., & Polkinghorne, A. (2018). Epitheliocystis in fish: An emerging aquaculture disease with a global impact. In *Transboundary and Emerging Diseases* (Vol. 65, Issue 6, pp. 1436–1446). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/tbed.12908>
- Bondad-Reantaso, M. G., & Arthur, J. R. (2012). Improving Biosecurity Through Prudent And Responsible Use Of Veterinary Medicines In Aquatic Food Production. FAO.
- Bondad-Reantaso, M. G., MacKinnon, B., Karunasagar, I., Fridman, S., Alday-Sanz, V., Brun, E., Le Groumellec, M., Li, A., Surachetpong, W., Karunasagar, I., Hao, B., Dall’Occo, A., Urbani, R., & Caputo, A. (2023). Review of alternatives to antibiotic use in aquaculture. In *Reviews in Aquaculture* (Vol. 15, Issue 4, pp. 1421–1451). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/raq.12786>
- Brazil. (2011) Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira / Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pp. 126. Anvisa, Brasília. [in portuguese].
- Brudeseth, B. E., Wiulsrød, R., Fredriksen, B. N., Lindmo, K., Løkling, K. E., Bordevik, M., Steine, N., Klevan, A., & Gravningen, K. (2013). Status and future perspectives of vaccines for industrialised fin-fish farming. In *Fish and Shellfish Immunology* (Vol. 35, Issue 6, pp. 1759–1768). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2013.05.029>
- Bui, H. T. D., Khosravi, S., Fournier, V., Herault, M., & Lee, K. J. (2014). Growth performance, feed utilization, innate immunity, digestibility and disease resistance of juvenile red seabream (*Pagrus major*) fed diets supplemented with protein hydrolysates. *Aquaculture*, 418–419, 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2013.09.046>
- Busico-Salcedo, N., & Owens, L. (2013). Virulence changes to *harveyi* clade bacteria infected with bacteriophage from *vibrio owensii*. *Indian Journal of Virology*, 24(2), 180–187. <https://doi.org/10.1007/s13337-013-0136-1>
- Cabello, F.C. (2006) Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environmental Microbiology*, 8, 1137–1144.
- Cabello, F. C., Godfrey, H. P., Tomova, A., Ivanova, L., Dölz, H., Millanao, A., & Buschmann, A. H. (2013). Antimicrobial use in aquaculture re-examined: Its relevance

- to antimicrobial resistance and to animal and human health. *Environmental Microbiology*, 15(7), 1917–1942. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12134>
- Cao, H., Ou, R., Li, G., Yang, X., Zheng, W. & Lu, L. (2013) *Saprolegnia australis* RF Elliott 1968 infection in Prussian carp *Carassius gibelio* (Bloch, 1782) eggs and its control with herb extracts. *Journal of Applied Ichthyology*, 30, 145–150.
- Cascarano, M. C., Stavrakidis-Zachou, O., Mladineo, I., Thompson, K. D., Papandroulakis, N., & Katharios, P. (2021). Mediterranean aquaculture in a changing climate: Temperature effects on pathogens and diseases of three farmed fish species. In *Pathogens* (Vol. 10, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pathogens10091205>
- Castillo, D., Alvise, P. D., Xu, R., Zhang, F., Middelboe, M., & Gram, L. (2017). Comparative Genome Analyses of *Vibrio anguillarum* Strains Reveal a Link with Pathogenicity Traits. *MSystems*, 2(1). <https://doi.org/10.1128/msystems.00001-17>
- Castillo, D., Espejo, R., & Middelboe, M. (2014). Genomic structure of bacteriophage 6H and its distribution as prophage in *flavobacterium psychrophilum* strains. In *FEMS Microbiology Letters* (Vol. 351, Issue 1, pp. 51–58). <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12342>
- Castillo, D., Kauffman, K., Hussain, F., Kalatzis, P., Rørbo, N., Polz, M. F., & Middelboe, M. (2018). Widespread distribution of prophage-encoded virulence factors in marine *Vibrio* communities. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28326-9>
- Castillo, D., & Middelboe, M. (2016). Genomic diversity of bacteriophages infecting the fish pathogen *Flavobacterium psychrophilum*. In *FEMS Microbiology Letters* (Vol. 363, Issue 24). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw272>
- Chakraborty, S., Ghosh, U., Balasubramanian, T., & Das, P. (2014). Screening, isolation and optimization of anti-white spot syndrome virus drug derived from marine plants. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4, S107–S117. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C1037>
- Chang, C. C., Jiang, J. R., & Cheng, W. (2015). A first insight into temperature stress-induced neuroendocrine and immunological changes in giant freshwater prawn, *Macrobrachium rosenbergii*. *Fish and Shellfish Immunology*, 47(1), 528–534. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.09.041>

- Chen, C. Q., Zheng, L., Zhou, J. L., & Zhao, H. (2017). Persistence and risk of antibiotic residues and antibiotic resistance genes in major mariculture sites in Southeast China. *Science of the Total Environment*, *580*, 1175–1184. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.12.075>
- Chen, X., Hao, K., Yu, X., Huang, A., Zhu, B., Wang, G. xue, & Ling, F. (2018). Magnolol protects *Ctenopharyngodon idella* kidney cells from apoptosis induced by grass carp reovirus. *Fish and Shellfish Immunology*, *74*, 426–435. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2017.12.035>
- Chen, Y. Y., Chen, J. C., Tseng, K. C., Lin, Y. C., & Huang, C. L. (2015). Activation of immunity, immune response, antioxidant ability, and resistance against *Vibrio alginolyticus* in white shrimp *Litopenaeus vannamei* decrease under long-term culture at low pH. *Fish and Shellfish Immunology*, *46*(2), 192–199. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.05.055>
- Cheng, W., & Chen, J. C. (2000). Effects of pH, temperature and salinity on immune parameters of the freshwater prawn *Macrobrachium rosenbergii*. *Fish and Shellfish Immunology*, *10*(4), 387–391. <https://doi.org/10.1006/fsim.2000.0264>
- Chinou IB, Roussis V, Pendetzoglou D, Loukis A (1996) Chemical and biological studies on two *Helichrysum* species of Greek origin. *Planta Med.* *62*(4):377-379
- Chitmanat, C., Tongdonmuan, K. & Nunsong, W. (2005) The use of crude extracts from traditional medicinal plants to eliminate *Trichodina* sp. in tilapia (*Oreochromis niloticus*) fingerlings. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, *27*, 359–364.
- Citarasu, T. (2010a). Herbal biomedicines: A new opportunity for aquaculture industry. In *Aquaculture International* (Vol. 18, Issue 3, pp. 403–414). <https://doi.org/10.1007/s10499-009-9253-7>
- Citarasu, T. (2010b). Herbal biomedicines: A new opportunity for aquaculture industry. In *Aquaculture International* (Vol. 18, Issue 3, pp. 403–414). <https://doi.org/10.1007/s10499-009-9253-7>
- Cohen, Y., Joseph Pollock, F., Rosenberg, E., & Bourne, D. G. (2013). Phage therapy treatment of the coral pathogen *Vibrio coralliilyticus*. *Microbiology Open*, *2*(1), 64–74. <https://doi.org/10.1002/mbo3.52>

- Costas Perdikaris, Cosmas Nathanailides, Evangelia Gouva, Ugwemorubong Ujagwung Gabriel, Konstantina Bitchava, Fotini Athanassopoulou, Ageliki Paschou, Ioannis Paschos (2010): Size-relative Effectiveness of Clove Oil as an Anaesthetic for Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss Walbaum, 1792*) and Goldfish (*Carassius auratus Linnaeus, 1758*) Acta Vet. Brno 2010, 79: 481-490 <http://actavet.vfu.cz/79/3/0481/>
- Costello, Grant, Davies, Cecchini, Papoutsoglou, Quigley, Saroglia (2001) The control of chemicals used in aquaculture in Europe. J. Appi. Ichthyol.17(4):173-180
- Couladis M, Tanimanidis A, Tzakou O, Chinou IB, Harvala C (2000) Essential oil of *Phlomis lanata* growing in Greece: chemical composition and antimicrobial activity. Planta Med. 66(7): 670-672
- Dal-Pozzo, M., Viegas, J., Santurio, D.F., Rossatto, L., Soares, I.H., Alves, S.H. & Costa, M.M.D. (2011) Antimicrobial activities of essential oils extracted from spices against *Staphylococcus spp* isolated from goat mastitis. Ciencia Rural, 41, 667–672.
- Davies, J. (1996a). Origins and evolution of antibiotic resistance. In *Microbiología (Madrid, Spain)* (Vol. 12, Issue 1, pp. 9–16). <https://doi.org/10.1128/mmbr.00016-10>
- Davies, J. (1996b). Origins and evolution of antibiotic resistance. In *Microbiología (Madrid, Spain)* (Vol. 12, Issue 1, pp. 9–16). <https://doi.org/10.1128/mmbr.00016-10>
- de Noordhout, C. M., Devleeschauwer, B., Haagsma, J. A., Havelaar, A. H., Bertrand, S., Vandenberg, O., Quoilin, S., Brandt, P. T., & Speybroeck, N. (2017). Burden of *salmonellosis, campylobacteriosis* and *listeriosis*: A time series analysis, Belgium, 2012 to 2020. *Eurosurveillance*, 22(38), 6–18. <https://doi.org/10.2807/1560-7917>
- Delcroix, J., Gatesoupe, F. J., Desbruyères, E., Huelvan, C., Le Delliou, H., Le Gall, M. M., Quazuguel, P., Mazurais, D., & Zambonino-Infante, J. L. (2015). The effects of dietary marine protein hydrolysates on the development of sea bass larvae, *Dicentrarchus labrax*, and associated microbiota. *Aquaculture Nutrition*, 21(1), 98–104. <https://doi.org/10.1111/anu.12139>
- Diamant, A., Lom, J., Dykova, I., 1994. Myxidium leei n. sp. A pathogenic myxosporean of cultured sea beam *Sparus aurata*. Dis. Aquat. Org. 20, 137–141.
- Doan, H. Van, Hoseinifar, S. H., Jaturasitha, S., Dawood, M. A. O., & Harikrishnan, R. (2020). The effects of berberine powder supplementation on growth performance, skin mucus immune response, serum immunity, and disease resistance of Nile tilapia

(*Oreochromis niloticus*) fingerlings. *Aquaculture*, 520.
<https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2020.734927>

Doss, J., Culbertson, K., Hahn, D., Camacho, J., & Barekzi, N. (2017a). A review of phage therapy against bacterial pathogens of aquatic and terrestrial organisms. In *Viruses* (Vol. 9, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v9030050>

Doss, J., Culbertson, K., Hahn, D., Camacho, J., & Barekzi, N. (2017b). A review of phage therapy against bacterial pathogens of aquatic and terrestrial organisms. In *Viruses* (Vol. 9, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v9030050>

Eichmiller, J. J., Hamilton, M. J., Staley, C., Sadowsky, M. J., & Sorensen, P. W. (2016). Environment shapes the fecal microbiome of invasive carp species. *Microbiome*, 4. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0190-1>

Ekanem, A.P., Obiekezie, A., Kloas, W. & Knopf, K. (2004a) Effects of crude extracts of *Mucuna pruriens* (*Fabaceae*) and *Carica papaya* (*Caricaceae*) against the protozoan fish parasite *Ichthyophthirius multifiliis*. *Parasitology Research*, 92, 361–366.

Ekanem, A.P., Wang, M., Simon, J.E., Obiekezie, A.I. & Morah, F. (2004b) In vivo and in vitro activities of the seed extract of *Piper guineense* Schum. and Thonn. against skin and gill monogenean parasites of goldfish (*Carassius auratus auratus*). *Phytotherapy Research*, 18, 793–797.

Fàbrega, A., Madurga, S., Giralt, E., & Vila, J. (2009). Mechanism of action of and resistance to quinolones. In *Microbial Biotechnology* (Vol. 2, Issue 1, pp. 40–61). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2008.00063.x>

Falaise, C., François, C., Travers, M. A., Morga, B., Haure, J., Tremblay, R., Turcotte, F., Pasetto, P., Gastineau, R., Hardivillier, Y., Leignel, V., & Mouget, J. L. (2016). Antimicrobial compounds from eukaryotic microalgae against human pathogens and diseases in aquaculture. In *Marine Drugs* (Vol. 14, Issue 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/md14090159>

Ferna Ândez-Garayza Âbal, J. F., Garcõ Âa, J. A., Cutuli, M. T., Blanco, M., Gibello, A., Moreno, M. A., & Domõ Ânguez, L. (1992). Association of *Pseudomonas anguiseptica* infection with winter disease in sea bream *Sparus aurata* L.

Firmino, J., Furones, M. D., Andree, K. B., Sarasquete, C., Ortiz-Delgado, J. B., Asencio-Alcudia, G., & Gisbert, E. (2019). Contrasting outcomes of *Vibrio harveyi*

- pathogenicity in gilthead seabream, *Sparus aurata* and European seabass, *Dicentrarchus labrax*. *Aquaculture*, 511. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734210>
- Flegel, T. W., Lightner, D. V, Lo, C. F., & Owens, L. (2008). Shrimp Disease Control: Past, Present and Future. <http://www.biotec.or.th/shrinfol/>.
- Galina, J., Yin, G., Ardó, L., & Jeney, Z. (2009). The use of immunostimulating herbs in fish. An overview of research. In *Fish Physiology and Biochemistry* (Vol. 35, Issue 4, pp. 669–676). <https://doi.org/10.1007/s10695-009-9304-z>
- Gauthier. (1995). R. Small-Subunit rRNA Sequences and Whole DNA Relatedness Concur for the Reassignment of *Pasteurella piscicida*.
- Gholamhosseini, A., Adel, M., Dawood, M. A. O., & Banaee, M. (2020). The potential benefits of *Mentha longifolia* on growth performance and innate immunity parameters in Caspian kutum (*Rutilus frisii kutum*). *Aquaculture Research*, 51(12), 5212–5227. <https://doi.org/10.1111/are.14860>
- Ghosh, U., Chakraborty, S., Balasubramanian, T., & Das, P. (2014a). Screening, isolation and optimization of anti-white spot syndrome virus drug derived from terrestrial plants. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4, S118–S128. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C1042>
- Ghosh, U., Chakraborty, S., Balasubramanian, T., & Das, P. (2014b). Screening, isolation and optimization of anti-white spot syndrome virus drug derived from terrestrial plants. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4, S118–S128. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C1042>
- Giri, S. S., Jai Suda, S., Sukumaran, V., & Park, S. C. (2016a). Dietary emodin affects the growth performance, immune responses, and disease resistance of *Labeo rohita* against *Aeromonas hydrophila*. *Aquaculture International*, 24(1), 85–99. <https://doi.org/10.1007/s10499-015-9910-y>
- Giri, S. S., Jai Suda, S., Sukumaran, V., & Park, S. C. (2016b). Dietary emodin affects the growth performance, immune responses, and disease resistance of *Labeo rohita* against *Aeromonas hydrophila*. *Aquaculture International*, 24(1), 85–99. <https://doi.org/10.1007/s10499-015-9910-y>
- Gjurčević, E., Kužir, S., Baždarić, B., Matanović, K., Debelić, I., Marino, F., Drašner, K., Rosenthal, B. M., KužIR, S., BažDaRIć, B., MatanovIć, K., DeBellIć, I., MaRIIno, F.,

- Drašner, K., & Rosenthal, B. M. (2017). New data on *Eimeria dicentrarchi* (Apicomplexa: Eimeriidae), a common parasite of farmed European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) from the mid-eastern Adriatic. *Croatia Veterinarski Arhiv*, 87(1), 77–86.
- Golomazou, E, Athanassopoulou F, Karagouni E, Tsantilas, H. & Karamanis D. (2006) Efficacy and toxicity of orally administered anti-coccidial drug treatment on *Enteromyxum leei* infections in sharpnose sea bream, *Diplodus puntazzo* C. *ISR J AQUACULT-BAMID* 58(3) 157-169
- Golomazou E, Athanassopoulou F, Karagouni E, Tsagozis. P., Tsantilas.H., Vagianou, S. (2006a) Experimental transmission of *Enteromyxum leei* Diamant, Lom and Dykova, 1994 in sharpnose sea bream, *Diplodus puntazzo* C. and the effect on some innate immune parameters *AQUACULTURE* 260 (1-4): 44-53
- Gomez, D. K., Sato, J., Mushiaki, K., Isshiki, T., Okinaka, Y., & Nakai, T. (2004). PCR-based detection of *betanodaviruses* from cultured and wild marine fish with no clinical signs.
- Hansson, M., Nygren, P., & Staahl, S. (2000). Design and production of recombinant subunit vaccines. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 32(2), 95–107. <https://doi.org/10.1042/ba20000034>
- Harada, L. K., Silva, E. C., Campos, W. F., Del Fiol, F. S., Vila, M., Dąbrowska, K., Krylov, V. N., & Balcão, V. M. (2018). Biotechnological applications of bacteriophages: State of the art. In *Microbiological Research* (Vols. 212–213, pp. 38–58). Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2018.04.007>
- Harikrishnan, R., Balasundaram, C. & Heo, M.S. (2009) Effect of chemotherapy, vaccines and immunostimulants on innate immunity of goldfish infected with *Aeromonas hydrophila*. *Diseases of Aquatic Organisms*, 88, 45–54.
- Harikrishnan, R., Balasundaram, C. & Heo, M.S. (2010a) Potential use of probiotic- and triherbal extract-enriched diets to control *Aeromonas hydrophila* infection in carp. *Diseases of Aquatic Organisms*, 92, 41–49.
- Harikrishnan, R., Balasundaram, C. & Heo, M.S. (2010b) Supplementation diet containing probiotics, herbal and azadirachtin on hematological and biochemical changes in *Cirrhina mrigala* against *Aphanomyces invadans*. *Fisheries and Aquaculture Journal*, 4, 1–11.

- Harikrishnan, R., Balasundaram, C., & Heo, M. S. (2011). Impact of plant products on innate and adaptive immune system of cultured finfish and shellfish. In *Aquaculture* (Vol. 317, Issues 1–4, pp. 1–15). <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2011.03.039>
- Harikrishnan, R., Balasundaram, C., Kim, M. C., Kim, J. S., Han, Y. J., & Heo, M. S. (2009). Innate immune response and disease resistance in *Carassius auratus* by triherbal solvent extracts. *Fish and Shellfish Immunology*, 27(3), 508–515. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2009.07.004>
- Harikrishnan, R., Moon, Y.G., Kim, M.C., Kim, J.S., Heo, M.S., Balasundaram, C. & Dharaneedharan, S. (2010c) Phytotherapy of *Aeromonas hydrophila*-infected Goldfish, *Carassius auratus*. *Journal of the World Aquaculture Society*, 41, 391–401.
- Heydari, M., Firouzbakhsh, F., & Paknejad, H. (2020). Effects of *Mentha longifolia* extract on some blood and immune parameters, and disease resistance against yersiniosis in rainbow trout. *Aquaculture*, 515. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734586>
- Higuera, G., Bastías, R., Tsertsvadze, G., Romero, J., & Espejo, R. T. (2013). Recently discovered *Vibrio anguillarum* phages can protect against experimentally induced vibriosis in Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Aquaculture*, 392–395, 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2013.02.013>
- Hill, C., Mills, S., & Ross, R. P. (2018). Phages & antibiotic resistance: Are the most abundant entities on earth ready for a comeback? In *Future Microbiology* (Vol. 13, Issue 6, pp. 711–726). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0261>
- Hoseinifar, S. H., Jahazi, M. A., Mohseni, R., Raeisi, M., Bayani, M., Mazandarani, M., Yousefi, M., Van Doan, H., & Torfi Mozanzadeh, M. (2020). Effects of dietary fern (*Adiantum capillus-veneris*) leaves powder on serum and mucus antioxidant defence, immunological responses, antimicrobial activity and growth performance of common carp (*Cyprinus carpio*) juveniles. *Fish and Shellfish Immunology*, 106, 959–966. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.09.001>
- Høyland-Kroghsbo, N. M., Mærkedahl, R. B., & Svenningsen, S. Lo. (2013). A quorum-sensing-induced bacteriophage defense mechanism. *MBio*, 4(1). <https://doi.org/10.1128/mBio.00362-12>
- HJ Beaman, DJ Speare, GJ Arsenault, F. Athanassopoulou (1998). A non pharmacological method for controlling *Loma salmonae* infections in farm-reared Pacific salmon. *Oral*

presentation, Poster, International Symposium on Aquatic Animal Health, Baltimore, USA, 30thAug-3rd Sept. 1998

Huang, A. G., Tan, X. P., Qu, S. Y., Wang, G. X., & Zhu, B. (2019). Evaluation on the antiviral activity of genipin against white spot syndrome virus in crayfish. *Fish and Shellfish Immunology*, *93*, 380–386. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.07.083>

Huang, A. G., Tu, X., Qi, X. Z., Ling, F., Zhu, B., & Wang, G. X. (2019). *Gardenia jasminoides* Ellis inhibit white spot syndrome virus replication in red swamp crayfish *Procambarus clarkii*. *Aquaculture*, *504*, 239–247. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.02.008>

Jacobs, J. M., Stine, C. B., Baya, A. M., & Kent, M. L. (2009). A review of mycobacteriosis in marine fish. In *Journal of Fish Diseases* (Vol. 32, Issue 2, pp. 119–130). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2008.01016.x>

Jun, J. W., Kim, H. J., Yun, S. K., Chai, J. Y., & Park, S. C. (2014). Eating oysters without risk of vibriosis: Application of a bacteriophage against *Vibrio parahaemolyticus* in oysters. *International Journal of Food Microbiology*, *188*, 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2014.07.007>

Kahla-Nakbi, A. Ben, Chaieb, K., Besbes, A., Zmantar, T., & Bakhrouf, A. (2006). Virulence and enterobacterial repetitive intergenic consensus PCR of *Vibrio alginolyticus* strains isolated from Tunisian cultured gilthead sea bream and sea bass outbreaks. *Veterinary Microbiology*, *117*(2–4), 321–327. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.06.012>

Kalemba D, Kunicka A (2003) Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Curr Med Chem*. *10*(10):813-829

Kalatzis, P. G., Bastías, R., Kokkari, C., & Katharios, P. (2016). Isolation and characterization of two lytic bacteriophages, ϕ st2 and ϕ grn1; Phage therapy application for biological control of *vibrio alginolyticus* in aquaculture live feeds. *PLoS ONE*, *11*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151101>

Kalatzis, P. G., Castillo, D., Katharios, P., & Middelboe, M. (2018). Bacteriophage interactions with marine pathogenic *vibrios*: Implications for phage therapy. In *Antibiotics* (Vol. 7, Issue 1, pp. 1–23). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7010015>

- Kalatzis, P. G., Rørbo, N., Castillo, D., Mauritzen, J. J., Jørgensen, J., Kokkari, C., Zhang, F., Katharios, P., & Middelboe, M. (2017). Stumbling across the same phage: Comparative genomics of widespread temperate phages infecting the fish pathogen *Vibrio anguillarum*. *Viruses*, *9*(5). <https://doi.org/10.3390/v9050122>
- Kaleo, I. V., Gao, Q., Liu, B., Sun, C., Zhou, Q., Zhang, H., Shan, F., Xiong, Z., Bo, L., & Song, C. (2019). Effects of *Moringa oleifera* leaf extract on growth performance, physiological and immune response, and related immune gene expression of *Macrobrachium rosenbergii* with *Vibrio anguillarum* and ammonia stress. *Fish and Shellfish Immunology*, *89*, 603–613. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.03.039>
- Karagouni, E., F. Athanassopoulou, A. Lytra, C. Komis, E. Dotsika (2005B). Parasitostatic/parasiticidal and immunomodulatory effect of innovative treatments against *Myxobolus sp.* infection in *Diplodus puntazzo* Couvier. *Veterinary Parasitology* *134*, 215-228.
- Karagouni, E., Athanassopoulou F., P. Tsagozis, E. Ralli, Th. Moustakareas, K. Lytra and E. Dotsika (2005a). The impact of a successful anti-myxosporean treatment on the phagocyte functions of juvenile and adult *Sparus aurata* L. *INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGY* *18*(1) 121-132.
- Katharios, P., Kalatzis, P. G., Kokkari, C., Sarropoulou, E., & Middelboe, M. (2017a). Isolation and characterization of a N4-like lytic bacteriophage infecting *Vibrio splendidus*, a pathogen of fish and bivalves. *PLoS ONE*, *12*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190083>
- Katharios, P., Kalatzis, P. G., Kokkari, C., Sarropoulou, E., & Middelboe, M. (2017b). Isolation and characterization of a N4-like lytic bacteriophage infecting *Vibrio splendidus*, a pathogen of fish and bivalves. *PLoS ONE*, *12*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190083>
- M.N. Kolygas , V. Kostou , I. S. Pappas , E. Karagouni , V. Bakopoulos , Y. Kotzamanis , F. Athanassopoulou 2024. Plants against *Vibrio harveyi*, *Aeromonas veronii* *bv. veronii*, *Aeromonas veronii* *bv. sobria*, and *Tenacibaculum maritimum*. Poster, 2nd panhellenic congress of Ethnopharmacology, Ioannina 1-3March 2024.
- Kim, J. H., Choresca, C. H., Shin, S. P., Han, J. E., Jun, J. W., & Park, S. C. (2015). Biological Control of *Aeromonas salmonicida* *subsp. salmonicida* Infection in Rainbow Trout

- (*Oncorhynchus mykiss*) Using Aeromonas Phage PAS-1. *Transboundary and Emerging Diseases*, 62(1), 81–86. <https://doi.org/10.1111/tbed.12088>
- Koshinski, R. (2020). Effect of *Taraxacum officinale* Weber ex Wiggers extract on growth performance, biochemical blood parameters and meat quality of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* W.), cultivated in a recirculating system (Vol. 13, Issue 1). <http://www.bioflux.com.ro/aac1>
- Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2016). Aminoglycosides: An overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(6). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>
- Kulkarni, R.R., Pawar, P.V., Joseph, M.P., Akulwad, A.K., Sen, A. & Joshi, S.P. (2013) *Lavandula gibsoni* and *Plectranthus mollis* essential oils: chemical analysis and insect control activities against *Aedes aegypti*, *Anopheles sfttephensi* and *Culex quinquefasciatus*. *Journal of Pest Science*, 86, 713–718.
- Kumar, P., Jain, K. K., & Sardar, P. (2018). Effects of dietary symbiotic on innate immunity, antioxidant activity and disease resistance of *Cirrhinus mrigala* juveniles. *Fish and Shellfish Immunology*, 80, 124–132. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.05.045>
- Labrie, S. J., Samson, J. E., & Moineau, S. (2010). Bacteriophage resistance mechanisms. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 8, Issue 5, pp. 317–327). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2315>
- Lai, H. T., & Lin, J. J. (2009). Degradation of oxolinic acid and flumequine in aquaculture pond waters and sediments. *Chemosphere*, 75(4), 462–468. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.12.060>
- Lai, W. C. B., Chen, X., Ho, M. K. Y., Xia, J., & Leung, S. S. Y. (2020a). Bacteriophage-derived endolysins to target gram-negative bacteria. In *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 589). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119833>
- Lai, W. C. B., Chen, X., Ho, M. K. Y., Xia, J., & Leung, S. S. Y. (2020b). Bacteriophage-derived endolysins to target gram-negative bacteria. In *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 589). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119833>
- Liang, T., Li, X., Du, J., Yao, W., Sun, G., Dong, X., Liu, Z., Ou, J., Meng, Q., Gu, W., & Wang, W. (2011). Identification and isolation of a *spiroplasma* pathogen from diseased

- freshwater prawns, *Macrobrachium rosenbergii*, in China: A new freshwater crustacean host. *Aquaculture*, 318(1–2), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2011.03.018>
- Lin, C. C., Cheng, H. Y., Yang, C. M., & Lin, T. C. (2002). Antioxidant and antiviral activities of *Euphorbia thymifolia* L. *Journal of Biomedical Science*, 9(6 Pt 2), 656–664. <https://doi.org/10.1159/000067281>
- Lin, H. Z., Li, Z. J., Chen, Y. Q., Zheng, W. H., & Yang, K. (2006). Effect of dietary traditional Chinese medicines on apparent digestibility coefficients of nutrients for white shrimp *Litopenaeus vannamei*, Boone. *Aquaculture*, 253(1–4), 495–501. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2004.11.048>
- Liu, B., Cui, Y., Brown, P. B., Ge, X., Xie, J., & Xu, P. (2015). Cytotoxic effects and apoptosis induction of enrofloxacin in hepatic cell line of grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*). *Fish and Shellfish Immunology*, 47(2), 639–644. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.10.007>
- Liu, B., Xie, J., Ge, X., Xu, P., Wang, A., He, Y., Zhou, Q., Pan, L., & Chen, R. (2010). Effects of anthraquinone extract from *Rheum officinale* Bail on the growth performance and physiological responses of *Macrobrachium rosenbergii* under high temperature stress. *Fish and Shellfish Immunology*, 29(1), 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2010.02.018>
- Liu, B., Xu, P., Brown, P. B., Xie, J., Ge, X., Miao, L., Zhou, Q., Ren, M., & Pan, L. (2016). The effect of hyperthermia on liver histology, oxidative stress and disease resistance of the Wuchang bream, *Megalobrama amblycephala*. *Fish and Shellfish Immunology*, 52, 317–324. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.03.018>
- Liu, F., Shi, H. zhuan, Guo, Q. sheng, Yu, Y. bing, Wang, A. ming, Lv, F., & Shen, W. biao. (2016). Effects of astaxanthin and emodin on the growth, stress resistance and disease resistance of yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco*). *Fish and Shellfish Immunology*, 51, 125–135. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.02.020>
- Liu, M., Yu, Q., Xiao, H., Yi, Y., Cheng, H., Putra, D. F., Huang, Y., Zhang, Q., & Li, P. (2020). Antiviral activity of *Illicium verum* Hook. f. extracts against grouper iridovirus infection. *Journal of Fish Diseases*, 43(5), 531–540. <https://doi.org/10.1111/jfd.13146>

- Logambal, S. M., Venkatalakshmi, S., & Dinakaran Michael, R. (2000). Immunostimulatory effect of leaf extract of *Ocimum sanctum* Linn. in *Oreochromis mossambicus* (Peters). In *Hydrobiologia* (Vol. 430).
- Lomeli-Ortega, C. O., & Martínez-Díaz, S. F. (2014). Phage therapy against *Vibrio parahaemolyticus* infection in the whiteleg shrimp (*Litopenaeus vannamei*) larvae. *Aquaculture*, 434, 208–211. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2014.08.018>
- Love, D. C., Fry, J. P., Cabello, F., Good, C. M., & Lunestad, B. T. (2020). Veterinary drug use in United States net pen Salmon aquaculture: Implications for drug use policy. *Aquaculture*, 518. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734820>
- Lulijwa, R., Rupia, E. J., & Alfaro, A. C. (2020). Antibiotic use in aquaculture, policies and regulation, health and environmental risks: a review of the top 15 major producers. In *Reviews in Aquaculture* (Vol. 12, Issue 2, pp. 640–663). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1111/raq.12344>
- Luo, E., Aylward, F. O., Mende, D. R., & Delong, E. F. (2017). Bacteriophage distributions and temporal variability in the ocean's interior. *MBio*, 8(6). <https://doi.org/10.1128/mBio.01903-17>
- Ly-Chatain, M. H. (2014). The factors affecting effectiveness of treatment in phages therapy. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 5, Issue FEB). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00051>
- M. Yiagnisis, M.N. Alexis, K. Bitchava, A. Govaris and F. Athanassopoulou (2009). Effect of dietary oregano essential oil supplementation on combined infections by pathogenic bacteria – parasites (sea lice and copepods) in European sea bass *dicentrarchus labrax* l. EAAP meeting Prague, 14th Sept. 2009
- Ma, J., Bruce, T. J., Jones, E. M., & Cain, K. D. (2019). A review of fish vaccine development strategies: Conventional methods and modern biotechnological approaches. In *Microorganisms* (Vol. 7, Issue 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110569>
- Madsen, L., Bertelsen, S. K., Dalsgaard, I., & Middelboe, M. (2013). Dispersal and survival of *Flavobacterium psychrophilum* phages *in vivo* in rainbow trout and *in vitro* under laboratory conditions: Implications for their use in phage therapy. *Applied and*

Environmental Microbiology, 79(16), 4853–4861.
<https://doi.org/10.1128/AEM.00509-13>

- Magiatis P, Melliou E, Skaltsounis AL, Chinou IB, Mitaku S (1999) Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Pistacia lentiscus var.chia*. *Planta Med.* 65(8):749-752
- Magiatis P, Skaltsounis AL, Chinou I, Haroutounian SA (2002) Chemical composition and in-vitro antimicrobial activity of the essential oils of three *Greek Achillea* species. *Z Naturforsch.* 57(3-4):287-290
- Mahnken Conrad V W. (1975). Commercial Salmon Culture In Puget Sound. *manera.* (2003). *Lernanthropus kroyeri* infections in farmed sea bass *Dicentrarchus labrax*: pathological features. 2003.
- Meng, X. L., Zhu, Z. X., Lu, R. H., Li, S., Hu, W. P., Qin, C. Bin, Yan, X., Yang, G. kun, & Nie, G. X. (2019). Regulation of growth performance and lipid metabolism in juvenile grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) with honeysuckle (*Lonicera japonica*) extract. *Fish Physiology and Biochemistry*, 45(5), 1563–1573. <https://doi.org/10.1007/s10695-019-00644-3>
- Merella, P., Cherchi, S., Garippa, G., Fioravanti, M. L., Gustinelli, A., & Salati, F. (2009). Outbreak of *Sciaenacotyle panceri* (*Monogenea*) on cage-reared meagre *Argyrosomus regius* (*Osteichthyes*) from the western Mediterranean Sea. *Diseases of Aquatic Organisms*, 86(2), 169–173. <https://doi.org/10.3354/dao02115>
- Middelboe, M., Holmfeldt, K., Riemann, L., Nybroe, O., & Haaber, J. (2009). Bacteriophages drive strain diversification in a marine *Flavobacterium*: Implications for phage resistance and physiological properties. *Environmental Microbiology*, 11(8), 1971–1982. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01920.x>
- Mohammadi, G., Rashidian, G., Hoseinifar, S. H., Naserabad, S. S., & Doan, H. Van. (2020). Ginger (*Zingiber officinale*) extract affects growth performance, body composition, haematology, serum and mucosal immune parameters in common carp (*Cyprinus carpio*). *Fish and Shellfish Immunology*, 99, 267–273. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.01.032>
- Moreira, M., Schrama, D., Soares, F., Wulff, T., Pousão-Ferreira, P., & Rodrigues, P. (2017). Physiological responses of reared sea bream (*Sparus aurata Linnaeus*, 1758) to an

- Amyloodinium ocellatum* outbreak. Journal of Fish Diseases, 40(11), 1545–1560.
<https://doi.org/10.1111/jfd.12623>
- Munday, B. L., & Nakai, T. (1997). Special topic review: *Nodaviruses as pathogens in larval and juvenile marine* fish.
- Muniruzzaman, M. & Chowdhury, M.B.R. (2008) Evaluation of medicinal plants through fish feed against bacterial fish disease. Progressive Agriculture, 19, 151–159.
- Munoz, P., Cuesta A., Athanassopoulou F., Golomazou E., Crespo S., Padros F., Sitja-Bobadilla A., Albinana, G., Esteban, A., Esteban MA; Alvarez_pellitero, P., Meseguer, J.(2007) Sharpsnout sea bream (*Diplodus puntazzo*) humoral immune response against the parasite *Enteromyx m leei* (Myxozoa). Fish and shellfish immunology, 23 (3), 636-645.
- Naiel, M. A. E., Ismael, N. E. M., & Shehata, S. A. (2019). Ameliorative effect of diets supplemented with rosemary (*Rosmarinus officinalis*) on aflatoxin B1 toxicity in terms of the performance, liver histopathology, immunity and antioxidant activity of Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*). Aquaculture, 511. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734264>
- Naiel, M. A. E., Ismael, N. E. M., Negm, S. S., Ayyat, M. S., & Al-Sagheer, A. A. (2020). Rosemary leaf powder-supplemented diet enhances performance, antioxidant properties, immune status, and resistance against bacterial diseases in Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*). Aquaculture, 526. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2020.735370>
- Najafi, M. & Zamini, A.A. (2013) Comparative analysis of antifungal properties of *Zataria multiflora* Boiss, *Eucalyptus spp* Essence and Malachite Green on Eggs of Kutum (*Rutilus frisii Kutum*). Advances in Biological Research, 7, 163–168.
- Nathanailides C., M. Kolygas 1, F. Athanassopoulou . 2024. D, Medicinal Aromatic Plant Extracts for Health, Welfare, and Flesh Quality Enhancement of Farmed fish. Oral presentation, Poster, 2nd panhellenic congress of Ethnopharmacology, Ioannina 1-3 March 2024.
- Navarro Garcia VM, Gonzalez A, Fuentes M, Aviles M, Rios MY, Zepeda G, Rojas MG (2003) Antifungal activities of nine traditional Mexican medicinal plants. J Ethnopharmacol. 87(1):85-88

- Nengas, I., Karagouni, E., Dotsika, E., Athanasopoulou, F., Koutsodimou, M., Anastasiou, S., Fountoulaki, E., Rigos, G. and Alexis, M.N (2000). Effect of diet composition on growth feed utilization and immune system of the snouthead bream (*Puntazzo puntazzo*) 9th International Symposium on nutrition and feeding in fish *Miyazaki, Japan* (21-25/5/2000).
- Newaj-Fyzul, A., & Austin, B. (2015a). Probiotics, immunostimulants, plant products and oral vaccines, and their role as feed supplements in the control of bacterial fish diseases. *Journal of Fish Diseases*, 38(11), 937–955. <https://doi.org/10.1111/jfd.12313>
- Newaj-Fyzul, A., & Austin, B. (2015b). Probiotics, immunostimulants, plant products and oral vaccines, and their role as feed supplements in the control of bacterial fish diseases. *Journal of Fish Diseases*, 38(11), 937–955. <https://doi.org/10.1111/jfd.12313>
- Nguyen, H. N. K., Van, T. T. H., Nguyen, H. T., Smooker, P. M., Shimeta, J., & Coloe, P. J. (2014). Molecular characterization of antibiotic resistance in *Pseudomonas* and *Aeromonas* isolates from catfish of the Mekong Delta, Vietnam. *Veterinary Microbiology*, 171(3–4), 397–405. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.01.028>
- Novak. (2006). Epitheliocystis in fish.
- Ojha, M. L., Chadha, N. K., Saini, V. P., Damroy, S., Gupta, C. P., & Savant, P. B. (2014). Effect of Ethanolic Extract of *Pedalium murex* on Growth and Haemato-Immunological Parameters of *Labeo rohita*. *Proceedings of the National Academy of Sciences India Section B - Biological Sciences*, 84(4), 997–1003. <https://doi.org/10.1007/s40011-013-0282-7>
- Palanikumar, P., Daffni Benitta, D. J., Lelin, C., Thirumalaikumar, E., Michaelbabu, M., & Citarasu, T. (2018). Effect of *Argemone mexicana* active principles on inhibiting viral multiplication and stimulating immune system in Pacific white leg shrimp *Litopenaeus vannamei* against white spot syndrome virus. *Fish and Shellfish Immunology*, 75, 243–252. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.02.011>
- Paperna. (1982). An outbreak of lymphocystis in *Sparus aurata L.* in the Gulf of Aqaba, Red Sea.
- Paperna, I. (1980). Study of *Caligus minimus* (Otto, 1821), (*Caligidae Copepoda*) infections of the sea Bass *Dicentrarchus labrax (L.)* in Bardawil lagoon. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée*, 55(6), 687–706. <https://doi.org/10.1051/parasite/1980556687>

- Patil, H. J., Benet-Perelberg, A., Naor, A., Smirnov, M., Ofek, T., Nasser, A., Minz, D., & Cytryn, E. (2016). Evidence of increased antibiotic resistance in phylogenetically-diverse *aeromonas* isolates from semi-intensive fish ponds treated with antibiotics. *Frontiers in Microbiology*, 7(NOV). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01875>
- Picard-Sánchez, A., Estensoro, I., Del Pozo, R., Palenzuela, O. R., Piazzon, M. C., & Sitjà-Bobadilla, A. (2020). Water temperature, time of exposure and population density are key parameters in *Enteromyxum leei* fish-to-fish experimental transmission. *Journal of Fish Diseases*, 43(4), 491–502. <https://doi.org/10.1111/jfd.13147>
- Prangishvili, D., Garrett, R. A., & Koonin, E. V. (2006). Evolutionary genomics of archaeal viruses: Unique viral genomes in the third domain of life. *Virus Research*, 117(1), 52–67. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2006.01.007>
- Pujalte, M. J., Sitjà-Bobadilla, A., Macián, M. C., Belloch, C., Álvarez-Pellitero, P., Pérez-Sánchez, J., Uruburu, F., & Garay, E. (2003). Virulence and Molecular Typing of *Vibrio harveyi* Strains Isolated from Cultured Dentex, Gilthead Sea Bream and European Sea Bass. <http://www.urbanfischer.de/journals/sam>
- Quesada, S. P., Paschoal, J. A. R., & Reyes, F. G. R. (2013). Considerations on the aquaculture development and on the use of veterinary drugs: Special issue for fluoroquinolones-a review. *Journal of Food Science*, 78(9). <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12222>
- Raja Rajeswari, P., Velmurugan, S., Michael Babu, M., Albin Dhas, S., Kesavan, K., & Citarasu, T. (2012). A study on the influence of selected Indian herbal active principles on enhancing the immune system in *Fenneropenaeus indicus* against *Vibrio harveyi* infection. *Aquaculture International*, 20(5), 1009–1020. <https://doi.org/10.1007/s10499-012-9525-5>
- Rajabiesterabadi, H., Hoseini, S. M., Fazelan, Z., Hoseinifar, S. H., & Doan, H. Van. (2020). Effects of dietary turmeric administration on stress, immune, antioxidant and inflammatory responses of common carp (*Cyprinus carpio*) during copper exposure. *Aquaculture Nutrition*, 26(4), 1143–1153. <https://doi.org/10.1111/anu.13071>
- Rattanachaikunsopon, P. & Phumkhachorn, P. (2010) Use of Asiatic pennywort *Centella asiatica aqueous* extract as a bath treatment to control columnaris in Nile tilapia. *Journal of Aquatic Animal Health*, 22, 14–20.

- Reverter, M., Bontemps, N., Lecchini, D., Banaigs, B., & Sasal, P. (2014). Use of plant extracts in fish aquaculture as an alternative to chemotherapy: Current status and future perspectives. In *Aquaculture* (Vol. 433, pp. 50–61). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2014.05.048>
- Roberfroid, M. (2018). The Journal of Nutrition Effects of Probiotics and Prebiotics Prebiotics: The Concept Revisited 1,2. <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/137/3/830S/4664774>
- Rodger, H. D. (2016). Fish disease causing economic impact in global aquaculture. In *Birkhauser Advances in Infectious Diseases* (Issue 9783034809788, pp. 1–34). Springer Basel. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0980-1_1
- Rufchaei, R., Mirvaghefi, A., Hoseinifar, S. H., Valipour, A., & Nedaei, S. (2020). Effects of dietary administration of water hyacinth (*Eichhornia crassipes*) leaves extracts on innate immune parameters, antioxidant defence and disease resistance in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture*, 515. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734533>
- Safari, O., Sarkheil, M., & Paolucci, M. (2019). Dietary administration of ferula (*Ferula asafoetida*) powder as a feed additive in diet of koi carp, *Cyprinus carpio koi*: effects on hemato-immunological parameters, mucosal antibacterial activity, digestive enzymes, and growth performance. *Fish Physiology and Biochemistry*, 45(4), 1277–1288. <https://doi.org/10.1007/s10695-019-00674-x>
- Saiyad Musthafa, M., Asgari, S. M., Kurian, A., Elumalai, P., Jawahar Ali, A. R., Paray, B. A., & Al-Sadoon, M. K. (2018). Protective efficacy of *Mucuna pruriens* (L.) seed meal enriched diet on growth performance, innate immunity, and disease resistance in *Oreochromis mossambicus* against *Aeromonas hydrophila*. *Fish and Shellfish Immunology*, 75, 374–380. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.02.031>
- Salgueiro, V., Manageiro, V., Bandarra, N. M., Reis, L., Ferreira, E., & Caniça, M. (2020). Bacterial diversity and antibiotic susceptibility of *Sparus aurata* from aquaculture. *Microorganisms*, 8(9), 1–18. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091343>
- Santos, K. O., Costa-Filho, J., Spagnol, K. L., Nornberg, B. F., Lopes, F. M., Tesser, M. B., & Marins, L. F. (2020). The inclusion of a transgenic probiotic expressing recombinant phytase in a diet with a high content of vegetable matter markedly improves growth

- performance and the expression of growth-related genes and other selected genes in zebrafish. *Aquaculture*, 519. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734878>
- Sarvi Moghanlou, K., Nasr Isfahani, E., Dorafshan, S., Tukmechi, A., & Aramli, M. S. (2018). Effects of dietary supplementation with *Stachys lavandulifolia* Vahl extract on growth performance, hemato-biochemical and innate immunity parameters of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Animal Feed Science and Technology*, 237, 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2018.01.016>
- Scantlebury, T., & Gibson Bsc, G. R. (2004). 5 Prebiotics. <https://doi.org/10.1053/ybega.2004.445>
- Senok, A. C., Ismaeel, A. Y., & Botta, G. A. (2005). Probiotics: Facts and myths. In *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 11, Issue 12, pp. 958–966). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01228.x>
- Sharma, J. G., Kumar, N., Singh, S. P., Singh, A., HariKrishna, V., & Chakrabarti, R. (2019). Evaluation of immunostimulatory properties of prickly chaff flower *Achyranthes aspera* in rohu *Labeo rohita* fry in pond conditions. *Aquaculture*, 505, 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.02.065>
- Sheikhlar, A., Meng, G. Y., Alimon, R., Romano, N., & Ebrahimi, M. (2017). Dietary *Euphorbia hirta* extract improved the resistance of sharptooth catfish *Clarias gariepinus* to *Aeromonas hydrophila*. *Journal of Aquatic Animal Health*, 29(4), 225–235. <https://doi.org/10.1080/08997659.2017.1374310>
- Shen, Y. F., Hu, Y., Zhang, Z., Liu, L., Chen, C., Tu, X., Wang, G. X., & Zhu, B. (2019). Saikosaponin D efficiently inhibits SVCV infection *in vitro* and *in vivo*. *Aquaculture*, 504, 281–290. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.02.014>
- Shen, Y. F., Liu, L., Feng, C. Z., Hu, Y., Chen, C., Wang, G. X., & Zhu, B. (2018). Synthesis and antiviral activity of a new coumarin derivative against *spring viraemia* of carp virus. *Fish and Shellfish Immunology*, 81, 57–66. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.07.005>
- Silva, Y. J., Costa, L., Pereira, C., Cunha, Â., Calado, R., Gomes, N. C. M., & Almeida, A. (2014). Influence of environmental variables in the efficiency of phage therapy in aquaculture. *Microbial Biotechnology*, 7(5), 401–413. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12090>

- Silva, Y. J., Costa, L., Pereira, C., Mateus, C., Cunha, Â., Calado, R., Gomes, N. C. M., Pardo, M. A., Hernandez, I., & Almeida, A. (2014). Phage therapy as an approach to prevent *Vibrio anguillarum* infections in fish larvae production. PLoS ONE, 9(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114197>
- Sitjà-Bobadilla, A., & Alvarez-Pellitero, P. (1995). Light and electron microscopic description of *Polysporoplasma* n. g. (*Myxosporea: Bivalvulida*), *polysporoplasma sparis* n. sp. from *Sparus aurata* (L), and *Polysporoplasma mugilis* n. sp. from *Liza aurata* L. European Journal of Protistology, 31(1), 77–89. [https://doi.org/10.1016/S0932-4739\(11\)80360-3](https://doi.org/10.1016/S0932-4739(11)80360-3)
- Sitja-Bobadilla, A., Alvarez-Pellitero, P., 1992. Effect of fumagillin treatment on sea bass *Dicentrarchus labrax* parasitised by *Sphaerospora testicularis* (*Myxosporea: Bivalvulidae*). Dis. Aquat. Org. 14, 171–178.
- Sitja-Bobadilla, A., Franco-Sierra, A., Alvarez-Pellitero, P., 1992. *Sphaerospora* (*Myxosporea: Bivalvulidae*) infection in cultured gilthead sea bream *Sparus aurata* L: a preliminary report. J. Fish Dis. 15, 339–343.
- Sitja-Bobadilla, A., Alvarez-Pellitero, P., 1993. Pathologic effects of *Sphaerospora dicentrarchi* Sitja-Bobadilla and Alvarez-Pellitero, 1992 and *S. testicularis* Sitja-Bobadilla and Alvarez-Pellitero, 1990 (*Myxosporea: Bivalvulidae*) parasitic in the Mediterranean Sea bass *Dicentrarchus labrax* L. (*Teleostei: Serranidae*) and the cell-mediated immune reaction: a light and electron microscopy study. Parasitol. Res. 79, 119–129.
- Sitja-Bobadilla, A., & Alvarezpelliteroi, P. (1992). Light and Electron Microscopic Description of *Sphaerospora dicentrarchi* N. Sp. (*Myxosporea: Sphaerosporidae*) from Wild and Cultured Sea Bass, *Dicentrarchus labrax* L. In J. Prolozwil (Vol. 39, Issue 2).
- Sivaraman, G. K., Sudha, S., Muneeb, K. H., Shome, B., Holmes, M., & Cole, J. (2020). Molecular assessment of antimicrobial resistance and virulence in multi drug resistant ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from food fishes, Assam, India. *Microbial Pathogenesis*, 149. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104581>
- Sivropoulou A, Papanikolaou E, Nikolaou C, Kokkini S, Lanaras T, Arsenakis M (1996) Antimicrobial and cytotoxic activities of *Origanum* essential oils. J Agric Food Chem 44:1202-1205

- Smyrli, M., Triga, A., Dourala, N., Varvarigos, P., Pavlidis, M., Quoc, V. H., & Katharios, P. (2019). Comparative study on a novel pathogen of european seabass. Diversity of *Aeromonas veronii* in the aegean sea. *Microorganisms*, 7(11). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110504>
- Sommerset, I., Krossøy, B., Biering, E., & Frost, P. (2005). Vaccines for fish in aquaculture. In Expert Review of Vaccines (Vol. 4, Issue 1, pp. 89–101). <https://doi.org/10.1586/14760584.4.1.89>
- Song, C., Liu, B., Xu, P., Ge, X., & Zhang, H. (2019). Emodin ameliorates metabolic and antioxidant capacity inhibited by dietary oxidized fish oil through PPARs and Nrf2-Keap1 signaling in Wuchang bream (*Megalobrama amblycephala*). *Fish and Shellfish Immunology*, 94, 842–851. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.10.001>
- Srichaiyo, N., Tongsir, S., Hoseinifar, S. H., Dawood, M. A. O., Esteban, M. Á., Ringø, E., & Van Doan, H. (2020). The effect of fishwort (*Houttuynia cordata*) on skin mucosal, serum immunities, and growth performance of Nile tilapia. *Fish and Shellfish Immunology*, 98, 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.01.013>
- Srichaiyo, N., Tongsir, S., Hoseinifar, S. H., Dawood, M. A. O., Jaturasitha, S., Esteban, M. Á., Ringø, E., & Van Doan, H. (2020). The effects *gotu kola* (*Centella asiatica*) powder on growth performance, skin mucus, and serum immunity of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) fingerlings. *Aquaculture Reports*, 16. <https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2019.100239>
- Steverding, D., Morgan, E., Tkaczynski, P., Walder, F. & Tinsley, R. (2005) Effect of Australian tea tree oil on *Gyrodactylus spp.* Infection of the three-spined stickleback *Gasterosteus aculeatus*. *Diseases of Aquatic Organisms*, 66, 29–32.
- Stratev, D., Zhelyazkov, G., Noundou, X. S., & Krause, R. W. M. (2018). Beneficial effects of medicinal plants in fish diseases. In *Aquaculture International* (Vol. 26, Issue 1, pp. 289–308). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s10499-017-0219-x>
- Sukumaran, V., Park, S. C., & Giri, S. S. (2016). Role of dietary ginger *Zingiber officinale* in improving growth performances and immune functions of *Labeo rohita* fingerlings. *Fish and Shellfish Immunology*, 57, 362–370. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.08.056>

- Sulakvelidze, A., Alavidze, Z., & Morris, J. (2001). Bacteriophage therapy. In *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (Vol. 45, Issue 3, pp. 649–659). <https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.649-659.2001>
- Sun, Z., Chen, L., Liu, Q., Mai, K., Xu, M., Zhou, Y., Su, N., & Ye, C. (2020). Effects of dietary *Senecio scandens* buch-ham extracts on growth performance, plasma biochemical, histology and the expression of immune-related genes in hybrid grouper (*Epinephelus lanceolatus*♂ × *Epinephelus fuscoguttatus*♀). *Fish and Shellfish Immunology*, 98, 681–690. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.11.002>
- Tadese, D. A., Song, C., Sun, C., Liu, B., Liu, B., Zhou, Q., Xu, P., Ge, X., Liu, M., Xu, X., Tamiru, M., Zhou, Z., Lakew, A., & Kevin, N. T. (2022a). The role of currently used medicinal plants in aquaculture and their action mechanisms: A review. In *Reviews in Aquaculture* (Vol. 14, Issue 2, pp. 816–847). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/raq.12626>
- Tadese, D. A., Song, C., Sun, C., Liu, B., Liu, B., Zhou, Q., Xu, P., Ge, X., Liu, M., Xu, X., Tamiru, M., Zhou, Z., Lakew, A., & Kevin, N. T. (2022b). The role of currently used medicinal plants in aquaculture and their action mechanisms: A review. In *Reviews in Aquaculture* (Vol. 14, Issue 2, pp. 816–847). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/raq.12626>
- Takemura, A. F., Chien, D. M., & Polz, M. F. (2014). Associations and dynamics of *vibrionaceae* in the environment, from the genus to the population level. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 5, Issue FEB). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00038>
- Tan, X., & Sun, Z. (2020). Dietary dandelion extract improved growth performance, immunity, intestinal morphology and microbiota composition of golden pompano *Trachinotus ovatus*. *Aquaculture Reports*, 18. <https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2020.100491>
- Tan, X., Sun, Z., Ye, C., & Lin, H. (2019). The effects of dietary *Lycium barbarum* extract on growth performance, liver health and immune related genes expression in hybrid grouper (*Epinephelus lanceolatus*♂ × *E. fuscoguttatus*♀) fed high lipid diets. *Fish and Shellfish Immunology*, 87, 847–852. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.02.016>

- Toranzo, A. E., Magariños, B., & Romalde, J. L. (2005). A review of the main bacterial fish diseases in mariculture systems. *Aquaculture*, 246(1–4), 37–61. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2005.01.002>
- Tsantilas H., Golomazou E., & Athanassopoulou F. (2017). Alternative medicine in aquaculture. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 56(3), 249–255. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15087>
- Tsertou, M. I., Smyrli, M., Kokkari, C., Antonopoulou, E., & Katharios, P. (2018). The aetiology of systemic granulomatosis in meagre (*Argyrosomus regius*): The “Nocardia” hypothesis. *Aquaculture Reports*, 12, 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2018.08.002>
- Turker, H., & Yıldırım, A. B. (2015). Screening for antibacterial activity of some turkish plants against fish pathogens: A possible alternative in the treatment of bacterial infections. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 29(2), 281–288. <https://doi.org/10.1080/13102818.2015.1006445>
- Turner. (2013). *The plant microbiome*.
- Ullah, A., Zuberi, A., Ahmad, M., Bashir Shah, A., Younus, N., Ullah, S., & Khattak, M. N. K. (2018). Dietary administration of the commercially available probiotics enhanced the survival, growth, and innate immune responses in *Mori (Cirrhinus mrigala)* in a natural earthen polyculture system. *Fish and Shellfish Immunology*, 72, 266–272. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2017.10.056>
- Ushimaru, P.I., Barbosa, L.N., Fernandes, A.A.H., Di Stasi, L.C. & Junior, A.F. (2012) In vitro antibacterial activity of medicinal plant extracts against *Escherichia coli* strains from human clinical specimens and interactions with antimicrobial drugs. *Natural Product Research*, 26, 1553–1557.
- Vagianou, S., Athanassopoulou, F., Ragias, V., Cave, D. Di, Leontides, L., & Golomazou, E. (2006). Prevalence and pathology of ectoparasites of Mediterranean Sea bream and sea bass reared under different enviromental and aquaculture conditions. In *The Israeli Journal of Aquaculture-Bamidgeh* (Vol. 58, Issue 2).
- Valladao, G. M. R., Gallani, S. U., Pilarski, F. (2014) Phytotherapy as an alternative for treating fish disease. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 38, 417–428.

- Valdes, S., Irgang, R., Barros, M. C., Ilardi, P., Saldarriaga-Córdoba, M., Rivera-Bohle, J., Madrid, E., Gajardo-Córdova, J., & Avendaño-Herrera, R. (2021). First report and characterization of *Tenacibaculum maritimum* isolates recovered from rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) farmed in Chile. *Journal of Fish Diseases*, 44(10), 1481–1490. <https://doi.org/10.1111/jfd.13466>
- Van Doan, H., Hoseinifar, S. H., Chitmanat, C., Jaturasitha, S., Paolucci, M., Ashouri, G., Dawood, M. A. O., & Esteban, M. Á. (2019). The effects of *Thai ginseng*, *Boesenbergia rotunda* powder on mucosal and serum immunity, disease resistance, and growth performance of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) fingerlings. *Aquaculture*, 513. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734388>
- Van Hai, N. (2015a). The use of medicinal plants as immunostimulants in aquaculture: A review. In *Aquaculture* (Vol. 446, pp. 88–96). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2015.03.014>
- Van Hai, N. (2015b). The use of medicinal plants as immunostimulants in aquaculture: A review. In *Aquaculture* (Vol. 446, pp. 88–96). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2015.03.014>
- Van Hai, N. (2015c). The use of medicinal plants as immunostimulants in aquaculture: A review. In *Aquaculture* (Vol. 446, pp. 88–96). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2015.03.014>
- van Houte, S., Buckling, A., & Westra, E. R. (2016a). Evolutionary Ecology of Prokaryotic Immune Mechanisms. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 80(3), 745–763. <https://doi.org/10.1128/mnbr.00011-16>
- van Houte, S., Buckling, A., & Westra, E. R. (2016b). Evolutionary Ecology of Prokaryotic Immune Mechanisms. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 80(3), 745–763. <https://doi.org/10.1128/mnbr.00011-16>
- Vera P. (1991). First isolation of *Vibrio damsela* from seabream (*Sparus aurata*).
- Villar-Torres, M., Montero, F. E., Raga, J. A., & Repullés-Albelda, A. (2018). Come rain or come shine: Environmental effects on the infective stages of *Sparicotyle chrysophrii*, a key pathogen in Mediterranean aquaculture. *Parasites and Vectors*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3139-3>

- Wan, Wilcock, Coventry (1998) The effect of essential oils of basil on the growth of *Aeromonas hydrophila* and *Pseudomonas fluorescens*. *J Appl Microbiol* 84(2): 152
- Wang, H., Chen, Y., Ru, G., Xu, Y., & Lu, L. (2018). EGCG: Potential application as a protective agent against *grass carp reovirus* in aquaculture. *Journal of Fish Diseases*, 41(8), 1259–1267. <https://doi.org/10.1111/jfd.12819>
- Watts, J. E. M., Schreier, H. J., Lanska, L., & Hale, M. S. (2017). The rising tide of antimicrobial resistance in aquaculture: Sources, sinks and solutions. In *Marine Drugs* (Vol. 15, Issue 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/md15060158>
- Wu, C., Shan, J., Feng, J., Wang, J., Qin, C., Nie, G., & Ding, C. (2019). Effects of dietary *Radix Rehmanniae Preparata* polysaccharides on the growth performance, immune response and disease resistance of *Luciobarbus capito*. *Fish and Shellfish Immunology*, 89, 641–646. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.04.027>
- Wu, S. (2020). Dietary *Astragalus membranaceus* polysaccharide ameliorates the growth performance and innate immunity of juvenile crucian carp (*Carassius auratus*). *International Journal of Biological Macromolecules*, 149, 877–881. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.005>
- Yang, K., Qi, X., He, M., Song, K., Luo, F., Qu, X., Wang, G., & Ling, F. (2020). Dietary supplementation of salidroside increases immune response and disease resistance of crucian carp (*Carassius auratus*) against *Aeromonas hydrophila*. *Fish and Shellfish Immunology*, 106, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.07.054>
- Yiagnisis, M., & Athanassopoulou, F. (2011). Bacteria Isolated From Diseased Wild and Farmed Marine Fish in Greece. In *Recent Advances in Fish Farms*. InTech. <https://doi.org/10.5772/27674>
- Yin, G., Ardó, L., Thompson, K. D., Adams, A., Jeney, Z., & Jeney, G. (2009). Chinese herbs (*Astragalus radix* and *Ganoderma lucidum*) enhance immune response of carp, *Cyprinus carpio*, and protection against *Aeromonas hydrophila*. *Fish and Shellfish Immunology*, 26(1), 140–145. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2008.08.015>
- Yousefi, M., Ghafarifarsani, H., Hoseinifar, S. H., Rashidian, G., & Van Doan, H. (2021). Effects of dietary marjoram, *Origanum majorana* extract on growth performance, hematological, antioxidant, humoral and mucosal immune responses, and resistance of

- common carp, *Cyprinus carpio* against *Aeromonas hydrophila*. *Fish and Shellfish Immunology*, 108, 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.11.019>
- Yousefi, M., Hoseini, S. M., Vatnikov, Y. A., Kulikov, E. V., & Drukovsky, S. G. (2019). Rosemary leaf powder improved growth performance, immune and antioxidant parameters, and crowding stress responses in common carp (*Cyprinus carpio*) fingerlings. *Aquaculture*, 505, 473–480. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.02.070>
- Yousefi, M., Vatnikov, Y. A., Kulikov, E. V., Plushikov, V. G., Drukovsky, S. G., Hoseinifar, S. H., & Van Doan, H. (2020). The protective effects of dietary garlic on common carp (*Cyprinus carpio*) exposed to ambient ammonia toxicity. *Aquaculture*, 526. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2020.735400>
- Żaczek, M., Weber-Dąbrowska, B., Międzybrodzki, R., Łusiak-Szelachowska, M., & Górski, A. (2020). Phage Therapy in Poland – a Centennial Journey to the First Ethically Approved Treatment Facility in Europe. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01056>
- Zahran, E., Abd El-Gawad, E. A., & Risha, E. (2018). Dietary *Withania somnifera* root confers protective and immunotherapeutic effects against *Aeromonas hydrophila* infection in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Fish and Shellfish Immunology*, 80, 641–650. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.06.009>
- Zarkasi, K. Z., Taylor, R. S., Abell, G. C. J., Tamplin, M. L., Glencross, B. D., & Bowman, J. P. (2016). Atlantic Salmon (*Salmo salar* L.) Gastrointestinal Microbial Community Dynamics in Relation to Digesta Properties and Diet. *Microbial Ecology*, 71(3), 589–603. <https://doi.org/10.1007/s00248-015-0728-y>
- Zeballos-Gross, D., Rojas-Sereno, Z., Salgado-Caxito, M., Poeta, P., Torres, C., & Benavides, J. A. (2021). The Role of Gulls as Reservoirs of Antibiotic Resistance in Aquatic Environments: A Scoping Review. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.703886>
- Zhang, B., Li, C., Wang, X., Zhou, H., Mai, K., & He, G. (2019). The effects of dietary *Eucommia ulmoides* Oliver on growth, feed utilization, antioxidant activity and immune responses of turbot (*Scophthalmus maximus* L.). *Aquaculture Nutrition*, 25(2), 367–376. <https://doi.org/10.1111/anu.12862>

- Zhang, X., Sun, Z., Cai, J., Wang, J., Wang, G., Zhu, Z., & Cao, F. (2020). Effects of dietary fish meal replacement by fermented moringa (*Moringa oleifera* Lam.) leaves on growth performance, nonspecific immunity and disease resistance against *Aeromonas hydrophila* in juvenile gibel carp (*Carassius auratus gibelio* var. *CAS III*). *Fish and Shellfish Immunology*, *102*, 430–439. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.04.051>
- Zilberg, D., Tal, A., Froyman, N., Abutbul, S., Dudai, N. & Golan-Goldhirsh, A. (2010) Dried leaves of *Rosmarinus officinalis* as a treatment for streptococcosis in tilapia. *Journal of Fish Diseases*, *33*, 361–369.
- Zitterl-Eglseer, K., & Marschik, T. (2020). Antiviral medicinal plants of veterinary importance: A literature review. In *Planta Medica* (Vol. 86, Issue 15, pp. 1058–1072). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/a-1224-6115>
- Zorrilla, I., Chabrillón, M., Arijo, S., Díaz-Rosales, P., Martínez-Manzanares, E., Balebona, M. C., & Moriñigo, M. A. (2003). Bacteria recovered from diseased cultured gilthead sea bream (*Sparus aurata* L.) in southwestern Spain. www.elsevier.com/locate/aqua-online