*Ekaia, 2023, 43, 117-138*
*https://doi.org/10.1387/ekaia.23461*

ekaia
ZIENTZIA eta TEKNOLOGIA ALDIZKARIA

*ISSN 0214-9001 – eISSN 2444-3255*

# Antibiotikoen erresistentziak agroekosistemetan

(Antibiotic resistance in agroecosystems)

*Leire Jauregi*, Carlos Garbisu, Lur Epelde*

NEIKER-Nekazaritza Ikerketa eta Garapenerako Euskal Erakundea, Basque Research & Technology Alliance (BRTA) elkarteko kidea (48160 Derio, Espainia)

**LABURPENA:** Antibiotikoak ezinbesteko tresna bilakatu dira medikuntza eta albaitaritzan bakterio-infekzioei aurre egiteko. Antibiotikoen gehiegizko erabilerak eta erabilera okerrak osasun-erronka garrantzitsuenetako bat bizkortu dute, bakterioek antibiotikoekiko erresistentzia zabala garatu baitute. Mundu mailako arazo hau Osasun Bakarraren ikuspegitik aztertu behar da, antibiotikoekiko erresistentziak gizakien, animalien eta ingurumenaren artean partekatu, barreiatu eta ugaritzen baitira. Adibidez, lurzoruetan ongarri organikoak aplikatzeak lurren osasuna eta uzten etekina hobetu ditzake. Hala ere, praktika honek arriskuak dakartza, lurzorura iritsi baitaitezke gizaki nahiz abereek guztiz metabolizatu ez dituzten antibiotikoak. Antibiotikoa hedatzeaz gain, antibiotikoekiko erresistenteak diren geneak, bakterioak eta elementu genetiko mugikorrak barreiatzea dakar mota honetako ongarri organikoen erabilerak. Izan ere, lurzoruetan etengabe antibiotikoak sartzeak mehatxu potentziala sortzen du bertako bakterioentzat; bakterio antibiotikoekiko erresistenteak ugaritu egiten dira eta bertako bakterio-komunitateen bioaniztasuna aldatzen dute. Barreiadura zabal honen ondorioz, gero eta gehiago, antibiotikoen erabilera ez da eraginkorra izaten ari erresistente diren patogenoen infekzioen tratamenduetan. Berrikuspen honetan, lehenik, antibiotikoen nahiz antibiotikoekiko erresistente diren geneen jatorria eta mekanismoak azaltzen dira. Jarraian, lurzoruetan egiten den giza edo animalia-jatorriko ongarri organikoen erabilera aipatzen da, antibiotikoak eta erresistentziak ingurumenean barreiatzeko sarbide garrantzitsuak direlako. Ondoren, antibiotikoekiko erresistentziek ingurumenean duten eragina azaltzen da, esposizio-bidea jarraituz kultiboetatik gizakietara iritsi arte. Azkenik, abereetatik eratorritako ongarri organikoetan antibiotikoekiko erresistentzien arriskua gutxitzeko erabilgarriak izan litezkeen kudeaketa-prozesuak proposatzen ditugu.

HITZ GAKOAK: antibiotikoak; antibiotikoekiko erresistentzia-geneak; lurzoruak; ongarri organikoak; Osasun Bakarra.

***ABSTRACT:*** *Antibiotics have become an indispensable tool to combat bacterial infections in medicine and veterinary medicine. The abuse and misuse of antibiotics has led to the emergence of one of the most important health challenges, as bacteria have developed widespread resistance to antibiotics. This global problem must be analysed from a One Health perspective, as antibiotic resistance is shared, spread and multiplied between humans, animals and the environment. For example, the application of organic fertilizers to soil can improve soil health and crop yields. However, this practice carries risks, as antibiotics not fully metabolised by humans or animals can find their way to soil. In addition to the antibiotics, the use of such organic fertilisers involves the spread of antibiotic-resistant genes, antibiotic-resistant bacteria and mobile genetic elements. Indeed, the continuous introduction of antibiotics into soils creates a potential threat to indigenous bacteria; antibiotic-resistant bacteria multiply and alter the biodiversity of indigenous bacterial communities. This wide dispersal makes the use of antibiotics increasingly ineffective in the treatment of pathogenic resistant bacterial infections. This review first tries to explain the origin and mechanisms of antibiotic-resistant genes and antibiotics. Next, the use of organic fertilisers of human or animal origin in soils is mentioned, as they are a major source for the spread of antibiotics and antibiotic resistance in the environment. The environmental impact of antibiotic resistance is then explained, following the exposure pathway from crops to humans. Finally, we suggest using some management processes that could be useful to reduce the risk of antibiotic resistance in livestock-derived organic fertilisers.*

*KEYWORDS: antibiotics, antibiotic resistance genes, soil, organic amendments, One Health.*

**** Harremanetan jartzeko / Corresponding author:*** Leire Jauregi. Neiker, Bizkaiko Parke Zientifiko eta Teknologikoa, P812 (48160 Derio). – ljauregi@neiker.eus – https://orcid.org/0000-0001-5388-2375

***Nola aipatu / How to cite:*** Jauregi, Leire; Garbisu, Carlos; Epelde, Lur (2023). «Antibiotikoen erresistentziak agroekosistemetan». *Ekaia*, 43, 2023, 117-138. (https://doi.org/10.1387/ekaia.23461).

Jasotze-data: 2022, otsailak 24; Onartze-data: 2022, apirilak 12.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2023 UPV/EHU

Lan hau *Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioartekoa* lizentzia baten mende dago

## 1. ANTIBIOTIKOAK ETA ANTIBIOTIKOEKIKO ERRESISTENTZIAK

### 1.1. Antibiotikoen eta antibiotikoekiko gene-erresistenteen jatorria

Antibiotikoak ingurumeneko bakterio eta onddoek jariatutako edo sintetikoki ekoitzitako substantzia kimikoak dira. Antibiotikoek bakterioak hil (bakterizidak) edo haien hazkundea eragozten dute (bakteriostatikoak). Erabilera klinikoko antibiotiko gehienak lurzoruko bakterioetatik eratorriak dira, zuzenean produktu natural gisa edo haien deribatu erdisintetiko moduan. Bereziki, aktinobakteria filumekoak dira garrantzi klinikoa duten antibiotiko gehienen sintesiaren eragileak [1]. Antibiotikoekiko erresistentzia oso hedatuta dago naturan, antibiotikoak sortzen dituzten bakterioek auto -erresistentzia mekanismoak baitituzte [2]. Antibiotikoekiko erresistentzia -geneak, glaziarretan, permafrostean eta baita gizakiak ia inoiz bisitatu ez dituen kobazulo isolatuetan ere aurkitu izan dira [3, 4, 5].

Mikrobiologian, mikroorganismoen hazkuntza inhibitzen duen gutxieneko antibiotiko kontzentrazioari gutxieneko kontzentrazio inhibitzailea deritzo. Normalki, ingurumenean aurkitzen diren antibiotikoen kontzentrazioak askoz baxuagoak dira erabilera klinikoan (dosi terapeutikoak) erabiltzen direnak baino [6, 7]. Antibiotikoek ingurumenean, halako kontzentrazio baxuetan, hainbat funtzio betetzen dituzte: bakterioen arteko komunikazioa, espezieen arteko lehia, ostalari-parasito elkarrekintza, birulentziaren modulazioa, SOS erantzuna, mutagenesia eta biofilmen eraketa [6, 8]. Beraz, lurzoruko organismoek sortutako antibiotikoek komunitate bakterianoen populazioa eta bizimodua erregulatzen dute [9]. Hala ere, ingurumenean antibiotikoen kontzentrazioa gutxieneko kontzentrazio inhibitzailearen azpitik aurkitzen denean ere, fenotipo erresistenteak hauta ditzakete [10]. Horrez gain, antibiotikoek hormesia eragin dezakete; dosi baxuetan bakterioak estimulatu eta dosi altuetan inhibitu ditzaketelako [11]. Inhibizioaren ondorioa ez da nahitaez bakterio lehiakorrak desagerraraztea, ekosistema partekatuetan bakterio batzuen gain-hazkuntza galaraztea baizik, eta horrela, askotariko populazioa bermatzea [9].

Bestalde, metalek antibiotikoekiko erresistentzien agerpena, mantentzea eta hedapena ekar dezakete koselekzioa mekanismoen bidez [12]. Metalekiko eta antibiotikoekiko erresistentzia- hautaketa bi mekanismo nagusitan bereizten da: (i) ko-erresistentzia, erresistentzia-determinatzaile desberdinak elementu genetiko berean aurkitzen direnean; eta (ii) erresistentzia gurutzatua, metalekiko zein antibiotikoekiko erresistentziaren eragilea determinatzaile genetiko bera denean [12]. Metalek agente selektibo gisa joka dezakete antibiotikoekiko erresistentziak sustatzeko orduan; besteak beste, kutsatzaile metalikoen izaera eta kontzentrazioaren, antibiotiko motaren eta haren ekintza-mekanismoaren arabera. Metalek hautespen-presio handia eragiten dute lurzoruan, bai denbora-epe luzeetan kutsadura kro-

nikoak eragiten dituztenean bai denbora-epe laburretan akutuak direnean ere [13, 14].

### 1.2. **Antibiotikoen ekintza-mekanismoak eta erresistentzia-mekanismoak**

Antibiotiko batek bere ekintza-itua lortu behar du, behar besteko kontzentrazio eta denboran, hazkuntza galarazi edo bakterioen heriotza eragin ahal izateko. Antibiotikoen ekintza-mekanismoak bost itutan sailkatzen dira: bakterioen (i) pareta zelularra, (ii) zelula-mintza, (iii) proteinen sintesia, (iv) ADN eta ARNaren erreplikazioa eta, (v) aziko folikoaren metabolismoa [14]. Honez gain, bakterioek hainbat erresistentzia-mekanismo erabil ditzakete antibiotikoen eraginari aurre egiteko: (i) antibiotikoa bakterioan sar dadin saihestu (zelula-pareta edo mintza iragazgaitz bihurtuz), (ii) antibiotikoa aldatzen edo inaktibatzen duten entzimak sortu, (iii) antibiotikoen itua aldatu edo babestu, bien arteko elkarrekintza saihesteko eta, (iv) antibiotikoa bakterioaren kanpoaldera bota efluxu-ponpen bidez [15]. Gainera, bakterioek dituzten erresistentzia-mekanismoak berezkoak edo eskuratutakoak izan daitezke [16]. Berezko erresistentziak, sortzez komunitate edo espezie bereko bakterio guztiek dituzte. Bestetik, eskuratutako erresistentziak bakterio batzuetan daude bakarrik. Bakterio gram-negatiboak berez gram-positiboak baino erresistenteagoak dira zelula-mintzen ezaugarriei eta droga anitzeko fluxu-ponpa askoren adierazpenari esker [17]. Zelula-mintzak iragazkortasun-hesi gisa jarduten du eta, horrela, antibiotikoak bere ituetara iristea eragozten. Droga anitzeko fluxu-ponpek eraginkortasunez murrizten dute antibiotikoen zelula barneko kontzentrazioa.

Antibiotikoekiko erresistentzia-geneek (AEG) bakterioek antibiotikoen presentzian biziraun eta hazteko duten ahalmena bideratzen dute. Geneen transferentzia guraso bakterioetatik bakterio alabetara gertatzen denean, prozesuari transferentzia bertikala deritzo. Bakterioek mutazio-tasa handia dute banantze-prozesuan eta ausazko mutazio batek bakterioari antibiotikoaren presentzian bizirauteko ahalmena ematen badio, populazio bakteriano tolerante bat agertzea ahalbidetuko du eta populazio sentikorra desplazatu [18]. Mutazioek, beraz, egokitzeko estrategia ebolutiboa erakusten dute. Bestalde, geneen transferentzia horizontal (GTH) izeneko harremanaren bitartez, material genetikoaren transferentzia egiten dute ahaide ez diren bi bakteriok. Bakterio-hartzaileek azkar eta eraginkortasunez eskura ditzakete aurkako ingurumenetan biziraupena ahalbidetu ditzaketen geneak, betiere ingurumen berean bizi badira. Hiru transferentzia-mekanismo mota daude bakterioen artean material genetikoa partekatzea ahalbidetzen dutenak: transformazioa, transdukzioa eta konjugazioa. Transformazioan, bakterioek zuzenean hartzen dute ingurumenean aske dagoen ADN. Transdukzioa bakterioen arteko birusen bitarteko trukaketa genetikoa da. Azkenik, bakterioen arteko kontaktu zuzenaren bidez gauzatzen da konjugazioa.

Plasmido eta transposoi konjugatiboak dira transferentzia honen erantzule. Konjugazioan, bakterio hartzaileak, AEGak barneratzeaz gain, jasotako AGEak transferitzeko gaitasuna hartzen du.

Ingurumen-, animalia- eta giza osasunean izan ditzaketen eraginak aztertzeko, bereziki garrantzitsua da arreta jartzea AEGak eskuratzeko, mobilizatzeko eta barreiatzeko plataforma genetikoetan. Horien artean, aipatzekoak dira hurrengo elementu genetiko mugikorrak (EGMak): integroiak (AEGak atzeman eta metatu ditzakete) eta plasmido eta transposoiak (lekualdatzen dira eta AEGak beste bakterio batzuetara sakabanatu ditzakete).

## 2. **ONGARRI ORGANIKOEN ERABILERA NEKAZARITZAN**

Lurzorua funtsezko baliabide natural mugatua da eta ezinbesteko zerbitzu ekologikoz hornitzen gaitu; elikagaiak birziklatu, ura eta airea araztu eta karbonoa biltegiratzen du, besteak beste. Gure elikagaien % 99 lurzoruetatik dator eta munduko biodibertsitatearen laurdena baino gehiago lurzoruetan dagoela estimatzen da [19]. Hortaz, lurzorua medio oso aberatsa da organismoen ugaritasun eta aniztasunari dagokionez. Gainera, lurzoruak etengabeko elkarrekintza du biosferako gainerako konpartimentuekin, hainbat nitxo ekologikoren arteko material genetikoaren trukea gertatzen baita bertan [20]. Ongarri organikoak nekazaritza-lurzoruetan aplikatzea ohiko praktika jasangarria da. Gainera, ongarri organikoak aplikatzeak lurzoruetan (i) egitura eta agregatuak hobetu, (ii) ura atxikitzeko gaitasuna areagotu, (iii) materia organikoa eta elikagaien edukia handitu, (iv) higadura eta degradazioa kontrolatu, (v) mikroorganismoen aktibitatea eta landareen hazkundea sustatu eta, (vi) klima aldaketaren aurrean, karbonoa biltegiratzeko gaitasuna areagotu dezakete [21, 22, 23, 24]. Ondorioz, ongarri organikoek lurzoruen osasuna eta uzten etekina hobetzeko ahalmena dute [25, 26].

Munduko egungo giza populazioa 7,7 bilioikoa dela estimatu ohi da eta 2050 urterako 9,6 bilioira iritsiko dela estimatzen da [27]. Giza populazioaren gorakada elikagaien ekoizpenaren igoerarekin lotuta dago. Geroz eta handiagoa den elikagaien eskaria asetzeko, abeltzaintza eta nekazaritza intentsiboez baliatzeko joera dago. Zoritxarrez, kudeaketa intentsibo hauek eragin larria dute dagoeneko hainbat zerbitzu eskaintzen dizkiguten ekosistemetan. Egoera honek ekoizpen-sistema jasangarriagoen aldeko trantsizioa eskatzen du, ziklo ekologikoen funtzionamendu eta printzipioetara gerturatu ahal izateko. Horren adibide dira bioekonomia eta ekonomia zirkularraren paradigmak, non bio-produktu eta hondakinak modu eraginkorrean integratzen diren sistema aktibo baliotsu gisa, oinarri dituztela berrerabilpena eta kudeaketa jasangarria [28]. Bestalde, nekazaritza birsortzailea prozesu ekologiko naturaletan oinarritzen da, praktika iraunkorrak susta-

tuz, lurraren emankortasuna zainduz, bioaniztasuna bultzatuz, ingurumena babestuz eta animalien ongizatea bermatuz. Gainera, nekazaritza- eta abeltzaintza-ekoizpen ekologikoa Europako araudi batek erregulatzen du [29], helburu duena sintesiko produktu kimikoen erabilera baztertu eta ongarri organikoen balorizazioa bultzatzea [30]. Oro har, lurzoruetan aplikatzen diren ongarri organikoen kopurua gero eta handiagoa da nekazaritza birsortzaile edo ekologikoaren hedapenaren ondorioz. Europar Batasuneko nekazaritza ekologikoaren azalera % 70 handitu da azken hamarkadan [31]. Euskal Autonomia Erkidegoan ere goranzko joera du nekazaritza ekologikoak eta ekoizpen ekologikoa nekazaritza-azalera osoaren % 4,3 da gaur egun [32].

### 2.1. **Ongarri organiko motak**

Ongarri organikoen eragin agronomikoa era batekoa izan daiteke jatorriaren (abereak, hiria, nekazaritza, industria), materiaren egoeraren (likidoa, solidoa), kudeatzeko moduaren (heltzea, konpostajea, digestio anaerobikoa, etab.) eta aplikazio dosiaren arabera. Ongarri organikoen artean gaur egun gehien erabiltzen direnak animalia nahiz gizakien gorozki- eta gernujatorrikoak dira.

Mundu mailan, abereetatik eratorritako eta lurzoruetan aplikaturiko nitrogeno organiko kantitatea 116 milioi tona ingurukoa izan zen 2018. urtean [33]. Kopuru hau laborantza-lurretan erabiltzen diren ongarri sintetikoen kopuruaren antzekoa da [33]. Aipatzekoa da lurzoruetan aplikatutako abere-ongarri kantitatea handiagoa dela bazkatzearen ondorioz larreetan geratzen den kantitatea baino (8,4 vs. 4,8 milioi tona nitrogeno). Datu horrek agerian uzten du ganadu-ekoizpen intentsiboaren nagusitasuna, eta bazka-lurren eskuragarritasun mugatua [33].

Araztegiko lohiak ere baditugu: hondakin-uren araztegietako tratamendutik sortutako produktu erdi-solido birziklagarriak dira, eta nekazaritza-lurzoruetan lohien erabilera araututa dago EBn [34], helburu delarik gizakien, animalien eta landareen metal astunen toxikotasuna murriztea. Euskal Autonomi Erkidegoan oso mugatuta dago araztegiko lohiak nekazaritza-lurzoruetan aplikatzea [35]. Beste lurralde batzuetan, lohiak nekazaritzako lurzoruetan erabili aurretik, metodo egokiekin (biologikoa, kimikoa, termikoa eta biltegiratzea, besteak beste) tratatu behar dira, ondoriozko osasun arriskuak murrizteko. Lohi hauen konposizioa aldatu egiten da, hondakinuren araztegietan aplikatzen diren prozesuen, lohi gordinaren kantitatearen eta jatorriaren arabera. Dena dela, lohien aplikazioak lurzoruen emankortasuna eta landare nahiz lurzoruko mikrobiota osasuntsuak areagotu ditzake [36, 37], oinarrizko elikagaiak (nitrogenoa, fosforoa, potasioa) eta materia organikoa emendatzen baititu.

## 3. GIZAKIEN, ANIMALIEN ETA INGURUMENAREN OSASUNA: OSASUN BAKARRA

Gaur egun aurre egin beharreko gaixotasun infekziosoen dimentsioak eta mundu mailako ondorioek ez dute aurrekari historikorik. Gaixotasun infekzioso hauek jatorri zoonosikoa dute nagusiki; alegia, era naturalean animalietatik gizakietara transmititzen diren gaixotasunak dira. Ildo honetatik, Osasun Bakarra (*One Health* ingelesez) kontzeptuak ideia hau laburbiltzen du: berez lotuta eta elkarren menpe daudela giza osasuna, animalien osasuna eta ingurumenaren osasuna. Norberaren osasunak guztion osasunari eragiten dio, eta alderantziz. Mundu mailako estrategia honek ekosistema iraunkor orekatuago baten alde egiten du, eta nahitaezkoa da mehatxu hauen konplexutasuna diziplina anitzeko taldeek jorratzea, betiere Osasun Bakarraren ikuspuntutik lan eginez.

### 3.1. Antibiotikoen erabilera eta erresistentziak

Medikuntzan nahiz albaitaritzan antibiotikoak ezinbesteko tresna dira bakterio-infekzioak tratatzeko. Gehienbat bakterio-infekzioak tratatzeko erabiltzen diren arren, infekzioak prebenitzeko eta abereen hazkuntza sustatzeko ere erabiltzen dira. Antibiotikoek abereen elikagaiak xurgatzeko gaitasuna handitzen laguntzen dute eta, horrela, azkartu egiten da gizenketa prozesua. Dena dela, Munduko Osasun Erakundeak ez du gomendatzen prebentziorako erabilera [38]. Gainera, 2006an Europar Batasunak debekatu egin zuen antibiotikoak erabiltzea abereen hazkuntza sustatzeko [39].

2018. urteko antibiotikoen salmenta, soilik ustiategietako abereak kontuan hartuta, honela multzokatu zen Europako 31 herrialdetan, antibiotiko-familiaren arabera: tetraziklina, penizilina eta sulfonamida salmenten % 31, % 29 eta % 8 izan ziren, hurrenez hurren [40]. Gainera, abere-ustiategietan estimatutako antibiotikoen kontsumo globala 131.109 tonakoa izan zen 2013an [41]. Abeltzaintza- eta nekazaritza-sektoreek duten antibiotiko-kontsumoa gizakiok dugun elikagai-eskariarekin loturik dagoenez, abere-ekoizleen antibiotikoen kontsumoa > 200.000 tonatan zenbatesten da 2030 urterako [41].

Azken hamarkadetan, antibiotikoen gehiegizko erabilerak eta erabilera desegokiak mundu mailako osasun-arriskua eragin dute giza eta animalia-osasunean eta nekazaritzan. Bakterioak antibiotikoen eraginpean bizirauteko eta hazteko gai direnean antibiotikoekiko erresistentzia sortzen da. Hori gertatzen denean, bakterio erresistenteek infekzioa eragiten jarraitzen dute antibiotikoen presentzian ere. Geroz eta antibiotiko gehiagorekiko erresistente edo multierresistente diren bakterio gehiago daude, eta haiek sortzen dituzten gaixotasunak tratatzeak zailtasun larriak dakartza giza eta animalia-osasunean. Osasunaren Mundu Erakundeak 2019an munduko

giza osasunerako 10 mehatxu nagusienen artean sartu zuen antibiotikoen aurkako erresistentzia [42]. Berriki argitaratutako kalkulu batzuen arabera, 2019an 4,95 milioi heriotza egon ziren bakterio erresistenteei lotuta [43]. Neurririk hartu ezean, 2050ean urteko 10 milioi heriotza inguru espero da, eta ekonomiaren aldetik, berriz, 100 bilioi dolarreko galera metatua [44].

### 3.2. **Antibiotiko eta erresistentziak gorotz, ongarri organiko eta lurzoruetan**

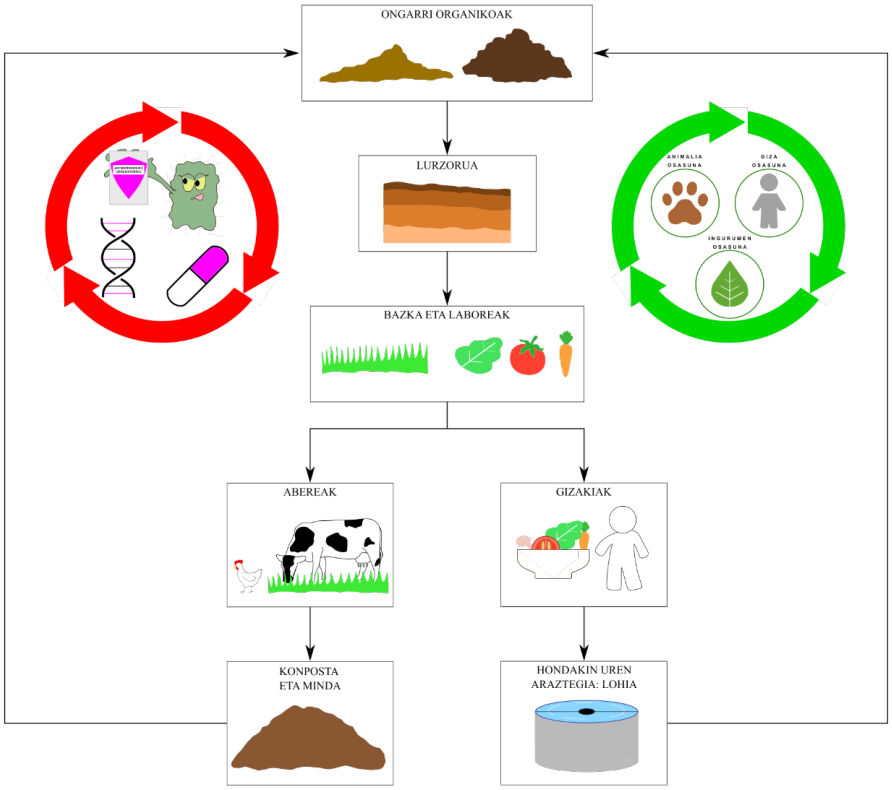
Abere-gorozkietan antibiotikoak 1-10 mg $kg^{-1}$-ko tartean aurkitu ohi dira [45], baina kasu batzuetan erraz gainditzen da aipatutako tarte hori. Adibidez, ondorengo antibiotiko kontzentrazioak detektatu dira ikerketa batzuetan: 1420, 764, 216 eta 91 mg $kg^{-1}$; fluorokinolona, tetraziklina, β-laktamiko eta sulfamida, hurrenez hurren [46, 47, 48, 49]. Hondakin-uren araztegietako lohietan aurkitu ohi den antibiotiko-kontzentrazioa abere-gorozkietan aurkitzen dena baino txikiagoa izan ohi da [50]. Halaber, lohietan honako antibiotiko kontzentrazioak ere detektatu dira: 21.335, 8.326, 158 eta 133 $\mu$g $kg^{-1}$; fluorokinolona, tetraziklina, makrolido eta trimetoprima, hurrenez hurren [51, 52, 53].

Abereei emandako antibiotikoak ez dira osoki metabolizatzen eta gorozki eta gernuetan iraizten dira, bai jatorrizko antibiotiko gisa bai metabolito aktibo gisa [54]. Batez beste, emandako antibiotiko kopuruaren % 30-90 iraizten da, antibiotiko-klase, antibiotiko-dosi, antibiotikoa emateko forma, abere-espezie eta aberearen adinaren arabera ehunekoa aldatzen bada ere [45, 54, 55]. Kopuru esanguratsu hauek gorozki eta gernuetatik ingurumenera iristen dira, batik bat lurzoruetan abereetatik eratorritako ongarriak aplikatzen direnean (1. irudia). Antibiotikoen erdi-bizitza antibiotikoaren kontzentrazioa hasierakoaren erdira gutxitzeko behar den denbora gisa definitzen da. Parametro farmakozinetiko honek antibiotikoek ingurumenean izan dezaketen iraunkortasuna eta hautespen-presioa azal dezake. Esaterako, aminoglukosido, β-laktamiko, makrolido eta sulfamidek < 30 eguneko erdi-bizitza dute; fluorokinolonak eta tetraziklinek, aldiz, 100 egunekoa izan dezakete [56].

Immobilizazio edo degradazio urriaren ondorioz, antibiotiko askok ingurumenean irauten dute [57]. Antibiotikoak lurzoruan hainbat prozesu biotiko nahiz abiotikoren menpe daude, hala nola eraldaketa, degradazioa, adsorzio-desortzioa, landareen xurgapena, lurgaineko jariatzea eta lurpeko uretara iristea [58, 59, 60]. Lurzoruetan neurtutako antibiotikoen kontzentrazioak ng-mg gutxi batzuen artekoak izan ohi dira lurzoru kg bakoitzeko. Hala ere, abereetatik eratorritako ongarri organikoekin ongarritutako eta abereen bazkarako erabilitako lursailetako lurzoruetan antibiotiko kontzentrazio altuagoak aurkitu ohi dira. Esaterako, kontzentrazio maximo hauek detektatu ziren abereetatik eratorritako ongarriak jaso zituzten lurzoruetan:

86, 760 eta 204 $\mu$g kg$^{-1}$; tetraziklina, sulfamida eta fluorokinolona, hurrenez hurren [61, 62, 63].

Gainera, abereen hesteetan bakterio erresistenteen hautaketa bultzatzen dute antibiotikoek. Nahikoa da antibiotikoen kontzentrazioa ppb mailan aurkitzea AEGak mantendu eta transferentziaren prozesua laguntzeko [10]. Beraz, abereetatik eratorritako ongarri organikoak, antibiotikoen kutsadura-iturri izateaz gain, antibiotikoekiko erresistente diren bakterioen biltegi ere badira, bakterioek potentzialki AEGak hedatzeko gaitasuna baitute [64].




**1. irudia.** Antibiotikoen, antibiotikoekiko erresistentzia-geneen eta bakterio antibiotikoekiko erresistenteen esposizio-bidea animalia- eta giza jatorriko ongarri organikoak lurzoruan aplikatzerakoan.

### 3.3. **Erresistoma ingurumenetik gizakietara**

Aipatutako hesteetako bakterio horietako batzuk patogenoak izan daitezke gizakientzat, eta mehatxua nabarmen handitzen da bakterio hauek

AEGak eskuratzen badituzte. Ingurumenean AEGen presentzia antibiotiko bakterio-ekoizleetara mugatzen ez denez [65], eta lurzoruan dagoen bakterio-biodibertsitate hain handia kontutan hartuz, AEGen biltegi garrantzitsua da lurzoruari lotutako erresistoma (AEGak eta beren aitzindarien bilduma). Lurzoruko bakterio-komunitate anitzek inbasioen aurkako oztopo biologiko gisa ere jardun dezakete, bakterio-aniztasuna eta AEGen ugaritasuna negatiboki erlazionatuta baitaude [66, 67]. Zoritxarrez, jarduera antropogenikoek (nekazaritzaren intentsifikazioa, basoen ustiapena etab.) murriztu egiten dute lurzoruko mikroorganismoen aniztasun oparoa. Lurzorutik bertan ekoitzitako laboreetara zabaldu daiteke erresistomaren arriskua, eta handik gizakietara (1. irudia). Batez ere gordinik kontsumitzen diren barazkiak dira ingurumenetik eratorritako erresistoma gizakira iristeko esposizio biderik arriskutsuena [68], kozinatze-prozesuek arrisku hau asko murrizten baitute.

Bestalde, hainbat botila-lepok mugatzen dute AEG baten jatorrizko bakterio ostalaritik giza patogeno baterako transferentzia. Lehenak lotura ekologikoarekin du zerikusia: AEG bat transferitu ahal izateko, bakterio -emaileak zein -hartzaileak habitat bera partekatu behar dute edo, bestela, bakterio-kate batek elkartu behar ditu emailea eta hartzailea. Dena den, transferentzia-kateak arrakasta izan dezan, nahitaezkoa da erresistentzia-determinatzaileak hautaketa positiboa izatea [69]. Bigarrenik, fundatzaile-efektu deritzon fenomenoa gertatu daiteke, bakterio-hartzailera iristen den lehen AEGa soilik nagusitzen denean [70]. Hirugarren botila-lepoak gaitasun-kostuarekin du lotura: erresistentzia-determinatzaile bat eskuratzeak gaitasun-kostu bat gehitzen die bakterioei [71]. Hortaz, hautespen presiorik ezean, bakterio sentikorrek gainditu egingo dituzte erresistenteak. Alabaina, konpentsazio-mutazioak gertatzen direnean, murriztu egiten da bakterioetan erresistentziak mantentzearen kostua [72].

## 4. ONGARRI ORGANIKOEN KUDEAKETARAKO ALTERNATIBAK

Azaldu dugunez, lurzoruan animalia- edo giza jatorridun ongarri organikoak (simaurra eta minda) kudeaketa-prozesu zuzentzailerik gabe aplikatzeak handitu egin dezake antibiotikoen, antibiotikoekiko erresistentziadun bakterioen, AEGen, EGMen eta patogenoen ugaritasuna eta aniztasuna [73]. Egoera honen aurrean, erresistomaren barreiadura murrizteko, ezinbestekoa da ingurumenerako sarbide-puntuetan ahalik eta neurri prebentibo eta zuzentzaile zorrotzenak aplikatzea. Hemen segidan, erresistomaren arriskua ahalik eta gehien gutxitzeko erabil litezkeen ongarri organikoen maneiu-prozesuak proposatzen ditugu. Gainera, hainbat ikerketatan oinarrituta, proposatutako ongarri organikoen kudeaketa-prozesuen joerak laburbildu ditugu (1. taula).

**1. taula.** Ongarri organikoen kudeaketa-prozesuen ondorioz gertatutako antibiotikoen murrizketa-portzentajea eta murrizketa-joerak, hainbat ikerketatan oinarrituz.

| KONPOSTAJEA | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Antibiotikoa | Jatorria | Egunak | Murrizketa (%) | Erreferentzia |
| Doxiziklina, klortetraziklina | Txerri simaurra, oilo simaurra | 21, 40 | 99,8-100 | [95, 96] |
| Enrofloxazina, norfloxazina, ziprofloxazina | Txerri simaurra, oilo simaurra | 56, 40 | 69->99,9 | [95, 96] |
| Florfenikola | Behi simaurra, lohia | 21 | 95-99 | [97] |
| Sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfametazina | Txerri simaurra, oilo simaurra, behi simaurra, lohia | 3, 40 | 97-100 | [95, 96, 97] |
| Eritromizina, tilosina | Oilo simaurra, behi simaurra, lohia | 21, 40 | 96->99,9 | [95, 97] |
| Trimetoprima | Oilo zirina | 40 | >99,9 | [95] |
| AEG | Jatorria | Egunak | Joera | Erreferentzia |
| ermA, ermB, ermF, ermX | Behi simaurra | 30 | 2,0 log kopia murriztu-2,0 log kopia igo | [77] |
| dfrA7 | Behi simaurra | 40 | % 3,7-9,8 igo | [98] |
| tetB, tetC, tetL, tetM, tetW | Behi simaurra | 30 | 3,2 log kopia murriztu-3,8 log kopia igo | [77] |
| tetC, tetL, tetM, tetQ, tetW, tetX | Behi simaurra | 40 | % 35,1 murriztu-% 41,5 igo | [98] |
| sul1, sul2 | Behi simaurra | 30 | 0,5-0,7 log kopia murriztu | [77] |
| sul1, sul2 | Behi simaurra | 40 | % 4,3-30,8 igo | [98] |

| DIGESTIO ANAEROBIKOA | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Antibiotikoa | Jatorria | Egunak | Murrizketa (%) | Erreferentzia |
| Klortetraziklina, oxitetraziklina | Txerri simaurra | 31 | 53-92 | [99] |
| Sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametoxazola, sulfametoxina, sulfametoxipiridiazina, sulfatizola | Txerri simaurra | 34 | 0-100 | [78] |
| AEG | Jatorria | Egunak | Joera | Erreferentzia |
| Aminoglukosidoa, β-laktamikoa, bankomizina, fenikola, kinolona, MLSB, droga anitza, sulfamida, tetraziklina | Lohia | | % 70,3 murriztu-% 1050 igo | [79] |
| qnrA | Txerri simaurra | 90 | 3,8-27,4 log kopia igo | [81] |
| tetA, tetB, tetC, tetG, tetL, tetM, tetO, tetQ, tetW, tetX | Txerri simaurra | 49, 90 | 1,5 log kopia murriztu-2,8 log kopia igo | [80, 81] |
| intl1, intl2, ISCR1, Tn916/1545 | Txerri simaurra | 49, 90 | <1 log kopia murriztu- 0,08 log kopia igo | [80, 81] |
| BIO-IKATZA | | | | |
| Antibiotikoa | Jatorria | Dosia | Murrizketa (%) | Erreferentzia |
| Oxitetraziklina | Lurzorua, letxuga hostoa | % 2 | 10,7-39,0 | [57] |
| AEG-EGM | Jatorria | Dosia | Joera | Erreferentzia |
| tetC, tetG | Lurzorua | % 2 | % 32,5-84,3 murriztu | [57] |
| tetX | Lurzorua | % 2 | 1,5 log kopia igo | [57] |
| ermG, ermX | Lurzorua | % 2 | Mantendu | [57] |
| sul1, sul2 | Lurzorua | % 2 | Mantendu | [57] |
| intl1 | Lurzorua | % 2 | Mantendu | [57] |
| 89 AEG | Lurzorua | % 0.5 | Esanguratsuki murriztu AEG kopia absolutuak | [100] |

https://doi.org/10.1387/ekaia.23461

| AGORTUTAKO ONDDO-SUBSTRATUA | | | | |
|---|---|---|---|---|
| AEG-EGM | Jatorria | Joera | | Erreferentzia |
| aac(6')-Ib-cr, dfrA7, ermQ, ermX, intl1, ISCR1, sul2, tetC, tetG, tetW, Tn916/1545 | Txerri simaurra | 0,03-1,67 log kopia murriztu | | [87] |
| ermF, sul1, tetX | Txerri simaurra | 0,08-0,87 log kopia igo | | [87] |
| blaTEM, blaCTX, ermB, ermC, ermF, sul1, sul2, tetB, tetG, tetL, tetM, tetO, tetZ, | Lurzorua | AEGen ugaritasuna murriztu oilo zirinarekin alderatuz | | [101] |
| NANOPARTIKULAK | | | | |
| Antibiotikoak | Jatorria | Dosia | Murrizketa (%) | Erreferentzia |
| Makrolidoa | Oilo simaurra | 300-600 nZVI mg $kg^{-1}$ | –57,1-100 | [94] |
| Sulfamida | Oilo simaurra | 300-600 nZVI mg $kg^{-1}$ | –950-100 | [94] |
| Tetraziklina | Oilo simaurra | 300-600 nZVI mg $kg^{-1}$ | –53,9-90,4 | [94] |
| AEG-EGM | Jatorria | Dosia | Joera | Erreferentzia |
| tetC, tetG, tetW | Oilo simaurra | 300-600 nZVI mg $kg^{-1}$ | % 22,6-76,8 murriztu | [94] |
| sul1, sul2 | Oilo simaurra | 300-600 nZVI mg $kg^{-1}$ | % 25,3-74,4 murriztu | [94] |
| blaOXA-1, blaTEM, ermB, ermF, intl1, mefA, sul1, sul2, tetM, tetO, tetQ, tetW, tetX | Janari hondakinak | 2000-5000 nZVI mg $L^{-1}$ | % 4,3-43,4 murriztu | [93] |

### 4.1. **Konpostajea**

Konpostajea abereen simaurra ongarri organiko bihurtzeko mikrobioprozesu aerobiko kontrolatua da; prozesua era batekoa edo bestekoa izango da konpostaje-teknologia eta baldintzen arabera [74]. Konpostaje-prozesuak neurri esanguratsuan murrizten du antibiotikoen kontzentrazioa, batez ere fase termofiloan [75]. Prozesuan zehar bakterio ostalaria deuseztatzearen emaitza ere bada AEGen ugaritasunaren murrizketa [76]. Dena den, konpostajean AEG eta EGMen ugaritasunaren gorako edo beherako joera gene bakoitzerako espezifikoa dela dirudi, neurri handian [77].

### 4.2. **Digestio anaerobikoa**

Digestio anaerobikoa oxigenorik gabeko ingurunean gauzatzen den mikrobioen deskonposizio-prozesua da. Tradizionalki, hondakin-uren araztegietan erabili izan den prozesua da, bertako solidoen masa murriztu eta biogasa edo bio-produktuak sortzeko. Bestalde, antibiotiko motaren, tenperaturaren eta digestio-denboraren arabera, antibiotikoen ezabatze-tasa % 0 eta 100 bitartekoa izan daiteke [78]. Esaterako, digestio anaerobioaz AEGen ugaritasuna % 21 murriztu zela ondorioztatu zuten analisi metagenomikoan oinarritu zen ikerketa batean [79]. Hala ere, beste zenbait ikerketaren arabera, ez dira sendoak digestio anaerobikoak AEGen ugaritasunean dituen ondorioak [80, 81].

### 4.3. **Bio-ikatza**

Bio-ikatza biomasaren pirolisitik sortutako karbono-materiala da. Azalera espezifiko handia eta katioiak trukatzeko gaitasun nabarmena du. Hortaz, ura, elikagaiak eta kutsatzaileak atxikitzen ditu lurzoruan aplikatzen denean [82], eta mikrobioentzako habitata eman dezake [83]. Bio-ikatza ongarri gisa aplikatu izan ohi da, batez ere lurzoruen emankortasuna handitzeko. Dena dela, haren erabilpena geroz eta praktika ohikoagoa da lurzoruen osasuna ikuspuntu orokorrago batetik hobetzeko, kutsadura murrizteko, bai eta klima-aldaketa arintzeko [84].

### 4.4. **Agortutako onddo-substratua**

Kilogramo bat onddo fresko ekoiztean, bost kg onddo substratu erabiltzen dira (adibidez, Espainiak 166.010 tona onddo ekoizten ditu urtean [85]). Beraz, agortutako onddo-substratua kantitate handietan sortzen da eta urte askoan metatu da zabortegietan, ingurumen arazo bihurtzeraino. Agortutako onddo-substratua onddoen ekoizpenetik eratorritako bio-produktua da. Ekonomia zirkularrerako trantsizioa sustatzeaz gain, abereen elikagai gisa, lurzoruen bioerremediaziorako, ongarrien erresistoma murrizteko eta entzimak ekoizteko ere erabiltzen da [86, 87].

### 4.5. **Nanopartikulak**

Zero balentzia duten burdinazko nanopartikulek azalera-bolumen erlazio handia dute eta erreaktibitate handia erakusten dute kutsatzaile askoren aurrean [88]. Lurpeko urak eta lurzoruak berreskuratzeko erabiltzen dira, ahalmena baitute hidrokarburo aromatiko poliziklikoak, metalak, antibiotikoak, bakterioak eta birusak murrizteko [89, 90, 91, 92]. Ongarri organikoetan zero balentzia duten burdinazko nanopartikulen aplikazioak bakterioen zelula-mintza kaltetu dezake eta, horrela, antibiotikoak eta AEGen ugaritasuna murriztu [93, 94].

## 5. **AURRERA BEGIRA**

Antibiotikoekiko erresistentzia mehatxu globaltzat hartu behar da, ez bakterioek ez geneek ez dituztelako oztopo geografikoak errespetatzen. Arazo honen aurrean, nahitaezkoa da antibiotikoen ordezko estrategiak garatzea. Hala, abeltzaintzan, funtsezkoa da abereen gaixotasunen agerraldiak prebenitzea. Horretarako, higienea, txertaketa, bio-segurtasuna eta ongizatea bermatu behar dira, abereen osasun orokorra indartzeko. Aipatutako neurri hauek antibiotikoen erabilera gutxitzea ekarriko lukete, eta ondorioz, abereen hesteetan nahiz gorozkietan hautespen presioa murriztea. Prebentzioarekin batera, gaixotasunen detekzio eta diagnostiko goiztiarra egiteak antibiotiko-tratamendu egokiena ezartzea ahalbidetuko luke.

Bukatzeko, antibiotikoek eragindako kutsadura arazo larria denez gizaki, animalia eta ingurumenarentzat, ezinbestekoa da neurriak hartzea Osasun Bakarraren ikuspegitik. Hala ere, oraindik ez dago argi ingurumenean bakterio erresistenteak eta AEGak egoteak zenbateraino laguntzen duen klinikoki garrantzitsuak diren bakterioetan erresistentziak eskuratzen eta zabaltzen. Gai horiei heltzeko, funtsezkoa da ingurumeneko erresistentziak hobeto identifikatu eta kuantifikatzea. Segurtasun-mailak zehazteko aurrebaldintza bat da ingurunean modu naturalean dauden AEGen kontzentrazioak ezagutzea; horrek informazioa ere emango luke giza jardueraren ondorioz ingurune bat AEGekin zenbateraino aberastu daitekeen jakin ahal izateko. Honen harira, oraindik ez dago erresistentzien monitorizazio sistematikorik ingurumenean, ezta ingurune gehienetarako erreferentziazko daturik ere. Horrelako zerbaitek gizakien eta abereen osasunerako arriskurik handienak zein ingurunek dituzten zehaztu ahal izatea ahalbidetuko luke. Gainera, ingurumenetik erresistentziak barreiatzea prebenitu edo atzeratzeko neurriak hartzeko aukera emango liguke. Artikulu honetan azaldu den moduan, gizakien eta abereen gorozkiak lurzoruetan ongarri organiko moduan erabili aurretik, erresistomaren arriskua ahalik eta gehien murriztu beharko litzateke, barreiadura mugatu eta bakterio patogeno erresistenteak sortzeko probabilitatea gutxitzeko.

**ESKER ONA**

Artikulu hau Eusko Jaurlaritzaren (URAGAN 18-00044 eta KONTRAE-Elkartek-KK-2020-00007 proiektuak) eta Espainiako Gobernuaren MCIN/AEI (PRADA PID2019-110055RB-C21) finantziazioei esker egin da, eta baita Eusko Jaurlaritzako Ekonomia eta Garapen Sailak (LJ-ri) emandako diru-laguntzari esker. Autoreek Euskampus - JRL Environmental Antibiotic Resistance taldearen laguntza eskertzen dute.

**BIBLIOGRAFIA**

[1] Durand, G.A., Raoult, D. eta Dubourg, G. 2019. «Antibiotic discovery: history, methods and perspectives». *International Journal of Antimicrobial Agents,* **53**, 371-382.

[2] D'Costa, V.M., King, C.E., Kalan, L., Morar, M., Sung, W.W., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne, R., Golding, G.B., Poinar, H.N. eta Wright, G.D. 2011. «Antibiotic resistance is ancient». *Nature*, **477**, 457-461.

[3] Pawlowski, A.C., Wang, W., Koteva, K., Barton, H.A., Mcarthur, A.G. eta Wright, G.D. 2016. «A diverse intrinsic antibiotic resistome from a cave bacterium». *Nature Communications*, **7**, 1-10.

[4] Mindlin, S. eta Petrova, M. 2017. «On the origin and distribution of antibiotic resistance: permafrost bacteria studies». *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, **32**, 169-179.

[5] Van Goethem, M.W., Pierneef, R., Bezuidt, O.K.O, Van de Peer, Y., Cowan, D.A. eta Makhalanyane, T.P. 2018. «A reservoir of "historical" antibiotic resistance genes in remote pristine Antarctic soils». *Microbiome*, **6**, 40.

[6] Sengupta, S., Chattopadhyay, M.K. eta Grossart, H.P. 2013. «The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature». *Frontiers in Microbiology,* **4**, 47.

[7] Larsson, D.G.J. eta Flach, C.F. 2021. «Antibiotic resistance in the environment». *Nature Reviews Microbiology*. https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x.

[8] Davies, J. 1990. «What are antibiotics? Archaic functions for modern activities». *Molecular Microbiology,* **4**, 1227-1232.

[9] Baquero, F., Tedim, A.P. eta Coque, T.M. 2013. «Antibiotic resistance shaping multi-level population biology of bacteria». *Frontiers in Microbiology*, **4**, 15.

[10] Gullberg, E., Albrecht, L.M., Karlsson, C., Sandegren, L. eta Andersson, D.I. 2014. «Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and heavy metals». *mBio*, **5**, 19-23.

[11] Davies, J., Spiegelman, G.B. eta Yim, G. 2006. «The world of subinhibitory antibiotic concentrations». *Current Opinion in Microbiology,* **9**, 445-453.

[12] Baker-Austin, C., Wright, M.S., Stepanauskas, R. eta Mcarthur, J.V. 2006. «Co-selection of antibiotic and metal resistance». *Trends in Microbiology*, **14**, 176-182.

[13] Dickinson, A.W., Power, A., Hansen, M.G., Brandt, K.K., Piliposian, G., Appleby, P., O'neill, P.A., Jones, R.T., Sierocinski, P., Koskella, B. eta Vos, M. 2019. «Heavy metal pollution and co-selection for antibiotic resistance: A microbial palaeontology approach». *Environmental International*, **132**, 105117.

[14] Wang, X., Lan, B., Fei, H., Wang, S., Zhu, G. «Heavy metal could drive co-selection of antibiotic resistance in terrestrial subsurface soils». *Journal of Hazardous Materials*, **411**, 124848.

[15] Wright, G.D. 2010. «Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it?». *BMC Biology*, **8,** 123.

[16] Van Hoek, A.H., Mevius, D., Guerra, B., Mullany, P., Roberts, A.P. eta Aarts, H.J. 2011. «Acquired antibiotic resistance genes: an overview». *Frontiers in Microbiology*, **2**, 203.

[17] Nikaido, H. 1998. «Antibiotic resistance caused by gram-negative multidrug efflux pumps». *Clinical Infectious Diseases*, **27**, 32-41.

[18] Schmitt, H., Haapakangas, H. eta Van Beelen, P. 2005. «Effects of antibiotics on soil microorganisms: time and nutrients influence pollution-induced community tolerance». *Soil Biology and Biochemistry*, **37**, 1882-1892.

[19] Orgiazzi, A., Bardgett, R.D. eta Barrios, E. 2016. «*Global soil biodiversity atlas*», Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2015, ISBN 978-81-79-48169-7

[20] Forsberg, K.J., Patel, S., Gibson, M.K., Knight, R., Fierer, N. eta Dantas, G. 2012. «The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens». *Science*, **337**, 1107-1111.

[21] Bulluck, L.R.III, Brosius, M., Evanylo, G.K. eta Ristaino, J.B. 2002. «Organic and synthetic fertility amendments influence soil microbial, physical and chemical properties on organic and conventional farms». *Applied Soil Ecology*, **2**, 147-160.

[22] Ros, M., Hernandez, M.T. eta García, C. 2003. «Soil microbial activity after restoration of a semiarid soil by organic amendments». *Soil Biology and Biochemistry*, **35**, 463-469.

[23] Diacono, M. eta Montemurro, F. 2011. *Long-term effects of organic amendments on soil fertility*. Sustainable Agriculture, Springer.

[24] Park, J.H., Lamb, D., Paneerselvam, P., Choppala, G., Bolan, N. eta Chung, J.W. 2011. «Role of organic amendments on enhanced bioremediation of heavy metal(oid) contaminated soils». *Journal of Hazardous Materials*, **185**, 549-574.

[25] Epelde, L., Jauregi, L., Urra, J., Ibarretxe, L., Romo, J., Goikoetxea, I. eta Garbisu, C. 2018. «Characterization of composted organic amendments for agricultural use». *Frontiers in Sustainable Food Systems*, **2**, 44.

[26] Urra, J., Mijangos, I., Epelde, L., Alkorta, I. eta Garbisu, C. 2020. «Impact of the application of the commercial and farm-made fermented liquied

organic amendments on corn yield and soil quality». *Applied Soil Ecology*, **153**, 103643.

[27] Nazio Batuak (2019). World Population Prospects 2019. https://population.un.org/wpp/.

[28] European Environment Agency. 2016. Circular Economy in Europe–Developing the Knowledge Base. EEA Report No 2/2016. Copenhagen: European Environment Agency.

[29] Commission Regulation (EC) No 889/2008 of 5 September 2008 laying down detailed rules for the implementation of Council Regulation (EC) No 834/2007 on organic production and labelling of organic products with regard to organic production, labelling and control.

[30] Misselbrook, T.H., Menzi, H. eta Cordovil, C. 2012. «Preface-recycling of organic residues to agriculture: agronomic and environmental impacts». *Agriculture, Ecosystems & Environment*, **160**, 1-2.

[31] European Commission. 2019. Organic farming in the EU - A fast growing sector. EU Agricultural Markets Briefs. No 13, March 2019.

[32] Consejo de Agricultura y Alimentación Ecológica de Euskadi. 2020. Online eskuragarri (2022ko urtarrilaren 26an eskuratua): https://www.ekolurra.eus/files/2021/02/eneek-estatistika-2020.pdf.

[33] Food and Agriculture Organization. 2020. Livestock and environment statistics: manure and greenhouse gas emissions. Global, regional and country trends, 1990-2018. FAOSTAT Analytical Brief Series No. 14. Rome.

[34] Directiva 86/278/CEE del Consejo de 12 de junio de 1986 relativa a la protección del medio ambiente y, en particular, de los suelos, en la utilización de los lodos de depuradora en agricultura.

[35] 453/2013 Dekretua, azaroaren 26koa, Euskal Autonomia Erkidegoko nekazaritza-lurretan lohiak erabiltzeari buruzkoa.

[36] Samara, E., Matsi, T. eta Balidakis, A. 2017. «Soil application of sewage sludge stabilized with steelmaking slag and its effect on soil properties and wheat growth». *Waste Management*, **68**, 378-387.

[37] Tyrrell, C., Burgess, C.M., Brennan, F.P. eta Walsh, F. 2019. «Antibiotic resistance in grass and soil». *Biochemical Society Transactions*, **47**, 477-486.

[38] Munduko Osasun Erakundea. 2017. Stop Using Antibiotics in Healthy Animals to Prevent the Spread of Antibiotic Resistance. Online eskuragarri (2022ko urtarrilaren 20an eskuratua): https://www.who.int/news/item/07-11-2017-stop-using-antibiotics-in-healthyanimals-to-prevent-the-spread-of-antibiotic-resistance

[39] Regulation (EC) No. 1831/2003 of the European Parliament and the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition.

[40] European Medicines Agency. 2020. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018. Amsterdam: European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption.

[41] Van Boeckel, T.P., Glennon, E.E., Chen, D., Gilbert, M., Robinson, T.P., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Bonhoeffer, S. eta Laxminarayan, R. 2017. «Reducing antimicrobial use in food animals». *Science*, **357**, 1350-1352.

[42] Munduko Osasun Erakundea. 2019. Ten threats to global health in 2019. 2019. Online eskuragarri (2022ko otsailaren 22an eskuratua): https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-globalhealth-in-2019.

[43] Antimicrobial Resistance Collaborators. 2022. «Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis». *Lancet*, **399**, 629-655.

[44] O'Neill, J. 2016. The review on antimicrobial resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. London: HM Government and the Wellcome Trust.

[45] Kumar, K., Gupta, S.C., Chander, Y. eta Singh, A.K. 2005. «Antibiotic use in agriculture and its impact on the terrestrial environment». *Advances in Agronomy*, **87**, 1-54.

[46] Gilbertson, T.J., Hornish, R.E., Jaglan, P.S., Koshy, K.T., Nappier, J.L., Stahl, G.L., Cazer, A.R., Nappier, J.M., Kubicek, M.F., Hovman, G.A. eta Hamlow, P.J. 1990. «Environmental fate of ceftiofur sodium, a cephalosporin antibiotic: role of animal excreta in its decomposition». *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **38**, 890-894.

[47] Martínez-Carballo, E., González-Barreiro, C., Scharf, S. eta Gans, O. 2007. «Environmental monitoring study of selected veterinary antibiotics in animal manure and soils in Austria». *Environmental Pollution,* **148**, 570-579.

[48] Zhao, L., Dong, Y.H. eta Wang, H. 2010. «Residues of veterinary antibiotics in manures from feedlot livestock in eight provinces of China». *Science of The Total Environment*, **408**, 1069-1075.

[49] Pan, X., Qiang, Z., Ben, W. eta Chen, M. 2011. «Residual veterinary antibiotics in swine manure from concentrated animal feeding operations in Shandong province, China». *Chemosphere*, **84**, 695-700.

[50] Jones-Lepp, T.L. eta Stevens, R. 2007. «Pharmaceuticals and personal care products in biosolids/sewage sludge: the interface between analytical chemistry and regulation». *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **387**, 1173-1183.

[51] Li, W., Shi, Y., Gao, L., Liu, J. eta Cai, Y. 2013. «Occurrence, distribution and potential affecting factors of antibiotics in sewage sludge of wastewater treatment plants in China». *Science of The Total Environment*, **445-446**, 306-313.

[52] Cheng, M., Wu, L., Huang, Y., Luo, Y. eta Christie, P. 2014. «Total concentrations of heavy metals and occurrence of antibiotics in sewage sludges from cities throughout China». *Journal of Soils and Sediments*, **14**, 1123-1135.

[53] Göbel, A., Thomsen, A., Mcardell, C.S., Alder, A.C, Giger, W., Theiss, N., Löffler, D. eta Ternes, T.A. 2005. «Extraction and determination of

sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in sewage sludge». *Journal of Chromatography A*, **1085**, 179-189.

[54] Sarmah, A.K., Meyer, M.T. eta Boxall, A.B.A. 2006. «A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment». *Chemosphere*, **65**, 725-759.

[55] Motoyama, M., Nakagawa, S., Tanoue, R., Sato, Y., Nomiyama, K. eta Shinohara, R. 2011. «Residues of pharmaceutical products in recycled organic manure produced from sewage sludge and solid waste from livestock and relationship to their transformation level». *Chemosphere*, **84**, 432-438.

[56] Boxall, A.B.A., Fogg, L.A., Blackwell, P.A., Blackwell, P., Kay, P., Pemberton, E.J., Croxford, A. 2004. «Veterinary medicines in the environment». *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, **180**, 1-91.

[57] Chenxi, W., Spongberg, A.L. eta Witter, J.D. 2008. «Determination of the persistence of pharmaceuticals in biosolids using liquid-chromatography tandem mass spectrometry». *Chemosphere*, **73**, 511-518.

[58] Tolls, J. 2001. «Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review». *Environmental Science & Technology*, **35**, 3397-3406.

[59] Kuchta, S.L., Cessna, A.J., Elliott, J.A., Peru, K.M. eta Headley, J.V. 2009. «Transport of lincomycin to surface and ground water from manure-amended cropland». *Journal of Environmental Quality*, **38**, 1719-1729.

[60] Duan, M., Li, H., Gu, J., Tuo, X., Sun, W., Qian, X. eta Wang, X. 2017. «Effects of biochar on reducing the abundance of oxytetracycline, antibiotic resistance genes, and human pathogenic bacteria in soil and lettuce». *Environmental Pollution*, **224**, 787-795.

[61] Wei, R., Ge, F., Zhang, L., Hou, X., Cao, Y., Gong, L., Chen, M., Wang, R. eta Bao, E. 2016. «Occurrence of 13 veterinary drugs in animal manure-amended soils in Eastern China». *Chemosphere*, **144**, 2377-2383.

[62] An, J., Chen, H., Wei, S. eta Gu, J. 2015. «Antibiotic contamination in animal manure, soil, and sewage sludge in Shenyang, northeast China». *Environmental Earth Sciences*, **74**, 5077-5086.

[63] Uslu, M.Ö., Yediler, A., Balcioğlu, I.A. eta Schulte-Hostede, S. 2008. «Analysis and sorption behavior of fluoroquinolones in solid matrices». *Water Air and Soil Pollution*, **190**, 55-63.

[64] Zhu, Y.G., Johnson, T.A., Su, J.Q., Qiao, M., Guo, G.X., Stedtfeld, R.D., Hashsham, S.A. eta Tiedje, J.M. 2013. «Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, 3435-3440.

[65] Aminov, R.I. 2009. «The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature». *Environmental Microbiology*, **11**, 2970-2988.

[66] Chen, Q.L., An, X.L., Zheng, B.X., Gillings, M., Peñuelas, J., Cui, L., Su, J.Q. eta Zhu, Y.G. 2019. «Loss of soil microbial diversity exacerbates spread of antibiotic resistance». *Soil Ecology Letters*, **1**, 3-13.

[67] Jauregi, L., Epelde, L., Alkorta, I. eta Garbisu, C. 2021. «Antibiotic resistance in agricultural soil and crops associated to the application of cow manure-derived amendments from conventional and organic livestock farms». *Frontiers in Veterinary Science*, **8**, 633858.

[68] Marti, R., Scott, A., Tien, Y.C., Murray, R., Sabourin, L., Zhang, Y. eta Topp, E. 2013. «Impact of manure fertilization on the abundance of antibiotic-resistant bacteria and frequency of detection of antibiotic resistance genes in soil and on vegetables at harvest». *Applied and Environmental Microbiology*, **79**, 5701-5709.

[69] Martínez, J.L. 2012. «Bottlenecks in the transferability of antibiotic resistance from natural ecosystems to human bacterial pathogens». *Frontiers in Microbiology*, **2**, 265.

[70] Baquero, F., Alvarez-Ortega, C. eta Martinez, J.L. 2009. «Ecology and evolution of antibiotic resistance». *Environmental Microbiology Reports*, **1**, 469-476.

[71] Andersson, D.I. eta Levin, B.R. 1999. «The biological cost of antibiotic resistance». *Current Opinion in Microbiology*, **2**, 489-493.

[72] Martinez, J.L., Baquero, F. eta Andersson, D.I. 2011. «Beyond serial passages: new methods for predicting the emergence of resistance to novel antibiotics». *Current Opinion in Pharmacology*, **11**, 439-445.

[73] Chen, C., Pankow, C. A., Oh, M., Heath, L. S., Zhang, L., Du, P., Xia, K. eta Pruden, A. 2019. «Effect of antibiotic use and composting on antibiotic resistance gene abundance and resistome risks of soils receiving manure-derived amendments». *Environment International*, **128**, 233-243.

[74] Liang, C., Das, K.C. eta Mcclendon, R.W. 2003. «The influence of temperature and moisture contents regimes on the aerobic microbial activity of a biosolids composting blend». *Bioresource Technology*, **86**, 131-137.

[75] Youngquist, C.P., Mitchell, S.M. eta Cogger, C.G. 2016. «Fate of antibiotics and antibiotic resistance during digestion and composting: a review». *Journal of Environmental Quality*, **45**, 537-545.

[76] Wang, J., Ben, W., Zhang, Y., Yang, M. eta Qiang, Z. 2015. «Effects of thermophilic composting on oxytetracycline, sulfamethazine, and their corresponding resistance genes in swine manure». *Environmental Science: Process & Impacts*, **17**, 1654-1660.

[77] Xu, S., Amarakoon, I.D., Zaheer, R., Smith, A., Sura, S., Wang, G., Reuter, T., Zvomuya, F., Cessna, A.J., Larney, F.J. eta McAllister, T.A. 2018. «Dissipation of antimicrobial resistance genes in compost originating from cattle manure after direct oral administration or post-excretion fortification of antimicrobials». *Journal of Environmental Science and Health*, **53**, 373-384.

[78] Mohring, S.A.I., Strzysch, I., Fernandes, M.R., Kiffmeyer, T.K., Tuerk, J. eta Hamscher, G. 2009. «Degradation and elimination of various sulfonamides during anaerobic fermentation: a promising step on the way to sustainable pharmacy?». *Science of The Total Environment*, **43**, 2569-2574.

[79] YANG, Y., LI, B., ZOU, S., FANG, H.H.P. eta ZHANG, T. 2014. «Fate of antibiotic resistance genes in sewage treatment plant revealed by metagenomic approach». *Water Research,* **62**, 97-106.

[80] WANG, R., CHEN, M., FENG, F., ZHANG, J., SUI, Q., TONG, J., WEI, Y. eta WEI, D. 2017. «Effects of chlortetracycline and copper on tetracyclines and copper resistance genes and microbial community during swine manure anaerobic digestion». *Bioresource Technology*, **238**, 57-69.

[81] ZHANG, L., GU, J., WANG, X., ZHANG, R., TUO, X., GUO, A. eta QIU, L. 2018. «Fate of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements during anaerobic co-digestion of Chinese medicinal herbal residues and swine manure». *Bioresource Technology*, **250**, 799-805.

[82] AHMAD, M., RAJAPAKSHA, A.U., LIM, J.E., ZHANG, M., BOLAN, N., MOHAN, D., VITHANAGE, M., LEE, S.S., eta OK, Y.S. 2014. «Biochar as a sorbent for contaminant management in soil and water: a review». *Chemosphere*, **99**, 19-33.

[83] OGAWA, M. eta OKIMORI, Y. 2010. «Pioneering works in biochar research, Japan». *Australian Journal of Soil Research,* **48**, 489-500.

[84] GUO, M., SONG, W. eta TIAN, J. 2020. «Biochar-facilitated soil remediation: mechanisms and efficacy variations». *Frontiers in Environmental Science*, **8**, 521512.

[85] FAOSTAT (2019). Mushrooms and truffles, production quantity (tons). Online eskuragarri (2022ko otsailaren 23an eskuratua): http://www.factfish.com/statistic/mushrooms%20and%20truffles%2C%20production%20quantity.

[86] GRIMM, D. eta WÖSTEN, H.A.B. 2018. «Mushroom cultivation in the circular economy». *Applied Microbiology and Biotechnology*, **102**, 7795-7803.

[87] HU, T., WANG, X., ZHEN, L., GU, J., ZHANG, K., WANG, Q., MA, J. eta PENG, H. 2019. «Effects of inoculation with lignocellulose-degrading microorganisms on antibiotic resistance genes and the bacterial community during co-composting of swine manure with spent mushroom substrate». *Environmental Pollution*, **252**, 110-118.

[88] KEN, D.S. eta SINHA, A. 2020. «Recent developments in surface modification of nano zero-valent iron (nZVI): remediation, toxicity and environmental impacts». *Environmental Nanotechnology Monitoring & Management*, **14**, 100344.

[89] SHI, C.J., WEI, J., JIN, Y., KNIEL, K.E. eta CHIU, P.C. 2012. «Removal of viruses and bacteriophages from drinking water using zero-valent iron». *Separation and Purification Technology*, **84**, 72-78.

[90] XIA, S., GU, Z., ZHANG, Z., ZHANG, J. eta HERMANOWICZ, S.W. 2014. «Removal of chloramphenicol from aqueous solution by nanoscale zero-valent iron particles». *Chemical Engineering Journal*, **257**, 98-104.

[91] LI, S., WANG, W., LIANG, F. eta ZHANG, W. 2017. «Heavy metal removal using nanoscale zero-valent iron (nZVI): theory and application». *Journal of Hazardous Materials*, **322**, 163-171.

[92] Anza, M., Salazar, O., Epelde, L., Alkorta, I. eta Garbisu, C. 2019. «The application of nanoscale zero-valent iron promotes soil remediation while negatively affecting soil microbial biomass and activity». *Frontiers in Environmental Science*, **7**, 19.

[93] Wang, P., Chen, X.T., Liang, X.F., Cheng, M.M. eta Ren, L.H. 2019. «Effects of nanoscale zero-valent iron on the performance and the fate of antibiotic resistance genes during thermophilic and mesophilic anaerobic digestion of food waste». *Bioresource Technology*, **293**, 122092.

[94] Qiu, X., Zhou, G. eta Wang, H. 2022. «Nanoscale zero-valent iron inhibits the horizontal gene transfer of antibiotic resistance genes in chicken manure compost». *Journal of Hazardous Materials*, **422**, 126883.

[95] Ho, Y., Zakaria, M.P., Latif, P.A. eta Saari, N. 2013. «Degradation of veterinary antibiotics and hormone during broiler manure composting». *Bioresource Technology*, **131**, 476-484.

[96] Selvam, A., Xu, D., Zhao, Z. eta Wong, J.W.C. 2012. «Fate of tetracycline, sulfonamide and fluoroquinolone resistance genes and the changes in bacterial diversity during composting of swine manure». *Bioresource Technology*, **126**, 383-390.

[97] Mitchell, S.M., Ullman, J.L., Bary, A., Cogger, C.G., Teel, A.L. eta Watts, R.J. 2015. «Antibiotic degradation during thermophilic composting». *Water, Air, & Soil Pollution*, **226**, 13.

[98] Qian, X., Sun, W., Gu, J., Wang, X.J., Sun, J.J., Yin, Y.N. eta Duan, M.L. 2016. «Variable effects of oxytetracycline on antibiotic resistance gene abundance and the bacterial community during aerobic composting of cow manure». *Journal of Hazardous Materials*, **315**, 61-69.

[99] Álvarez, J.A., Otero, L., Lema, J.M. eta Omil, F. 2010. «The effect and fate of antibiotics during the anaerobic digestion of pig manure». *Bioresource Technology*, **101**, 8581-8586.

[100] Chen, Q.L., Fan, X.T., Zhu, D., An, X.L., Su, J.Q. eta Cui, L. 2018. «Effect of biochar amendment on the alleviation of antibiotic resistance in soil and phyllosphere of *Brassica chinensis* L.». *Soil Biology and Biochemistry*, **119**, 74-82.

[101] Peng, S., Wang, Y., Chen, R. eta Lin, X. 2021. «Chicken manure and mushroom residues affect soil bacterial community structure but not the bacterial resistome when applied at the same rate of nitrogen for 3 years». *Frontiers in Microbiology*, **12**, 618693.