



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΟΒΑΡΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ
ΥΓΕΙΑΣ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κλιματική αλλαγή και μικροβιακή αντοχή

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΜΠΕΚΙΡΑΪ ΤΖΙΑΝΤΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων Καθηγητής : Δημοσθένης Μακρής, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής: Πανταζόπουλος Ιωάννης, Αναπληρωτής

Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής - Πνευμονολογίας

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής: Μαντζαρλής Κωνσταντίνος, Επίκουρος

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

Λάρισα, 2025



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΟΒΑΡΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ
ΥΓΕΙΑΣ»**

Prevention and Management of Critical Infections in Health Units

Climate Change and Antimicrobial Resistance

Περιεχόμενα

Κατάλογος Εικόνων	6
Κατάλογος Πινάκων	7
Συντομογραφίες	8
Περίληψη	10
Abstract.....	11
Εισαγωγή	12
Γενικό Μέρος.....	14
1. Βασικά στοιχεία μικροβιακής αντοχής και αντιβιοτικών	14
1.1 Χρονοδιάγραμμα σημαντικών ανακαλύψεων στα αντιβιοτικά και στην αντοχή στα αντιβιοτικά	14
1.2 Υπερβακτηρίδια	15
1.3 Βάση της αντοχής στα αντιβιοτικά	16
1.4 Πηγές και οδοί μετάδοσης μικροβιακής αντοχής	17
1.5 Μηχανισμοί αντοχής στα φάρμακα	18
1.6 Παράγοντες αύξησης της μικροβιακής αντοχής	19
1.7 Κλινικές επιπτώσεις της μικροβιακής αντοχής.....	23
2. Μικροβιακή αντοχή και κλιματική αλλαγή	24
2.1 Ανάγκη για παγκόσμια λύση κατά της μικροβιακής αντοχής	24
2.2 Μικροβιακή αντοχή και κλιματική αλλαγή – Προσέγγιση υγείας.....	25
2.3 Μικροβιακή αντοχή και κλιματική αλλαγή – Δύο αλληλένδετες παγκόσμιες προκλήσεις	26
3. Αντοχή στα αντιβιοτικά και κλιματική αλλαγή.....	30
3.1 Θερμότητα και αντοχή στα αντιβιοτικά.....	30
3.2 Καταστροφές και μολύνσεις	31
3.3 Ρύπανση και αντοχή στα αντιβιοτικά	32
3.4 Αντοχή στα αντιβιοτικά, υδατογενείς λοιμώξεις και υγιεινή	32
3.5 Έμμεση αντοχή στα αντιβιοτικά.....	33
Ειδικό μέρος.....	35
Στόχος	35
Μεθοδολογία.....	35
Προσδοκώμενα αποτελέσματα	39
Αποτελέσματα.....	39
Συζήτηση.....	53
Συμπεράσματα	62
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	63

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Χρονοδιάγραμμα ανακάλυψης σημαντικών αντιβιοτικών και μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά. Πηγή: Salam et al., 2023	15
Εικόνα 2: Στόχοι αντιβιοτικών και μηχανισμοί αντοχής στα φάρμακα. Πηγή: Salam et al., 2023	18
Εικόνα 3: Κύριοι παράγοντες που εμπλέκονται στη σχέση μεταξύ της κλιματικής αλλαγής και της μικροβιακής αντίστασης. Πηγή: Magnano San Lio et al., 2023	26
Εικόνα 4: Ποσοστιαίες αναλογίες αντοχής στα αντιβιοτικά για τα τρία είδη – στόχους (CRAB, CRKP, CRPA) όταν η μέση θερμοκρασία περιβάλλοντος και οι αλλαγές στη μέση θερμοκρασία περιβάλλοντος αυξήθηκε κατά 1°C. Πηγή: Li et al., 2022	46
Εικόνα 5: Προσαρμοσμένες αναλογίες πιθανοτήτων με 95% CI για SSI κατά διαφορετικές κλίμακες θερμοκρασίες με αναφορά < 5°C. Πηγή: Aghdassi et al., 2019	50
Εικόνα 6: Ποσοστά επίπτωσης πρωτογενούς λοίμωξης της κυκλοφορίας του αίματος (ανά 10.000 ημέρες ασθενούς, έντονη κόκκινη καμπύλη), με 95% CI (πορτοκαλί περιοχή) και μέση θερμοκρασία σε βαθμούς Κελσίου (έντονη μπλε γραμμή) στρωματοποιημένα ανά ημερολογιακό μήνα. Πηγή: Schwab et al., 2020	52
Εικόνα 7: Σύνοψη των κλιματικών κινδύνων που μπορεί να τροποποιήσουν την εξάπλωση και την επιβάρυνση για την υγεία των ανθεκτικών παθογόνων. Πηγή: Mora et al., 2022	54

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Σύνοψη της σχέσης μεταξύ της κλιματικής αλλαγής και των λοιμώξεων. Πηγή: Magnano San Lio et al., 2023	28
Πίνακας 2: Επακόλουθα κλιματικής αλλαγής και οι επιπτώσεις τους σε βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις. Πηγή: Burnham, 2021	33
Πίνακας 3: Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση	41
Πίνακας 4: Διμεταβλητή ανάλυση. Συσχέτιση μικροβιακής αντοχής με κλιματικές μεταβλητές (θερμοκρασία) χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχέτισης Spearman σε 30 Ευρωπαϊκές χώρες. Πηγή: Kaba et al., 2020	47
Πίνακας 5: Αναλύσεις προσαρμοσμένων πολυμεταβλητών για την αξιολόγηση των συσχετισμών μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά με την ελάχιστη θερμοκρασία και άλλους προγνωστικούς παράγοντες, ανά υποκατηγορία παθογόνων και αντιβιοτικών σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης / Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου και του Ηνωμένου Βασιλείου (2000 – 2016). Πηγή: McGough et al., 2020.....	48
Πίνακας 6: Παθογόνα που συσχετίζονται με τις SSIs και συσχέτιση με τη θερμοκρασία. Πηγή: Aghdassi et al., 2021	51

Συντομογραφίες

aOR	adjusted Odds Ratio
ARGs	Antibiotic – Resistance Genes
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHINET	China Antimicrobial Surveillance Network
CI	Confidence Interval
CRAB	Carbapenem – Resistant <i>Acinetobacter Baumannii</i>
CRE	Carbapenem – Resistant <i>Enterobacteriaceae</i>
CRKP	Carbapenem – Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>
CRPA	Carbapenem – Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
DWD	Deutscher Wetterdienst
ESBL	Extended – Spectrum Beta – Lactamase
GDP	Gross Domestic Product
GDPPC	Gross Domestic Product Per Capita
ha – BSIs	Healthcare – Associated primary Bloodstream Infections
HAI	Healthcare – Associated Infection
HCWs	Healthcare Workers
HGT	Horizontal Gene Transfer
HR	Hazard Ratio
ICU	Intensive Care Unit
IPC	Infection Prevention and Control
IRR	Incidence Rate Ratio
LMICs	Low – and Middle Income Countries
LPS	Lipopolysaccharide
MDR	Multidrug Resistant
MREC	Multiresistant <i>Escherichia coli</i>
MRSA	Methicillin – Resistance <i>Staphylococcus Aureus</i>
PBSI	Primary Bloodstream Infection
PCR	Polymerase Chain Reaction

SSI	Surgical Site Infections
VRE	Vancomycin – Resistant Enterococcus
WHO	World Health Organization
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

Περίληψη

Υπόβαθρο: Ο ρόλος του κλίματος και των μολυσματικών ασθενειών ήταν σημαντικό θέμα έρευνας την τελευταία δεκαετία. Η κλιματική αλλαγή, μέσω των αυξήσεων της θερμοκρασίας και αλλαγών στην υγρασία και τις βροχοπτώσεις, πιθανότατα οδηγούν σε εξάπλωση παθογόνων, αυξημένη χρήση αντιβιοτικών και αυξημένη μικροβιακή αντοχή

Σκοπός: Να συνοψιστούν οι βασικές επιδράσεις της κλιματικής αλλαγής που μπορούν να συμβάλλουν στην εξάπλωση και την επιβάρυνση της μικροβιακής αντοχής μεταξύ των ανθρώπων.

Μεθοδολογία: Αναζήτηση πρόσφατων επιστημονικών άρθρων από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar και Research Gate, με ημερομηνία δημοσίευσης μεταγενέστερη του 2013. Χρησιμοποίηση των εξής όρων αναζήτησης: “climate change”, “temperature”, “global warming”, “antimicrobial resistance”, “drug resistance”, “antibacterial agents”, “infections” σε συνδυασμό με τη χρήση συζεύξεων όπως “OR” και “AND” ανά περίπτωση.

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 7 μελέτες – παρατήρησης, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε Ευρώπη (6) και Κίνα (1) μεταξύ της περιόδου 2000 – 2019. Μεταξύ των κύριων μετρήσεων συμπεριλήφθηκαν η θερμοκρασία περιβάλλοντος, ο μηνιαίος μέσος όρος θερμοκρασίας, οι ετήσιες ελάχιστες θερμοκρασίες περιβάλλοντος, η ημερήσια μέση θερμοκρασία, η ημερήσια μέγιστη θερμοκρασία, η ημερήσια βροχόπτωση, η σχετική υγρασία, η ημερήσια διάρκεια ηλιοφάνειας και η απόσταση από τον ισημερινό. Οι κύριοι παθογόνοι μικροοργανισμοί που μελετήθηκαν ήταν το *Acinetobacter spp.*, η *Pseudomonas aeruginosa*, η *Klebsiella pneumoniae*, ο *Enterococcus spp.*, το *Enterobacter spp.*, ο *Streptococcus spp.*, το *Proteus spp.*, τα *Bacteroides spp.*, το *Citrobacter spp.*, η *Serratia spp.*, ο *Staphylococcus aureus*, η *Escherichia coli*. Τέλος, μελετήθηκαν οι εξής κατηγορίες αντιβιοτικών φαρμάκων· καρβαπενέμες, μεθικιλίνη – πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, φθοροκινολόνες – φθοριοκινόνες. Στο σύνολό τους οι μελέτες έδειξαν μία επιτάχυνση της αυξανόμενης επιβάρυνσης της μικροβιακής αντοχής λόγω της κλιματικής αλλαγής, καθώς και αύξηση της επίπτωσης των λοιμώξεων που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη, οι οποίες συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στην επιβάρυνση της μικροβιακής αντοχής.

Abstract

Background: The role of climate and infectious diseases has been an important topic of research over the past decade. Climate change, through increases in temperature and changes in humidity and rainfall, is likely to lead to the spread of pathogens, increased use of antibiotics and increased antimicrobial resistance

Aim: To summarize the key effects of climate change that may contribute to the spread and burden of antimicrobial resistance among humans.

Methodology: Search of recent scientific articles from the electronic databases PubMed and Google Scholar and Research Gate, with a publication date later than 2013. Using the following search terms: “climate change”, “temperature”, “global warming”, “antimicrobial resistance”, “drug resistance”, “antibacterial agents”, “infections” combined with the use of conjunctions such as “OR” and “AND” per case.

Results: A total of 7 observational studies were included, which were carried out in Europe (6) and China (1) between the period 2000 – 2019. Among the main measurements included ambient temperature, monthly mean temperature, annual minimum ambient temperatures, the daily mean temperature, the daily maximum temperature, the daily precipitation, the relative humidity, the daily duration of sunshine and the distance from the equator. The main pathogens studied were *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., *Bacteroides* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. Finally, the following classes of antibiotic drugs were studied: carbapenems, methicillin – penicillins, cephalosporins, fluoroquinolones – fluoroquinones. Overall the studies showed an acceleration of the increasing burden of antimicrobial resistance due to climate change, as well as an increase in the incidence of healthcare-associated infections, which are major contributors to the burden of antimicrobial resistance.

Εισαγωγή

Η μικροβιακή αντοχή είναι μία από τις πιο πιεστικές προκλήσεις για την υγεία, παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας 670.000 ετήσιες λοιμώξεις στην Ευρωπαϊκή Ένωση και σχεδόν 33.000 σχετιζόμενους θανάτους (Cassini et al., 2019). Ενώ η αντιμικροβιακή χρήση ασκεί οικολογική πίεση στα βακτήρια, οι κακές πρακτικές πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων (Infection Prevention and Control, IPC) ευνοούν την περαιτέρω διάδοσή τους. Τα βακτήρια θα μπορούσαν να αποκτήσουν πολλαπλούς μηχανισμούς αντοχής, οι οποίοι περιορίζουν σοβαρά όλες τις διαθέσιμες θεραπείες και συμβάλλουν στη γρήγορη εξάπλωση των πολυανθεκτικών οργανισμών (Multidrug Resistant, MDR) στο περιβάλλον. Για αυτό το λόγο απαιτείται η συνετή χρήση αντιμικροβιακών, καθώς και η βελτίωση των πρακτικών πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων σε περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης (Magnano San Lio et al., 2023).

Σε αυτό το σενάριο, η τρέχουσα κλιματική κρίση μπορεί να επιδεινώσει το ήδη σοβαρό ζήτημα των πολυανθεκτικών οργανισμών. Στην πραγματικότητα, η κλιματική αλλαγή επηρεάζει την ανθρώπινη υγεία τόσο άμεσα όσο και έμμεσα, με ανησυχητική άνοδο που αναμένεται κατά τη διάρκεια του τρέχοντος αιώνα (Romanello et al., 2022). Οι άμεσες επιπτώσεις περιλαμβάνουν την αύξηση της θερμοκρασίας, τον αυξανόμενο αριθμό θνησιμότητας και νοσηρότητας που σχετίζεται με τη θερμότητα και μία πιο συχνή εμφάνιση καταιγίδων υψηλής – έντασης. Από την άλλη πλευρά, οι έμμεσες επιδράσεις της κλιματικής αλλαγής στην ανθρώπινη υγεία, έχουν επιρροή σε διαφορετικές περιβαλλοντικές συνθήκες, όπως στην ποιότητα και την ποσότητα του νερού, στην επισιτιστική και διατροφική ασφάλεια, στα μεταβαλλόμενα οικοσυστήματα και στην κατανομή των φορέων. Αυτές οι αλλαγές έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των υδατογενών νοσημάτων και τον υψηλότερο κίνδυνο τροφιμογενών και μεταδιδόμενων νοσημάτων. Πολλές ασθένειες είναι ευαίσθητες στο κλίμα και οι παραπάνω αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της εξάπλωσης πολλών βακτηρίων και νοσημάτων που μεταδίδονται από φορείς σε ανθρώπους, ζώα και φυτά. Επιπλέον, η υψηλή συχνότητα εμφάνισης των παραπάνω νοσημάτων θα μπορούσε να αυξήσει περαιτέρω την ακατάλληλη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων (Magnano San Lio et al., 2023).

Από τη διαθεσιμότητα των αντιμικροβιακών, οι λοιμώξεις λόγω βακτηρίων, ιών, μυκήτων και παρασίτων έχουν καταστεί θεραπεύσιμες. Ωστόσο, λόγω της κακής και υπερβολικής χρήσης αντιμικροβιακών, αυτά τα παθογόνα καθίστανται ολοένα και πιο ανθεκτικά. Το 2019, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανακήρυξε τη μικροβιακή αντοχή ως μία από τις δέκα κορυφαίες απειλές για τη δημόσια υγεία που αντιμετωπίζει η ανθρωπότητα, παγκοσμίως, παράλληλα με την κλιματική αλλαγή. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη για την παγκόσμια επιβάρυνση της μικροβιακής αντοχής, εκτιμάται ότι 4,95 εκατομμύρια θάνατοι σχετίστηκαν με βακτηριακή αντοχή (δηλαδή θάνατοι λόγω μόλυνσης με ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά βακτήρια για τα οποία η μικροβιακή αντοχή μπορεί / μπορεί να μην ήταν η αιτία) το 2019. Αποδιδόμενοι θάνατοι σε βακτηριακή αντοχή (δηλαδή θάνατοι λόγω μη – θεραπεύσιμης λοίμωξης που προκαλείται από αντοχή στα φάρμακα) αντιπροσώπευαν 1,27 εκατομμύρια θανάτους (Murray et al., 2022). Στις Ευρωπαϊκές χώρες, ο Cassini και οι συνεργάτες του (2019) εκτίμησαν την επιβάρυνση των λοιμώξεων με ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια και εντόπισαν τέσσερα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια με τη μεγαλύτερη επίδραση στην ανθρώπινη υγεία: τρίτης – γενιάς ανθεκτική στην κεφαλοσπορίνη *Escherichia coli*, ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus*, ανθεκτική στην καρβαπενέμη *Pseudomonas aeruginosa* και τρίτης – γενιάς ανθεκτική στις κεφαλοσπορίνες *Klebsiella pneumoniae* (Cassini et al., 2019). Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν πρόσφατα από τον Mestrovic και τους συνεργάτες του (2022), οι οποίοι πρόσθετα έδειξαν ότι η επιβάρυνση της μικροβιακής αντοχής ήταν υψηλότερη σε χώρες της περιοχής της Μεσογείου, όπως η Ελλάδα ή η Ιταλία (European Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022).

Κύριος στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να συνοψιστούν οι βασικές επιδράσεις της κλιματικής αλλαγής που μπορούν να συμβάλλουν στην εξάπλωση και την επιβάρυνση της μικροβιακής αντοχής μεταξύ των ανθρώπων.

Γενικό Μέρος

1. Βασικά στοιχεία μικροβιακής αντοχής και αντιβιοτικών

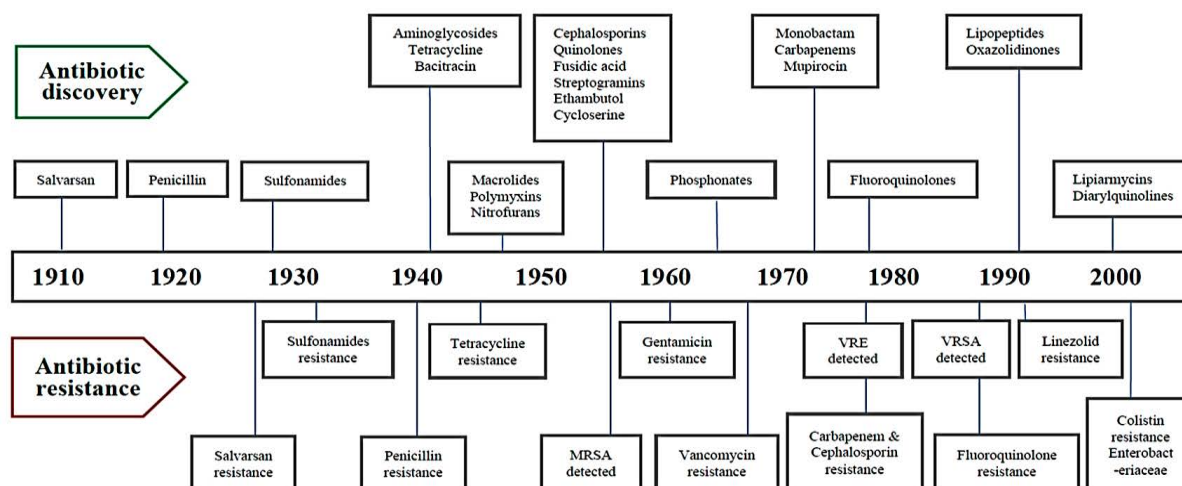
1.1 Χρονοδιάγραμμα σημαντικών ανακαλύψεων στα αντιβιοτικά και στην αντοχή στα αντιβιοτικά

Η σύγχρονη εποχή των αντιβιοτικών μπορεί να σηματοδοτηθεί από την ανακάλυψη της σαλβαρσάνης, ενός συνθετικού προφαρμάκου από τον Paul Ehrlich το 1910 για τη θεραπεία της σύφιλης που προκαλείται από το *Treponema pallidum*. Έπειτα, λίγα χρόνια αργότερα, ανακαλύφθηκε η πενικιλίνη από τον Sir Alexander Fleming το 1928, η οποία ξεκίνησε τη «χρυσή εποχή» της ανακάλυψης αντιβιοτικών που κορυφώθηκε μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1950. Όσον αφορά την ανακάλυψη αντιβιοτικών, η περίοδος από τη δεκαετία του 1940 έως τη δεκαετία του 1960 θεωρείται ως η «Χρυσή Εποχή», με τα περισσότερα από τα αντιβιοτικά που ανακαλύφθηκαν εκείνη την περίοδο, να εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται έως σήμερα. Ας σημειωθεί ότι, η βακτηριακή αντοχή στα αντιβιοτικά έχει αναγνωριστεί σχεδόν από την αρχή της εποχής των αντιβιοτικών (Hutchings et al., 2019).

Αρκετά χρόνια πριν από την εισαγωγή της πενικιλίνης ως θεραπευτικό παράγοντα το 1940, περιγράφηκε το πρώτο ανθεκτικό στην πενικιλίνη στέλεχος *Staphylococcus*, με την βανκομυκίνη να εισάγεται – μερικές δεκαετίες αργότερα (1979) – ως φάρμακο διάσωσης για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από ανθεκτικούς στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκους. Επίσης, η κεφαλοσπορίνη, η οποία ανακαλύφθηκε το 1945, εισήχθη στην κλινική πράξη το 1964 για τη θεραπεία περιπτώσεων ανθεκτικών στην πενικιλίνη. Η τετρακυκλίνη είναι ένα άλλο σημαντικό αντιβιοτικό, που ανακαλύφθηκε το 1950 και χρησιμοποιείται με επιτυχία για πολλές κοινές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των γαστρεντερικών παθήσεων. Επιπλέον, η λεβοφλοξασίνη προστέθηκε στο κατάλογος αντιβιοτικών το 1996 και ο ανθεκτικός στη λεβοφλοξασίνη πνευμονιόκοκκος αναφέρθηκε το ίδιο έτος. Τέλος, η καρβαπενέμη εισήχθη το 1980 και θεωρείται ένα επικουρικό φάρμακο για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από μέλη των εντεροβακτηριδίων, ειδικά περιπτώσεων ανθεκτικών στην κεφαλοσπορίνη (Salam et al., 2023).

Από το χρονοδιάγραμμα της ανακάλυψης αντιβιοτικών, είναι προφανές ότι οι νέες κατηγορίες αντιβιοτικών παράγονταν από τις φαρμακευτικές βιομηχανίες μόνο για δύο δεκαετίες (1960 – 1980) και στη συνέχεια σημειώθηκε δραματική μείωση στην ταχύτητα της ανακάλυψης μέχρι πρόσφατα (Iskandar et al., 2022). Αυτή η δυσανάλογη αναλογία μεταξύ των ανθεκτικών στα φάρμακα παθογόνων και του αριθμού των διαθέσιμων αντιβιοτικών έχει δώσει επαρκείς

λόγους για την πρόβλεψη μίας μετά – αντιβιοτικής εποχής. Το χρονοδιάγραμμα της σημαντικής ανακάλυψης των αντιβιοτικών και της μικροβιακής αντοχής απεικονίζεται στην Εικόνα 1 (Salam et al., 2023).



Εικόνα 1: Χρονοδιάγραμμα ανακάλυψης σημαντικών αντιβιοτικών και μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά. Πηγή: Salam et al., 2023

1.2 Υπερβακτηρίδια

Τα υπερβακτηρίδια αναφέρονται σε μικρόβια που έχουν δείξει αντοχή σε αντιμικροβιακούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία τους και περιλαμβάνουν βακτήρια και μύκητες ανθεκτικά σε πολλαπλά φάρμακα. Ο όρος "ESKAPE" είναι το ακρωνύμιο για έξι εξαιρετικά ανθεκτικά στα φάρμακα βακτήρια (*Enterobacteriales*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Enterobacter*) και επί του παρόντος, ανθεκτικά στην καρβαπενέμη εντεροβακτηρίδια (Carbapenem – Resistant Enterobacteriales, CRE), ανθεκτική στην καρβαπενέμη *Klebsiella pneumoniae* (Carbapenem – Resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP), ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), τα εντεροβακτηρίδια που παράγουν εκτεταμένου φάσματος β – λακταμάση (Extended – Spectrum Beta – Lactamase, ESBL), ο ανθεκτικός στη βανκομυκίνη *Enterococcus* (Vancomycin – Resistant *Enterococcus*, VRE), η ανθεκτική σε πολλαπλά φάρμακα *Pseudomonas aeruginosa* και το πολυανθεκτικό *Acinetobacter* είναι μεταξύ των κορυφαίων υπερβακτηριδίων που συναντώνται παγκοσμίως. Τα πολυανθεκτικά βακτήρια εμφανίζονται μετά από μακροχρόνια και ευρεία χρήση αντιβιοτικών για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από αυτά.

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις ή λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη (Healthcare – Associated Infections, HAI) προκαλούνται τόσο από Gram – θετικά (για παράδειγμα, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridioides difficile* και *Streptococcus pneumoniae*) όσο και από Gram – αρνητικά (για παράδειγμα, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*, και *Serratia spp.*) βακτήρια που θεωρούνται ως υπερβακτηρίδια διότι τα περισσότερα από τα διαθέσιμα αντιβιοτικά έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικά για τη θεραπεία τους (Kaur et al., 2014).

Οι λοιμώξεις με υπερβακτηρίδια ενισχύουν το ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς οι θεραπευτικές επιλογές για αυτά τα βακτήρια τίθενται σε σοβαρό κίνδυνο, υπάρχει υψηλό κόστος θεραπείας και παρατεταμένες περίοδοι παραμονής στο νοσοκομείο που σχετίζονται με αυτές τις λοιμώξεις (Parmanik et al., 2022).

1.3 Βάση της αντοχής στα αντιβιοτικά

Η αντίσταση στα αντιβιοτικά είναι μια εξελικτική απόκριση των βακτηρίων που αναπτύσσεται ενάντια στην πρόκληση των θεραπευτικών αντιβιοτικών. Από κλινική άποψη, όλα τα στοχευμένα παθογόνα παραμένουν ευαίσθητα σε ένα αντιβιοτικό κατά την πρώτη κυκλοφορία του, αλλά με παρατεταμένη χρήση, τα βακτήρια αναπτύσσουν αντοχή σε αυτό. Από εξελικτική άποψη, τα βακτήρια προσαρμόζουν τη δράση των αντιβιοτικών είτε με (1) μεταλλάξεις χρωμοσωμικών γονιδίων είτε με (2) απόκτηση ξένου DNA μέσω οριζόντιας γονιδιακής μεταφοράς (Horizontal Gene Transfer, HGT). Μεταλλάξεις που προκαλούν αντοχή στα αντιβιοτικά περιλαμβάνουν κυρίως τρεις διαφορετικούς τύπους γονιδίων, δηλαδή γονίδια που κωδικοποιούν τους στόχους του αντιβιοτικού, τους μεταφορείς του αντιβιοτικού και τους ρυθμιστές που καταστέλλουν την έκφραση των μεταφορέων (Davies and Davies, 2010).

Τα βακτήρια που παρουσιάζουν αντοχή στα αντιβιοτικά μπορεί να έχουν γονίδια από εγγενείς, επίκτητες ή προσαρμοστικές πηγές (Lee, 2019):

- Η εγγενής αντοχή αναφέρεται στην εγγενή φυσική ικανότητα των βακτηρίων να επιδεικνύουν αντοχή σε ορισμένες κατηγορίες αντιβιοτικών λόγω της παρουσίας των δικών τους χρωμοσωμικών γονιδίων, χωρίς μεταλλάξεις ή απόκτηση νέων γονιδίων. Η επίπτωση της εγγενούς αντοχής έγκειται στο ότι αυτά τα βακτήρια θα παρουσιάσουν αναπόφευκτη αντοχή έναντι ορισμένων αντιβιοτικών

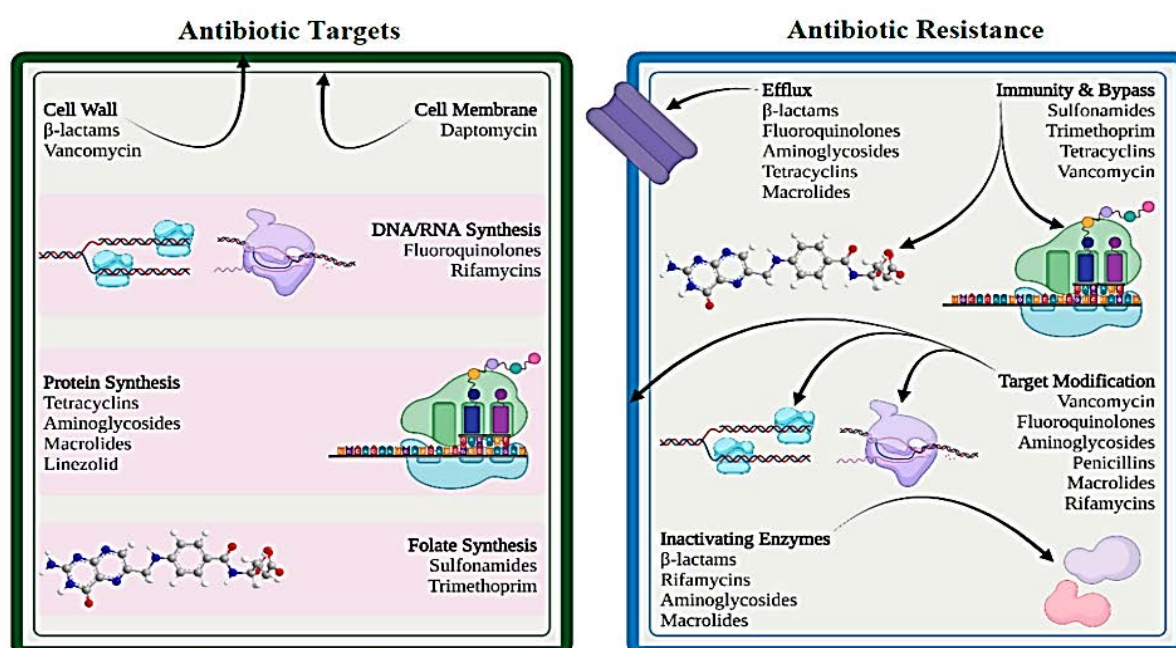
- Η επίκτητη ανοχή ορίζεται ως μια εξελικτική διαδικασία εκδήλωσης της ανοχής από ένα προηγουμένως ευαίσθητο βακτήριο λόγω απόκτησης χρωμοσωμικής γονιδιακής μετάλλαξης ή εξωγενούς νέου γενετικού υλικού μέσω HGT (μηχανισμοί HGT: μετασχηματισμός, μεταφορά και σύζευξη). Η επίκτητη ανοχή συχνά μεταδίδεται μέσω ενός πλασμιδίου που αποκτάται μέσω σύζευξης και μπορεί να είναι προσωρινή ή μόνιμη
- Η προσαρμοστική ανοχή είναι ένας φαινότυπος που εξαρτάται από περιβαλλοντικές αλλαγές και ανάλογα με την ικανότητα και τη διάρκεια της πίεσης επιλογής, μπορεί να είναι προσωρινή ή μόνιμη. Όταν η βακτηριακή ανάπτυξη επηρεάζεται από υποανασταλτικές συγκεντρώσεις αντιβιοτικών μαζί με συγκεκριμένα περιβαλλοντικά σήματα όπως αυξητικούς παράγοντες, διατροφή, στρες, pH, συγκεντρώσεις ιόντων κ.λπ., τα βακτήρια μπορούν να αναπτύξουν προσαρμοστική ανοχή τόσο στον άνθρωπο όσο και σε ζώα. Σε αντίθεση με τους φαινότυπους της εγγενούς και επίκτητης ανοχής, η προσαρμοστική ανοχή συνήθως αναπτύσσεται παροδικά και γενικά επανέρχεται στην αρχική κατάσταση μετά την αφαίρεση των επαγωγικών σημάτων

1.4 Πηγές και οδοί μετάδοσης μικροβιακής ανοχής

Η μετάδοση και η απόκτηση μικροβιακής ανοχής συμβαίνει κυρίως μέσω διεπαφής μεταξύ των ανθρώπων τόσο εντός όσο και εκτός των εγκαταστάσεων υγειονομικής περίθαλψης. Οι άνθρωποι, τα ζώα, το νερό και το περιβάλλον βρέθηκαν να είναι δεξαμενές, με τα γονίδια μικροβιακής ανοχής να μπορούν να μεταδοθούν μεταξύ και εντός αυτών των δεξαμενών. Όσον αφορά τις οδούς μετάδοσης, υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των βακτηριακών ειδών και των στοιχείων ανοχής (Godijk et al., 2022). Η μετάδοση των ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά βακτήρια διευκολύνεται πολύ από ορισμένες “hotspot” πηγές όπως λύματα και ιλύς από εγκαταστάσεις επεξεργασίας αστικών λυμάτων και φυσικά λιπάσματα όπως ιλύς χοίρων, κοπριά αγελάδας και λιπάσματα από πτηνοτροφία. Επιπλέον, ζωοτροφές που υποβάλλονται σε επεξεργασία με αντιβιοτικά και η μετέπειτα μεταφορά τους στον άνθρωπο μέσω κατανάλωσης αυτών των ζώων αποτελεί την άμεση οδό απόκτησης της μικροβιακής ανοχής από τα ζώα. Τέλος, η κατάποση μολυσμένων με περιττώματα τροφών ή νερού και η άμεση επαφή μεταξύ ζώων και ανθρώπων αποτελούν άλλες κοινές οδούς μετάδοσης (Salam et al., 2023).

1.5 Μηχανισμοί αντοχής στα φάρμακα

Τα αντιμικροβιακά και τα βακτήρια συνυπάρχουν στην ίδια οικοθέση, με τα βακτήρια να αναπτύσσουν άμυνες έναντι των βλαβερών επιδράσεων των μορίων των αντιβιοτικών. Υπάρχουν τέσσερις βασικοί στόχοι των αντιβιοτικών σε ένα βακτηριακό κύτταρο (όπως, κυτταρικό τοίχωμα, κυτταρική μεμβράνη, πρωτεϊνική σύνθεση και σύνθεση νουκλεϊκού οξέος). Οι πρωταρχικοί μηχανισμοί για τη μικροβιακή αντοχή περιλαμβάνουν τον περιορισμό την πρόσληψης του φαρμάκου, την αλλαγή του στόχου του φαρμάκου, την αδρανοποίηση του φαρμάκου και την αύξηση της εκροής του ενεργού φαρμάκου (Εικόνα 2) (Salam et al., 2023).



Εικόνα 2: Στόχοι αντιβιοτικών και μηχανισμοί αντοχής στα φάρμακα. Πηγή: Salam et al., 2023

Σε γενικές γραμμές, για την επίκτητη αντοχή, τα βακτήρια χρησιμοποιούν μηχανισμούς όπως την τροποποίηση του στόχου του φαρμάκου, την αδρανοποίηση του φαρμάκου και την εκροή του φαρμάκου, ενώ η εγγενής αντοχή προκύπτει κυρίως από τον περιορισμό της πρόσληψης του φαρμάκου, την απενεργοποίηση του φαρμάκου και την εκροή του φαρμάκου. Τα Gram – θετικά και Gram – αρνητικά βακτήρια διαφέρουν ως προς τη δομική τους σύνθεση, γεγονός που προκαλεί διακυμάνσεις στους μηχανισμούς αντοχής στα φάρμακα. Τα Gram – θετικά βακτήρια χρησιμοποιούν λιγότερο συχνά τη μέθοδο του περιορισμού της πρόσληψης ενός φαρμάκου επειδή δε διαθέτουν εξωτερική μεμβράνη με διάταξη λιποπολυσακχαριτών (Lipopolysaccharide, LPS) και έχουν περιορισμένη ικανότητα για μηχανισμό εκροής σε

ορισμένους τύπους φαρμάκων. Στον αντίποδα, τα Gram – αρνητικά βακτήρια έχει αποδειχθεί ότι χρησιμοποιούν και τους τέσσερις κύριους μηχανισμούς της αντοχής στα φάρμακα (Reygaert, 2018).

1.6 Παράγοντες αύξησης της μικροβιακής αντοχής

Η μικροβιακή αντοχή καθοδηγείται από πολλαπλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των εγγενών χαρακτηριστικών των μικροβίων και πολλών περιβαλλοντικών παραγόντων που σχετίζονται τόσο με τα άτομα που συνταγογραφούν αντιμικροβιακούς παράγοντες όσο και με τους καταναλωτές. Σε γενικές γραμμές, οι παράγοντες που συμβάλλουν στην μικροβιακή αντοχή συμπεριλαμβάνονται σε τέσσερις κατηγορίες: περιβαλλοντικοί παράγοντες (όπως, πληθυσμός και υπερπληθυσμός, ταχεία εξάπλωση μέσω μαζικών ταξιδιών, κακή υγιεινή, αναποτελεσματικά προγράμματα ελέγχου λοιμώξεων και ευρεία γεωργική χρήση), παράγοντες που σχετίζονται με τα φάρμακα (όπως, πλαστά φάρμακα, φάρμακα κατώτερης ποιότητας και διαθεσιμότητα χωρίς ιατρική συνταγή), παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή (όπως, κακή συμμόρφωση, φτώχεια, έλλειψη εκπαίδευσης, αυτοθεραπεία και παρανόηση) και παράγοντες που σχετίζονται με τον ιατρό (ακατάλληλη συνταγογράφηση, ανεπαρκής δοσολογία και έλλειψη ενημερωμένης γνώσης και κατάρτισης) (Reygaert, 2018).

1.6.1 Κατάχρηση και υπερβολική χρήση αντιβιοτικών

Αν και η διαδικασία ανάπτυξης της αντοχής στα αντιβιοτικά εμφανίζεται ως φυσικό φαινόμενο, με την πάροδο των χρόνων έχει επιταχυνθεί από την κακή χρήση αντιβιοτικών τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα. Όπως αποκαλύπτεται από επιδημιολογικές μελέτες, υπάρχει μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της υπερβολικής χρήσης και της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά (Chaw et al., 2018). Παρά τις επανειλημμένες προειδοποιήσεις από τους οργανισμούς υγείας, δυστυχώς, η κατάχρηση και η υπερβολική χρήση των αντιβιοτικών συνεχίζονται σε δυσανάλογο επίπεδο, παγκοσμίως. Έρευνες έχουν αποκαλύψει ότι οι άνθρωποι σε ολόκληρο τον κόσμο, ειδικά οι μη – μορφωμένοι, έχουν λανθασμένες αντιλήψεις και πεποιθήσεις σχετικά με τα αντιβιοτικά· για παράδειγμα, πιστεύουν ότι βοηθούν στην καταπολέμηση των περισσότερων κοινών ιογενών ασθενειών, όπως το κοινό κρυολόγημα ή η γρίπη. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι τα αντιβιοτικά είναι ένα συχνά συνταγογραφούμενο φάρμακο για τη διαχείριση ασθενών, ιδιαίτερα σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες όπου υπάρχει έλλειψη επαρκών διαγνωστικών εγκαταστάσεων (Chokshi et al., 2019).

Η χορήγηση αντιβιοτικών χωρίς σαφή ένδειξη είναι ένα καλό παράδειγμα κακής χρήσης, η οποία διευκολύνει την εμφάνιση και την εξάπλωση παθογόνων ανθεκτικών στα φάρμακα. Στην κατάχρηση αντιβιοτικών συμβάλλει επίσης η έλλειψη πολιτικών περί αντιβιοτικών και κατευθυντήριων οδηγιών περί τυπικής θεραπείας, ιδιαίτερα αναπτυσσόμενες χώρες. Επιπλέον, τα αντιβιοτικά συνταγογραφούνται συχνά από επαγγελματίες υγείας, εμπόρους φαρμακείων και κτηνιάτρους σε πολλές υπανάπτυκτες και αναπτυσσόμενες χώρες. Τα υποβαθμισμένα ή κακής – ποιότητας αντιβιοτικά στην αλυσίδα εφοδιασμού έχουν καταστήσει την κατάσταση της μικροβιακής αντοχής πιο δυσμενή σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες. Παράλληλα, η άσκοπη συνταγογράφηση ή η ακατάλληλη δοσολογία από τους κλινικούς, παράλληλα με την μη – ηθική συνταγογράφηση λόγω οικονομικών κινήτρων από τις φαρμακευτικές εταιρείες, μπορεί να συμβάλλει στην ενίσχυση της μικροβιακής αντοχής (Salam et al., 2023).

1.6.2 Αύξηση του ακαθάριστου εγχώριου προϊόντος

Η σημαντική αύξηση της χρήσης αντιβιοτικών, παγκοσμίως, είναι κατά κύριο λόγο διαπιστευμένη στην άνοδο του ακαθάριστου εγχώριου προϊόντος (Gross Domestic Product, GDP), ιδιαίτερα σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες. Με την άνοδο του GDP, υπήρξε ουσιαστική βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων σε χώρες χαμηλού και μεσαίου – εισοδήματος (Low – and Middle Income Countries, LMICs) που συσχετίζεται θετικά με την αυξημένη κατανάλωση αντιβιοτικών. Εκτιμάται ότι μεταξύ του 2000 και του 2015, η παγκόσμια χρήση αντιβιοτικών έχει αυξηθεί κατά 65%. Περαιτέρω, με την αύξηση του GDP, σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες αυξήθηκε και η κατανάλωση ζωικών πρωτεϊνών, γεγονός που προσθέτει περαιτέρω την μετάδοση της μικροβιακής αντοχής από ζωικές πηγές (Salam et al., 2023).

1.6.3 Ακατάλληλα πρότυπα συνταγογράφησης

Η ακατάλληλη συνταγογράφηση αντιβιοτικών συμβάλλει σημαντικά στην προαγωγή της μικροβιακής αντοχής. Ως ακατάλληλη συνταγογράφηση αντιβιοτικών αναφέρεται η συνταγογράφηση αντιβιοτικών όπου δεν είναι απαραίτητη ή η επιλογή ακατάλληλων αντιβιοτικών ή λάθος δοσολογία / διάρκεια ενός αντιβιοτικού (Pulia et al., 2018). Έχει αποδειχθεί ότι τουλάχιστον ένα αντιβιοτικό λαμβάνεται περίπου από το 50% των ασθενών χωρίς επιτακτικούς λόγους κατά την παραμονή τους στο νοσοκομείο. Η εισαγωγή των αντιβιοτικών θα πρέπει ιδανικά να καθοδηγείται από την προηγούμενη απομόνωση και την

δοκιμή αντιμικροβιακής ευαισθησίας. Εντούτοις, σύμφωνα με μία έκθεση του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) (2017), τα αντιβιοτικά συνταγογραφούνται σε περίπου το ένα τρίτο των ασθενών στα νοσοκομεία χωρίς επαρκή έλεγχο και συνεχίζουν να λαμβάνονται για μεγαλύτερη διάρκεια. Οι συνθήκες σε οίκους ευγηρίας είναι ακόμη χειρότερες, όπου περίπου το 75% των συνταγογραφήσεων αντιβιοτικών είναι εσφαλμένες ή ακατάλληλες, με λάθος δοσολογίες και διάρκειες (Woolhouse et al., 2016).

1.6.4 Έλλειψη καινοτόμων αντιβιοτικών

Το διαφαινόμενο πρόβλημα της αντοχής στα αντιβιοτικά απαιτεί επείγουσα απόκριση από τις φαρμακευτικές εταιρείες για την ανάπτυξη καινοτόμων αντιβιοτικών. Δυστυχώς, παρατηρείται ένα κενό στην ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών, παρά τις επανειλημμένες κλήσεις από τον WHO. Παραδόξως, μόνο τα 8 από τα 51 αντιβιοτικά που αναπτύχθηκαν πρόσφατα μπορούν να καταλογιστούν ως καινοτόμα φάρμακα για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια· με την συντριπτική πλειοψηφία να είναι ανακατασκευασείς προηγούμενων φαρμάκων. Κατά συνέπεια, εικάζεται ότι αυτά τα νέα φάρμακα είναι πιθανό να εμφανίσουν μικροβιακή αντοχή σε σύντομο χρονικό διάστημα. Το τρέχον σενάριο αναφέρει ότι η διαχείριση της ανθεκτικής στα φάρμακα φυματίωσης, των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, της πνευμονίας και άλλων Gram – αρνητικών λοιμώξεων τίθεται σε σοβαρό κίνδυνο λόγω έλλειψης διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Η έλλειψη νέων φαρμάκων έχει καταστήσει τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ιδιαίτερα ευπαθείς σε απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις. Σύμφωνα με τις φαρμακευτικές εταιρείες, οι κανονιστικοί περιορισμοί και τα οικονομικά εμπόδια αποτελούν σημαντικούς φραγμούς στην παραγωγή νέων αντιβιοτικών. Για το λόγο αυτό, πολλοί οργανισμοί έχουν μειώσει σημαντικά τις επενδύσεις τους στον τομέα της έρευνας και της καινοτομίας, με 18 μεγάλες εταιρείες να έχουν εγκαταλείψει την παραγωγή αντιβιοτικών. Παράλληλα, οι φαρμακευτικές εταιρείες έχουν μετατοπίσει την προτεραιότητά τους και πλέον ενδιαφέρονται να παράγουν φάρμακα περισσότερο για χρόνιες παρά για μολυσματικές ασθένειες (Salam et al., 2023).

1.6.5 Γεωργική χρήση των αντιβιοτικών

Η χρήση αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία έχει αυξηθεί σημαντικά στις περισσότερες αναπτυσσόμενες χώρες για διάφορους σκοπούς, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης ζήτησης ζωικών πρωτεϊνών τα τελευταία χρόνια. Με τη σειρά της, η χρήση αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία συμβάλλει στην μικροβιακή αντοχή λόγω της παρουσίας υπολειμμάτων αντιβιοτικών σε προϊόντα ζωικής προέλευσης (όπως, μύες, νεφρά, ήπαρ, λίπος, γάλα και αυγά). Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται τυχαία για διάφορους σκοπούς, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας ασθενειών των ζώων, κατά την προετοιμασία ζωοτροφών για την προώθηση της ανάπτυξης των ζώων και τη βελτιωμένη απόδοση των ζωοτροφών, καθώς και για την πρόληψη ασθενειών. Στις ΗΠΑ, περίπου το 70% όλων των ιατρικά σημαντικών αντιβιοτικών πωλούνται για χρήση σε ζώα. Ως εκ τούτου, αποτελεί ένα πολύ σημαντικό ζήτημα μεγάλης ανησυχίας ιδιαίτερα όσον αφορά τις χρήσεις, τους τύπους και τους τρόπους δράσης των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στην κτηνιατρική πρακτική και σχετίζονται στενά ή είναι ίδια με εκείνα που συνταγογραφούνται στον άνθρωπο (Salam et al., 2023).

1.6.6 Εύκολες ταξιδιωτικές διαδρομές

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η εμφάνιση και η παγκόσμια εξάπλωση των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων διευκολύνεται σε μεγάλο βαθμό από την μετακίνηση των ανθρώπων. Για τη διάδοση της μικροβιακής αντοχής σε ολόκληρο τον κόσμο συμβάλλουν σημαντικά οι εύκολες και σύγχρονες ταξιδιωτικές διαδρομές που διατίθενται όχι μόνο για τους ανθρώπους αλλά και για τα ζώα και τα αγαθά. Οι άνθρωποι που ταξιδεύουν είναι πολύ πιθανό να επιστρέψουν στις χώρες τους, εν αγνοία τους με αποικισμό ή μόλυνση από ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά παθογόνα, από τις χώρες που έχουν επισκεφθεί. Έχει αποδειχθεί ότι τα ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά βακτήρια μπορεί να επιμείνουν για έως και 12 μήνες στον οργανισμό των φορέων, ιδιαίτερα αυτών που έχουν ταξιδέψει σε περιοχές με υψηλή ενδημική εμφάνιση της μικροβιακής αντοχής, ενισχύοντας τον κίνδυνο μετάδοσης μεταξύ των ευπαθών πληθυσμών (McCubbin et al., 2021).

1.6.7 Κενό γνώσης

Υπάρχουν ουσιαστικές ενδείξεις ότι τόσο οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης (Healthcare Workers, HCWs) όσο και τα μέλη του κοινού έχουν κενά γνώσης σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβιοτικών και τους μηχανισμούς της μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά. Η επιτήρηση είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εκτίμηση του μεγέθους της επιβάρυνσης της μικροβιακής αντοχής και τη θέσπιση οποιωνδήποτε στρατηγικών – παρεμβάσεων, όπως η αντιμικροβιακή διαχείριση. Δυστυχώς, στατιστικά στοιχεία σχετικά με τη χρήση αντιβιοτικών και την κατάσταση της μικροβιακής αντοχής τόσο στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης όσο και στον τομέα της γεωργίας δεν έχουν ακόμη συγκεντρωθεί, παγκοσμίως. Τα δεδομένα επιτήρησης παρέχουν κρίσιμες πληροφορίες και βοηθούν στον εντοπισμό περιοχών για στρατηγικές – παρεμβάσεις για τη μεγιστοποίηση των αποτελεσμάτων. Προκειμένου να ξεκινήσουν οι επιτυχείς προσεγγίσεις – παρεμβάσεις μέσω συνεργατικών προσπαθειών από διαφορετικούς ενδιαφερόμενους φορείς (για παράδειγμα, διεθνείς φορείς, τομείς ιατρικής του ανθρώπου και της κτηνιατρικής ιατρικής, βιομηχανίες γεωργίας και ζωικής παραγωγής και καταναλωτές), πρέπει πρώτα να αντιμετωπιστεί το υπάρχον κενό γνώσης (Carter et al., 2016).

1.7 Κλινικές επιπτώσεις της μικροβιακής αντοχής

Υπάρχουν πολλές κλινικές επιπτώσεις της μικροβιακής αντοχής και ακολουθούν μερικές από τις κύριες ανησυχίες (Lin et al., 2022):

- Παρεμπόδιση επιτυχούς θεραπείας μικροβιακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων βακτηριακών, μυκητιακών και ιογενών λοιμώξεων λόγω μικροβιακής αντοχής
- Εμφάνιση και διάδοση νέων ανθεκτικών μηχανισμών απειλώντας το εύρος της θεραπείας για πολλές κοινές ασθένειες, όπως οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ο τύφος και η γρίπη, με αποτέλεσμα αποτυχία της θεραπείας, μόνιμη αναπηρία ή ακόμα και θάνατο
- Απειλή της επιτυχίας της χημειοθεραπείας του καρκίνου, της μεταμόσχευσης, ακόμη και των δευτερευουσών οδοντιατρικών επεμβάσεων λόγω μικροβιακής αντοχής
- Επιβολή παρατεταμένης θεραπείας για λοιμώξεις που παρουσιάζουν μικροβιακή αντοχή, με υψηλότερο κόστος υγειονομικής περίθαλψης

2. Μικροβιακή αντοχή και κλιματική αλλαγή

2.1 Ανάγκη για παγκόσμια λύση κατά της μικροβιακής αντοχής

Η υψηλή κατανάλωση αντιβιοτικών στην κοινότητα και σε όλους τους χώρους υγειονομικής περίθαλψης είναι αναμφισβήτητα ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει στην μικροβιακή αντοχή, ειδικά σε χώρες υψηλού – εισοδήματος. Ωστόσο, ακόμη και σε αναπτυσσόμενες χώρες χαμηλού και μεσαίου – εισοδήματος παρατηρείται αυξανόμενη χρήση αντιβιοτικών, αυξημένα ποσοστά νοσηλείας και αυξημένος επιπολασμός των HAIs. Αν και τα αίτια της μικροβιακής αντοχής είναι ποικίλα και πολύπλοκα, προκύπτουν κυρίως ως συνέπεια των μεταλλάξεων στα βακτήρια και στην πίεση – επιλογής που ασκείται από αντιβιοτικά που παρέχουν ανταγωνιστικό πλεονέκτημα για μεταλλαγμένα στελέχη. Η ανάδυση και η εξάπλωση των παθογόνων με μικροβιακή αντοχή συνεχίζει να απειλεί την ικανότητα αντιμετώπισης πολλών κοινών λοιμώξεων. Για παράδειγμα, τα ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά β – λακτάμης έχουν δεκαπλασιαστεί από το 1990. Σε περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης, η εξάπλωση των ανθεκτικών – σε πολλαπλά φάρμακα – μικροοργανισμών, όπως ο MRSA, μπορεί να είναι ταχεία, με σοβαρές συνέπειες για τους ευπαθείς ασθενείς (Magnano San Lio et al., 2023).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η AMR σχετίζεται με μεγαλύτερη διάρκεια ασθένειας, υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, αυξημένο κόστος και αναποτελεσματικές θεραπείες με αντιβιοτικά. Στην πραγματικότητα, οι ασθενείς με λοιμώξεις με παθογόνα που παρουσιάζουν μικροβιακή αντοχή παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και υψηλότερο κόστος θεραπείας, σε σύγκριση με εκείνους που έχουν μολυνθεί από στελέχη ευαίσθητα στα φάρμακα. Η οικονομική επιβάρυνση της μικροβιακής αντοχής επιδεινώνεται επίσης από την αδυναμία διενέργειας χειρουργικών επεμβάσεων ή θεραπειών (όπως, χημειοθεραπεία) απουσία αποτελεσματικών αντιβιοτικών. Η παγκόσμια και ταχεία εξάπλωση των πολυανθεκτικών βακτηρίων, επίσης γνωστά ως «υπερβακτηρίδια», είναι ιδιαίτερα ανησυχητική, γιατί προκαλούν λοιμώξεις που δεν θεραπεύονται με τα υπάρχοντα αντιβιοτικά. Η κατάσταση επιδεινώνεται από την ανεξέλεγκτη χρήση αντιβιοτικών σε μη – κλινικούς τομείς (όπως, γεωργία, υδατοκαλλιέργεια και εντατική γεωργία) (Smith and Coast, 2013).

Σε αυτό το σενάριο, θα πρέπει να εφαρμοστούν ολοκληρωμένες στρατηγικές για τον έλεγχο της μικροβιακής αντοχής, με την παρακολούθηση της χρήσης αντιβιοτικών, την ανίχνευση αντοχής σε ανθρώπους και ζώα, την οργάνωση εκστρατειών ευαισθητοποίησης σχετικά με την ορθή χρήση αντιβιοτικών και τη δημιουργία προγραμμάτων διαχείρισης των αντιβιοτικών σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης, να είναι μερικές μόνο από τις παρεμβάσεις που πρέπει να αντιμετωπίσουν οι χώρες (Barchitta et al., 2021).

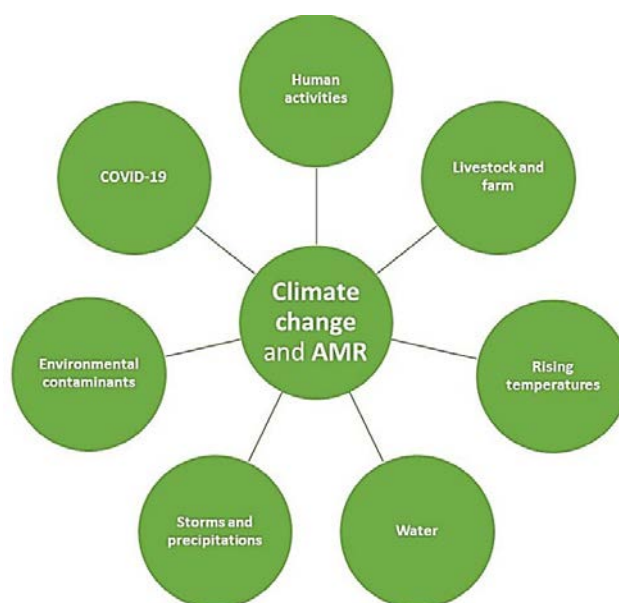
2.2 Μικροβιακή αντοχή και κλιματική αλλαγή – Προσέγγιση υγείας

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO), η μικροβιακή αντοχή είναι μία από τις 10 κορυφαίες παγκόσμιες απειλές για τη δημόσια υγεία που αντιμετωπίζει η ανθρωπότητα, με την κακή και την υπερβολική χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων να αποτελούν τους βασικούς μοχλούς για την ανάπτυξη ανθεκτικών στα φάρμακα παθογόνων μικροοργανισμών. Αν και η μικροβιακή αντοχή είναι ένα φυσικό φαινόμενο, οι κύριοι οδηγοί της ανάπτυξης και της διάδοσής της είναι «ανθρωπογενείς», συμπεριλαμβανομένης της κατάχρησης και της υπερβολικής χρήσης αντιμικροβιακών παραγόντων σε ανθρώπους, ζώα και φυτά (Magnano San Lio et al., 2023).

Λόγω της ευρείας της κλίμακας, η κλιματική αλλαγή έχει συχνά συγκριθεί με τη μικροβιακή αντοχή· με αυτά τα δύο ζητήματα να είναι ακόμη πιο αλληλένδετα, δεδομένου ότι η κλιματική αλλαγή θα μπορούσε έμμεσα να συμβάλει στην μικροβιακή αντοχή. Για αυτό το λόγο, είναι λογικό να αντιμετωπιστεί μέσω προσέγγισης “One Health”, εστιάζοντας στην ταυτόχρονη προστασία των ανθρώπων, των ζώων και του περιβάλλοντος. Η σχέση μεταξύ της υπερθέρμανσης του πλανήτη και των μολυσματικών παθογόνων παραγόντων χρονολογείται πολλά χρόνια πριν, όπως προτείνεται από πολλούς ζωνοσογόνους μικροοργανισμούς που έχουν φτάσει στο ανθρώπινο είδος. Για παράδειγμα, η προσαρμογή βακτηρίων – όπως το *Campylobacter*, η *Salmonella* και το *Vibrio cholerae* – σε θερμότερες θερμοκρασίες έχει οδηγήσει στην επανεμφάνιση μολυσματικών ασθενειών με την αύξηση των θερμοκρασιών στα συστήματα νερού (Omazic et al., 2019). Επομένως, τα ποσοστά αντοχής για αυτά τα βακτήρια είναι συνδεδεμένα με τις περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές έναντι παθογόνων που εμφανίζουν μικροβιακή αντοχή. Δεδομένης της ήδη μειωμένης αποτελεσματικότητας πολλών αντιβιοτικών, οι επιπτώσεις της επανεμφάνισης μολυσματικών βακτηρίων λόγω κλιματικής αλλαγής παραμένουν ασαφείς. Επομένως, η έγκαιρη αναγνώριση των μολυσματικών ασθενειών που σχετίζονται με την κλιματική αλλαγή είναι ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση «εστιών» σε όλα τα περιβάλλοντα. Επιπλέον, η υψηλή χρήση αντιμικροβιακών ουσιών στην κτηνοτροφία και τη γεωργία και η προκύπτουσα αύξηση της μικροβιακής αντοχής απαιτούν αυστηρή συνεργασία μεταξύ των κτηνιάτρων και των κλινικών για την πρόληψη της μετάδοσης από τα ζώα στον άνθρωπο. Για παράδειγμα, ο μαζικός εμβολιασμός των ζώων – ο οποίος είναι εφικτός και οικονομικά αποδοτικός – θα μπορούσε να βοηθήσει στη μείωση των ζωνοδόων (Zinsstag et al., 2018).

2.3 Μικροβιακή αντοχή και κλιματική αλλαγή – Δύο αλληλένδετες παγκόσμιες προκλήσεις

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι επιπτώσεις της κλιματικής αλλαγής στην ανθρώπινη υγεία καθίστανται πιο δυσμενείς με την πάροδο του χρόνου, τόσο στη δημόσια υγεία όσο και σε φυσικές, κοινωνικές και συμπεριφορικές διαστάσεις. Αυτή η επιδείνωση είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε περιπτώσεις μικροβιακής αντοχής. Παράγοντες που δυνητικά συμβάλλουν στη σχέση μεταξύ της κλιματικής αλλαγής και της μικροβιακής αντοχής συνοψίζονται στην Εικόνα 3. Η κατανόηση του τρόπου εξέλιξης της μικροβιακής αντοχής παράλληλα με την κλιματική αλλαγή μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για τον καλύτερο σχεδιασμό μελλοντικών προσπαθειών και παρεμβάσεων. Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητο να κατανοηθούν καλύτερα: (i) η σχέση μεταξύ της κλιματικής αλλαγής και της μικροβιακής αντοχής με έμφαση στους ανθρώπους, τα ζώα και το περιβάλλον, (ii) οι τρέχουσες στρατηγικές και η μελλοντική διεπιστημονική έρευνα σχετικά με αυτές τις αλληλεπιδράσεις, (iii) ο ρόλος της πανδημίας της νόσου COVID – 19 σε αυτό το ανησυχητικό σενάριο (Magnano San Lio et al., 2023).



Εικόνα 3: Κύριοι παράγοντες που εμπλέκονται στη σχέση μεταξύ της κλιματικής αλλαγής και της μικροβιακής αντίστασης. Πηγή: Magnano San Lio et al., 2023

2.3.1 Σχέση μεταξύ της κλιματικής αλλαγής και της μικροβιακής αντοχής σε επίπεδο ανθρώπου, ζώου και περιβάλλοντος

Ενώ οι θερμοκρασίες αυξάνονται ως συνέπεια της κλιματικής κρίσης, η μικροβιακή αντοχή αυξάνεται σε ανθρώπους, ζώα, φυτά και περιβάλλον (MacFadden et al., 2018; McGough et al., 2020). Στην πραγματικότητα, οι πολύ υψηλές θερμοκρασίες συνδέονται στενά με τη μικροβιακή αντοχή επειδή σχετίζονται με αυξημένους ρυθμούς βακτηριακής αύξησης και ανάπτυξης και με οριζόντια μεταφορά γονιδίων. Σύμφωνα με αυτό, η κλιματική κρίση μπορεί επίσης να ευθύνεται για την εξάπλωση νέων και επανεμφανιζόμενων παθογόνων (για παράδειγμα, *Candida auris*, *Plasmodium falciparum*), που θα μπορούσαν να φέρουν νέους μηχανισμούς αντοχής και να καθορίσουν έναν αυξημένο αριθμό εισαγωγών στα νοσοκομεία. Μέχρι το 2050, οι άνθρωποι που θα βρίσκονται σε κίνδυνο μετάδοσης ασθενειών που μεταδίδονται με φορείς θα αυξηθεί στα 500 εκατομμύρια (Ryan et al., 2019). Σε παγκόσμιο επίπεδο, η ελονοσία είναι η πιο επικρατούσα ασθένεια που μεταδίδεται από φορείς, με τη θερμοκρασία και την υγρασία να θεωρούνται δύο σημαντικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην εξάπλωσή της. Η ζέστη και η υγρασία θεωρούνται επίσης δύο παράγοντες κινδύνου για τα αυξανόμενα ποσοστά σαλμονέλλωσης, η οποία επίσης καθίστανται όλο και πιο ανθεκτική στα αντιβιοτικά (Aik et al., 2018). Ομοίως, οι λοιμώξεις που μεταδίδονται από φορείς τυπικές των τροπικών κλιμάτων – όπως η λοίμωξη από τον ιό Ζίκα, η νόσος Chagas, ο Δάγγειος πυρετός και η νόσος Chikungunya – μεταναστεύουν προς χώρες με υψηλότερες θερμοκρασίες, ακόμη και τους χειμερινούς μήνες (Shuman, 2010).

Παράλληλα, έχει τεκμηριωθεί μία εποχικότητα για τη γρίπη και, πιο πρόσφατα, για ορισμένες βακτηριακές λοιμώξεις, όπως για παράδειγμα υψηλότερη επίπτωση Gram – αρνητικών λοιμώξεων κατά τους θερμότερους μήνες, αντανakλώντας τις βέλτιστες συνθήκες ανάπτυξης για πολλά Gram – αρνητικά βακτήρια στους 32 – 36°C. Ομοίως, λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος (Bloodstream Infections, BSI), HAIs και λοιμώξεις της χειρουργικής θέσης (Surgical Site Infections, SSIs) είναι πιο συχνές κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού. Οι παρατηρούμενες εποχιακές παραλλαγές μπορεί να εξαρτώνται από αλλαγές στις ανθρώπινες αλληλεπιδράσεις, τα χαρακτηριστικά των μικροοργανισμών και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της κατανάλωσης νερού, της προετοιμασίας των τροφίμων, της θερμοκρασίας και της υγρασίας (Magnano San Lio et al., 2023).

Η άνοδος της θερμοκρασίας συνδέεται στενά με τις πλημμύρες, τη μετακίνηση πληθυσμών και τον υπερπληθυσμό που προκαλείται από καταιγίδες και βροχοπτώσεις. Αυτά τα γεγονότα οδηγούν σε αύξηση των υδατογενών λοιμώξεων, που έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη πίεση των συστημάτων υγείας και γενική κατάρρευση των υποδομών υγιεινής. Από την άλλη πλευρά, τα ακραία καιρικά φαινόμενα μπορεί να οδηγήσουν σε ξηρασία που, σε συνδυασμό με την έλλειψη τροφίμων και την έκπτωση των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης, καθορίζουν τον υψηλότερο κίνδυνο απόκτησης ανθεκτικών στα αντιβιοτικά εντερικών παθογόνων (Brander et al., 2017). Είναι ενδιαφέρον ότι οι διαρροϊκές ασθένειες όπως αυτές που οφείλονται στο *Campylobacter*, στη *Salmonella* και στη *Cholera* επιβιώνουν καλύτερα σε υψηλότερες θερμοκρασίες, εξηγώντας την πρόσφατη επανεμφάνιση αυτών των διαρροϊκών λοιμώξεων (Omazic et al., 2019). Επιπλέον, η διασφάλιση υψηλής – ποιότητας νερού, παγκοσμίως, είναι ένα σημαντικό πρόβλημα που πρέπει να αντιμετωπιστεί. Για να γίνει αυτό, έχουν αναπτυχθεί επιδημιολογικές μελέτες για τον προσδιορισμό των τιμών κατωφλίου για τις συγκεντρώσεις της *E. coli* στο νερό, που χρησιμοποιείται ως βακτηριακό είδος – δείκτης για μόλυνση κοπράνων. Τα ευρήματα συνοψίζονται στον Πίνακα 1 (Magnano San Lio et al., 2023).

Πίνακας 1: Σύνοψη της σχέσης μεταξύ της κλιματικής αλλαγής και των λοιμώξεων. Πηγή: Magnano San Lio et al., 2023

Microorganisms	Role of Climate Change	Disease
<i>Campylobacter</i> spp. and <i>Salmonella</i> spp.	Rising temperatures in water system contributes to better survival of these microorganisms [31,58,59,82]	Waterborne and foodborne diseases
<i>Vibrio cholerae</i>	Rising temperatures led to natural disasters, determining better conditions for the microorganism survival [59,116]	Waterborne diseases (Cholera)
<i>Candida auris</i>	Gained thermotolerance and salinity tolerance on the wetland ecosystem [31,76,77]	Fungal infection (Candidiasis)
<i>Plasmodium falciparum</i>	Rising temperatures and humidity contributes to increased transmissibility [56,78,80]	Vector-borne disease (Malaria)
Zika, Chikungunya and Dengue viruses, <i>Tripanosoma cruzi</i>	Warmer temperatures led to rising spread of vectors, even in winter months [83]	Vector-borne diseases (Zika, Chikungunya, Dengue and Chagas diseases)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , and <i>Staphylococcus aureus</i>	Warm-season changes in temperature contributes to their optimal growth conditions at 32–36 °C [101]	Gram negative infections (especially in healthcare settings)
SARS-CoV-2	Increased aridity and prolonged droughts led to bats migration and increased viral transmission [32,33]	COVID-19 disease

Οι καταγίδες και οι βροχοπτώσεις μπορούν επίσης να βλάψουν την υποδομή των λυμάτων και των αποχετεύσεων, αυξάνοντας των κίνδυνο ρύπανσης των πλημμυρικών υδάτων. Συγκεκριμένα, τα λύματα αποτελούν δεξαμενές για γονίδια ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά (Antibiotic – Resistance Genes, ARGs), τα οποία έχουν αναγνωριστεί ως αναδυόμενοι ρύποι τόσο στο έδαφος [126] όσο και στο νερό. Η μικροβιακή αντοχή και τα ARGs δεν αφαιρούνται πλήρως κατά την επεξεργασία των λυμάτων και απορρίπτονται στο περιβάλλον. Η ανίχνευση και ο χαρακτηρισμός τους σε διαφορετικές μήτρες και περιβάλλοντα έχουν υποστηριχθεί από μοριακές μεθόδους, όπως η ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) και η μεταγονιδιωματική ανάλυση (Gandra et al., 2020).

Είναι εύλογο να δηλωθεί ότι οι επιπτώσεις της κλιματικής αλλαγής θα οδηγήσουν σε αύξηση της χρήσης αντιμικροβιακών παραγόντων σε ανθρώπους, ζώα και φυτά. Ως αποτέλεσμα του θερμικού στρες, για παράδειγμα, τα πουλερικά υποβάλλονται σε υπερβολική θεραπεία με αντιβιοτικά, επηρεάζοντας την παραγωγή και την ανάπτυξη των αυγών (Nyoni et al., 2019). Σε παγκόσμιο επίπεδο, η υπερβολική χρήση αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία και την πτηνοτροφία συχνά αποδίδεται στη χαμηλή συμμόρφωση με την αντιμικροβιακή διαχείριση. Ωστόσο, η βιομηχανική κτηνοτροφία συμβάλλει επίσης στην αύξηση της μικροβιακής αντοχής με την επέκταση της αποψίλωσης των δασών, που κάνει πιο στενές τις επαφές των ανθρώπων με άγρια ζώα που είναι φορείς αναδυόμενων ζωνόσων. Επιπλέον, χωρίς αλλαγές στην παγκόσμια κατανάλωση κρέατος, η γεωργία θα καταναλώσει τον παγκόσμιο προϋπολογισμό άνθρακα που απαιτείται για τη διατήρηση της παγκόσμιας αύξησης της θερμοκρασίας κάτω από 2°C έως το 2050. Για αυτούς τους λόγους, η αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής απαιτεί πολυτομεακές ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της ανθρώπινης υγείας, της γεωργίας και του περιβάλλοντος (Magnano San Lio et al., 2023).

3. Αντοχή στα αντιβιοτικά και κλιματική αλλαγή

3.1 Θερμότητα και αντοχή στα αντιβιοτικά

Η θερμοκρασία είναι στενά συνδεδεμένη με τις βακτηριακές διεργασίες και τις λοιμώξεις. Η οριζόντια γονιδιακή μεταφορά, ένας κύριος μηχανισμός για την απόκτηση αντοχής στα αντιβιοτικά, αυξάνεται με την αύξηση των θερμοκρασιών. Επιπλέον, οι αυξήσεις στη θερμοκρασία γενικά αυξάνουν τους ρυθμούς ανάπτυξης των βακτηρίων. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι τα ποσοστά βακτηριακής μόλυνσης σχετίζονται με αυξήσεις της θερμοκρασίας (Burnham, 2021). Μια διεθνής μελέτη, η οποία συμπεριλάμβανε 22 πόλεις διαπίστωσε ότι η απόσταση από τον ισημερινό και οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες σχετίζονταν με τον κίνδυνο βακτηριαμίας από Gram – αρνητικά παθογόνα (Fisman et al., 2014). Επίσης, μία άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι η υγρασία, οι μηνιαίες βροχοπτώσεις και η θερμοκρασία συσχετίστηκαν με τα ποσοστά λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος από Gram – αρνητικά παθογόνα σε νοσηλευόμενους ασθενείς (Eber et al., 2011).

Επιπρόσθετα, για τη διάγνωση της κυτταρίτιδας, έχει βρεθεί μία σχέση δόσης – απόκρισης μεταξύ της επίπτωσης και της θερμοκρασίας. Παρομοίως, υπήρξε μία σχέση δόσης – απόκρισης μεταξύ των εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω ουρολοιμώξεων και της θερμοκρασίας. Η σχέση μεταξύ της θερμοκρασίας και του ποσοστού μολύνσεων ισχύει επίσης για λοιμώξεις της χειρουργικής θέσης μετά από αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου, νόσου των Λεγεωνάριων, και άλλων τύπων λοιμώξεων της χειρουργικής θέσης (Burnham, 2021).

Η αύξηση των ποσοστών μόλυνσης δεν σχετίζεται μόνο με την αύξηση της θερμοκρασίας αλλά και με την αντοχή στα αντιβιοτικά που σχετίζεται με τις αυξημένες θερμοκρασίες. Η αύξηση της τοπικής θερμοκρασίας και η πυκνότητα του πληθυσμού οδηγούν σε αυξημένα ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά. Η σχέση μεταξύ της θερμοκρασίας και της πυκνότητας του πληθυσμού είναι παρούσα για παθογόνα του γένους *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* και *Staphylococcus aureus*. Πιο συγκεκριμένα, ο MacFadden και οι συνεργάτες του (2018) βρήκαν ότι οι αυξήσεις στην αντοχή στα αντιβιοτικά σχετίζονταν με τη μέση ελάχιστη θερμοκρασία, μία τιμή που έχει αυξηθεί λόγω της κλιματικής αλλαγής. Ο συνδυασμός του αυξημένου αριθμού λοιμώξεων και παθογόνων που καθίστανται ολόένα και πιο ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μπορεί να οδηγήσει αναπόφευκτα σε περισσότερα ανθεκτικά – στα αντιβιοτικά – παθογόνα καθώς επιδεινώνεται η αλλαγή του κλίματος (MacFadden et al., 2018).

Μια άλλη ανεξερεύνητη συνέπεια των υψηλότερων θερμοκρασιών είναι η επίδραση που θα έχουν στις ανθρώπινες συμπεριφορές, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων που συνταγογραφούν αντιμικροβιακούς παράγοντες και αντιβιοτικά, καθώς οι υψηλότερες θερμοκρασίες αυξάνουν την ευερεθιστότητα και μειώνουν την κριτική σκέψη (Veilleux et al., 2018). Η τηλεϊατρική, που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για όλα τα είδη ιατρικών επισκέψεων, ιδιαίτερα λόγω της πανδημίας της νόσου COVID – 19, έχει συσχετιστεί με αυξημένες και περιττές συνταγογραφήσεις αντιβιοτικών (επισκέψεις που δεν σχετίζονται με την πανδημία της νόσου COVID – 19), που μπορεί να είναι αποτέλεσμα της πίεσης χρόνου, δεδομένου ότι οι επισκέψεις είναι συντομότερες όταν συνταγογραφούνται αντιβιοτικά και οι ασθενείς είναι πιο ικανοποιημένοι (Foster et al., 2019). Καθώς η αυξημένη χρήση περιττών αντιβιοτικών και οι πρακτικές συνταγογράφησης είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την αντοχή στα αντιβιοτικά, η συσχέτιση μεταξύ της θερμοκρασίας και της συμπεριφοράς μπορεί να έχει σημαντικά επακόλουθα (Burnham, 2021).

3.2 Καταστροφές και μολύνσεις

Καθώς το κλίμα θερμαίνεται, η ικανότητα της ατμόσφαιρας να συγκρατεί νερό αυξάνεται εκθετικά, γεγονός που σημαίνει ότι οι καταιγίδες θα είναι πιο έντονες και οι βροχοπτώσεις πιο συχνές. Οι περισσότερες βροχοπτώσεις οδηγούν σε πλημμύρες, μολύνσεις που σχετίζονται με πλημμύρες, εκτοπισμό του πληθυσμού, πρόσφυγες και υπερπληθυσμό. Ο υπερπληθυσμός σχετίζεται με αυξήσεις των ποσοστών μόλυνσης. Επίσης, οι πλημμύρες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την εξάπλωση υδατογενών λοιμώξεων λόγω υπερχειλίσης μολυσμένων νερών από λύματα ή μολύνσεις από ζώα (Burnham, 2021).

Τα αζωτούχα λιπάσματα αυξάνουν την αντοχή στα αντιβιοτικά, και ως εκ τούτου, η ρύπανση των νερών με αζωτούχα λιπάσματα κατά τη διάρκεια σοβαρών πλημμυρών λόγω της κλιματικής αλλαγής μπορεί να αυξήσει την αντοχή στα αντιβιοτικά. Ο ευτροφισμός, ο οποίος μπορεί να επιδεινωθεί από τις πλημμύρες, αυξάνει την αντοχή στα αντιβιοτικά και μπορεί να οδηγήσει σε διάδοση ανθεκτικών παθογόνων και γονιδίων αντοχής στα αντιβιοτικά (Li et al., 2020). Παράλληλα, ακραία καιρικά φαινόμενα που οδηγούν σε πλημμύρες διαταράσσουν πιο έντονα τις αδύναμες υποδομές υγιεινής, αυξάνουν τον συνωστισμό σε ήδη πολυσύχναστες περιοχές, και εξαπλώνουν την αντοχή στα αντιβιοτικά από τη διασπορά των λυμάτων· μια γνωστή δεξαμενή γονιδίων ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά. Με τη διάδοση της αντοχής στα

αντιβιοτικά, θα απαιτηθεί προοδευτική χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, με αποτέλεσμα έναν φαύλο κύκλο προώθησης και εξάπλωσης της αντιβιοτικής αντοχής (Burnham, 2021).

3.3 Ρύπανση και αντοχή στα αντιβιοτικά

Όλο και πιο έντονες βροχοπτώσεις θα οδηγήσουν σε αυξημένη απορροή και αναπόφευκτα υψηλότερα επίπεδα υδατικής ρύπανσης. Οι ρύποι είναι γνωστό ότι προκαλούν έκφραση γονιδίων ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά και βακτηριακή μεταλλαξιογένεση.³¹ Η αυξημένη γεωργική απορροή (δηλαδή ευτροφισμός από λιπάσματα) θα αυξήσει την άνθηση των βακτηρίων στα υδατικά συστήματα, και με τη σειρά τους, οι υψηλές συγκεντρώσεις βακτηρίων θα αυξήσουν τις ευκαιρίες για μεταφορά γονιδίων ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά. Οι ρύποι, συμπεριλαμβανομένων των βαρέων μετάλλων από τις βιομηχανικές πρακτικές, μπορούν να διαδοθούν στο περιβάλλον μέσω των πλημμυρών, γεγονός που μπορεί να επιδεινωθεί με τα ακραία καιρικά φαινόμενα που προκαλούνται από την κλιματική αλλαγή. Καθώς είναι γνωστό ότι τα μέταλλα στο έδαφος αυξάνουν την αντοχή στα αντιβιοτικά, αυτή η διαδικασία θα έχει ως αποτέλεσμα τη διάδοση της αντοχής στα αντιβιοτικά (Seiler and Berendonk, 2012).

3.4 Αντοχή στα αντιβιοτικά, υδατογενείς λοιμώξεις και υγιεινή

Εκτός από τις πλημμύρες που συζητήθηκαν παραπάνω, τα ακραία καιρικά φαινόμενα μπορούν να οδηγήσουν σε ορισμένες περιοχές σε ξηρασία. Η λειψυδρία κατά την ξηρασία οδηγεί σε εκπτώσεις στην υγιεινή και υψηλότερη πυκνότητα πληθυσμού που μοιράζεται την ίδια υδάτινη πηγή (Van Huynh et al., 2019). Με τον συνωστισμό και την κοινή χρήση του νερού, παρατηρείται έξαρση των υδατογενών λοιμώξεων. Η έλλειψη νερού και τροφής, οι οποίες συμβαδίζουν, θα μπορούσε να οδηγήσει σε φτωχότερη διατροφή, και κατά επέκταση σε αύξηση των διαρροϊκών ασθενειών. Ο κίνδυνος απόκτησης ανθεκτικών – στα αντιβιοτικά – παθογόνων στα παιδιά επηρεάζεται από τον υποσιτισμό, τον συνωστισμό και την κακή υγιεινή. Αναπόφευκτα αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρά περιστατικά διάρροιας και υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, ιδιαίτερα με υψηλότερα ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά που εμποδίζουν τη χορήγηση αποτελεσματικής θεραπείας (Brander et al., 2017).

3.5 Έμμεση αντοχή στα αντιβιοτικά

Καθώς το κλίμα αλλάζει, επηρεάζονται οι βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις (Πίνακας 2), με την επέκταση των ενδαιτημάτων των φορέων, οδηγώντας σε αυξημένο αριθμό λοιμώξεων που μεταδίδονται με φορείς. Επίσης, οι υψηλότερες θερμοκρασίες αυξάνουν τη δραστηριότητα των εντόμων – φορέων. Η ξηρασία οδηγεί σε εξάλειψη της θήρευσης των κουνουπιών, επιτρέποντάς τα να πολλαπλασιάζονται ανεμπόδιστα στις υπολειμματικές δεξαμενές των στάσιμων νερών. Με έκθεση σε προηγούμενως παΐνε πληθυσμούς, θα υπάρξουν αυξήσεις στον αριθμό των εισαγωγών στο νοσοκομείο από φορείς ασθενειών (Watts et al., 2020). Αποτέλεσμα των αυξημένων νοσηλειών, ιδιαίτερα για όσους έχουν σοβαρή ασθένεια που απαιτεί εντατική θεραπεία, θα είναι οι περισσότερες μέρες με επεμβατικές συσκευές και νοσοκομειακές λοιμώξεις, οι οποίες συχνά είναι ανθεκτικές στα αντιβιοτικά. Επιπλέον, ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια είναι πιο πιθανό να πάρουν εξιτήριο σε οίκους ευγηρίας ή κέντρα αποκατάστασης, που αποτελούν τόπους αναπαραγωγής της αντοχής στα αντιβιοτικά. Η αυξημένη απόδοση μέσω αυτής της οδού (δηλαδή από ασθένειες που μεταδίδονται από φορείς) θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα περισσότερες λοιμώξεις ανθεκτικές στα αντιβιοτικά. Ο πληθυσμός που βρίσκεται σε κίνδυνο για ασθένειες που μεταδίδονται από φορείς ως αποτέλεσμα της κλιματικής αλλαγής αναμένεται να αυξηθεί περίπου 500 εκατομμύρια έως το 2050 (Ryan et al., 2019).

Πίνακας 2: Επακόλουθα κλιματικής αλλαγής και οι επιπτώσεις τους σε βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις. Πηγή: Burnham, 2021

Climate change factor	Bacterial infections	Viral infections
Extreme weather events	+5	+5
Increased global temperature	+5,8,10–16,18	+5
Droughts	+5	+40
Floods	+29	+/-
Vector transmission	n/a	+5
Vector range	n/a	+5

Ως αποτέλεσμα της κλιματικής αλλαγής, ορισμένες περιοχές θα έχουν περισσότερες βροχοπτώσεις, ενώ άλλες θα έχουν περισσότερη ξηρασία, με επακόλουθες πυρκαγιές. Ένα ουσιαστικό σύνολο αποδεικτικών στοιχείων δείχνει ότι ο αριθμός των σωματιδίων από τις πυρκαγιές έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα (Tapia et al., 2020). Επιπλέον, η άμεση έκθεση στη φωτιά μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες ουλές στους πνεύμονες και σε βρογχεκτασίες. Οι ασθενείς με βρογχεκτασίες είναι γνωστό ότι φιλοξενούν λοιμώξεις με βακτήρια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά και έχουν πολλαπλές λοιμώξεις / παροξύνσεις· μία άλλη οδός που συνδέει την κλιματική αλλαγή με την αντοχή στα αντιβιοτικά (Mac Aogain et al., 2020).

Καθώς η κλιματική αλλαγή δημιουργεί το φαινόμενο “bottleneck”, οι γεωργοί και οι κτηνοτρόφοι θα πιέζονται ολοένα και περισσότερο ώστε να μεγιστοποιήσουν τις καλλιέργειες και τις ζωικές αποδόσεις τους. Στο παρελθόν, αυτό συχνά επιτυγχάνονταν με τη χρήση αντιβιοτικών. Αν και σε καμία περίπτωση δεν είναι περιττή η χρήση των αντιβιοτικών στη γεωργία / κτηνοτροφία, θα μπορούσε να προκαλέσει αύξηση της διάδοσης της αντοχής στα αντιβιοτικά εντός των οικοσυστημάτων (Burnham, 2021).

Ειδικό μέρος

Στόχος

Κύριος στόχος της συστηματικής ανασκόπησης είναι να συνοψιστούν οι βασικές επιδράσεις της κλιματικής αλλαγής που μπορούν να συμβάλλουν στην εξάπλωση και την επιβάρυνση της μικροβιακής αντοχής μεταξύ των ανθρώπων. Βάσει του παραπάνω στόχου τέθηκαν τα εξής ερευνητικά ερωτήματα:

- Πώς η μικροβιακή αντοχή συνδέεται με την κλιματική αλλαγή;
- Πώς η αύξηση της θερμοκρασίας επιδράει στην εξάπλωση της αντοχής στα αντιβιοτικά και στις λοιμώξεις από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια;
- Πώς η αλλαγή στην υγρασία ή τη βροχόπτωση επιδράει στην εξάπλωση της αντοχής στα αντιβιοτικά και στις λοιμώξεις από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια;
- Πώς η αύξηση της θερμοκρασίας συνδέεται με αύξηση της επίπτωσης των λοιμώξεων που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη, οι οποίες με τη σειρά τους συμβάλλουν στη μικροβιακή αντοχή;

Μεθοδολογία

Η παρούσα μελέτη θα αποτελέσει μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που αφορά τη διερεύνηση των βασικών επιδράσεων της κλιματικής αλλαγής που μπορούν να συμβάλλουν στην εξάπλωση και την επιβάρυνση της μικροβιακής αντοχής μεταξύ των ανθρώπων. Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης έρευνας θα πραγματοποιηθεί αναζήτηση πρόσφατων επιστημονικών άρθρων από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και Google Scholar και Research Gate, με ημερομηνία δημοσίευσης μεταγενέστερη του 2013. Οι όροι αναζήτησης που θα χρησιμοποιηθούν είναι οι εξής: “climate change”, “temperature”, “global warming”, “antimicrobial resistance”, “drug resistance”, “antibacterial agents”, “infections”. Αυτοί οι όροι αναζήτησης διεξήχθησαν σε συνδυασμό με τη χρήση συζεύξεων όπως “OR” και “AND” ανά περίπτωση.

Κριτήρια Ένταξης

Προκειμένου να γίνει η επιλογή των δημοσιευμένων ερευνών, οι οποίες θα συμπεριληφθούν στην συστηματική ανασκόπηση, οι μελέτες θα πρέπει να πληρούν τα κάτωθι κριτήρια ένταξης:

1. Τα άρθρα να είναι δημοσιευμένα σε έγκυρα και έγκριτα επιστημονικά περιοδικά
2. Η γλώσσα γραφής των άρθρων να είναι η αγγλική ή η ελληνική
3. Τα άρθρα να έχουν ημερομηνία δημοσίευσης μεταγενέστερη του 2013
4. Οι λέξεις – κλειδιά του άρθρου να σχετίζονται με τον τίτλο της παρούσας εργασίας
5. Οι μελέτες να αποτελούν πρωτογενείς έρευνες και συγκεκριμένα κλινικές μελέτες, ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες δοκιμές, πολυκεντρικές μελέτες, συγκριτικές μελέτες, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μετά – αναλύσεις ή / και συνδυασμοί αυτών
6. Οι μελέτες να αναφέρονται στην σχέση μεταξύ κλιματικής αλλαγής και μικροβιακής αντοχής

Κριτήρια Αποκλεισμού

Σε περίπτωση που ένα από τα παρακάτω κριτήρια δεν θα πληρείται, το εκάστοτε άρθρο δεν θα συμπεριληφθεί στην μελέτη:

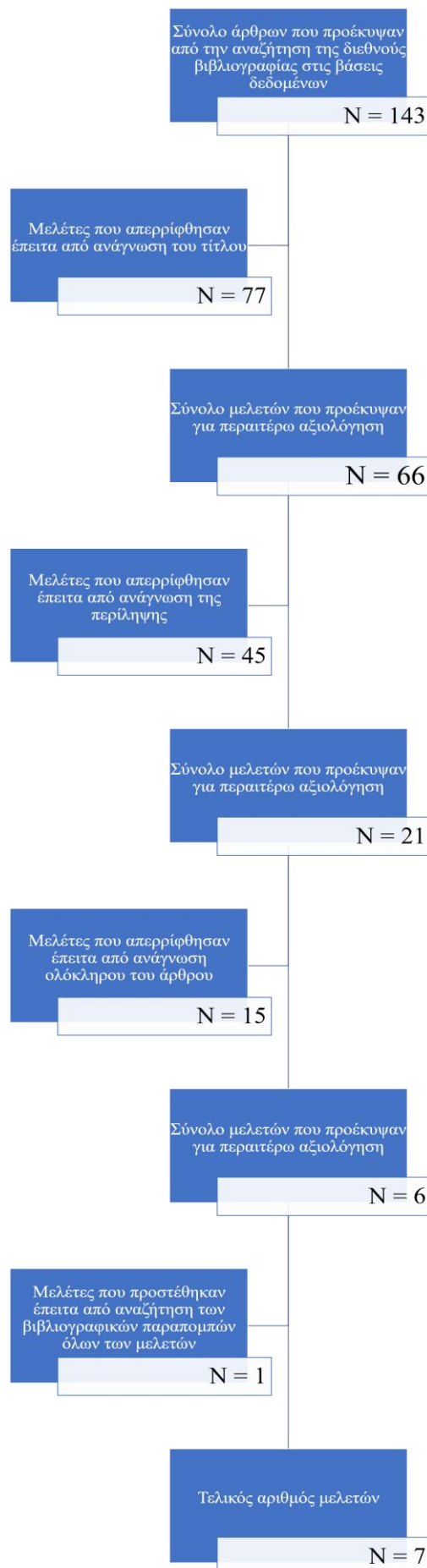
1. Το άρθρο που είναι γραμμένο σε άλλη γλώσσα πέρα της Αγγλικής και της Ελληνικής γλώσσας
2. Το άρθρο να έχει δημοσιευτεί πριν από το 2013
3. Ο τίτλος του άρθρου να μην είναι σχετικός με τις λέξεις – κλειδιά που συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση
4. Η μελέτη να είναι βιβλιογραφική ή συστηματική ανασκόπηση
5. Να μην υπάρχει πρόσβαση στο πλήρες κείμενο του άρθρου, αλλά μόνο στην περίληψη

Διαδικασία επιλογής των άρθρων

Τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την επιλογή των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ήταν τα εξής:

1. Στο πεδίο «αναζήτηση της βιβλιογραφίας» των βάσεων δεδομένων γράφτηκαν οι λέξεις – κλειδιά και οι συνδυασμοί που αναφέρθηκαν παραπάνω και βρέθηκαν συνολικά 143 άρθρα
2. Ανάγνωση του τίτλου. Μελέτες που απερρίφθησαν έπειτα από την ανάγνωση του τίτλου (77). Σύνολο μελετών που προέκυψαν για περαιτέρω αξιολόγηση (66)
3. Ανάγνωση της περίληψης. Μελέτες που απερρίφθησαν έπειτα από την ανάγνωση της περίληψης (45). Σύνολο μελετών που προέκυψαν για περαιτέρω αξιολόγηση (21)
4. Ανάγνωση ολόκληρου του άρθρου. Μελέτες που απερρίφθησαν έπειτα από την ανάγνωση ολόκληρου του άρθρου (15). Σύνολο μελετών που προέκυψαν για περαιτέρω αξιολόγηση (6)
5. Προσθήκη μελετών. Μελέτες που προστέθηκαν έπειτα από αναζήτηση των βιβλιογραφικών παραπομπών όλων των μελετών (1)
6. Τελικός αριθμός μελετών (7)

Συνολικά, επιλέχθηκαν 7 μελέτες. Η διαδικασία επιλογής των μελετών παρουσιάζεται στο παρακάτω διάγραμμα ροής.



Προσδοκώμενα αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα αναμένεται να αναδείξουν την σημαντική σχέση μεταξύ της κλιματικής αλλαγής (αύξηση της θερμοκρασίας, αλλαγές στην υγρασία και τις βροχοπτώσεις) και της εξάπλωσης των παθογόνων μικροοργανισμών, και ιδιαίτερα των βακτηριακών παθογόνων, της αυξημένης χρήσης αντιβιοτικών και της αυξημένης μικροβιακής αντοχής, με στόχο τη διερεύνηση προσεγγίσεων και παρεμβάσεων για την αντιμετώπισή τους, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η βελτίωση των κατάλληλων πόρων και η εκπαίδευση των εργαζομένων στον τομέα της υγείας και, γενικά ολόκληρου του πληθυσμού. Επιπλέον δύναται να αναδείξει τις περαιτέρω προσπάθειες που απαιτούνται όχι μόνο για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της περιβαλλοντικής αλλαγής και της ανθρώπινης υγείας, αλλά και για την αξιολόγηση των πολιτικών και κοινωνικοοικονομικών συστημάτων που στηρίζονται αυτές οι επιπτώσεις.

Αποτελέσματα

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 7 πρωτογενείς μελέτες, και ειδικότερα 7 μελέτες – παρατήρησης (Aghdassi et al., 2019; Aghdassi et al., 2021; Alvarez – Uria and Midde, 2018; Kaba et al., 2020; Li et al., 2022; McGough et al., 2020; Schwab et al., 2020). Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν κατά κύριο λόγο σε Ευρώπη (Aghdassi et al., 2019; Aghdassi et al., 2021; Alvarez – Uria and Midde, 2018; Kaba et al., 2020; McGough et al., 2020; Schwab et al., 2020) και μία σε Κίνα (Li et al., 2022). Συνολικά η χρονική περίοδος, την οποία διερεύνησαν οι μελέτες κάλυπτε από το 2000 έως το 2019 (2005 – 2019 [Li et al., 2022], 2000 – 2016 [Aghdassi et al., 2021], 2011 – 2016 [Kaba et al., 2020], 2000 – 2016 [McGough et al., 2020], 2000 – 2015 [Schwab et al., 2020], 2000 – 2016 [Aghdassi et al., 2019], 2016 [Alvarez – Uria and Midde, 2018]).

Μεταξύ των κύριων μετρήσεων συμπεριλήφθηκαν η θερμοκρασία περιβάλλοντος (Li et al., 2022), ο μηνιαίος μέσος όρος θερμοκρασίας (Aghdassi et al., 2019; Aghdassi et al., 2021; Kaba et al., 2020), οι ετήσιες ελάχιστες θερμοκρασίες περιβάλλοντος (McGough et al., 2020), η ημερήσια μέση θερμοκρασία, η ημερήσια μέγιστη θερμοκρασία, η ημερήσια βροχόπτωση, η σχετική υγρασία, η ημερήσια διάρκεια ηλιοφάνειας (Schwab et al., 2020) και η απόσταση από τον ισημερινό (Alvarez – Uria and Midde, 2018). Οι κύριοι παθογόνοι μικροοργανισμοί που μελετήθηκαν το *Acinetobacter spp.* (Aghdassi et al., 2021; Li et al., 2022; Alvarez – Uria and Midde, 2018), η *Pseudomonas aeruginosa* (Aghdassi et al., 2021; Kaba et al., 2020; Li et al.,

2022), η *Klebsiella pneumoniae* (Aghdassi et al., 2021; Kaba et al., 2020; Li et al., 2022; McGough et al., 2020), ο *Enterococcus spp.*, το *Enterobacter spp.*, ο *Streptococcus spp.*, το *Proteus spp.*, τα *Bacteroides spp.*, το *Citrobacter spp.*, η *Serratia spp.* (Aghdassi et al., 2021), ο *Staphylococcus aureus* (Aghdassi et al., 2021; Kaba et al., 2020; McGough et al., 2020), η *Escherichia coli* (Aghdassi et al., 2021; Kaba et al., 2020; McGough et al., 2020). Τέλος, μελετήθηκαν οι εξής κατηγορίες αντιβιοτικών φαρμάκων· καρβαπενέμες (Kaba et al., 2020; Li et al., 2022), μεθικιλίνη – πενικιλίνες (Kaba et al., 2020; McGough et al., 2020), κεφαλοσπορίνες, φθοροκινολόνες – φθοριοκινόνες (Alvarez – Uria και Midde, 2018).

Στο σύνολό τους οι μελέτες έδειξαν μία επιτάχυνση της αυξανόμενης επιβάρυνσης της μικροβιακής αντοχής λόγω της κλιματικής αλλαγής, καθώς και αύξηση της επίπτωσης των λοιμώξεων που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη, οι οποίες συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στην επιβάρυνση της μικροβιακής αντοχής (Aghdassi et al., 2019; Aghdassi et al., 2021; Alvarez – Uria and Midde, 2018; Kaba et al., 2020; Li et al., 2022; McGough et al., 2020; Schwab et al., 2020).

Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση

Συγγραφέας, έτος	Περίοδος παρατήρησης – Χώρα	Σχεδιασμός μελέτης	Μετρήσεις – Μικροοργανισμοί	Αποτελέσματα
Li et al., 2022	2005 – 2019 28 επαρχίες / περιοχές της Κίνας	Μελέτη παρατήρησης	Θερμοκρασία περιβάλλοντος Ανθεκτικές στη καρβαπενέμη καρβαπενέμες <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Αύξηση 1°C στη μέση θερμοκρασία περιβάλλοντος συσχετίστηκε με αύξηση 1,14 φορές αύξηση (95% CI 1,07 – 1,23) στον επιπολασμό της ανθεκτικής στη καρβαπενέμη <i>Klebsiella pneumoniae</i> και 1,06 φορές αύξηση (95% CI 1,03 – 1,08) στον επιπολασμό της ανθεκτικής στη καρβαπενέμη <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Σωρευτική επίδραση των ετήσιων αλλαγών της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος στην μικροβιακή αντοχή Υψηλότερος επιπολασμός μικροβιακής αντοχής σχετίστηκε επίσης με υψηλότερη κατανάλωση αντιβιοτικών, χαμηλότερη πυκνότητα εγκαταστάσεων υγείας και υψηλότερη πυκνότητα νοσοκομειακών κλινών
Aghdassi et al., 2021	2000 – 2016 Γερμανία	Μελέτη παρατήρησης	Μηνιαίος μέσος όρος θερμοκρασίας Ποσοστά λοίμωξης της χειρουργικής θέσης ανά 1.000 χειρουργικές επεμβάσεις στρωματοποιημένες βάσει παθογόνων (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>coagulase – negative Streptococcus spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Bacteroides</i>	Συσχέτιση μεταξύ υψηλότερων θερμοκρασιών και εμφάνισης λοιμώξεων της χειρουργικής θέσης Αύξηση του ποσοστού των λοιμώξεων της χειρουργικής θέσης σε κάθε αύξηση της θερμοκρασίας κατά 1°C για όλα σχεδόν τα παθογόνα εκτός από τον <i>Staphylococcus aureus</i> και την <i>Candida albicans</i> Ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου για λοιμώξεις της χειρουργικής θέσης και του <i>Acinetobacter spp.</i> (6% αύξηση ανά + 1 °C) και του <i>Enterobacter spp.</i> (4% αύξηση ανά + 1 °C) >2 φορές αύξηση του κινδύνου για λοιμώξεις της χειρουργικής θέσης που προκαλούνται από το <i>Acinetobacter spp.</i> και το <i>Enterobacter spp.</i> κατά τους μήνες όπου οι θερμοκρασίες ξεπερνούν τους 20°C σε σύγκριση με τους πιο κρύους μήνες (<5 °C)

			<i>spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , άλλα εντεροβακτηρίδια, <i>Serratia spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Candida albicans</i>	
Kaba et al., 2020	2011 – 2016 30 Ευρωπαϊκές χώρες	Μελέτη παρατήρησης	Μηνιαίος μέσος όρος θερμοκρασίας Ανθεκτική σε καρβαπενέμη <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ανθεκτική σε καρβαπενέμη <i>Klebsiella pneumoniae</i> , ανθεκτική σε πολλαπλά φάρμακα <i>Escherichia coli</i> , ανθεκτικός στη μεθικιλίνη <i>Staphylococcus aureus</i>	Σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μέσης θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της θερμής περιόδου (Μάιος – Οκτώβριος) και του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη <i>Staphylococcus aureus</i> ($R_s = 0,826$), ανθεκτικής σε πολλαπλά φάρμακα <i>Escherichia coli</i> ($R_s = 0,718$) και ανθεκτικής σε καρβαπενέμη <i>Klebsiella pneumoniae</i> ($R_s = 0,718$) Συσχέτιση μεταξύ της μέσης θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της ψυχρής περιόδου (Νοέμβριος – Απρίλιος) και του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη <i>Staphylococcus aureus</i> ($R_s = 0,691$) Η μέση θερμοκρασία της θερμής περιόδου είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της αντοχής των παραπάνω βακτηριακών μικροοργανισμών
McGough et al., 2020	2000 – 2016 28 Ευρωπαϊκές χώρες	Μελέτη παρατήρησης	Ετήσιες ελάχιστες περιβαλλοντικές θερμοκρασίες <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Ανθεκτικός στη μεθικιλίνη <i>Staphylococcus aureus</i>	Αύξηση της μικροβιακής αντοχής σε <i>Escherichia coli</i> και <i>Klebsiella pneumoniae</i> με την πάροδο του χρόνου για τις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες Μείωση της μικροβιακής αντοχής σε MRSA για τις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες με την πάροδο του χρόνου. Θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της ελάχιστης περιβαλλοντικής θερμοκρασίας και της μικροβιακής αντοχής σε όλες τις χώρες, τα παθογόνα και τις υποκατηγορίες αντιβιοτικών Αύξηση της σχέσης μεταξύ της θερμοκρασίας και της αντίστασης με την πάροδο του χρόνου Ταχύτερη αύξηση της μικροβιακής αντοχής σε υψηλότερες θερμοκρασίες

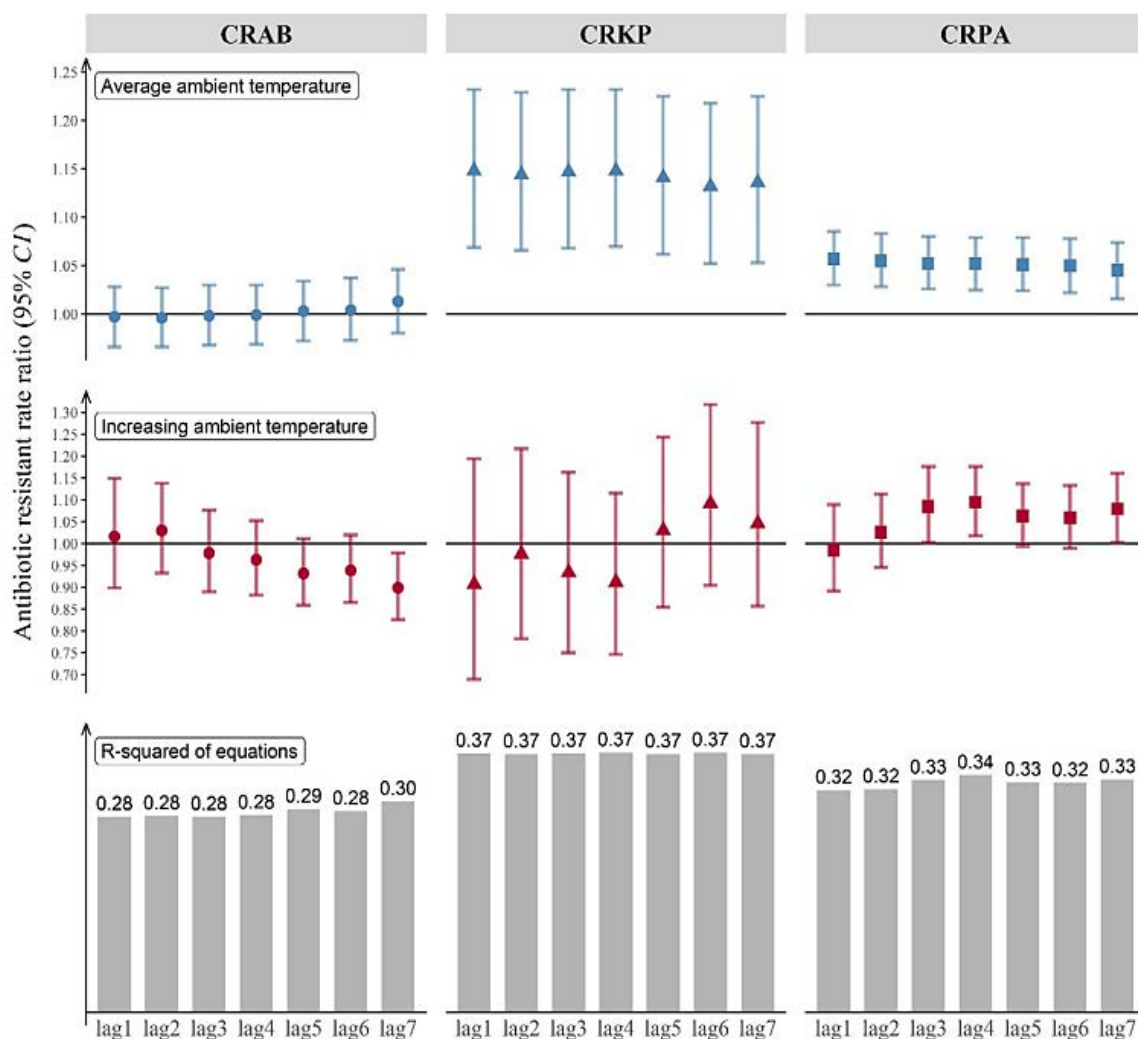
Schwab et al., 2020	2000 – 2015 Γερμανία	Μελέτη παρατήρησης	Ημερήσια μέση θερμοκρασία, ημερήσια μέγιστη θερμοκρασία, ημερήσια βροχόπτωση, σχετική υγρασία, ημερήσια διάρκεια ηλιοφάνειας Επίπτωση πρωτοπαθών λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη βάσει παθογόνων ανά 10.000 ημέρες ασθενών	Επίπτωση των πρωτοπαθών λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη = 17% (IRR 1,169, 95% CI 1,077 – 1,269) υψηλότερη τους πιο θερμούς μήνες (> 20°C) σε σύγκριση με τους πιο ψυχρούς μήνες (< 5°C) Αυτό το φαινόμενο ήταν κατά 38% υψηλότερο για τα Gram – αρνητικά παθογόνα και κατά 13% υψηλότερο για τα Gram – θετικά παθογόνα Η <i>S. pneumoniae</i> εμφανίστηκε 50% λιγότερο συχνά κατά τους θερμούς μήνες (> 20°C), σε σύγκριση με τους ψυχρούς μήνες (< 5°C)
Aghdassi et al., 2019	2000 – 2016 Γερμανία	Μελέτη παρατήρησης	Μηνιαίος μέσος όρος θερμοκρασίας Ποσοστά λοίμωξης της χειρουργικής θέσης ανά 1.000 χειρουργικές επεμβάσεις	Ο αριθμός λοιμώξεων της χειρουργικής θέσης αυξήθηκε με τις υψηλότερες θερμοκρασίες Οι λοιμώξεις της χειρουργικής θέσης ήταν πιο πιθανές σε θερμοκρασίες $\geq 20^\circ\text{C}$ σε σύγκριση με θερμοκρασίες $< 5^\circ\text{C}$ (AOR 1,13 [95% CI 1,06 – 1,20]) Η εμφάνιση επιφανειακών λοιμώξεων της χειρουργικής θέσης με Gram – αρνητικά παθογόνα ήταν έως και 38% πιο πιθανή με $\geq 20^\circ\text{C}$ (AOR 1,38 [95% CI 1,16 – 1,64]) σε σύγκριση με θερμοκρασίες $< 5^\circ\text{C}$ Ο αριθμός λοιμώξεων της χειρουργικής θέσης ανά 1.000 χειρουργικές επεμβάσεις αυξήθηκε κατά 1% ανά αύξηση της θερμοκρασίας κατά 1°C
Alvarez – Uria & Midde, 2018	2016 Ευρώπη	Μελέτη παρατήρησης	GDPPC, απόσταση από τον ισημερινό <i>Acinetobacter spp.</i>	Απουσία ανοδικών ή φθινουσών τάσεων με την πάροδο του χρόνου Σταθερά υψηλότερος επιπολασμός της μικροβιακής αντοχής στις αμινογλυκοσίδες, τις καρβαπενέμες και τις φθοριοκινολόνες σε χώρες με GDPPC < 35.000\$ (6,4% [95% CI 3,2 – 9,6] και 66,5% [95% CI 56,3 – 76,8] σε

				αμινογλυκοσίδες, 5,9% [95% CI 3,5 – 8,3%] και 68,5% [95% CI 58,1 – 79] σε καρβαπενέμες, 9,1% [95% CI 5,8 – 12,5] και 74,7% [95% CI 66,2 – 83,2] σε φθοροκινολόνες και 3,5% [95% CI 1,6 – 5,4] και 57,4% [95% CI 43,1 – 71,7] και στις τρεις ομάδες αντιβιοτικών σε χώρες με GDPPC > 35.000\$ και GDPPC < 35.000\$, αντίστοιχα Οι παράγοντες που σχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο αντοχής στο <i>Acinetobacter carbapenem</i> ήταν το μεγαλύτερο GDPPC (aOR 0,18 ανά log US\$, 95% CI 0,09 – 0,34) και η απόσταση από τον ισημερινό (aOR 0,93 ανά βαθμό γεωγραφικού πλάτους, 95% CI 0,88 – 0,98)
--	--	--	--	--

Αύξηση θερμοκρασίας και εμφάνιση AMR

1. Li et al., 2022

Ο στόχος της μελέτης του Li και των συνεργατών του (2022) ήταν να διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της αντοχής στα αντιβιοτικά και των μεταβολών της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος με την πάροδο του χρόνου. Για αυτό το σκοπό, ελήφθησαν δεδομένα από το Δίκτυο Αντιμικροβιακής Παρακολούθησης της Κίνας (China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET), παρακολουθώντας την επικράτηση των ανθεκτικών στη καρβαπενέμη *Acinetobacter baumannii* (Carbapenem – Resistant *Acinetobacter Baumannii*, CRAB), *Klebsiella pneumoniae* (Carbapenem – Resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) και *Pseudomonas aeruginosa* (Carbapenem – Resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA) σε 28 επαρχίες / περιοχές κατά την περίοδο από το 2005 έως το 2019. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μία αύξηση κατά 1°C στη μέση θερμοκρασία περιβάλλοντος συσχετίστηκε με 1,14 φορές αύξηση (95% CI 1,07 – 1,23) στον επιπολασμό της CRKP και 1,06 φορές αύξηση (95% CI 1,03 – 1,08) στον επιπολασμό της CRPA (Εικόνα 4). Επίσης, υπήρχε μία σωρευτική επίδραση των ετήσιων αλλαγών στη θερμοκρασία του περιβάλλοντος στην μικροβιακή αντοχή. Ο υψηλότερος επιπολασμός της αντοχής στα αντιβιοτικά σχετίστηκε επίσης με υψηλότερη κατανάλωση αντιβιοτικών, χαμηλότερη πυκνότητα εγκαταστάσεων υγείας και υψηλότερη πυκνότητα νοσοκομειακών κλινών. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο υψηλότερος επιπολασμός της αντοχής στα αντιβιοτικά σχετίζεται με την αύξηση της θερμοκρασίας περιβάλλοντος, με την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής – υπό την άνοδο της θερμοκρασίας περιβάλλοντος – να διαφέρει στα διάφορα βακτηριακά στελέχη (Li et al., 2022).



Εικόνα 4: Ποσοστιαίες αναλογίες αντοχής στα αντιβιοτικά για τα τρία είδη – στόχους (CRAB, CRKP, CRPA) όταν η μέση θερμοκρασία περιβάλλοντος και οι αλλαγές στη μέση θερμοκρασία περιβάλλοντος αυξήθηκε κατά 1°C. Πηγή: Li et al., 2022

2. Kaba et al., 2020

Ο στόχος της μελέτης του Kaba και των συνεργατών του (2020) ήταν να διερευνήσει την συσχέτιση της μικροβιακής αντοχής με τους κλιματικούς παράγοντες, στην Ευρώπη. Συγκεκριμένα, προσδιόρισαν εάν η θέρμανση του κλίματος σχετίζεται με αύξηση του επιπολασμού της μικροβιακής αντοχής για κλινικά σχετιζόμενα παθογόνα. Η εν λόγω συγχρονική μελέτη διεξήχθη σε 30 χώρες της Ευρώπης, στην οποία προσδιορίστηκε η επικράτηση της ανθεκτικής στην καρβαπενέμη *Pseudomonas aeruginosa* (Carbapenem – Resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA), της ανθεκτικής στην καρβαπενέμη *Klebsiella pneumoniae* (Carbapenem – Resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP), της ανθεκτικής σε πολλαπλά φάρμακα *Escherichia coli* (Multiresistant *Escherichia coli*, MREC) και του

ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) με βάση > 900.000 κλινικές απομονώσεις στελεχών. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκαν πολυπαραγοντικές αναλύσεις για τον εντοπισμό συσχετίσεων με κλιματικές μεταβλητές χρησιμοποιώντας υγειονομικούς και κοινωνικοοικονομικούς συγχυτικούς παράγοντες (Kaba et al., 2020).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η CRPA συσχετίστηκε σημαντικά με την αλλαγή της θερμοκρασίας της θερμής περιόδου, και συγκεκριμένα, μία αύξηση της θερμοκρασίας κατά 0,5°C σε ετήσια βάση οδήγησε σε αύξηση 1,02 φορές ($p = 0,035$) στον επιπολασμό της CRPA (Πίνακας 4). Επιπλέον, οι ερευνητές εντόπισαν σημαντικές συσχετίσεις των CRKP, MREC και MRSA με τη μέση θερμοκρασία της θερμής περιόδου, η οποία είχε μεγαλύτερη συμβολή στην επεξήγηση της διακύμανσης του MRSA σε σχέση με τη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων σε εξωτερικούς ασθενείς. Συμπερασματικά, οι ερευνητές κατέληξαν ότι η μέση θερμοκρασία της θερμής περιόδου είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας που μπορεί να αυξήσει την αντοχή των παραπάνω βακτηριακών μικροοργανισμών (Kaba et al., 2020).

Πίνακας 4: Διμεταβλητή ανάλυση. Συσχέτιση μικροβιακής αντοχής με κλιματικές μεταβλητές (θερμοκρασία) χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχέτισης Spearman σε 30 Ευρωπαϊκές χώρες. Πηγή: Kaba et al., 2020

AMR variable		wm_temp	cm_temp	wm_net_warming	cm_net_warming	tp_ensemble_rcp8.5
MRSA	r_s	0.826	0.691	0.542	-0.067	0.435
	p	0.000	0.000	0.002	0.724	0.016
CRPA	r_s	0.671	0.224	0.748	0.247	0.727
	p	0.000	0.233	0.000	0.187	0.000
CRKP	r_s	0.798	0.543	0.546	-0.074	0.469
	p	0.000	0.002	0.002	0.704	0.010
MREC	r_s	0.718	0.446	0.617	0.115	0.540
	p	0.000	0.014	0.000	0.545	0.002

3. McGough et al., 2020

Ο κύριος στόχος της μελέτης του McGough και των συνεργατών του (2020) ήταν η ποσοτικοποίηση του ρόλου της θερμοκρασίας, χωρικά και χρονικά, ως μηχανιστικού ρυθμιστή της μετάδοσης μικροβίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά. Χρησιμοποιώντας δεδομένα από το European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS – Net), οι ερευνητές πραγματοποίησαν μία ανάλυση, μεταξύ 2000 και 2016, σχετικά με τον επιπολασμό της μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά σε τρία κοινά βακτηριακά παθογόνα σε 28 Ευρωπαϊκές χώρες, που αντιπροσώπευαν συλλογικά πάνω από 4 εκατομμύρια απομονωμένα στελέχη.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι κατά την περίοδο 2000 – 2016, για τα παθογόνα *Escherichia coli* και *Klebsiella pneumoniae*, οι Ευρωπαϊκές χώρες με 10°C υψηλότερες ελάχιστες θερμοκρασίες περιβάλλοντος, σε σύγκριση με άλλες, παρουσίασαν ταχύτερες αυξήσεις μικροβιακής αντοχής σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών. Οι αυξήσεις κυμαίνονταν μεταξύ 0,33% / έτος (95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 0,2 – 0,5) και 1,2% / έτος (95% CI 0,4 – 1,9), ακόμη και όταν λήφθηκαν υπόψη οι αναγνωρισμένοι παράγοντες μικροβιακής αντοχής, συμπεριλαμβανομένης της κατανάλωσης αντιβιοτικών και της πυκνότητας του πληθυσμού. Στον αντίποδα, για τον – ανθεκτικό στη μεθικιλίνη – *Staphylococcus aureus* (Methicillin – Resistance *Staphylococcus Aureus*, MRSA) βρέθηκε μία φθίνουσα σχέση – 0,4% / έτος (95% CI – 0,7 – 0), αντανakλώντας τις εκτεταμένες μειώσεις του MRSA σε ολόκληρη την Ευρώπη κατά την περίοδο της μελέτης (Πίνακας 5) (McGough et al., 2020).

Πίνακας 5: Αναλύσεις προσαρμοσμένων πολυμεταβλητών για την αξιολόγηση των συσχετισμών μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά με την ελάχιστη θερμοκρασία και άλλους προγνωστικούς παράγοντες, ανά υποκατηγορία παθογόνων και αντιβιοτικών σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης / Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου και του Ηνωμένου Βασιλείου (2000 – 2016). Πηγή: McGough et al., 2020

Predictor	Coefficient (95% confidence interval) ^a			
	Aminoglycosides	Cephalosporins	Fluoroquinolones	Penicillins ^b
<i>Escherichia coli</i>				
Minimum temperature (°C)	-0.29 (-0.71 to 0.14)	-0.22 (-0.74 to 0.30)	-0.5 (-1.14 to 0.13)	-0.15 (-0.84 to 0.53)
Year	0.34 ^c (0.25 to 0.43)	0.67 ^c (0.56 to 0.77)	0.68 ^c (0.54 to 0.82)	0.74 ^c (0.59 to 0.89)
Minimum temperature (°C): year interaction	0.03 ^c (0.02 to 0.05)	0.05 ^c (0.04 to 0.07)	0.06 ^c (0.03 to 0.08)	0 (-0.03 to 0.02)
Antibiotic consumption (log DDD/1,000 persons)	0.32 (-0.00 to 0.64)	0.44 ^d (0.17 to 0.71)	2.02 ^c (1.03 to 3.00)	-0.62 (-2.07 to 0.84)
Population density (persons/km ²)	-0.05 (-0.10 to 0.01)	-0.10 ^d (-0.17 to -0.03)	-0.06 (-0.14 to 0.02)	0.02 (-0.07 to 0.10)
R²	0.83	0.87	0.87	0.87
<i>Klebsiella pneumoniae</i>				
Minimum temperature (°C)	-1.07 (-2.29 to 0.15)	-1.23 (-2.52 to 0.06)	-1.34 (-2.93 to 0.24)	N/A
Year	0.56 ^d (0.21 to 0.91)	0.66 ^c (0.29 to 1.02)	0.92 ^c (0.48 to 1.36)	N/A
Minimum temperature (°C): year interaction	0.04 (-0.02 to 0.10)	0.09 ^d (0.03 to 0.15)	0.12 ^d (0.04 to 0.19)	N/A
Antibiotic consumption (log DDD/1,000 persons)	0.19 (-0.83 to 1.20)	0.90 ^d (0.25 to 1.54)	3.45 ^d (0.89 to 6.01)	N/A
Population density (persons/km ²)	0.11 (-0.10 to 0.31)	0.04 (-0.17 to 0.26)	-0.28 (-0.55 to -0.02)	N/A
R²	0.93	0.94	0.87	N/A
<i>Staphylococcus aureus</i>				
Minimum temperature (°C)	N/A	N/A	N/A	0.7 (-0.25 to 1.65)
Year	N/A	N/A	N/A	-0.04 (-0.23 to 0.15)
Minimum temperature (°C): year interaction	N/A	N/A	N/A	-0.04e (-0.07 to 0.00)
Antibiotic consumption (log DDD/1,000 persons)	N/A	N/A	N/A	0.34 (-1.70 to 2.38)
Population density (persons/km ²)	N/A	N/A	N/A	-0.29c (-0.41 to -0.17)
R²	N/A	N/A	N/A	0.87

Συμπερασματικά, οι ερευνητές βρήκαν στοιχεία για την μακροπρόθεσμη επίδραση της ελάχιστης θερμοκρασίας περιβάλλοντος στην αύξηση του ποσοστού μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά στην Ευρώπη, συμπεραίνοντας ότι η θερμοκρασία του περιβάλλοντος μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τους ρυθμούς ανάπτυξης της μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά και να εξηγήσει τις γεωγραφικές διαφορές που παρατηρούνται σε συγχρονικές μελέτες (McGough et al., 2020).

4. Alvarez – Uria and Midde, 2018

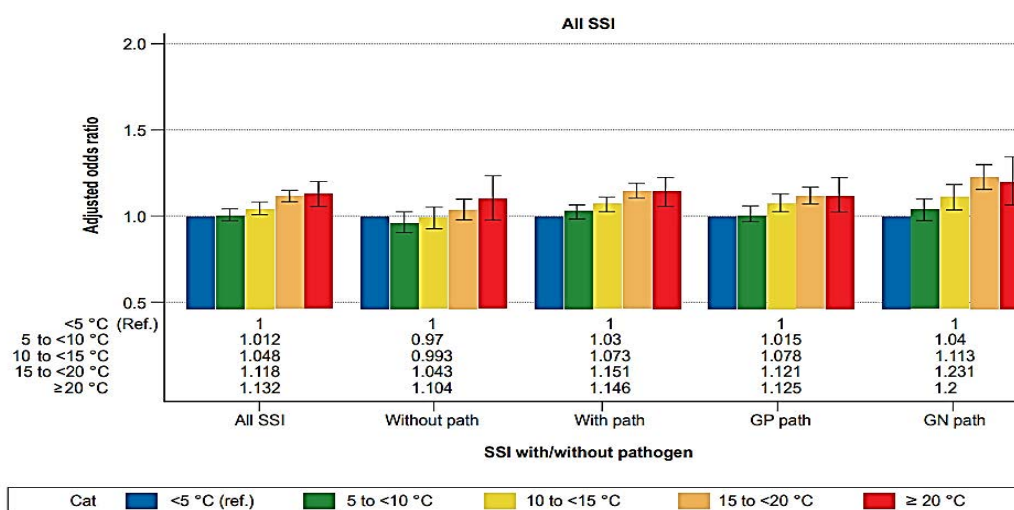
Ο κύριος στόχος των Alvarez – Uria και Midde (2018) ήταν η διερεύνηση των τάσεων και των παραγόντων που σχετίζονται με τη μικροβιακή αντοχή στο *Acinobacter spp.* στην Ευρώπη. Χρησιμοποιώντας δεδομένα από το EARS – Net, πραγματοποιήθηκαν μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση των τάσεων της μικροβιακής αντοχής για το *Acinobacter spp.* Οι χώρες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες (Βόρεια έναντι Νοτιοανατολική Ευρώπη). Τα ευρήματα των ερευνητών, για τις περισσότερες χώρες, δεν έδειξαν ανοδικές ή φθίνουσες τάσεις με την πάροδο του χρόνου, ενώ έδειξαν σταθερά υψηλότερο επιπολασμό της μικροβιακής αντοχής στις αμινογλυκοσίδες, τις καρβαπενέμες και τις φθοριοκινολόνες σε χώρες με κατά κεφαλήν ακαθάριστο εγχώριο προϊόν (Gross Domestic Product Per Capita, GDPPC) < 35.000\$ (Alvarez – Uria και Midde et al., 2018).

Ειδικότερα, το εκτιμώμενο ποσοστό αντοχής στο *Acinobacter spp.* ήταν 6,4% (95% CI 3,2 – 9,6) και 65% (95% CI 56,3 – 76,8) στις αμινογλυκοσίδες, 5,9% (95% CI 3,5 – 8,3) ΚΑΙ 68,5% (95% CI 58,1 – 79) στις καρβαπενέμες, 9,1% (95% CI 5,8 – 12,5%) και 74,7% (95% CI 66,2 – 83,2) στις φθοριοκινόνες και 3,5% (95% CI 1,6 – 5,4) και 57,4% (95% CI 43,1 – 71,7) και στις τρεις ομάδες αντιβιοτικών σε χώρες με GDPPC > 35.000\$ και GDPPC < 35.000\$, αντίστοιχα. Σε ένα μοντέλο πολλαπλών μεταβλητών, η απόσταση από τον ισημερινό (προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων [adjusted Odds Ratio, aOR] 0,93 ανά βαθμό γεωγραφικού πλάτους, 95% CI 0,88 – 0,98) συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο μικροβιακής αντοχής στο *Acinetobacter carbapenem*. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν παρατηρούνται αυξητικές τάσεις στην μικροβιακή αντοχή στο *Acinobacter spp.* στην Ευρώπη, με τις Βόρειες χώρες, με ψυχρότερο κλίμα και μεγαλύτερο GDPPC να εμφανίζουν χαμηλότερη αναλογία μικροβιακής αντοχής στο *Acinobacter spp.* από τις Νότιες και Ανατολικές χώρες (Alvarez – Uria and Midde, 2018).

Αύξηση θερμοκρασίας και υγρασίας και εμφάνιση AMR

1. Aghdassi et al., 2019

Ο στόχος της μελέτης του Aghdassi και των συνεργατών του (2019) ήταν να προσδιορίσει κλιματικούς παράγοντες που σχετίζονται με τα ποσοστά λοιμώξεων της χειρουργικής θέσης (Surgical Site Infections, SSI). Για το σκοπό αυτό, υπολογίστηκαν τα ποσοστά SSI για χειρουργικές επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν σε περιοχές της Γερμανίας κατά τα έτη από το 2000 έως το 2016. Για την ανάλυση των συσχετίσεων μεταξύ των κλιματικών παραγόντων και των ποσοστών SSI χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία της Γερμανικής Μετεωρολογικής Υπηρεσίας (Deutscher Wetterdienst, DWD), συμπεριλαμβανομένης της εξωτερικής θερμοκρασίας και των βροχοπτώσεων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι θερμοκρασίες $\geq 20^{\circ}\text{C}$ συσχετίστηκαν με σημαντικά υψηλότερη εμφάνιση SSIs σε σύγκριση με θερμοκρασίες $< 5^{\circ}\text{C}$ (προσαρμοσμένοι λόγοι πιθανοτήτων [Adjusted Odds Ratio, AOR] 1,13, 95% CI 1,06 – 1,20). Αυτή η αύξηση βρέθηκε για Gram – θετικά παθογόνα (AOR 1,13, 95% CI 1,03 – 1,23) και ήταν ακόμη πιο έντονη για Gram – αρνητικά παθογόνα (AOR 1,20, 95% CI 1,07 – 1,35). Επίσης, η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη για επιφανειακές SSIs που προκαλούνταν από Gram – αρνητικά παθογόνα (AOR 1,38, 95% CI 1,16 – 1,64) (Εικόνα 5) (Aghdassi et al., 2019).



Εικόνα 5: Προσαρμοσμένες αναλογίες πιθανοτήτων με 95% CI για SSI κατά διαφορετικές κλίμακες θερμοκρασίες με αναφορά $< 5^{\circ}\text{C}$. Πηγή: Aghdassi et al., 2019

2. Aghdassi et al., 2021

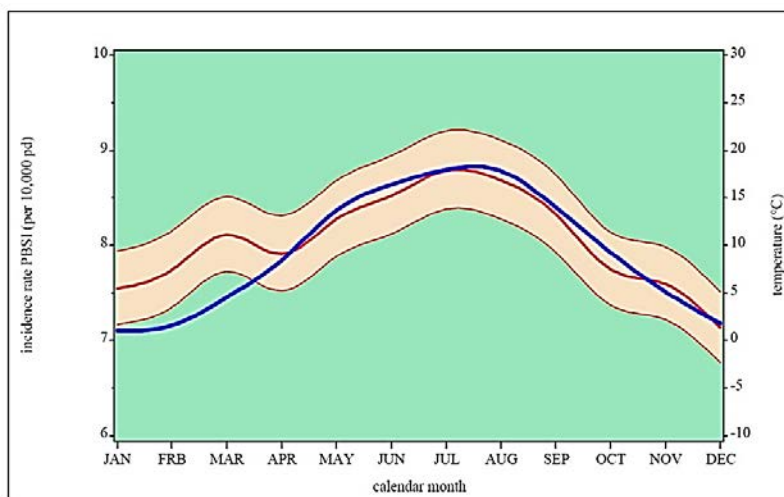
Ο στόχος της μεταγενέστερης μελέτης του Aghdassi και των συνεργατών του (2021) ήταν να προσδιορίσει περαιτέρω ποια παθογόνα σχετίζονταν ισχυρότερα με τις SSIs που εμφανίζονται πιο συχνά σε περιόδους υψηλότερων θερμοκρασιών. Αυτή η μελέτη αποτελεί μία υπό – ανάλυση της μελέτης από τους ίδιους συγγραφείς που πραγματοποιήθηκε το 2019, βάσει της οποίας δείχθηκε ότι οι υψηλότερες θερμοκρασίες συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο SSI, ειδικά για Gram – αρνητικά παθογόνα. Σε αυτή τη μελέτη, αυτή η συσχέτιση ήταν ιδιαίτερα σημαντική για τα *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* και ορισμένα εντεροβακτηρίδια (Πίνακας 6). Ειδικότερα δείχθηκε ότι, για επιπλέον 1°C παρατηρήθηκε αύξηση 6% στον κίνδυνο SSI για το *Acinetobacter spp.* και 4% για το *Enterobacter spp.* Για τις επιφανειακές SSIs με *Acinetobacter spp.*, ο κίνδυνος εμφάνισης ήταν 10 φορές πιο πιθανός όταν οι μέσες θερμοκρασίες ξεπερνούσαν τους 20 °C, σε σύγκριση με θερμοκρασίες < 5°C (Aghdassi et al., 2021).

Πίνακας 6: Παθογόνα που συσχετίζονται με τις SSIs και συσχέτιση με τη θερμοκρασία. Πηγή: Aghdassi et al., 2021

Outcome	Temperature (Continuous) (Type I Model)	Temperature Interval (Categorical) vs <5°C (Type II Model)			
	per 1°C AOR (CI95)	5°C - <10°C AOR (CI95)	10°C - <15°C AOR (CI95)	15°C - <20°C AOR (CI95)	≥20°C AOR (CI95)
Surgical site infections (SSIs)	1.007 (1.005-1.009)	1.012 (0.98-1.044)	1.048 (1.014-1.085)	1.118 (1.084-1.153)	1.132 (1.064-1.204)
SSIs without pathogen	1.003 (1-1.007)	0.97 (0.913-1.03)	0.993 (0.932-1.057)	1.043 (0.984-1.104)	1.104 (0.982-1.241)
SSIs with pathogen(s)	1.008 (1.006-1.011)	1.03 (0.993-1.07)	1.073 (1.031-1.116)	1.151 (1.111-1.194)	1.146 (1.066-1.231)
SSIs with the following pathogens					
Gram-positive pathogen(s)	1.007 (1.005-1.01)	1.015 (0.97-1.062)	1.078 (1.028-1.131)	1.121 (1.074-1.171)	1.125 (1.031-1.226)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.01 (1.006-1.013)	1.035 (0.968-1.108)	1.082 (1.008-1.162)	1.167 (1.094-1.246)	1.188 (1.045-1.349)
<i>Enterococcus spp</i>	1.002 (0.997-1.006)	0.968 (0.893-1.048)	1.046 (0.962-1.137)	1.002 (0.928-1.083)	1.077 (0.923-1.256)
Coagulase-negative staphylococci	1.008 (1.003-1.013)	1.06 (0.971-1.156)	1.093 (0.997-1.199)	1.189 (1.093-1.293)	1.12 (0.946-1.327)
<i>Streptococcus spp</i>	0.999 (0.986-1.012)	0.906 (0.709-1.158)	1.273 (1.006-1.612)	0.99 (0.782-1.253)	0.551 (0.304-1)
<i>Corynebacterium spp</i>	1.016 (0.999-1.034)	1.061 (0.767-1.468)	1.17 (0.834-1.641)	1.273 (0.935-1.734)	1.163 (0.639-2.117)
Gram-negative pathogen(s)	1.013 (1.01-1.016)	1.04 (0.978-1.105)	1.113 (1.044-1.187)	1.231 (1.162-1.304)	1.2 (1.07-1.346)
<i>Escherichia coli</i>	1.005 (1-1.009)	1.006 (0.925-1.095)	1.039 (0.95-1.136)	1.105 (1.019-1.198)	1.01 (0.855-1.193)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.018 (1.009-1.026)	1.087 (0.924-1.278)	1.148 (0.968-1.361)	1.292 (1.109-1.505)	1.455 (1.101-1.924)
<i>Enterobacter spp</i>	1.039 (1.029-1.048)	1.251 (1.05-1.491)	1.386 (1.156-1.661)	1.783 (1.519-2.094)	2.04 (1.538-2.706)
<i>Klebsiella spp</i>	1.011 (1.002-1.021)	0.956 (0.8-1.142)	1.135 (0.945-1.362)	1.136 (0.963-1.341)	1.242 (0.903-1.71)
<i>Proteus spp</i>	1.023 (1.013-1.033)	1.25 (1.041-1.502)	1.459 (1.21-1.758)	1.456 (1.224-1.733)	1.523 (1.102-2.106)
<i>Bacteroides spp</i>	1.001 (0.99-1.012)	0.888 (0.727-1.086)	0.905 (0.73-1.121)	0.991 (0.819-1.2)	1.077 (0.748-1.549)
<i>Citrobacter spp</i>	1.019 (1.003-1.035)	0.923 (0.684-1.247)	1.213 (0.898-1.638)	1.31 (0.997-1.721)	0.959 (0.533-1.727)
Other Enterobacteriaceae	1.001 (0.985-1.017)	1.081 (0.808-1.445)	1.145 (0.843-1.556)	1.089 (0.817-1.452)	0.668 (0.335-1.334)
<i>Serratia spp</i>	1.029 (1.009-1.049)	1.146 (0.784-1.675)	1.542 (1.054-2.257)	1.61 (1.136-2.281)	1.134 (0.533-2.415)
<i>Acinetobacter spp</i>	1.062 (1.039-1.086)	1.133 (0.717-1.79)	1.362 (0.852-2.179)	2.319 (1.56-3.447)	2.343 (1.199-4.577)
<i>Candida albicans</i>	0.99 (0.974-1.006)	1.005 (0.754-1.338)	0.824 (0.595-1.14)	0.963 (0.726-1.277)	0.56 (0.27-1.159)

3. Schwab et al., 2020

Ο στόχος της μελέτης του Schwab και των συνεργατών του (2020) ήταν να διερευνήσει την ύπαρξη εποχιακής διακύμανσης και την επίδραση κλιματικών παραμέτρων σε νοσοκομειακές λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος. Η εν λόγω αναδρομική μελέτη – κοόρτης βασίστηκε σε δύο βάσεις δεδομένων (Γερμανικό εθνικό σύστημα παρακολούθησης νοσοκομειακών λοιμώξεων σε μονάδες εντατικής θεραπείας [ICU - KISS] και συγκεντρωμένα μηνιαία κλιματικά δεδομένα) (2001 – 2015). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πλειοψηφία των πρωτογενών λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος (Primary Bloodstream Infection, PBSI) προκλήθηκαν από Gram – βακτήρια. Συνολικά, η επίπτωση των BSIs ήταν 17% (IRR 1,168, 95%CI 1,076 – 1,268) υψηλότερη σε μήνες με υψηλές θερμοκρασίες ($\geq 20^{\circ}\text{C}$), σε σύγκριση με μήνες με χαμηλές θερμοκρασίες ($< 5^{\circ}\text{C}$), με τα αποτελέσματα να είναι πιο εμφανή για Gram – αρνητικά βακτήρια (38%), ακολουθούμενα από τα Gram – θετικά βακτήρια (13%). Αντίθετα, οι μύκητες έφτασαν το υψηλότερο IRR τους σε μέτρια θερμές θερμοκρασίες (μεταξύ $15 - 20^{\circ}\text{C}$) (αύξηση 33% σε σύγκριση με θερμοκρασίες $< 5^{\circ}\text{C}$). Οι PBSI αυξήθηκαν το καλοκαίρι με κορύφωση τον Ιούλιο και τον Αύγουστο και διέφεραν ανάλογα με το παθογόνο· η πλειοψηφία των βακτηρίων αυξήθηκε με την αύξηση της θερμοκρασίας, οι εντερόκοκκοι δεν παρουσίασαν εποχικότητα, ενώ η *S. pneumoniae* έφτασε στο αποκορύφωμά της το χειμώνα (Εικόνα 6) (Schwab et al., 2020).

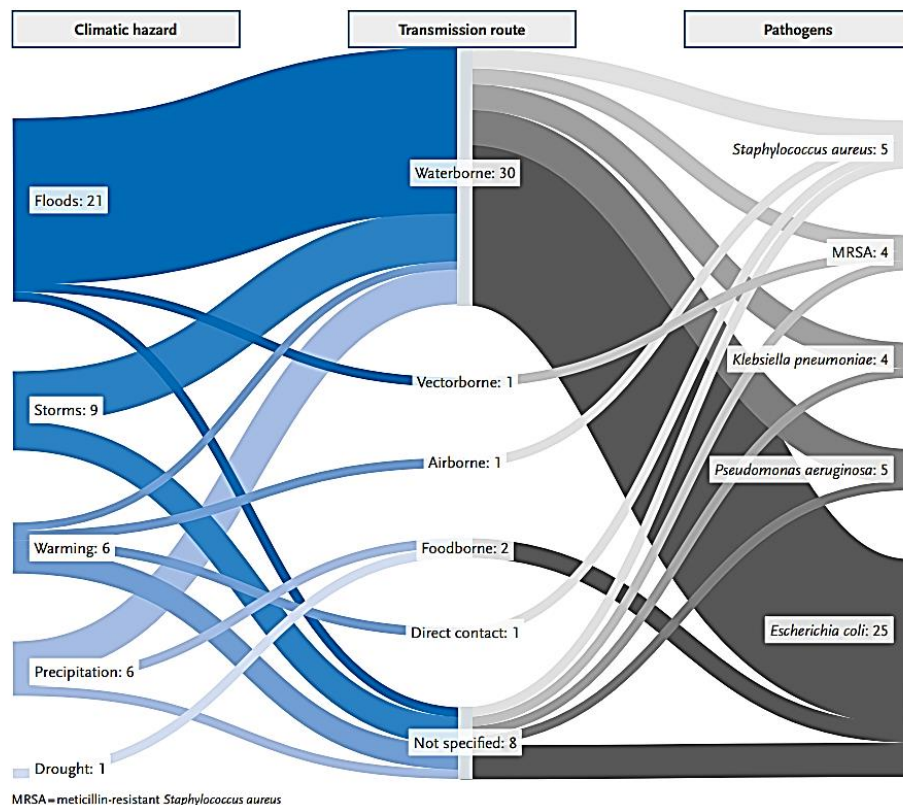


Εικόνα 6: Ποσοστά επίπτωσης πρωτογενούς λοίμωξης της κυκλοφορίας του αίματος (ανά 10.000 ημέρες ασθενούς, έντονη κόκκινη καμπύλη), με 95% CI (πορτοκαλί περιοχή) και μέση θερμοκρασία σε βαθμούς Κελσίου (έντονη μπλε γραμμή) στρωματοποιημένα ανά ημερολογιακό μήνα. Πηγή: Schwab et al., 2020

Συζήτηση

Ο ρόλος του κλίματος και των μολυσματικών ασθενειών ήταν σημαντικό θέμα έρευνας την τελευταία δεκαετία. Η κλιματική αλλαγή, μέσω των αυξήσεων της θερμοκρασίας και αλλαγών στην υγρασία και τις βροχοπτώσεις, πιθανότατα οδηγούν σε εξάπλωση βακτηριακών παθογόνων, αυξημένη χρήση αντιβιοτικών και αυξημένη μικροβιακή αντοχή. Ενώ υπάρχει περιορισμένη κατανόηση των δικτύων μετάδοσης που προκαλούν την εξάπλωση των ανθεκτικών – στα αντιβιοτικά – μικροοργανισμών και των μηχανισμών αντοχής, υπάρχει μια γενική αντίληψη ότι είναι μία σύνθετη και πολύπλοκη διαδικασία, που συνδέει διάφορους παράγοντες, όπως τη γεωργία, τα ζώα, τους ανθρώπους και το ευρύτερο περιβάλλον (Robinson et al., 2016). Τα δεδομένα είναι λιγοστά, αν και η παρούσα συστηματική ανασκόπηση ήταν σε θέση να εντοπίσει μελέτες που επέδειξαν μία επιτάχυνση της αυξανόμενης επιβάρυνσης της μικροβιακής αντοχής λόγω της κλιματικής αλλαγής.

Οι κλιματικοί κίνδυνοι μπορούν να φέρουν ανθρώπους και μικροοργανισμούς που προκαλούν ασθένειες πιο κοντά μεταξύ τους, οδηγώντας σε αύξηση της μετάδοσης παθογόνων και των λοιμώξεων, όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 7). Μια αύξηση σε ακραία καιρικά φαινόμενα και φυσικές καταστροφές μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές και συνθήκες που να οδηγήσουν σε αύξηση της μικροβιακής αντοχής και εξάπλωσης παθογόνων, καθώς και αύξηση της σχετικής χρήσης αντιβιοτικών. Τέτοια γεγονότα μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε μετατόπιση πληθυσμού και αυξημένη επιβάρυνση των συστημάτων υγείας· συνθήκες που μπορεί να επιδεινώσουν περαιτέρω την εξάπλωση της μικροβιακής αντοχής και των HAIs. Στην παρούσα εργασία επικεντρωθήκαμε κυρίως στην μικροβιακή αντοχή βακτηριακών παθογόνων που προκαλούν τη μεγαλύτερη επιβάρυνση, κυρίως στην Ευρώπη. Ωστόσο, πέρα από την επιβάρυνση των λοιμώξεων από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια, η αντίσταση σε αντιμικροβιακά φάρμακα, όπως η αντίσταση σε ανθελμοσιακά φάρμακα ή αντιρετροϊκή θεραπεία, μπορεί επίσης να αυξηθούν από την αλλαγή του κλίματος (Mora et al., 2022).



Εικόνα 7: Σύνοψη των κλιματικών κινδύνων που μπορεί να τροποποιήσουν την εξάπλωση και την επιβάρυνση για την υγεία των ανθεκτικών παθογόνων. Πηγή: Mora et al., 2022

Αύξηση θερμοκρασίας και εμφάνιση AMR

Υπάρχουν ορισμένοι πιθανοί μηχανισμοί που θα μπορούσαν να υποστηρίξουν μια βιολογική επίδραση της θερμοκρασίας στην κατανομή και τη μετάδοση της αντοχής στα αντιβιοτικά. Τα ανθεκτικά – στα αντιβιοτικά – βακτήρια έχουν είτε εγγενείς είτε επίκτητους μηχανισμούς που τα καθιστούν μη – επιδεκτικά σε συγκεκριμένους τύπους αντιβιοτικών, και αυτά τα βακτήρια μπορούν να υπάρχουν τόσο στο περιβάλλον όσο και στους ξενιστές (για παράδειγμα, φορεία εντός της χλωρίδας του ανθρώπου και των ζώων). Σε βακτηριακό επίπεδο, οι μηχανισμοί αντοχής μπορούν είτε να μεταβιβάζονται κάθετα (μέσω αντιγραφής στελέχους) είτε οριζόντια (για παράδειγμα, από άλλα βακτήρια, ιούς ή το περιβάλλον) (Holmes et al., 2016). Η θερμοκρασία έχει επομένως τη δυνατότητα να δράσει στην απόκτηση και μεταβίβαση ενός μηχανισμού αντοχής, τόσο εντός όσο και μεταξύ των ξενιστών και των περιβαλλόντων. Για παράδειγμα, η αυξημένη φορεία στον άνθρωπο και τα ζώα θα μπορούσε να υποστηρίξει την αυξημένη μετάδοση ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών και αντοχή στα αντιβιοτικά ανά εποχή / θερμοκρασία. Επιπλέον, η οριζόντια μεταβίβαση γονιδίων (συμπεριλαμβανομένης της αντοχής στα αντιβιοτικά) είναι γνωστό ότι εξαρτάται από τη θερμοκρασία (Walsh et al., 2011).

Οι αυξημένοι ρυθμοί βακτηριακής ανάπτυξης σε υψηλότερες θερμοκρασίες θα μπορούσαν να διευκολύνουν την συνολική μετάδοση και επιλογή από την κατανάλωση αντιβιοτικών. Επιπλέον, το περιβάλλον θεωρείται σημαντική δεξαμενή ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά. Τέλος, η θερμοκρασία μπορεί να έχει αντίκτυπο σε άλλες σημαντικές κοινωνικο – συμπεριφορικές επιδράσεις που θα μπορούσαν επίσης να τροποποιήσουν την μετάδοση – ανθεκτικών στα αντιβιοτικά – μικροοργανισμών (McGough et al., 2020).

Υπάρχουν κάποια στοιχεία που δείχνουν μία συσχέτιση μεταξύ της αύξησης της μικροβιακής αντοχής και της αύξησης της θερμοκρασίας στην Ευρώπη (Kaba et al., 2020; McGough et al., 2020), με μελέτες εκτός Ευρώπης να επαληθεύουν αυτά τα αποτελέσματα (MacFadden et al., 2018 [ΗΠΑ], Li et al., 2022 [Κίνα]). Η μελέτη του Kaba και των συνεργατών του (2020), καθώς και η μελέτη του McGough και των συνεργατών του (2020) έδειξαν μία συσχέτιση μεταξύ της θερμότερης θερμοκρασίας (είτε εκφράζεται ως μέση θερμοκρασία είτε ως ελάχιστη θερμοκρασία περιβάλλοντος) και της αύξησης της αντοχής στα αντιβιοτικά, στην Ευρώπη. Ειδικότερα, η μελέτη του McGough και των συνεργατών του (2020) παρουσίασε στοιχεία ότι ο ρυθμός με τον οποίο συσσωρεύεται η αντίσταση στα αντιβιοτικά με την πάροδο του χρόνου σχετίζεται με τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος (στοιχεία από τρία παθογόνα και τέσσερις υποκατηγορίες αντιβιοτικών). Ειδικότερα βρήκαν ότι τα πιο θερμά περιβάλλοντα συνδέονται με μεγαλύτερα ποσοστά αύξησης της μικροβιακής αντίστασης για *Escherichia coli* και *Klebsiella pneumoniae* και με μεγαλύτερα ποσοστά μείωσης για *Staphylococcus aureus* (McGough et al., 2020). Ομοίως η μελέτη του Kaba και των συνεργατών του (2020) έδειξε ότι η μέση θερμοκρασία της θερμής περιόδου προσδιορίστηκε ως προγνωστικός παράγοντας για τα MRSA, MREC και CRKP, με αυξήσεις στη μέση θερμοκρασία να αυξάνουν τα ποσοστά των εν λόγω μικροοργανισμών (Kaba et al., 2020).

Επιπλέον, ο McGough και οι συνεργάτες του (2020) έδειξαν ότι η μικροβιακή αντοχή αυξάνεται ταχύτερα σε υψηλότερες θερμοκρασίες. Σε θερμότερες χώρες, όπου η μέση θερμοκρασία είναι 10°C υψηλότερη από την συνολική μέση θερμοκρασία των Ευρωπαϊκών χωρών, παρατηρήθηκε αυξημένος ρυθμός μεταβολής της μικροβιακής αντοχής κατά 0,33% ετησίως για την ανθεκτική σε αμινογλυκοσίδες *Escherichia coli* και 0,55% ετησίως για την ανθεκτική σε κεφαλοσπορίνες τρίτης – γενιάς *Escherichia coli*, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η θερμοκρασία περιβάλλοντος μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τους ρυθμούς αύξησης της αντοχής στα αντιβιοτικά (McGough et al., 2020). Τα αποτελέσματα του Kaba και των συνεργατών του (2020) είναι σύμφωνα με πρόσφατα αποτελέσματα από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), που δείχνουν συσχέτιση μεταξύ των ελάχιστων τοπικών

θερμοκρασιών και της μικροβιακής αντοχής στα ίδια τρία είδη (MacFadden et al., 2018). Αυτό το φαινόμενο μπορεί επομένως να έχει παγκόσμια ισχύ και να μην περιορίζεται σε μία μόνο ήπειρο.

Ομοίως, η μελέτη του Li και των συνεργατών του (2022) έδειξε ότι ο επιπολασμός της αντίστασης στα αντιβιοτικά αυξάνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας περιβάλλοντος και την ετήσια σωρευτική θέρμανση· αποτελέσματα που συνάδουν με τα παραπάνω ευρήματα των μελετών που πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ και την Ευρώπη (Kaba et al., 2020; McFadden et al., 2018). Ειδικότερα διαπίστωσαν ότι μία αύξηση 1°C στη μέση θερμοκρασία περιβάλλοντος σχετίστηκε με 1,14 και 1,06 φορές αύξηση του επιπολασμού της CRKP και της CRPA, αντίστοιχα, στην Κίνα (ο Kaba και οι συνεργάτες του [2020] έδειξαν ότι αύξηση 0,5°C στη μέση θερμοκρασία περιβάλλοντος σχετίστηκε με 1,02 φορές αύξηση του επιπολασμού της CRPA στην Ευρώπη). Επίσης, σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης του Li και των συνεργατών του (2022), είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ορισμένα είδη – στόχοι (όπως η CRA και η CRKP) είναι πιο ευαίσθητα σε αλλαγές της θερμοκρασίας περιβάλλοντος από ότι άλλα (όπως η CRAB) (Li et al., 2022). Αυτό επιβεβαιώθηκε και στις παραπάνω μελέτες, όπου δείχθηκε ότι με τη χρήση της *Klebsiella pneumoniae*, μία αύξηση κατά 10°C στη θερμοκρασία περιβάλλοντος συσχετίστηκε με αύξηση 2,2% στην αντοχή στα αντιβιοτικά στις ΗΠΑ (McFadden et al., 2018) και 1,2% αύξηση στην Ευρώπη (McGough et al., 2020).

Πέρα τις παραπάνω μελέτες, η ανάλυση των Alvarez – Uria και Midde (2018), η οποία δεν αξιολόγησε ρητά τις επιπτώσεις της θερμοκρασίας στις χρονικές τάσεις της αντοχής στα αντιβιοτικά, βρήκε ότι η αυξημένη απόσταση από τον ισημερινό ήταν ένας προγνωστικός παράγοντας χαμηλότερου κινδύνου αντοχής ενός παθογόνου γένους του *Acinobacter spp.*, σε μία κατηγορία αντιβιοτικών· τις καρβαπενέμες. Τα παραπάνω αποτελέσματα έρχονται σε συμφωνία με μία μελέτη που χρησιμοποίησε δεδομένα από 103 χώρες και διαπίστωσε ότι η θερμοκρασία σχετίζεται θετικά με τους δείκτες μικροβιακής αντοχής (Collignon et al., 2018).

Όλα τα παραπάνω ευρήματα συνάδουν με την ανασκόπηση του Forrester και των συνεργατών του (2022), οι οποίοι κατέληξαν επίσης στο συμπέρασμα ότι η αύξηση της θερμοκρασίας λόγω της κλιματικής αλλαγής προκαλεί αύξηση της αντοχής στα παθογόνα βακτήρια (Forrester et al., 2022). Επίσης αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν προηγούμενα ευρήματα, τα οποία υποστήριζαν την διευκόλυνση τόσο της *in vitro* βακτηριακής ανάπτυξης όσο και της οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων με την αύξηση της θερμοκρασίας (Lorenz and Wackernagel, 1994).

Η αιτία τέτοιων συσχετισμών είναι ακόμη άγνωστη. Εάν πράγματι υπάρχει μία αιτιώδης σχέση, μία πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι τα πιο θερμά κλίμακα ενδέχεται να επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις βαρέων μετάλλων ή βιοκτόνων στο χώμα ή το νερό ή την πρόσληψή τους από διαφορετικούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των βακτηρίων. Αυτές οι δυνητικά τοξικές ουσίες είναι επίσης γνωστό ότι ενεργοποιούν τη μικροβιακή αντοχή μέσω συν – ή διασταυρούμενης επιλογής (Singer et al., 2016). Αυτό θα μπορούσε εν μέρει να εξηγήσει γιατί η συσχέτιση με την μικροβιακή αντοχή βρέθηκε αποκλειστικά κατά τις θερμές – ζεστές περιόδους. Ωστόσο, η σχέση θα μπορούσε να μην είναι αιτιώδης, καθώς και οι δύο μεταβλητές συνδέονται με κοινούς συγχυτικούς παράγοντες (Kaba et al., 2020).

Αύξηση της πυκνότητας του πληθυσμού και εμφάνιση AMR

Είναι ενδιαφέρον ότι η μελέτη του McGough και των συνεργατών του (2020) βρήκε μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αντίστασης στα αντιβιοτικά και της πυκνότητας του πληθυσμού, που έρχεται σε αντίθεση με προηγούμενα ευρήματα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), όπου η αντίσταση στα αντιβιοτικά συσχετίστηκε με υψηλότερη πυκνότητα του πληθυσμού (MacFadden et al., 2018). Πιο συγκεκριμένα, αύξηση στην ανθεκτική στις φθοροκινολόνες *Escherichia coli* (0,57% ανά έτος) βρέθηκε μετά την καταμέτρηση άλλων αναγνωρισμένων παραγόντων αντοχής, συμπεριλαμβανομένης της κατανάλωσης αντιβιοτικών και της πληθυσμιακής πυκνότητας. Για την *Klebsiella pneumoniae*, εντοπίστηκαν ακόμη υψηλότερες αυξήσεις (0,9% ετησίως για την ανθεκτική στις κεφαλοσπορίνες τρίτης – γενιάς *Klebsiella pneumoniae* και 1,2% για την ανθεκτική στις φθοροκινολόνες *Klebsiella pneumoniae*) (McGough et al., 2020).

Αύξηση θερμοκρασίας και υγρασίας και εμφάνιση AMR

Η βέλτιστη θερμοκρασία αύξησης για πολλά σχετικά βακτήρια είναι πάνω από 30°C, επομένως ο αυξημένος βακτηριακός πολλαπλασιασμός με την αύξηση της θερμοκρασίας φαίνεται πιθανός. Στην ανασκόπησή τους, ο Forrester και οι συνεργάτες του (2022) αναφέρουν ότι οι υψηλότερες θερμοκρασίες και η υγρασία αυξάνουν τον κίνδυνο αποικισμού και μόλυνσης του MRSA. Η εποχικότητα αναφέρθηκε επίσης ότι επηρεάζει τον αποικισμό ή τη μόλυνση με *Clostridioides difficile*, που ποικίλλει ανάλογα με το ημισφαίριο. Παρόλο που δεν βρήκαν στοιχεία που να υποστηρίζουν συσχετίσεις θερμοκρασίας, υγρασίας ή εποχικότητας

με τα ανθεκτικά στην καρβαπενέμη *Enterobacteriaceae* (Carbapenem – Resistant *Enterobacteriaceae*, CRE), υπέθεσαν ότι τέτοιοι συσχετισμοί θα μπορούσαν να είναι εύλογοι (Forrester et al., 2022).

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, μελέτες παρατήρησης από τον Agdassi και τους συνεργάτες του (2019, 2021) και τον Schwab και τους συνεργάτες του (2020) πρότειναν ότι η αύξηση της θερμοκρασίας θα μπορούσε ενδεχομένως να τροποποιεί την σύνθεση του μικροβιώματος. Ειδικότερα, η ανάλυση του Agdassi και των συνεργατών του (2019) έδειξε ότι υπάρχει μία συσχέτιση μεταξύ της θερμοκρασίας και άλλων κλιματικών παραγόντων και της πιθανότητας εμφάνισης SSIs. Με πιο λεπτομερή εξέταση διαπιστώθηκε ότι θερμοκρασίες $\geq 20^{\circ}\text{C}$ συσχετίστηκαν με σημαντικά υψηλότερη εμφάνιση SSIs, και ιδιαίτερα επιφανειακών SSIs, σε σύγκριση με θερμοκρασίες $< 5^{\circ}\text{C}$, με την αύξηση να είναι πιο έντονη για Gram – αρνητικά βακτήρια σε σύγκριση με Gram – θετικά βακτήρια. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι οι διακυμάνσεις της εξωτερικής θερμοκρασίας έχουν ισχυρότερη επίδραση στα επιφανειακά στρώματα των ιστών. Οι περισσότερες SSIs προκαλούνται από παθογόνα, τα οποία ανήκουν στο μικροβίωμα του ασθενούς. Παράλληλα είναι γνωστό ότι το ανθρώπινο μικροβίωμα εμφανίζει εποχιακές διακυμάνσεις (Smits et al., 2017), με την εξάπλωση των Gram – αρνητικών παθογόνων να μπορεί να προάγεται περισσότερο τις θερμότερες θερμοκρασίες, από την εξάπλωση των Gram – θετικών παθογόνων. Είναι επίσης κατανοητό ότι το κυτταρικό τοίχωμα των Gram – αρνητικών οργανισμών είναι πιο ανθεκτικό στις μετατοπίσεις θερμοκρασίας, με αποτέλεσμα ένα πλεονέκτημα επιλογής για αυτά τα παθογόνα (Agdassi et al., 2019). Κατά συνέπεια, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει αυξήσεις των SSIs με Gram – θετικά παθογόνα (Leekha et al., 2012) και Gram – αρνητικά παθογόνα (Perencevich et al., 2008) κατά τους καλοκαιρινούς μήνες.

Επιπρόσθετα, μία μετά – ανάλυση των ίδιων συγγραφέων έδειξε ότι οι θερμότερες θερμοκρασίες συσχετίζονται με αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης SSIs και ότι αυτή η αύξηση είναι ιδιαίτερη έντονη για ορισμένα Gram – αρνητικά παθογόνα. Πιο συγκεκριμένα, παρατήρησαν σημαντική αύξηση του κινδύνου για SSIs που προκαλείται από διάφορα Gram – αρνητικά παθογόνα, και κυρίως από *Acinetobacter spp*, *Enterobacter spp*, *P. aeruginosa* και *Proteus spp*. Αν και δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητό, έχει προταθεί από διάφορες μελέτες μια ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ της σύνθεσης του ανθρώπινου μικροβιώματος και της εμφάνισης των SSIs. Φαίνεται πιθανό ότι οι διαφορές στα πρότυπα βακτηριακού αποικισμού επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης SSI. Διαισθητικά, τέτοιοι συσχετισμοί θα αναμένονταν να είναι ισχυρότεροι για τα βακτήρια που αποικίζουν το ανθρώπινο δέρμα (για παράδειγμα,

σταφυλόκοκκοι). Ωστόσο, ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ της θερμοκρασίας και των παθογόνων παρατηρήθηκε για τα *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa* και *Proteus spp.*, κανένα από τα οποία είναι άφθονα στη φυσιολογική χλωρίδα του ανθρώπινου δέρματος, αλλά μάλλον στο έντερο. Αυτό το εύρημα υπογραμμίζει τη σημασία του μικροβιώματος του ανθρώπινου εντέρου στην παθογένεση, όχι μόνο των γαστρεντερικών ασθενειών, αλλά και άλλων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των SSIs (Aghdassi et al., 2021).

Επομένως, η αύξηση, ανάπτυξη, εξάπλωση και αντοχή παθογόνων μικροοργανισμών θα μπορούσαν να διευκολυνθούν από τις αυξημένες θερμοκρασίες, παρόλο που οι μηχανισμοί που υπόκεινται σε αυτή την υπόθεση δεν είναι πλήρως κατανοητοί.

Αύξηση θερμοκρασίας και υγρασίας και λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη

Υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι ο αριθμός των λοιμώξεων που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη (Healthcare – Associated Infection, HAI) αυξάνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας. Αυτό είναι σημαντικό γιατί το 75% της επιβάρυνσης της μικροβιακής αντοχής προέρχεται από τις HAIs, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την υψηλότερη χρήση αντιβιοτικών. Οι SSIs ανήκουν στις πιο κοινές HAIs με εκτιμώμενη επίπτωση 800.000 περιπτώσεις ετησίως στην Ευρώπη. Τα πιο κοινά παθογόνα σε περιπτώσεις SSIs είναι ο *S. aureus*, ο *Enterococcus spp.* και η *E. coli* (Aghdassi et al., 2021).

Ειδικότερα, ο Aghdassi και οι συνεργάτες του (2021) έδειξαν ότι οι SSIs εμφανίζονται πιο συχνά μετά από χειρουργικές επεμβάσεις τους θερμότερους μήνες ($\geq 20^{\circ}\text{C}$) σε σύγκριση με μήνες με χαμηλότερες θερμοκρασίες ($< 5^{\circ}\text{C}$) (AOR 1,13, 95% CI 1,06 – 1,20). Οι SSIs αυξήθηκαν όταν οι θερμοκρασίες ανέβηκαν πάνω από 20°C κατά τον μήνα της επέμβασης, τόσο με Gram – αρνητικά όσο και Gram – θετικά παθογόνα. Θεωρώντας τη θερμοκρασία ως συνεχή μεταβλητή, τα δεδομένα έδειξαν ότι η πιθανότητα εμφάνισης SSI αυξάνεται κατά 1% ανά 1°C αύξηση της θερμοκρασίας. Ισχυρότερες συσχετίσεις μεταξύ υψηλότερων θερμοκρασιών και αύξησης των SSIs μπορεί να βρεθούν σε Gram – αρνητικά παθογόνα. Επιπλέον, οι επιφανειακές SSIs φάνηκε να σχετίζονταν περισσότερο με τη θερμοκρασία, σε σύγκριση με τις βαθύτερες SSIs. Πιο συγκεκριμένα, οι επιφανειακές SSIs με Gram – αρνητικά παθογόνα εμφανίστηκαν 38% συχνότερα σε θερμοκρασίες $\geq 20^{\circ}\text{C}$, σε σύγκριση με τους μήνες με θερμοκρασίες $< 5^{\circ}\text{C}$ (Aghdassi et al., 2019).

Σε μια δεύτερη μελέτη, ο Agdassi και οι συνεργάτες του (2021) εντόπισαν αυξημένο κίνδυνο (6%) για SSI με *Acinetobacter baumannii* ανά 1°C αύξηση και 4% κίνδυνο για SSI με *Enterobacter spp.* Εντούτοις, δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ κινδύνου SSI με *Streptococcus spp.* ή *Candida albicans* και αύξηση της θερμοκρασίας.

Μια άλλη μελέτη από τον Schwab και τους συνεργάτες του (2020) ανέφερε τις πρωτογενείς λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη (Healthcare – Associated primary Bloodstream Infections, ha – BSIs) σε μονάδες εντατικής θεραπείας (Intensive Care Units, ICU) και εντόπισε μία συσχέτιση μεταξύ της αύξησης της μέσης ημερήσιας θερμοκρασίας και των ha – BSIs. Σε μήνες με θερμοκρασίες $\geq 20^{\circ}\text{C}$, η συχνότητα εμφάνισης των ha – BSIs ήταν 17% υψηλότερη από ό,τι σε μήνες με θερμοκρασίες $< 5^{\circ}\text{C}$. Η επίδραση της θερμοκρασίας ήταν επίσης πιο σημαντική για ha – BSIs με Gram – αρνητικά παθογόνα (38% αύξηση του ποσοστού επίπτωσης), ακολουθούμενες από ha – BSIs με Gram – θετικά παθογόνα (13% αύξηση ποσοστού επίπτωσης). Η μόνη εξαίρεση βρέθηκε για τον *Streptococcus pneumoniae* με μειωμένο ποσοστό επίπτωσης (Incidence Rate Ratio, IRR) 0,498 (95% CI 0,174 – 1,429) για θερμοκρασίες $\geq 20^{\circ}\text{C}$ σε σύγκριση με θερμοκρασίες $< 5^{\circ}\text{C}$. Αυτό μπορεί κάλλιστα να εξηγηθεί από την οδό μετάδοσής – μέσω σταγονιδίων – η οποία είναι πιο σχετική όταν ο πληθυσμός μένει κυρίως σε εσωτερικούς χώρους κατά τις ψυχρότερες εποχές. Εκτός από τη θερμοκρασία, η σχετική υγρασία σχετίστηκε αντιστρόφως με την αύξηση των ha – BSIs (Schwab et al., 2020).

Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, μία μελέτη από την Ιαπωνία, η οποία πραγματοποιήθηκε από τον Kobayashi και τους συνεργάτες του (2021) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι SSIs σχετίζονται με τους καλοκαιρινούς μήνες (Ιούλιος – Σεπτέμβριος, αναλογία κινδύνου [Hazard Ratio, HR] 1,53, 95% CI 1,06 – 3,83). Επιπλέον, τα ποσοστά SSIs ήταν υψηλότερα τους καλοκαιρινούς μήνες σε σύγκριση με τους μη – θερινούς μήνες (3,9% έναντι 1,9%, $p < 0,05$). Ωστόσο, μία άλλη μελέτη από την Ιαπωνία βρήκε αντιφατικά αποτελέσματα, όπου διαπίστωσε ότι οι οφθαλμικές λοιμώξεις ήταν πιο συχνές τους χειμερινούς μήνες και λιγότερο συχνές τους καλοκαιρινούς και τους φθινοπωρινούς μήνες. Ωστόσο, όταν στρωματοποιήθηκαν τα αποτελέσματα κατά παθογόνα, διαπίστωσαν ότι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από *S. aureus* ήταν πιο συχνές το καλοκαίρι και το φθινόπωρο σε σύγκριση με τις ψυχρότερες εποχές και οι λοιμώξεις που προκαλούνται από *Streptococcus spp.* ήταν συχνότερες τους μήνες της άνοιξης και του καλοκαιριού (Sagara et al., 2016).

Αύξηση θερμοκρασίας και υγρασίας και κατανάλωση αντιβιοτικών

Στην Ευρωπαϊκή μελέτη επιτήρησης, ο McGough και οι συνεργάτες του (2020) παρουσίασαν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι υπάρχει υψηλότερη χρήση αντιβιοτικών σε χώρες με υψηλότερες μέσες θερμοκρασίες. Επίσης στη Γερμανία, ο Agdassi και οι συνεργάτες του (2021) πρότειναν ότι μια αύξηση των HAIs μπορεί να αναμένεται όταν οι θερμοκρασίες αυξηθούν και αυτά τα αυξανόμενα ποσοστά μόλυνσης θα οδηγούσαν δυνητικά σε αυξημένη χρήση αντιβιοτικών.

Ένας περιορισμός της παρούσας ανασκόπησης είναι ότι περιλαμβάνει κυρίως παρατηρητικές αναδρομικές μελέτες που εξετάζουν την συσχέτιση μεταξύ περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η αύξηση της θερμοκρασίας και της μικροβιακής αντοχής ή της συχνότητας λοιμώξεων. Δεν περιλαμβάνονται προοπτικές μελέτες, οι οποίες θα μπορούσαν να παρέχουν πιο ισχυρές ενδείξεις για την αιτιολογική σχέση μεταξύ των θερμοκρασιακών αλλαγών και της μικροβιακής αντοχής. Η απουσία προοπτικών δεδομένων αποτελεί περιορισμό, καθώς περιορίζει την ικανότητα γενίκευσης των ευρημάτων και τη δυνατότητα εκτίμησης του αιτιακού μηχανισμού των φαινομένων.

Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη μας προσφέρει στοιχεία για τη θετική σχέση μεταξύ της αύξησης της θερμοκρασίας και της αντοχής στα αντιβιοτικά σε μια μεγάλη γεωγραφική περιοχή και χρονική κλίμακα, κυρίως σε πέντε βακτηριακά παθογόνα (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.*) και έξι κατηγορίες φαρμάκων (αμινογλυκοσίνες, κεφαλοσπορίνες, φθοροκινολόνες, φθοριοκινόνες, καρβαπενέμες, πενικιλλίνες). Τα δεδομένα υπογραμμίζουν μελλοντικές αυξήσεις στην μικροβιακή αντοχή υπό έκθεση σε θερμαινόμενο κλίμα, συνιστώντας περαιτέρω τη χρήση κοινωνικοοικονομικών μεταβλητών στην μοντελοποίηση της μικροβιακής αντοχής. Ενώ αυτά τα αποτελέσματα παραμένουν υποθετικά, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την καλύτερη κατανόηση της φύσης της συσχέτισης μεταξύ της μικροβιακής αντοχής και της κλιματικής αλλαγής. Τα ευρήματα προτείνουν επίσης να ληφθούν υπόψη οι επιδράσεις πολλαπλών παραγόντων για την οικοδόμηση νέων γνώσεων σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις της κλιματικής αλλαγής στους μηχανισμούς βακτηριακής αντίστασης, οι οποίες ενδέχεται να αποτελέσουν αντικείμενο μελλοντικών πολιτικών στρατηγικών.

Επιπλέον, τα ευρήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης έδειξαν ως επί το πλείστο μια συσχέτιση μεταξύ της θερμοκρασίας και των επιφανειακών SSIs που προκαλείται από Gram – αρνητικά παθογόνα. Μελλοντικές αναλύσεις θα πρέπει επίσης να καθορίσουν για ποιο παθογόνο είδος και ποιο είδος χειρουργικής επέμβασης είναι αυτή η συσχέτιση ιδιαίτερα ισχυρή. Προληπτικές στρατηγικές, που δύναται να αναπτυχθούν με βάση αυτά τα δεδομένα, θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν, για παράδειγμα, για την εκτέλεση συγκεκριμένων εκλεκτικών χειρουργικών επεμβάσεων τους ψυχρότερους μήνες ή για προσαρμογή της αντιμικροβιακής προφύλαξης και τα προεγχειρητικά μέτρα αποαποικιοποίησης σε εποχικές διακυμάνσεις των παθογόνων. Εδώ, η προβλεπόμενη άνοδος της θερμοκρασίας που προκαλείται από την κλιματική αλλαγή θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Aghdassi SJS, Gastmeier P, Hoffmann P et al. Increase in surgical site infections caused by gram-negative bacteria in warmer temperatures: Results from a retrospective observational study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021, 42(4), 417–424
2. Aghdassi SJS, Schwab F, Hoffmann P et al. The association of climatic factors with rates of surgical site infections: 17 years' data from hospital infection surveillance. *Dtsch Arztebl Int* 2019, 116(31–32), 529– 536
3. Aik J, Heywood AE, Newall AT, et al. Climate variability and salmonellosis in Singapore—A time series analysis. *Sci. Total Environ.* 2018, 639, 1261–1267.
4. Alvarez-Uria G, Midde M. Trends and factors associated with antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. invasive isolates in Europe: A country-level analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018, 14, 29-32
5. Barchitta M, Sabbatucci M, Furiozzi F, et al. Knowledge, attitudes and behaviors on antibiotic use and resistance among healthcare workers in Italy, 2019: Investigation by a clustering method. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 2021, 10, 134
6. Brander RL, Walson JL, John-Stewart GC, et al. Correlates of multi-drug non-susceptibility in enteric bacteria isolated from Kenyan children with acute diarrhea. *PLoS Negl Trop Dis* 2017, 11, e0005974
7. Burnham JP. Climate change and antibiotic resistance: a deadly combination. *Ther Adv Infect Dis.* 2021, Feb 15, 8:2049936121991374
8. Carter RR, Sun J, Jump RL. A Survey and Analysis of the American Public's Perceptions and Knowledge About Antibiotic Resistance. *Open Forum Infect. Dis.* 2016, 3, ofw112.
9. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019, 19(1), 56–66
10. Chaw PS, Höpner J, Mikolajczyk R. The knowledge, attitude and practice of health practitioners towards antibiotic prescribing and resistance in developing countries-A systematic review. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2018, 43, 606–613.
11. Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D, Horng H. Global Contributors to Antibiotic Resistance. *J. Glob. Infect. Dis.* 2019, 11, 36–42.
12. Collignon P, Beggs JJ, Walsh TR, et al. Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. *Lancet Planet Health.* 2018, 2(9), e398-405

13. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* MMBR 2010, 74, 417–433.
14. Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, et al. Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients. *PLoS One* 2011, 6, e25298
15. European Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: A cross-country systematic analysis. *Lancet Public Health* 2022, 7(11), e897–e913
16. Fisman D, Patrozou E, Carmeli Y, et al. Geographical variability in the likelihood of bloodstream infections due to gram-negative bacteria: correlation with proximity to the equator and health care expenditure. *PLoS One* 2014, 9, e114548
17. Forrester JD, Cao S, Schaps D et al. Influence of socio-economic and environmental determinants of health on human infection and colonization with antibiotic-resistant and antibiotic-associated pathogens: A scoping review. *Surg Infect (Larchmt)* 2022, 23(3):209–225
18. Foster CB, Martinez KA, Sabella C, et al. Patient satisfaction and antibiotic prescribing for respiratory infections by telemedicine. *Pediatrics* 2019, 144, e20190844
19. Gandra S, Alvarez-Uria G, Turner P, et al. Antimicrobial Resistance Surveillance in Low- and Middle-Income Countries: Progress and Challenges in Eight South Asian and Southeast Asian Countries. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020, 33, e00048-19
20. Godijk NG, Bootsma MCJ, Bonten MJM. Transmission routes of antibiotic resistant bacteria: A systematic review. *BMC Infect. Dis.* 2022, 22, 482
21. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet.* 2016, 387(10014), 176- 87
22. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: Past, present and future. *Curr. Opin. Microbiol.* 2019, 51, 72–80
23. Iskandar K, Murugaiyan J, Hammoudi Halat D, et al. Antibiotic Discovery and Resistance: The Chase and the Race. *Antibiotics* 2022, 11, 182
24. Kaba HEJ, Kuhlmann E, Scheithauer. Thinking outside the box: Association of antimicrobial resistance with climate warming in Europe – A 30 country observational study. *Int J Hyg Environ Health* 2020 Jan, 223(1), 151-158.
25. Kaur N, Prasad R, Varma A. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of methicillin resistant staphylococcus aureus in tertiary care hospitals. *Biotechnol. J. Int.* 2014, 4, 228–235
26. Kobayashi K, Ando K, Kato F et al. Seasonal variation in incidence and causal organism of surgical site infection after PLIF/ TLIF surgery: A multicenter study. *J Orthop Sci* 2021, 26(4), 555–559

27. Lee JH. Perspectives towards antibiotic resistance: From molecules to population. *J. Microbiol.* 2019, 57, 181–184
28. Leekha S, Diekema DJ, Perencevich EN. Seasonality of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2012, 18, 927–33
29. Li W, Liu C, Ho HC, et al. Association between antibiotic resistance and increasing ambient temperature in China: An ecological study with nationwide panel data. *Lancet Reg Health West Pac.* 2022 Nov 14, 30, 100628.
30. Li XD, Chen YH, Liu C, et al. Eutrophication and related antibiotic resistance of enterococci in the Minjiang river, China. *Microb Ecol* 2020, 80, 1–13
31. Lin TZ, Jayasvasti I, Tiraphat S, Pengpid S, Jayasvasti M, Borriharn P. The Predictors Influencing the Rational Use of Antibiotics Among Public Sector: A Community-Based Survey in Thailand. *Drug Healthc. Patient Saf.* 2022, 14, 27–36
32. Lorenz MG, Wackernagel W. Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment. *Microbiol. Rev.* 1994, 58, 563–6
33. Mac Aogáin M, Lau KJX, Cai Z, et al. Metagenomics reveals a core macrolide resistome related to microbiota in chronic respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020, 202, 433–447
34. MacFadden DR, McGough SF, Fisman D, et al. Antibiotic resistance increases with local temperature. *Nat. Clim. Chang.* 2018, 8, 510–514
35. Magnano San Lio R, Favara G, Maugeri A, et al. How Antimicrobial Resistance Is Linked to Climate Change: An Overview of Two Intertwined Global Challenges. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 1681.
36. McCubbin KD, Anholt RM, de Jong E, et al. Knowledge Gaps in the Understanding of Antimicrobial Resistance in Canada. *Front. Public Health* 2021, 9, 726484
37. McGough SF, MacFadden DR, Hattab MW et al. Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: A cross-national analysis of 28 countries between 2000 and 2016. *Euro Surveill* 2020, 25(45), 1900414
38. Mora C, McKenzie T, Gaw IM et al. Over half of known human pathogenic diseases can be aggravated by climate change. *Nat Clim Chang* 2022, 12(9), 869–875
39. Nyoni NMB, Grab S, Archer ERM. Heat stress and chickens: Climate risk effects on rural poultry farming in low-income countries. *Clim. Dev.* 2019, 11, 83–90
40. Omazic A, Bylund H, Boqvist S, et al. Identifying climate-sensitive infectious diseases in animals and humans in Northern regions. *Acta Vet. Scand.* 2019, 61, 53
41. Parmanik A, Das S, Kar B, et al. Current Treatment Strategies Against Multidrug-Resistant Bacteria: A Review. *Curr. Microbiol.* 2022, 79, 388

42. Perencevich EN, McGregor JC, Shardell M, et al. Summer peaks in the incidences of gram-negative bacterial infection among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008, 29, 1124–31
43. Pulia M, Kern M, Schwei RJ, et al. Comparing appropriateness of antibiotics for nursing home residents by setting of prescription initiation: A cross-sectional analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 2018, 7, 74
44. Reygaert, W.C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018, 4, 482–501.
45. Robinson TP, Bu DP, Carrique-Mas J, et al. Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016, 110(7), 377-80.
46. Romanello M, Di Napoli C, Drummond P, et al. The 2022 report of the Lancet Countdown on health and climate change: Health at the mercy of fossil fuels. *Lancet* 2022, 400, 1619–1654
47. Ryan SJ, Carlson CJ, Mordecai EA, et al. Global expansion and redistribution of Aedes-borne virus transmission risk with climate change. *PLoS Negl Trop Dis* 2019, 13, e0007213
48. Sagara H, Yamamoto T, Sekiryu T et al. Seasonal variation in the incidence of late-onset bleb-related infection after filtering surgery in Japan: The Japan Glaucoma Society survey of bleb-related infection report 3. *J Glaucoma* 2016, 25(1), 8–13
49. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, et al. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare* 2023, 11, 1946
50. Schwab F, Gastmeier P, Hoffmann P et al. Summer, sun and sepsis – The influence of outside temperature on nosocomial bloodstream infections: A cohort study and review of the literature. *PloS One* 2020, 15(6), e0234656
51. Seiler C, Berendonk TU. Heavy metal driven co-selection of antibiotic resistance in soil and water bodies impacted by agriculture and aquaculture. *Front Microbiol* 2012, 3, 399
52. Shuman EK. Global climate change and infectious diseases. *N. Engl. J. Med.* 2010, 362, 1061–1063
53. Singer AC, Shaw H, Rhodes V, Hart A. Review of antimicrobial resistance in the environment and its relevance to environmental regulators. *Front. Microbiol.* 2016, 1, 7
54. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ* 2013, 346, f1493
55. Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED, et al. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science* 2017, 357, 802–6
56. Tapia V, Steenland K, Vu B, et al. PM_{2.5} exposure on daily cardio-respiratory mortality in Lima, Peru, from 2010 to 2016. *Environ Health* 2020, 19, 63

57. Van Huynh C, van Scheltinga CT, Pham TH, et al. Drought and conflicts at the local level: establishing a water sharing mechanism for the summer-autumn rice production in Central Vietnam. *Int Soil Water Conserv Res* 2019, 7, 362–375
58. Veilleux JC, Zielinski MJ, Moyon NE, et al. The effect of passive heat stress on distress and self-control in male smokers and non-smokers. *J Gen Psychol* 2018, 145, 342–361
59. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis.* 2011, 11(5), 355-62
60. Watts N, Amann M, Arnell N, et al. The 2020 report of the lancet countdown on health and climate change: responding to converging crises. *Lancet* 2020, 397, 129–170.
61. Woolhouse M, Waugh C, Perry MR, Nair H. Global disease burden due to antibiotic resistance-state of the evidence. *J. Glob. Health* 2016, 6, 010306
62. Zinsstag J, Crump L, Schelling E, et al. Climate change and One Health. *FEMS Microbiol. Lett.* 2018, 365, fny085