دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر
فصلنامه‌ی کاربرد شیمی در محیط زیست

سال سیزدهم شماره‌ی ۵۱
پاییز ۱۴۰۱، صفحات ۱۵-۱

مقاله مروری

آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست: مروری بر منابع، توزیع، وقوع، اثرات، سرنوشت و ارزیابی ریسک آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست

احمد اصل هاشمی
مرکز تحقیقات سلامت و محیط زیست، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
نسیم موسی‌خانی
گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
غلامحسین صفری *
کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
Email: hsafari13@yahoo.com

ارسال: ۱۴۰۱/۰۷/۲۴ بازنگری: ۳۰/ ۱۴۰۱/۰۸ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۱۴

چکیده

آنتی‌بیوتیک‌ها یکی از بزرگ‌ترین گروه ترکیبات دارویی می‌باشند که در پزشکی و دامپزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند و علی‌رغم داشتن اثرات مثبت در پیشگیری و درمان بیماری‌ها در انسان‌ها و حیوانات، اثرات منفی نیز از خود برجای می‌گذارند. در سال‌های اخیر استفاده بی‌رویه و نامنظم از آنتی‌بیوتیک‌ها و متعاقب آن ورود این ترکیبات به محیط زیست، منجر به افزایش نگرانی‌ها در سطح جهانی شده است. این ترکیبات به طور سنتی به عنوان آلاینده زیست محیطی در نظر گرفته نمی‌شوند، با این حال نگرانی‌ها از وقوع این ترکیبات در سیستم‌های آبی، به دلیل اثرات بیولوژیکی و خطرات بالقوه آن‌ها برای محیط زیست و سلامت انسان می‌باشد. فرایندهای متعارف تصفیه آب و فاضلاب برای حذف مقادیر جزئی مواد شیمیایی از قبیل آنتی‌بیوتیک‌ها طراحی نشده‌اند. از این رو، ورود این ترکیبات از منابع مختلف به محیط زیست منجر به آلودگی گیاهان، جانوران، محیط‌های آبی و خاکی شده و همچنین مشکلاتی را برای سلامت عمومی ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، وجود این ترکیبات دارویی در محیط زیست منجر به توسعه پاتوژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک می‌شود که به طور بالقوه عملکرد اکوسیستم و سلامت انسان را تهدید می‌نمایند. جلوگیری از ورود بی‌رویه این ترکیبات به محیط زیست و فراهم نمودن سیستم‌های تصفیه فاضلاب موثر و کارآمد در منابع تولید این ترکیبات به‌منظور حذف و به حداقل رساندن خطرات زیست محیطی آن‌ها ضروری می‌باشد.

کلیدواژه: آنتی‌بیوتیک‌ها، وقوع، آلودگی محیط زیست، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، سرنوشت.

مقدمه

آنتی‌بیوتیک‌ها به طور گسترده‌ای در پزشکی و دامپزشکی و همچنین آبزی‌پروری به‌منظور پیشگیری یا درمان عفونت‌های میکروبی استفاده می‌شوند. علاوه بر این، آنتی‌بیوتیک‌ها به‌عنوان محرک رشد در پرورش دام و در غلظت‌های کم در خوراک دام به‌منظور بهبود کیفیت محصول با درصد چربی کم‌تر و مقدار پروتئین بیش‌تر در گوشت نیز استفاده می‌شوند [۱].

آنتی‌بیوتیک‌ها ترکیبات شیمیایی هستند که از دو راه طبیعی و مصنوعی به دست می‌آیند. آنتی‌بیوتیک‌های طبیعی از میکروارگانیسم‌هایی مانند قارچ‌ها و باکتری‌ها حاصل می‌شوند.

امروزه با پیشرفت شیمی‌پزشکی بیش‌تر آنتی‌بیوتیک‌ها در نتیجه تغییرات مولکولی بر روی آنتی‌بیوتیک‌های طبیعی هستند. این ترکیبات، انقلابی در عرصه پیشگیری و مهار بسیاری از بیماری‌ها در قرن بیستم ایجاد کرده و سلامتی تعداد بیشماری از انسان‌ها و حیوانات را به‌دنبال داشته‌اند [۲-۳].

کشف پنی‌سیلین به عنوان اولین آنتی‌بیوتیک توسط الکساندر فلمینگ در سال ۱۹۲۸ اغلب به‌عنوان یکی از مهم‌ترین و بزرگ‌ترین کشفیات پزشکی قرن بیستم توصیف می‌شود. این آنتی‌بیوتیک در طول جنگ جهانی دوم بسیار مورد استفاده قرار گرفت. با کشف آنتی‌بیوتیک‌ها، انقلابی در حوزه‌ی پزشکی ایجاد شد که به درمان بسیاری از عفونت‌های کشنده کمک کرد [۴-۵].

امروزه استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها و متعاقب آن ورود این ترکیبات به محیط زیست باعث افزایش نگرانی‌هایی در سطح جهانی شده است. همچنین الگوهای مختلف مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به ظهور بقایای آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست و مواجهه جوامع باکتریایی و اکوسیستم‌ها با مقادیر زیادی از باقی‌مانده آنتی‌بیوتیک‌ها شده است [۶].

علاوه بر این مصرف بی‌رویه و نامتعارف آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به افزایش غلظت باقی‌مانده آنتی‌بیوتیک‌ها و متابولیت‌های آن‌ها در محیط زیست می‌گردد [۷]. تشخیص و تعیین کمیت آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط و ترکیبات با فعالیت بیولوژیکی بالقوه، گام بزرگی در روشن کردن رابطه بین حضور آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط و اثرات آن‌ها بر اکوسیستم، از جمله خطر عمده ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی است.

همچنین، پایش و بررسی اثرات می‌تواند مبنای علمی محکم‌تری برای تغییر روش ارزیابی ریسک‌های زیست محیطی ایجاد کند [۸]. استفاده از آنتی‌بیوتیک در مصارف پزشکی، دامپزشکی و کشاورزی با آلودگی بخش‌های مختلف محیط زیست (مانند آب‌های سطحی، آب‌های زیرزمینی، آب آشامیدنی، فاضلاب شهری، خاک، سبزیجات، لجن) و متعاقب آن افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی و اثرات اکولوژیکی منفی مرتبط است [۹-۱۰].

مقاومت آنتی‌بیوتیکی به یک مشکل مهم در سلامت عمومی تبدیل شده است که منجر به تاخیر در اعمال مداخلات موثر و افزایش مرگ و میر، عوارض و هزینه‌ها می‌شود [۱۱]. اگر اقدام فوری صورت نگیرد، تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۵۰، مقاومت آنتی‌بیوتیکی منجر به تلفات تخمینی ۱۰ میلیون نفر و ۱۰۰ تریلیون دلار آمریکا خواهد شد [۱۲].

علاوه بر این، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک یا ژن‌های مقاومت را غنی می‌کند که می‌تواند از محیط به انسان منتقل شود. فرض بر این است که افزایش مصرف آنتی‌بیوتیک ممکن است باعث شکست درمان‌های پزشکی انسانی (عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک)، افزایش طول مدت بیماری، عوارض و مرگ و میر شود.

آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان «مواد پایدار یا شبه پایدار» در نظر گرفته می‌شوند، زیرا میزان ورود آن‌ها به محیط زیست بیش‌تر از میزان حذف آن‌ها است و شامل ترکیبات ناهمگن با گروه‌های عملکردی مختلف است که مسئول خواص و رفتارهای فیزیکوشیمیایی بسیار متفاوت در اکوسیستم هستند [۱۴-۱۳-۸].

امروزه بسیاری از این آنتی‌بیوتیک‌ها کارائی خود را از دست داده‌اند. افزایش سریع مقاومت نسبت به این ترکیبات به دغدغه جدی جهانی تبدیل شده است [۱۵].

اهمیت موضوع به اندازه‌ای است که سازمان بهداشت جهانی سال ۲۰۱۱ میلادی را به نام سال «مقاومت آنتی‌بیوتیکی؛ تهدیدی جهانی» نامگذاری نموده و در گزارشی در سال ۲۰۱۴ خطر گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی و عدم تاثیر آنتی بیوتیک‌ها و احتمال برگشت شرایط به قبل از کشف آنتی بیوتیک‌ها را در قرن حاضر یادآور شد [۱۶-۱۷].

متاسفانه امروزه عده زیادی از افراد بدون تجویز پزشک و خودسرانه به مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها می‌پردازند. اما این کار عواقب زیادی را به دنبال دارد. به طور مثال مصرف آنتی-بیوتیک ممکن است باعث ایجاد عوارضی مانند ناراحتی معده، اسهال، آسیب شنوایی و آسیب کلیوی شود. از طرف دیگر مصرف خودسرانه و بدون تجویز پزشک می‌تواند باعث ایجاد مقاومت دارویی شود که موضوع بسیار نگران‌کننده‌ای است.

در مواردی که می‌توان آنتی‌بیوتیک‌ها را برای استفاده انسان یا دام بدون نسخه پزشک خریداری کرد، ظهور و گسترش مقاومت بدتر می‌شود.

به همین ترتیب، در کشورهایی که دستورالعمل استاندارد درمانی ندارند، آنتی‌بیوتیک‌ها اغلب توسط کارکنان بهداشت و دامپزشکان بیش از حد تجویز می‌شوند و بیش از حد توسط مردم استفاده می‌شوند [۱۸-۱۹].

نتیجه کاربرد وسیع آنتی‌بیوتیک‌ها به وجود آمدن عوامل بیماریزای مقاوم بوده که خود نیاز به تولید همیشگی انواع جدیدتر آنتی‌بیوتیک‌ها را ایجاد کرده است.

ایران یکی از کشورهایی است که با تجویز بیش از اندازه آنتی‌بیوتیک‌ها روبروست و مصرف آنتی‌بیوتیک در این کشور تقریباً برابر با کل مصرف آن در اروپاست. مصرف آنتی‌بیوتیک در ایران ۱۶ برابر استاندارد جهانی است.

بدون اقدام فوری درمقابل مقاومت آنتی‌بیوتیکی، ما به سمت دوران پیش از ظهور آنتی‌بیوتیک بر می‌گردیم که در آن عفونت‌های شایع و جراحات جزئی می‌توانند بار دیگر باعث مرگ شود. بنابراین با توجه به اهمیت موضوع در این پژوهش مباحث مرتبط با آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست مورد مطالعه قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه توصیفی- مروری است که داده-های آن از طریق مطالعات کتابخانه‌ای به دست آمده و از منابع مختلف به منظور پردازش مطالب استفاده شده است.

با توجه به اهمیت موضوع آنتی‌بیوتیک‌ها و باقی‌مانده‌های آن‌ها در محیط زیست سعی گردید تا حد امکان از مرتبط-ترین و به‌روزترین منابع حاوی نکات ارزنده در رابطه با وقوع آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست و اثرات آن‌ها بر سلامتی انسان استفاده شود.

در این مطالعه مروری ابتدا به طبقه‌بندی آنتی‌بیوتیک‌ها، منابع، و توزیع آن‌ها در محیط زیست پرداخته شده است.

سپس وقوع آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست و راه‌های ورود آن‌ها به محیط زیست مورد بررسی قرار گرفته و در ادامه به اثرات منفی آنتی‌بیوتیک‌ها بر محیط زیست و همچنین سلامت انسان‌ها اشاره شده است و در نهایت مباحث مرتبط با سرنوشت آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست و مدیریت و ارزیابی ریسک آن‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است.

- طبقه‌بندی آنتی‌بیوتیک‌ها

آنتی‌بیوتیک‌های رایج را می‌توان بر اساس ساختار شیمیایی و نحوه عمل به ۱۶ خانواده تقسیم کرد. ساختارهای اصلی آنتی-بیوتیک‌ها شامل بتالاکتام‌ها، تتراسایکلین‌ها، سولفونامیدها، آمینوگلیکوزیدها، فلوروکینولون‌ها، ماکرولیدها، تری-متوپریم و گلیکوپپتیدها هستند [۵].

یک طبقه‌بندی دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها با توجه به ساختار شیمیایی مختلف آن‌ها، شامل ۷ گروه با نام‌های ماکرولیدها، بتالاکتام‌ها، تتراسایکلین‌ها، کینولون فلوروکینولون‌ها، سولفونامیدها، فنیکل‌ها و پنی‌سیلین می‌باشد فرمول شیمیایی، وزن مولکولی و حلالیت برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها در آب در جدول ۱ ارائه شده است [۲۰].

جدول ۱- فرمول شیمیایی، وزن مولکولی و حلالیت آنتی‌بیوتیک‌ها در آب

گروه و نماینده آنتی‌بیوتیک‌ها	فرمول شیمیایی	وزن مولکولی (g/mol)	حلالیت (g/mL)
سولفونامیدها سولفامتوکسازول	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$	۲۵۳/۲۸	۶۱۰
تتراسایکلین‌ها تتراسایکلین	$C_{22}H_{24}N_2O_8$	۴۴۴/۴	۲۳۱
فلوروکینولون‌ها سیپروفلوکساسین	$C_{17}H_{18}FN_3O_3$	۳۳۱/۳۴	< ۱
پنی سیلین‌ها آمپی‌سیلین	$C_{16}H_{19}N_3O_4S$	۳۴۹/۴	۲۱۰
سفالوسپورین‌ها سفالکسین	$C_{16}H_{17}N_3O_4S$	۳۴۷/۴	۱۰
ماکرولیدها اریترومایسین	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	۷۳۳/۹	۲
لینکوزامیدها لینکومایسین	$C_{18}H_{34}N_2O_6S$	۴۰۶/۵	۹۲۷
کاربا پنم مروپنم	$C_{17}H_{25}N_3O_5S$	۳۸۳/۵	۸
کلرامفنیکول	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$	۳۲۳/۱۳	۲/۵
تری‌متوپریم	$C_{14}H_{18}N_4O_3$	۲۹۰/۳۲	۴۰۰

- منابع آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست

منابع کانونی آنتی‌بیوتیک‌ها و ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها شامل تسهیلات پزشکی، دامپروری، آبزی پروری، دفن زباله‌ها، سیستم‌های بهداشتی در محل، فاضلاب و تصفیه‌خانه‌های فاضلاب است [۲۲].

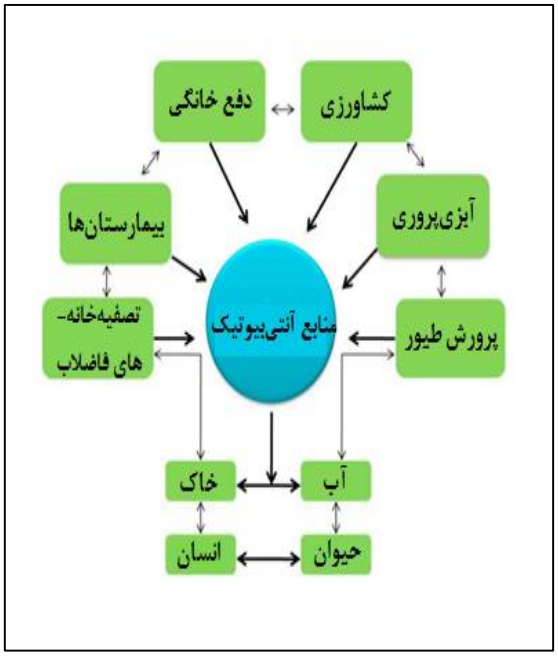
منابع آنتی‌بیوتیکی در محیط آب و خاک شامل منابع کشاورزی، دفع خانگی، بیمارستان‌ها، تصفیه‌خانه‌های فاضلاب، پرورش طیور، آبزی‌پروری می‌باشد و آنتی‌بیوتیک‌ها و متابولیت‌های آن به طور مداوم در محیط طبیعی تخلیه می‌شوند (شکل ۱).

علاوه بر این، تخلیه زباله‌های بیمارستانی، دامپزشکی، گیاهان دارویی، لبنیات، فضولات حیوانات اهلی، دامپروری، زباله‌های شهری و طیور نیز خطر آلودگی آنتی‌بیوتیکی را ایجاد می‌کنند [۲۴ -۲۳ -۸].

کاربرد آنتی‌بیوتیک‌ها در کشاورزی باعث افزایش رشد دام، زنبورداری و پرورش ماهی می‌شود اما از طریق دفع آنتی‌بیوتیک‌ها و متابولیت‌های استفاده نشده از مدفوع طیور، محیط را آلوده می‌کند.

مزیت بی‌سابقه آنتی‌بیوتیک‌ها در مراقبت‌های پزشکی غیرقابل انکار است. با این حال، بقایای دارویی گسترده هستند و گهگاه در آب‌های سطحی با خواص بیولوژیکی فعال یافت می‌شوند، در حالی که امنیت آب موضوع بحث بین سیاست‌گذاران است، مقدار جزئی از آنتی‌بیوتیک‌ها در اکوسیستم آبی یک چالش بزرگ برای ارزیابی کیفیت آب به دلیل تأثیر سمی آن‌ها بر موجودات غیر هدف است.

صنایع داروسازی علاوه بر پساب‌های خانگی و صنعتی، در غلظت کل آنتی‌بیوتیک‌های اضافه شده به تصفیه‌خانه فاضلاب سهم قابل توجهی دارند [۲۳].



شکل ۱: منابع آلودگی آنتی‌بیوتیک‌ها در خاک و آب

- زمینه طبیعی

غلظت‌های زمینه طبیعی آنتی‌بیوتیک‌ها در ارزیابی ریسک آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار مهم می‌باشند. آنتی‌بیوتیک‌های متعددی از قبیل بتا لاکتام‌ها، استرپتومایسین‌ها، آمینوگلیکوزیدها و گروه‌های دیگر بوسیله باکتری‌های خاک تولید می‌شوند. اکثر باکتری‌های خاک از قبیل استرپتومایست‌ها در تولید آنتی‌بیوتیک‌ها نقش مهمی دارند.

تراکم باکتریایی و همچنین غلظت‌های قابل اندازه‌گیری آنتی‌بیوتیک‌ها با منشا طبیعی در فاز آب‌های آزاد در مقایسه با لجن فاضلاب یا خاک بسیار کم‌تر می‌باشد [۲۵].

- صنایع ساخت و تولید ترکیبات دارویی

منبع اصلی آنتی‌بیوتیک‌ها کارخانه‌های داروسازی می‌باشند که تولیدکننده این محصولات برای مصارف پزشکی و دامپزشکی هستند. علاوه بر این در فرایند ساخت و تولید، ترکیبات غیر قابل استفاده‌ای نیز تولید می‌شود که این ترکیبات در نهایت به داخل واحدهای تصفیه فاضلاب یا محل‌های دفن مواد زاید وارد می‌شوند. انتشار ناشی از کارخانه‌های تولیدکننده ترکیبات دارویی کم‌تر مورد توجه قرار گرفته است.

در سال‌های اخیر در برخی از کشورهای آسیایی غلظت‌های بالایی از آنتی‌بیوتیک‌ها (تا چند میلی‌گرم بر لیتر) در پساب خروجی کارخانه‌های تولیدکننده این ترکیبات گزارش شده است. در کشورهای توسعه یافته نیز کارخانه‌های داروسازی، سهم قابل توجهی در کل غلظت آنتی‌بیوتیک‌های ورودی به واحدهای تصفیه فاضلاب دارند [۲۶-۲۷-۲۸].

- مصارف پزشکی، دامپزشکی، کشاورزی و آبزی-پروری

آنتی‌بیوتیک‌ها به طور گسترده‌ای در پزشکی و دامپزشکی و همچنین آبزی‌پروری به‌منظور پیشگیری یا درمان عفونت‌های میکروبی استفاده می‌شوند. علاوه بر این، آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان محرک رشد در پرورش دام و در دزهای کم در خوراک دام به منظور بهبود کیفیت محصول با درصد چربی کم‌تر و مقدار پروتئین بیش‌تر در گوشت نیز استفاده می‌شوند. داده‌های قابل مقایسه در سطوح بین‌المللی در مورد مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها کمیاب بوده و داده‌های موجود نیز به صورت ناهمگن می‌باشند. الگوی مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است در کشورهای مختلف متفاوت باشد [۲۹].

به عنوان مثال مصرف استرپتومایسین به‌عنوان محرک رشد میوه در ایالات متحده شایع بوده در حالی که مصرف آن بدین منظور در کشورهای دیگر از جمله آلمان ممنوع می-باشد. در سال ۱۹۹۶ از ۱۰۲۰۰ تن آنتی‌بیوتیک مصرفی در اتحادیه اروپا، تقریبا ۵۰ درصد در مصارف دامپزشکی و به عنوان محرک رشد بوده است.

در ایالات متحده از ۲۲۷۰۰ تن آنتی‌بیوتیک مصرف شده در سال ۵۰، درصد آن برای مصارف انسانی و ۵۰ درصد آن برای مصارف دامپزشکی، کشاورزی و آبزی‌پروری بوده است. به طور کلی مصرف بالینی در حدود ۱۰ درصد کل مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها تخمین زده می‌شود. در اتحادیه اروپا

و کشورهایی مانند سوئیس و سوئد، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان محرک رشد در پرورش دام در چند سال گذشته ممنوع شده است.

بر خلاف تصور عمومی، بیمارستان‌ها منبع اصلی ورود آنتی‌بیوتیک‌ها به فاضلاب شهری نیستند. فاضلاب بیمارستان‌ها کم‌تر از ۱ درصد مقدار کل فاضلاب شهری می‌باشند و از طرفی میزان مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در بیمارستان‌ها ۲۰-۳۰ درصد کل مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد. در انگلستان میزان مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در جامعه ۷۰ درصد و در بیمارستان‌ها ۳۰ درصد و در آلمان میزان مصرف در جامعه ۷۵ درصد و در بیمارستان‌ها ۲۵ درصد گزارش شده است.

بیمارستان‌ها تنها منبع اصلی برای آنتی‌بیوتیک‌های گروه سفالوسپورین می‌باشند. این داده‌ها نشان می‌دهند منابع ورود آنتی‌بیوتیک‌ها به واحدهای تصفیه فاضلاب بسیار پراکنده می‌باشد. از طرفی این ترکیبات پس از استفاده، هضم و متابولیسم در بدن به طور کامل متابولیزه نمی‌شوند و گستره متابولیزه شدن این ترکیبات در انسان‌ها بسیار متغییر می‌باشد. برخی از این ترکیبات بیش از ۹۰ درصد و برخی دیگر کم‌تر از ۱۰ درصد متابولیزه می‌شوند.

با این حال وقتی میزان مصرف هر ترکیب فعال در میزان دفع آن ضرب می‌شود، حتی برخی از ترکیبات با نرخ متابولیزه شدن بالا هم اهمیت پیدا می‌کنند.

اغلب متابولیت‌ها نسبت به ترکیبات مادر، قابلیت حلالیت بیش‌تری دارند که این امر منجر به دفع آن‌ها از طریق ادرار می‌شود. به طور میانگین نرخ متابولیزه شدن برای حجم کل آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی حدود ۳۰ درصد تخمین زده می‌شود.

بنابراین حدود ۷۰ درصد از کل آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی بدون تغییر و به صورت ترکیبات اولیه و فعال وارد محیط زیست می‌گردند [۲۵-۳۰-۳۱].

- توزیع آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست

آنتی‌بیوتیک‌ها احتمالاً موفق‌ترین خانواده داروها برای درمان عفونت‌های میکروبی در انسان‌ها و حیوانات با عملکرد خاص روی میکروارگانیسم هدف هستند. استفاده سریع از همه داروهای ضد میکروبی شناخته شده به نفع انسان، حیوانات و کشاورزی منجر به انتشار منظم و مکرر آن‌ها در محیط زیست و اکوسیستم طبیعی می‌شود [۲۳].

آنتی‌بیوتیک‌ها نه تنها بر جمعیت هدف تأثیر می‌گذارند، بلکه بر جمعیت غیرهدف با تأثیر سمیت بالا نیز تأثیر می‌گذارند [۳۲]. بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها به دلیل جذب ضعیف روده یا متابولیسم ناقص به شکل بدون تغییر دفع می‌شوند و ممکن است متابولیت‌های سمی تولید کنند [۲۰].

بیش از ۱۰۰ نوع آنتی‌بیوتیک در انسان و حیوان استفاده می‌شود و نزدیک به ۷۰ نوع آنتی‌بیوتیک در آب‌های سطحی و رسوبات یافت شده است [۲۰]. آنتی‌بیوتیک‌ها در آب‌های مختلف یا محیط‌های دیگر از قبیل تصفیه‌خانه‌های آب و فاضلاب، مزارع کشاورزی، دامپروری، آب و رسوبات رودخانه، لجن فاضلاب، خاک‌های آبیاری شده با فاضلاب، آب‌های زیرزمینی، آب‌های سطحی، آب دریا، آب آشامیدنی، سایت دفن زباله و ادرار انسان در محدوده نانوگرم بر لیتر تا چند میکروگرم بر لیتر شناسایی شده‌اند [۲۰-۲۱]. آنتی‌بیوتیک‌هایی که به دام‌ها تزریق می‌شوند نیز می‌توانند از طریق کود حیوانی و شستشوی خاک و آب‌های زیرزمینی در مزارع پراکنده شوند، در حالی که آنتی‌بیوتیک‌هایی مصرفی در محصولات کشاورزی و پرورش ماهی توانایی تجمع در محیط دارند [۲۳].

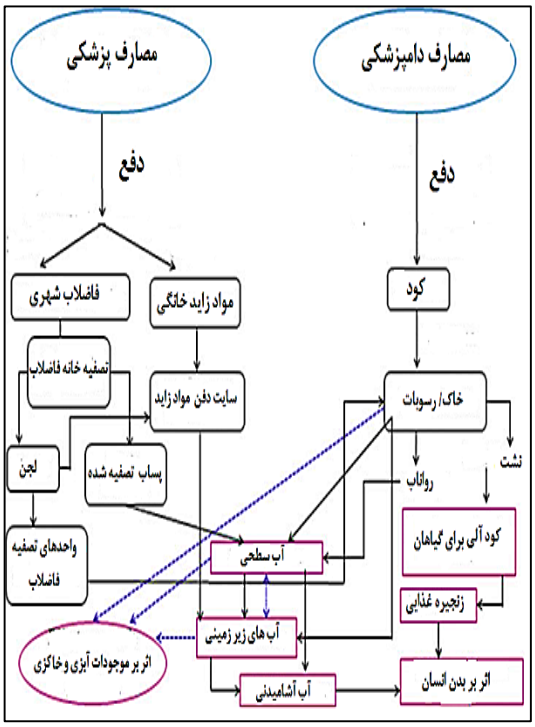
آمارها نشان می‌دهند مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در دامپزشکی بسیار بیش‌تر از پزشکی است [۸].

میزان مصارف پزشکی، دامپزشکی و کشاورزی آنتی‌بیوتیک‌ها در سرتاسر جهان ۱۰۰۰۰۰-۲۰۰۰۰۰ تن در سال تخمین زده می‌شود. پس از تجویز آنتی‌بیوتیک، بخش قابل توجهی در بخش‌های مختلف محیطی آزاد می‌شود.

بین ۳۰ تا ۹۰ درصد از آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در انسان و حیوان به صورت تغییرنیافته یا به عنوان متابولیت‌های فعال در محیط از طریق ادرار و مدفوع دفع می‌شود [۹].

از این داده‌ها می‌توان نتیجه گرفت که در بهترین شرایط ۳۰۰۰۰ تن و در بدترین شرایط ۱۸۰۰۰۰ تن آنتی‌بیوتیک فعال سالانه وارد محیط زیست می‌گردند. به هر حال این مقادیر شامل آن دسته از آنتی‌بیوتیک‌های کاملا فعال وارد شده به محیط زیست در اثر دفع نامناسب نمی‌باشد.

بنابراین ردیابی جریان پیچیده آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق محیط زیست، همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده است، بسیار دشوار می‌باشد. این پیچیدگی، همراه با رهاسازی آنتی-بیوتیک‌ها در محیط زیست و حجم خالص باکتری‌ها در محیط زیست، پیش‌بینی پاسخ اکوسیستم را دشوار می‌سازد. از این رو آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان آلاینده‌های زیست محیطی با کنترل دشوار در نظر گرفته می‌شوند [۳۳-۳۴-۳۵].



شکل ۲: منابع و مسیرهای احتمالی مواجهه با آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست

- وقوع آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست (راه‌های ورود)

وجود آنتی‌بیوتیک‌ها و متابولیت‌های آن‌ها در محیط آبی تأثیر منفی بر همه موجودات می‌گذارد. علاوه بر این، مهاجرت آسان این مواد به آب آشامیدنی ممکن است عواقب جدی برای بهداشت عمومی مانند مقاومت دارویی داشته باشد [۳۶].

منابع اصلی آنتی‌بیوتیک‌های مرتبط با محیط زیست در درجه اول عبارتند از (منابع و مسیرهای مهاجرت آنتی‌بیوتیک‌ها و باقی‌مانده‌های آنتی‌بیوتیک در محیط): واحدهای تصفیه‌خانه-های فاضلاب، ورودی تصفیه‌خانه‌های فاضلاب، پساب‌های تصفیه‌خانه‌های فاضلاب، رواناب‌های ثانویه زمینی (از پشت بام‌ها، روسازی‌ها، شبکه لوله‌ها، جاده‌ها، آب‌های زیرزمینی، آب‌های سطحی و زمین‌های کشاورزی)، پساب‌های حاصل از محل‌های دفن زباله، مزارع و کشتارگاه‌ها، از جمله رسوبات جوی. منابع اصلی آنتی‌بیوتیک‌ها عمدتا آنتی‌بیوتیک‌های پزشکی و آنتی‌بیوتیک‌های دامپزشکی در محیط هستند. کاربرد اصلی آنتی‌بیوتیک‌های پزشکی شامل: بیمارستان‌ها، خانواده‌ها و صنعت داروسازی است. آنتی‌بیوتیک‌های دامپزشکی عمدتاً شامل آبزی‌پروری و دامپروری می‌باشند [۲۰].

آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط‌های آبی از منابع مختلفی منشأ می-گیرند. اکثر آنتی‌بیوتیک‌های موجود در فاضلاب تا حدودی در فرآیندهای تصفیه فاضلاب حذف می‌شوند ولی مقادیری در پساب خروجی فاضلاب باقی می‌مانند و نهایتا از طریق پساب فاضلاب وارد آب‌های سطحی می‌شوند. آنتی‌بیوتیک‌های مورد مصارف خانگی و صنایع دارویی نیز از طریق فاضلاب شهری و فاضلاب صنایع دارویی می‌توانند به تصفیه‌خانه‌های فاضلاب منتقل شوند، جایی که تمایل به مقاومت در برابر تخریب زیستی دارند و به عنوان منابع نقطه‌ای در پساب‌های تصفیه‌خانه‌های فاضلاب به رودخانه‌ها تخلیه می‌شوند [۲۰].

ترکیب آنتی‌بیوتیک‌ها در لجن و پساب تصفیه‌خانه‌های شهری، بیمارستان‌ها، شهرک‌های صنعتی و دامداری‌ها منجر به انتشار آنها به منابع پذیرنده از قبیل آب‌های سطحی، آب-های زیرزمینی و خاک شده است [۲۰-۲۱].

رایج‌ترین راه‌های ورود آنتی‌بیوتیک‌ها، سایر ترکیبات گزنوبیوتیک، باکتری‌های بیماریزا و ژن‌های مقاوم به آنتی-بیوتیک‌ها در محیط، از خروجی فاضلاب [۲۲- ۲۴]، کودهای کشاورزی و کودهای طبیعی مانند دوغاب خوک و کود گاوی [۲۴] است که حاوی مواد شیمیایی مقاوم مانند مواد ضد میکروب‌ها، فلزات و زیست‌کش‌ها هستند. آنتی‌بیوتیک‌ها نیمه‌عمر کوتاهی دارند، اما به اندازه‌ای است که با قرارگرفتن مداوم در معرض میکروارگانیسم‌ها، آن‌ها را مقاوم می‌کنند، به‌عنوان مثال، ویرجینیامایسین، یک افزودنی غذایی برای دام به عنوان تقویت‌کننده رشد استفاده می‌شود و در مدفوع حیوانات تیمارشده که مدفوع آن به عنوان کود استفاده می‌شود، یافت می‌شود و به دلیل توانایی آن در محدود کردن ظرفیت خاک، منبع آب را آلوده می‌کند [۲۳]. به طور کلی غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها در گستره بیش‌تر از µg/L در پساب بیمارستانی، کم‌تر از µg/L در فاضلاب شهری و کم‌تر و بیش‌تر از µg/L در آب‌های سطحی مختلف، آب زیرزمینی و آب دریای بنادر می‌باشند [۳۷-۳۸]. غلظت‌های اندازه‌گیری شده از آنتی‌بیوتیک‌ها در رسوبات رودخانه‌های تحت تاثیر منطقه کشاورزی، بسیار بالاتر از محیط‌های آبی می‌باشد و این نشان‌دهنده ورود آنتی‌بیوتیک‌ها با رواناب سطحی از مزارع کشاورزی می‌باشد. در پرورش آبزیان، عفونت‌های درمان شده با عوامل ضد میکروبی، به طور مستقیم به آب‌های سطحی وارد می‌شوند.

آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در پرورش ماهی می‌توانند به طور مستقیم از آب بدون هیچگونه فرایند تصفیه‌ای وارد رسوبات شوند و در نهایت منجر به بالا رفتن غلظت آنتی-بیوتیک‌ها در محیط‌های آبی و رسوبات مجاور می‌شوند [۲۵-۳۹].

- اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها بر محیط زیست و انسان

شواهد علمی از اثرات منفی آنتی‌بیوتیک‌ها بر محیط آبی و سلامت انسان بسیار زیاد و غیرقابل تردید است. اثرات ناخواسته رشد میکروبی مدت‌هاست که از طریق استفاده از داروهای ضد میکروبی مانند آنتی‌بیوتیک‌ها کنترل می‌شود. مقاومت اولیه به طور طبیعی در میکروارگانیسم‌هایی مانند مقاومت سودوموناس آئروژینوزا در برابر پنی سیلین G وجود دارد [۴۰].

هنگامی که آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط ظاهر می‌شوند، می-توانند ساختار و عملکرد جامعه میکروبی را به روش‌های مختلف مختل کنند و اثرات مستقیم (کوتاه مدت) و غیرمستقیم (بلند مدت) بر جوامع میکروبی داشته باشند. اثرات کوتاه مدت شامل فعالیت‌های باکتری‌کشی و باکتریواستاتیک با ناپدید شدن برخی از جمعیت‌های میکروبی و عملکرد اکولوژیکی آن‌ها هستند.

تأثیر غیرمستقیم آن شامل ایجاد باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک است و در برخی موارد سویه‌های باکتریایی توانایی تجزیه آن‌ها را با فرآیندهای متابولیکی یا بیولوژیکی دارند. تجزیه بیولوژیکی امکان حذف کامل یک ترکیب سمی از محیط را در صورت معدنی شدن آن فراهم می‌کند و عوامل متعددی، از قبیل غلظت آنتی‌بیوتیک، زمان مواجهه، اکوسیستم دریافت‌کننده (مانند خاک یا آب) و وقوع همزمان سایر آنتی بیوتیک‌ها و یا سایر آلاینده‌ها می-توانند بر اهمیت چنین تأثیرات مستقیم و غیرمستقیم تأثیر بگذارند [۳۲]. آنتی‌بیوتیک‌های باقی‌مانده در محیط ممکن است بر بقا و تولید مثل، متابولیسم و جمعیت ارگانیسم‌ها تأثیر بگذارند و ساختار جامعه و عملکرد اکولوژیکی اکوسیستم از جمله زیست‌توده و تنوع زیستی را تغییر دهند [۲۰].

ورود مداوم آنتی‌بیوتیک‌ها از منابع مختلف و غلظت بالای آلودگی در آب دریا نه تنها ممکن است امکان تجمع زیستی و بزرگنمایی زیستی آنتی‌بیوتیک‌ها را در موجودات دریایی افزایش دهد بلکه خطرات زیست محیطی بالایی را برای این

موجودات دریایی ایجاد می‌کند [۲۵]. چندین مطالعه ثابت کرده‌اند که برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها اثرات فیزیولوژیکی بالقوه‌ای بر موجودات غیرهدف مانند گیاهان دارند.

به عنوان مثال، آنتی‌بیوتیک‌های تتراسایکلین از قبیل کلرتتراسایکلین می‌توانند رشد گیاه را مهار کنند. برخی از آنتی‌بیوتیک‌های (فلوئورو) کینولون مانند سیپروفلوکساسین ممکن است در مسیر فتوسنتز گیاهان تداخل داشته باشند که منجر به ناهنجاری‌های مورفولوژیکی می‌شود و تقریباً تمام (فلوئورو) کینولون‌ها، به‌ویژه نسل سوم و چهارم (فلورو) کینولون‌ها باعث ایجاد سمیت ژنی می‌شوند.

آنتی‌بیوتیک‌ها در غذا و آب آشامیدنی یک تهدید بالقوه برای سلامت انسان هستند؛ آنتی‌بیوتیک‌ها، علاوه بر ایجاد مقاومت باکتریایی، به ویژه خطرات احتمالی سلامت انسان ناشی از قرارگرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک به عنوان عوارض جانبی مستقیم، اثرات بر رشد و عملکرد خون‌سازی در کودکان و همچنین پیامدهای بهداشتی مرتبط با میکروبیوم انسان، مانند پسوریازیس، بیماری التهابی روده، بیماری قلبی عروقی، آسم، دیابت، چاقی و سرطان روده بزرگ را سبب می‌شوند [۲۰].

دغدغه اصلی ناشی از آزاد شدن آنتی‌بیوتیک‌ها به محیط زیست مرتبط با توسعه و انتشار ژن‌ها و باکتری‌های مقاوم در محیط زیست می‌باشد. احتمالاً فاضلاب‌های تولیدی و پساب خروجی تصفیه‌خانه‌های فاضلاب بزرگ‌ترین منبع تخلیه باکتری‌ها و ژن‌های مقاوم به محیط زیست هستند [۴۱].

با توجه به این که آنتی‌بیوتیک‌ها بر اساس تاثیر بر میکروارگانیسم‌ها طراحی می‌گردند، می‌توانند ارگانیسم‌هایی مانند باکتری‌ها، قارچ‌ها و جلبک‌های ریز را نیز تحت تاثیر قرار دهند. گسترش باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک، بر هم زدن تعادل زیست محیطی و ایجاد عوارض پیش‌بینی نشده روی انسان و حیوانات از عواقب حضور این ترکیبات خواهد بود.

تماس مداوم با آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند انتخاب گونه‌های مقاوم باکتریایی در محیط زیست را افزایش دهد. چرا که مقاومت باکتری‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک در فاضلاب، آب‌های سطحی، آب آشامیدنی، خاک مزرعه و محل‌های پرورش آبزیان گزارش شده است همچنین، آنتی‌بیوتیک‌هایی که به میزان جزئی در سیستم تصفیه فاضلاب حذف گردیده‌اند به آب‌های سطحی وارد شده و ممکن است بر ارگانیسم‌های مختلف زنجیره‌غذایی تاثیر بگذارند. جلبک‌ها دارای حساسیت زیادی در برابر آنتی بیوتیک‌های مختلف هستند، آن‌ها اساس زنجیره غذایی بوده، بنابراین کاهش هر چند اندک در جمعیت جلبک‌ها نیز ممکن است در موازنه سیستم آبی تاثیر گذارد.

آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست می‌تواند در خاک و رسوبات تجمع پیدا کرده و از این طریق باعث اثرات سو روی عملکرد طبیعی اکوسیستم و همچنین کاهش میزان تجزیه طبیعی آلاینده‌ها، از طریق تولید آنتی‌ارگانیسم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها، شوند.

علاوه بر آن، ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند وارد منابع آب آشامیدنی شده و از این طریق، موجب تولید بیماری‌های مقاوم به آن‌ها گردند. مصرف داروهای خوراکی و استفاده از گیاهان و فراورده‌های حیوانی که حاوی داروها می‌باشند باعث ورود این آلاینده‌ها به بدن انسان می‌شوند.

این نکته قابل ذکر است که استفاده از نان‌های کپک‌زده برای تغذیه حیوانات باعث تجمع آنتی‌بیوتیک در بدن حیوانات و سپس در بدن انسان‌ها می‌شود. علاوه بر این، هر انسان میزان کمی خاک را به صورت گرد و غبار روی مواد غذایی یا میوه‌های شسته نشده یا خوب شسته نشده می‌خورد. کودکان نیز در هنگام بازی در خاک با فرو بردن دستان آلوده به دهانشان امکان دریافت حجمی از خاک را دارند، متعاقبا اگر خاک حاوی آلاینده‌های دارویی باشد، وارد سیستم گوارش انسان می‌گردد [۴۲].

در دامپروری، آنتی‌بیوتیک‌ها برای پیشگیری از بیماری‌های عفونی و درمان آن‌ها و همچنین برای ارتقای رشد دام اهمیت دارند. آنتی‌بیوتیک‌های استفاده شده در دام و طیور به طور کامل جذب نمی‌شوند و بیش‌تر آنها از طریق مدفوع یا ادرار حیوانات در محیط دفع می‌شوند. آنتی‌بیوتیک‌های باقی‌مانده از طریق فاضلاب وارد رودخانه‌ها و دریاچه‌ها می‌شوند و در خاک جمع می‌شوند و در آنجا توسط گیاهان و حیوانات همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده است، جذب می‌شوند [۴۳].

شکل ۳: گردش آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط

غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها در آب‌های سطحی نسبت به رسوبات به تأثیرات محیطی خارجی، از جمله رقیق‌سازی، جذب ذرات و تخریب نوری حساس‌تر هستند، که همگی می‌توانند بر تغییر غلظت آنتی‌بیوتیک در آب تأثیر بگذارند. در مقایسه با ستون آب، سطح آنتی بیوتیک در رسوبات نسبتاً پایدار است زیرا توانایی آنها در جذب قوی آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به تجمع آنتی‌بیوتیک در رسوبات می‌شود. محیط‌های آبی مختلف منجر به خواص جذب متفاوت رسوبات می‌شود که در نتیجه توزیع ناهمگن آنتی‌بیوتیک‌ها در رسوبات از نظر مکانی و جغرافیایی ایجاد می‌شود.

علاوه بر این، این توزیع ممکن است تحت تأثیر محیط خارجی نیز قرار گیرد. برای مثال، جریان‌های خارجی ممکن است رسوبات حاوی آنتی‌بیوتیک را شسته و در نتیجه آنتی‌بیوتیک‌های جذب‌شده را در محیط آبی آزاد کنند و باعث آلودگی ثانویه شوند. رسوبات می‌توانند بر سطح آنتی-بیوتیک‌ها در پیکره‌های آبی تأثیر بگذارند.

اجزای رسوبات بسیار پیچیده هستند و تفاوت‌های متعددی در ترکیب رسوبات در محیط‌های مختلف آبی وجود دارد. غنی‌سازی آنتی‌بیوتیک‌ها در رسوبات و چگونگی انتشار آنتی‌بیوتیک‌های موجود در رسوبات در بدنه آبی، هنوز به تحقیقات سیستماتیک و عمیق نیاز دارد [۴۳].

پیچیدگی در بروز بیماری‌های نوپدید و بازپدید و لزوم تولید و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های جدید در انسان‌ها، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان و افزایش رشد حیوانات و همچنین تنوع محصولات کشاورزی، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها را امری انکارناپذیر کرده است.

در این شرایط چرخه محیطی به عنوان یکی از ارکان مهم در تسهیل انتشار و ارتباط بخش‌های مختلف محیط زیست و جوامع انسانی عمل می‌کند. این موضوع در ایران به عنوان یک کشور در حال توسعه که با مشکلات ناشی از توسعه-نیافتگی (رهاسازی فاضلاب به محیط زیست) از یک طرف و مشکلات ناشی از شتاب در صنعتی‌سازی جامعه مواجه است، چه بسا سنگین‌تر از کشورهای توسعه‌یافته نیز باشد [۲]. انتشار مداوم آنتی‌بیوتیک‌ها در آب‌های زیرزمینی باعث ظهور باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک (ARGs) می‌شود که منجر به نگرانی‌های قابل-توجهی برای سلامت انسان و محیط زیست در سراسر جهان شده است [۲۲].

باکتری‌ها و ژن‌های مقاوم هنگام ورود به یک ارگانیسم سالم، تمایل به تکثیر و افزایش تعداد دارند که این امر منجر به تشکیل یک واحد مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک در درون

موجودات می‌شود و به تبع آن توانایی‌های درمانی آنتی-بیوتیک‌ها کاهش می‌یابد [۲۴- ۲۲]. همچنین، روش‌های دیگری مانند لجن فاضلاب و کود حیوانی که در زمین‌های کشاورزی مورد استفاده قرار می‌گیرند باید برای کنترل سطوح ARBs و ARGs که راه خود را به ارگانیسم‌های سالم پیدا می‌کنند، بررسی شود. انسان می‌تواند از راه‌های متعددی از جمله مصرف محصولات آلوده، نوشیدن آب‌های زیرزمینی آلوده و ... در معرض باکتری‌های مقاوم قرار گیرد. در انسان، باکتری‌های مقاوم می‌توانند ARGها را به میکروبیوم انسانی گسترش دهند [۲۲].

آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی در پزشکی و دامپزشکی اغلب به صورت سنتتیک بوده و دارای ویژگی‌هایی چون قابلیت تجزیه بیولوژیکی کم‌تر، پایداری بیش‌تر و آب‌دوست بودن می‌باشند که این ویژگی‌ها منجر به تجمع این ترکیبات به مرور زمان در محیط زیست می‌گردند. همچنین وجود آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست می‌تواند باعث آلرژی‌های ساده، توسعه پاتوژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و حتی در برخی موارد مسمومیت مستقیم گردد [۲۵-۴۴]. تجمع و حضور آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست حتی در غلظت‌های پایین می‌تواند اثرات نامطلوبی بر موجودات آبزی و خاکزی داشته باشد که از جمله آن می‌توان به تجمع بیولوژیکی و نیز ایجاد مقاومت کاذب در بدن اشاره کرد. قطبیت بالای این ترکیبات و طبیعت غیرفرار بودن آنها اجازه حذف و فرار از محیط‌های آلوده را به این ترکیبات نمی‌دهد [۴۵].

- سرنوشت آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست

تنها تعداد کمی از ترکیبات تا حدودی تحت شرایط آزمایشگاهی در سیستم‌های آبی تجزیه می‌شوند و بیش‌تر آن‌ها ماندگار می‌باشند. سمیت ژنتیکی ترکیباتی مانند کینولون‌ها یا مترونیدازول در طول این آزمایش‌ها حذف نشدند. به عنوان مثال، کینولون‌ها به شدت بر روی لجن فاضلاب، خاک و رسوبات جذب می‌شوند و در آزمایشات با رسوبات، زیست تخریب نشدند. کم‌تر از ۱ درصد سارافلوکساسین، یک فلوروکینولون تایید شده برای پیشگیری از بیماری‌های طیور، در طی ۸۰ روز از خاک‌های مختلف، احتمالاً به دلیل توانایی بالای آن در اتصال به خاک، حذف شد.

ویرجینیاماسین، یک افزودنی غذایی آنتی‌بیوتیکی که به صورت خوراکی به عنوان محرک رشد در حیوانات مزرعه تجویز می‌شود، در خاک‌های مختلف، اما فقط با نیمه عمر طولانی تجزیه می‌شود. بطور کلی نتایج تحقیقات حاکی از آنست که تجزیه بیولوژیکی آنتی‌بیوتیک‌ها در واحدهای تصفیه فاضلاب و سایر بخش‌های محیطی ممکن است گزینه-ای برای حذف مطمئن مواد آنتی‌بیوتیک نباشد و این نیاز به بررسی دقیق‌تری دارد.

علاوه بر این صرفه‌جویی در مصرف آب در آینده باعث کاهش حجم پساب خواهد شد در حالیکه مصرف داروهای ضد میکروبی احتمالا افزایش خواهد یافت. غلظت بالاتر آنتی‌بیوتیک‌ها در فاضلاب شهری، بر اساس دانش موجود، تأثیر قابل‌توجهی بر باکتری‌های موجود در محیط آبی خواهد داشت [۴۶].

استفاده بی‌رویه، دفع نامناسب و نشت از محل‌های تولید و استفاده دارویی منجر به شناسایی سطوح بالایی از باقی‌مانده‌های آنتی‌بیوتیک در فاضلاب و آب‌های سطحی شده است. فناوری‌های تصفیه آب موجود برای حذف آنتی‌بیوتیک‌های کمیاب کافی نیستند و این آنتی‌بیوتیک‌های باقی‌مانده تمایل دارند با یون‌های فلزی موجود در تعامل باشند و کمپلکس‌های آنتی‌بیوتیک-فلز با مشخصات زیست‌فعالیتی و خواص فیزیکوشیمیایی تغییریافته را تشکیل دهند. به طور معمول، آنتی‌بیوتیک‌ها، از جمله تتراسایکلین‌ها، فلوروکینولون‌ها و سولفونامیدها، با فلزات سنگین Ni^{2+}،Cu^{2+}،Co^{2+}،Fe^{2+} تعامل می‌کنند و کمپلکس‌های آنتی‌بیوتیک- فلز را تشکیل می‌دهند که ماندگارتر و سمی‌تر از ترکیبات اصلی هستند. صنعت داروسازی به طور مداوم در مقیاس جهانی در حال توسعه است تا داروهای ضد میکروبی/

داروهای جدیدی برای درمان و پیشگیری از عفونت‌های بالینی موجود و جدید تولید کند و زندگی انسان و دام را بهبود بخشد.

در نتیجه، افزایش مقاومت به آنتی‌بیوتیک و چند دارویی در جوامع میکروبی گزارش شده است. آنتی‌بیوتیک‌هایی که به طور انبوه به عنوان داروهای انسانی و دامپزشکی تجویز می‌شوند، در میزبان متابولیزه می‌شوند و از طریق فرآیند دفع وارد بخش‌های مختلف محیطی می‌شوند. بعد از مدت زمان کوتاهی، پس از جذب جزئی در ارگانیسم‌های میزبان، بدون تغییر یا به عنوان متابولیت‌های فعال در سیستم‌های فاضلاب دفع می‌شوند.

از آنجایی که واحدهای تصفیه فاضلاب متداول برای حذف این آلاینده‌های کمیاب کافی نیستند، اغلب در پساب‌های فاضلاب، آب‌های سطحی، آب‌های زیرزمینی و آب آشامیدنی شناسایی می‌شوند [۲۰-۲۱-۲۵]. هنگامی که آنها وارد محیط می‌شوند، دچار چرخه‌های معیوب دگرگونی‌های فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی یا تخریب می‌شوند. این منجر به تولید محصولات جانبی میانی ناشناخته می‌شود که ممکن است اثرات غیرقابل پیش‌بینی بر اکوسیستم‌ها داشته باشد [۲۱].

- مدیریت و ارزیابی ریسک آنتی‌بیوتیک‌ها

مصرف سرانه آنتی‌بیوتیک در کشورهای با درآمد بالا، بالا گزارش شده است، اما در کشورهای با درآمد کم و متوسط، به عنوان مثال، در برزیل، چین و هند، نسبتاً کم‌تر است [۲۲]. اکثر ترکیبات یا حداقل بیش‌تر گروه‌هایی از ترکیبات که از طریق مکانیسم‌های مشابهی عمل می‌کنند در پساب بیمارستانی و در برخی موارد حتی در فاضلاب شهری در غلظت‌هایی یافت می‌شوند که به اندازه کافی بالا هستند که ارزیابی ریسک و مدیریت ریسک بیش‌تر را تضمین کنند. ضروری است که پایگاه داده بهتری از منابع، سرنوشت و اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها و باکتری‌های مقاوم در محیط به دست آوریم. این اطلاعات در صورت لزوم ضروری است و در درازمدت باید اقدامات موفقیت‌آمیزی برای ارزیابی صحیح ریسک و مدیریت صحیح ریسک انجام شود. انتشار آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست باید به عنوان بخش مهمی از مدیریت ریسک کاهش یابد. به همین دلیل، داروهای درمانی استفاده نشده نباید در مجرای فاضلاب ریخته شوند و باید به پزشکان اطلاع داده شود که آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر داروها به طور کامل توسط بیماران متابولیزه نمی‌شوند و به طور عمده بدون تغییر، یعنی به عنوان ترکیبات فعال دفع می‌شوند. پزشکان و بیماران و همچنین داروسازان نقش مهمی در کاهش انتشار آنتی‌بیوتیک‌ها، سایر مواد دارویی و مواد گندزدا در محیط زیست دارند.

اهمیت محیطی داروهای درمانی، تشخیصی و گندزداها باید در برنامه‌های درسی مقطع کارشناسی دانشجویان پزشکی و داروسازان گنجانده شود. بیماران باید مطلع شوند که آنتی‌بیوتیک‌ها در بهبود بیماری‌های باکتریایی کمک می‌کنند اما در برابر سرماخوردگی معمولی که توسط ویروس‌ها ایجاد می‌شود، کمک نمی‌کنند. این مسائل باید به عنوان بخشی از توسعه پایدار در پزشکی و محیط زیست مورد توجه قرار گیرد. همچنین این موضوعات باید در زمینه استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در کشاورزی، پرورش ماهی، حیوانات خانگی و غیره نیز مد نظر قرار گیرند [۴۶].

بالاترین غلظت گزارش شده از آنتی‌بیوتیک‌ها برای ارزیابی بدترین وضعیت خطر اکولوژیکی مرتبط با آلودگی آب‌های زیرزمینی استفاده شد.

بر اساس معیارهای رتبه‌بندی عمومی، مقدار HQ<۰/۱ نشان‌دهنده خطر ناچیز برای موجودات آبزی است در حالیکه ۰/۱ ≤ HQ < ۱ نشان‌دهنده خطر متوسط و HQ ≥ ۱ نشان‌دهنده خطر بالا است مقادیر HQ از طریق رابطه زیر قابل محاسبه است [۲۲]:

$$HQ = \frac{MEC}{PNEC} \qquad (۱)$$

که در آن:

MEC = غلظت‌های محیطی اندازه‌گیری شده

PNEC = غلظت‌های بدون تأثیر پیش‌بینی شده

HQ= ضریب خطر

ضریب خطر برای هر آنتی‌بیوتیک با تقسیم حداکثر غلظت اندازه‌گیری شده آنتی‌بیوتیک‌ها در آب‌های زیرزمینی بر سطح معادل آب آشامیدنی (DWEL) هفت گروه سنی (از ۱ سال تا ۲۱ سال بیش‌تر) محاسبه شد [۲۲].

$$RQ = \frac{MC}{DWEL} \quad (۲)$$

از دستورالعمل‌های سازمان بهداشت جهانی (WHO، ۲۰۱۱) به منظور محاسبه DWEL استفاده شد که در آن:

ADI= مصرف روزانه قابل قبول (دزی که می‌تواند روزانه در طول عمر مصرف شود و خطر عوارض جانبی ناچیزی دارد)

BW = وزن بدن (کیلوگرم)

DWI= حجم آب نوشیدنی در روز

AB = بخشی از ماده‌ای که از طریق مصرف آب بلعیده می‌شود (۱ برای داروهای دارویی)

FOE= فرکانس قرارگرفتن در معرض (۰/۹۶)

مقدار RQ > ۱ احتمال خطر سلامت انسان را نشان می‌دهد، در حالی که اگر مقدار بین ۰/۲ تا ۱ باشد، ارزیابی جامع‌تری مورد نیاز است. مقدار RQ ≤ ۰/۲ هیچ خطر قابل ملاحظه‌ای برای سلامت انسان ندارد [۲۲].

$$DWEL = \frac{ADI \times BW}{DWI \times AB \times FOE} \quad (۳)$$

نتیجه‌گیری

آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان آلاینده‌های نوظهور در ماتریس‌های مختلف محیط زیست یافت شده‌اند. غلظت باقیمانده آنتی‌بیوتیک‌ها از نانوگرم بر لیتر تا چند میکروگرم بر لیتر در محیط‌های آبی و ماتریس‌های جامد متغیر می‌باشد. عوامل موثر بر وقوع آنتی‌بیوتیک‌ها شامل مصرف آنتی‌بیوتیک، درآمد ملی، تراکم جمعیت، فناوری تصفیه آب و فاضلاب و بارندگی فصلی می‌باشد. مزایا و ضرورت استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها را نمی‌توان نادیده گرفت، اما باید اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست را با توجه به پتانسیل آن‌ها برای حفظ، ایجاد و انتشار مقاومت و همچنین اعمال تعدادی از اثرات منفی بر کل محیط در نظر گرفت.

آنتی‌بیوتیک‌ها و همچنین محصولات تبدیلی آن‌ها اثرات سمی بر ارگانیسم‌های غیرهدف در اکوسیستم‌های آبی و خشکی دارند. موضوع بروز باقیمانده آنتی‌بیوتیک‌ها و مقاومت آنتی‌بیوتیکی پدیده‌ای پیچیده است که نیازمند رویکردها و تلاش‌های جهانی از سوی دولت‌ها، سازمان‌های ذیربط و ذینفعان است.

افزایش مصرف آنتی‌بیوتیک مسئول مستقیم آلودگی محیط زیست با آنتی‌بیوتیک‌ها است. سیاست‌های دقیق در مورد استفاده و تخلیه آنتی‌بیوتیک‌ها کاملاً ضروری است زیرا استفاده نادرست از آنتی‌بیوتیک تعادل اکوسیستم و سلامت انسان را تهدید می‌کند.

علاوه بر اثرات درمانی آنتی‌بیوتیک‌ها، اثرات منفی آن‌ها به دلیل استفاده بی‌رویه و در نتیجه رهاشدن آن‌ها به محیط موجب مشکلات عدیدی برای محیط‌های آبی، خاک و بهداشت عمومی شده است.

از طرفی آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق مقابله با عوامل بیماریزا می‌توانند سبب مقاومت برخی از باکتری‌ها در برابر آن‌ها شوند که در نتیجه سبب افزایش ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک شده و اثر باکتریوساید یا باکتریواستاتیکی آنتی‌بیوتیک‌ها کم کم کاهش می‌یابد. با توجه به تنوع منابع ورود آنتی‌بیوتیک‌ها به محیط زیست، به نظر می‌رسد بهترین راه کاهش آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست، کاهش مصرف بی‌رویه آن‌ها و در نتیجه کاهش و کنترل ورود بیش از حد این مواد شیمیایی به محیط زیست می‌باشد.

بنابراین، به منظور کاهش و کنترل مصرف و دفع آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط‌زیست، اقدامات قانونی بایستی در

محیط‌های پر خطر خاص با غلظت‌های بالایی از آنتی‌بیوتیک‌ها از قبیل تصفیه‌خانه‌های فاضلاب بیمارستان‌ها و صنایع دارویی و غیره اعمال گردد. همچنین در راستای حفاظت از سلامت انسان و محیط زیست، جامعه علمی باید یک مقدار مجازی برای غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط-زیست ارائه دهد. علاوه بر این، یک ارزیابی ریسک یکپارچه مشتمل بر خطرات زیست محیطی و سلامت انسان پیشنهاد می‌گردد. با توجه به استفاده گسترده و تخلیه مداوم آنتی-بیوتیک‌ها، نیاز به تحقیقات بیش‌تری در زمینه وقوع محیطی، سمیت، تجزیه و حذف آنتی‌بیوتیک‌ها وجود دارد.

منابع

[1] Safari, GH., Nasseri, S., Mahvi, AH., Hoseini, M., Kamani, H., Ashrafi, SD., 2017, Environmental monitoring of tetracycline antibiotic in the aquatic environments in Mianeh, Iran. Journal of Safety, Environment, and Health Research.

[۲] عالی، ر.، فولادی فرد، ر.، یگانه، ج.، هاشم زاده، ب.، فنائی، ف.، ۱۳۹۸، آنتی‌بیوتیک‌ها و مقاومت آنتی‌بیوتیکی در منابع آب و فاضلاب، علوم و مهندسی آب و فاضلاب ؛۴(۴): ۵-۱۵.

[۳] عزیزی، ح.، الازمنی نوده، ف.، احمدی، ی.، ۲۰۲۰، تازه‌های پیشگیری با آنتی‌بیوتیک با تاکید بر داروی تیگاسایکلین. فصلنامه مدیریت پرستاری. ۹(۱): ۶۶-۷۵.

[4] Pareek, S., Mathur, N., Singh, A., Nepalia, A., 2015, Antibiotics in the environment: a review. Int J Curr Microbiol App Sci; 4:278-85.

[5] Zhuang, M., Achmon, Y., Cao, Y., Liang, X., Chen, L., Wang, H., Siame, BA., Leung, KY., 2021, Distribution of antibiotic resistance genes in the environment. Environmental Pollution.; 285:117402.

[6] Ben, Y., Fu, C., Hu, M., Liu, L., Wong, MH., Zheng, C., 2019, Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review. Environmental research; 169:483-93.

[7] Safari, GH., Nasseri, S., Mahvi, AH., Yaghmaeian, K., Nabizadeh, R., Alimohammadi, M., 2015, Optimization of sonochemical degradation of tetracycline in aqueous solution using sono-activated persulfate process. Journal of Environmental Health Science and Engineering. a; 13(1):1-5.

[8] Polianciuc, SI., Gurzău, AE., Kiss, B., Stefan, MG., Loghin, F., 2020, Antibiotics in the environment: causes and consequences. Medicine and pharmacy reports; 93(3):231.

[9] Hanna, N., Sun, P., Sun, Q., Li, X., Yang, X., Ji, X., Zou, H., Ottoson, J., Nilsson, LE., Berglund, B., Dyar, OJ., 2018, Presence of antibiotic residues in various environmental compartments of Shandong province in eastern China: it's potential for resistance development and ecological and human risk. Environment international; 114:131-42.

[10] Nasseri, S., Mahvi, AH., Seyedsalehi, M., Yaghmaeian, K., Nabizadeh, R., Alimohammadi, M., Safari, GH., 2017, Degradation kinetics of tetracycline in aqueous solutions using peroxydisulfate activated by ultrasound irradiation: effect of radical scavenger and water matrix. Journal of Molecular Liquids.; 241:704-14.

[11] Morehead, MS., Scarbrough, C., 2018, Emergence of global antibiotic resistance. Primary care: clinics in office practice.; 45(3):467-84.

[12] Shen, L., Wei, X., Yin, J., Haley, DR., Sun, Q., Lundborg, CS., 2022, Interventions to optimize the use of antibiotics in China: A scoping review of evidence from humans, animals, and the environment from a One Health perspective. One Health.:100388.

[13] Merlin, C., 2020, Reducing the consumption of antibiotics: Would that be enough to slow down the dissemination of resistances in the downstream environment? Frontiers in Microbiology; 11:33.

[14] World Health Organization. Monitoring global progress on antimicrobial resistance: tripartite AMR country self-assessment survey (TrACSS) 2019–2020: global analysis report. Food & Agriculture Org. 2021.

[15] Munir, M., Wong, K., Xagoraraki, I., 2011, Release of antibiotic resistant bacteria and genes in the effluent and biosolids of five wastewater utilities in Michigan. Water research; 45(2):681-93.

[16] Rodriguez-Mozaz, S., Chamorro, S., Marti, E., Huerta, B., Gros, M., Sànchez-Melsió, A., Borrego, CM., Barceló, D., Balcázar, JL., 2015, Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. Water research.; 69:234-42.

[17] World Health Organization. Antimicrobial resistance global report on surveillance: 2014 summary. World Health Organization.

[۱۸] محمد حسینی، ن.، ۱۳۹۹، هشدار نسبت به مصرف خودسرانه آنتی-بیوتیک‌ها، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی شیراز.

[۱۹] مقاومت باکتری نسبت به آنتی‌بیوتیک. مجله پل ایده‌آل پارس. ۱۴۰۰.

[20] Shao, S., Hu, Y., Cheng, J., Chen, Y., 2018, Research progress on distribution, migration, transformation of antibiotics and antibiotic resistance genes (ARGs) in aquatic environment. Critical reviews in biotechnology; 38(8):1195-208.

[21] Khurana, P., Pulicharla, R., Brar, SK., 2021, Antibiotic-metal complexes in wastewaters: fate and treatment trajectory. Environment International; 157:106863.

[22] Zainab, SM., Junaid, M., Xu, N., Malik, RN., 2020, Antibiotics and antibiotic resistant genes (ARGs) in groundwater: A global review on dissemination, sources, interactions, environmental and human health risks. Water research; 187:116455.

[23] Kumar, M., Jaiswal, S., Sodhi, KK., Shree, P., Singh, DK., Agrawal, PK., Shukla, P., 2019, Antibiotics bioremediation: perspectives on its ecotoxicity and resistance. Environment international; 124:448-61.

[24] Buelow, E., Ploy, MC., Dagot, C., 2021, Role of pollution on the selection of antibiotic resistance and bacterial pathogens in the environment. Current Opinion in Microbiology; 64:117-24.

[25] Kümmerer, K., 2009, Antibiotics in the aquatic environment–a review–part I. Chemosphere a; 75(4):417-34.

[26] Larsson, DJ., de Pedro, C., Paxeus, N., 2007, Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. Journal of hazardous materials; 148(3):751-5.

[27] Li, D., Yang, M., Hu, J., Ren, L., Zhang, Y., Li, K., 2008, Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river. Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal a; 27(1):80-6.

[28] Li, D., Yang, M., Hu, J., Zhang, Y., Chang, H., Jin, F., 2008, Determination of penicillin G and its degradation products in a penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river. Water Research b; 42(1-2):307-17.

[29] Kümmerer, K., 2009, The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use–present knowledge and future

challenges. Journal of environmental management b; 90(8):2354-66.
[30] Kümmerer, K., 2008, editor. Pharmaceuticals in the environment: sources, fate, effects and risks. Springer Science & Business Media.
[31] Schuster, A., Hädrich, C., Kümmerer, K., 2008, Flows of active pharmaceutical ingredients originating from health care practices on a local, regional, and nationwide level in Germany—is hospital effluent treatment an effective approach for risk reduction?. Water, Air, & Soil Pollution: Focus; 8(5):457-71.
[32] Grenni, P., Ancona, V., Caracciolo, AB., 2018, Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review. Microchemical Journal; 136:25-39.
[33] Du, L., Liu, W., 2012, Occurrence, fate, and ecotoxicity of antibiotics in agro-ecosystems. A review. Agronomy for sustainable development; 32(2):309-27.
[34] Newman, R., 2013, Antibiotics in the Environment: A Lose-Lose Situation.
[35] Xu, WH., Zhang, G., Zou, SC., Li, XD., Liu, YC., 2007, Determination of selected antibiotics in the Victoria Harbour and the Pearl River, South China using high-performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. Environmental pollution; 145(3):672-9.
[36] Szymańska, U., Wiergowski, M., Sołtyszewski, I., Kuzemko, J., Wiergowska, G., Woźniak, MK., 2019, Presence of antibiotics in the aquatic environment in Europe and their analytical monitoring: Recent trends and perspectives. Microchemical Journal; 147:729-40.
[37] Safari, GH., Hoseini, M., Seyedsalehi, M., Kamani, H., Jaafari, J., Mahvi, AH., 2015, Photocatalytic degradation of tetracycline using nanosized titanium dioxide in aqueous solution. International Journal of Environmental Science and Technology b; 12(2):603-16.
[38] Hoseini, M., Kamani, H., Jaafari, J., Mahvi, A., 2014, Photocatalytic Degradation of Tetracycline Using Nanosized Titanium Dioxide in Aqueous Solution.
[39] Kim, SC., Carlson, K., 2007, Temporal and spatial trends in the occurrence of human and veterinary antibiotics in aqueous and river sediment matrices. Environmental science & technology; 41(1):50-7.
[40] Kümmerer, K., 2009, Antibiotics in the aquatic environment–a review–part II. Chemosphere. c; 75(4):435-41.
[۴۱] قنبری، ر.، شهریاری، ع.، عسگری، ا.، حسین پور، س.، یگانه، ج.، سلیقه دار ایران، ن.، عالی، ر.، ۱۳۹۶، چرخش محیطی ژن‌های کُدکننده مقاومت آنتی‌بیوتیکی: یک مرور سیستماتیک. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین ؛۲۱(۵):۵۵-۷۱.
[۴۲] ناصح، ن.، باریک بین، ب.، تقوی، ل.، ناصری، م.، ۱۳۹۵، تاثیرات مخرب آلودگی آنتی‌بیوتیک‌ها بر محیط زیست و بررسی کارآیی روش-های مختلف در حذف آن‌ها از پساب‌های آلوده، پرستار و پزشک در رزم ؛۴(۱۰):۵۰-۶۲.
[43] Liu, C., Tan, L., Zhang, L., Tian, W., Ma, L., 2021, A review of the distribution of antibiotics in water in different regions of China and current antibiotic degradation pathways. Frontiers in Environmental Science: 221.
[44] Elmolla, ES., Chaudhuri, M., 2010, Comparison of different advanced oxidation processes for treatment of antibiotic aqueous solution. Desalination; 256(1-3):43-7.
[45] Lindberg, R., Jarnheimer, PÅ., Olsen, B., Johansson, M., Tysklind, M., 2004, Determination of antibiotic substances in hospital sewage water using solid phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry and group analogue internal standards. Chemosphere; 57(10):1479-88.
[46] Kümmerer, K., 2003, Significance of antibiotics in the environment. Journal of Antimicrobial Chemotherapy; 52(1):5-7.