مقاله مستخرج از پایان‌نامه

فصلنامه انسان و محیط زیست، شماره ۶۰، بهار ۱۴۰۱، صص ۳۷-۶۱

آنتی‌بیوتیک‌های دام و طیور، انتشار در محیط زیست و تاثیر آن بر سلامت خاک، گیاه و انسان

مهسا محمدزاده[۱]

فروزان قاسمیان رودسری[۲]

اکبر حسنی[۳*]

Akbar.Hassani@znu.ac.ir

عباسعلی زمانی[۴]

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۱/۲۸ **تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۴/۱۹**

چکیده

زمینه و هدف: آنتی‌بیوتیک‌های حوزه دام و طیور به‌طور گسترده‌ای در ایران و سایر نقاط جهان برای مقابله با بیماری‌های دام و طیور و به دلیل افزایش تقاضا برای گوشت و لبنیات در جامعه مورد استفاده قرار می‌گیرند. بخش عمده‌ی این آنتی‌بیوتیک‌ها توسط ادرار و مدفوع دام و طیور دفع شده و این فضولات به عنوان کود دامی توسط کشاورزان در مزارع و باغات استفاده می‌شوند. این روند، نگرانی‌هایی را در مورد انتشار آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست ایجاد نموده است. افزایش غلظت این ترکیبات در محیط‌های کشاورزی ممکن است منجر به بروز باکتری‌ها و ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک شود و در نهایت روی سلامت خاک، گیاه و انسان تاثیرگذار باشد.

روش بررسی: در این مقاله به طور خلاصه مقدار مصرف آنتی‌بیوتیک در جهان و ایران، راه‌های انتشار آن در محیط زیست توسط کودهای دام و طیور، تاثیر آن بر جامعه میکروبی خاک، تجمع آنتی‌بیوتیک‌ها در اندام‌های خوراکی گیاهان و تاثیر آن بر سلامت جوامع انسانی مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین تاثیر کمپوست نمودن کودهای دام و طیور قبل از ورود آن به مزارع و باغات به عنوان یک راهکار نسبتاً مناسب برای جلوگیری از ورود این ترکیبات به خاک نیز مورد بررسی قرار گرفته است. در نهایت شکاف‌های تحقیقاتی موجود و پیشنهاداتی جهت فهم دقیق‌تر این موضوع در کشور ایران بیان شده است.

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم محیط زیست، دانشکده علوم، دانشگاه زنجان

۲- استادیار گروه زیست شناسی، دانشکده علوم دانشگاه زنجان

۳- استادیار گروه علوم خاک، دانشکده کشاورزی، دانشگاه زنجان

۴- استادیار گروه علوم محیط زیست، دانشکده علوم، دانشگاه زنجان

یافته‌ها: اغلب آنتی‌بیوتیک‌های دامی که به زمین‌های کشاورزی اضافه می‌شوند، توسط ریشه گیاهان قابل جذب هستند. این موضوع منجر به تجمع زیستی آنها در بافت‌های گیاهی و ایجاد سمیت برای گیاهان می‌شود. نوع تیمارهایی که قبل از ورود کود دامی به مزرعه انجام می‌شود، تعیین کننده غلظت نهایی آنتی‌بیوتیک وارد شده به محیط زیست می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری: شکاف‌های تحقیقاتی قابل توجهی در زمین انتشار آنتی بیوتیکها در محیط زیست وجود دارد. در کشور ایران باید غلظت انواع آنتی‌بیوتیک‌ها در کود دامی و طیور و همچنین سرنوشت آنها در خاک، گیاه و انسان مورد بررسی قرار گیرد.

کلمات کلیدی: آنتی‌بیوتیک‌های دام و طیور، خاک کشاورزی، کود حیوانی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی

Human and Environment, No. 60, Spring 2022, pp. 37-61

Veterinary Antibiotics, Release in the Environment and its Impact on Soil, Plant and Human Health

Mahsa Mohammadzadeh[1]

Forouzan Ghasemian Roudsari[2]

Akbar Hassani[3]*

Akbar.Hassani@znu.ac.ir

Abbasali Zamani[4]

Received: April 17, 2018 Accepted: July 10, 2018

Abstract

Background and Objective: Veterinary Antibiotics are widely used in Iran and elsewhere in the world to deal with livestock and poultry diseases, due to increased demand for meat and dairy products in the community. Most of these antibiotics are excreted in the urine and feces of livestock and poultry and these excrements are used as manure by farmers in fields and gardens. This issue has raised concerns about the release of antibiotics in the environment. Increasing the concentration of these compounds in agricultural environments may lead to antibiotic-resistant bacteria and genes, and ultimately affect the health of soil, plant, and humans.

Method: In this article, a brief overview of the use of antibiotics in the world and Iran, ways to release it in the environment by livestock and poultry manure, its effect on the microbial community of the soil, the accumulation of antibiotics in the edible parts of plants and its impact on the health of human has been studied. Also, the effect of composting livestock and poultry manure before entering the fields and gardens as a suitable strategy to prevent the occurrence of these compounds into the soil has also been studied. Finally, existing research gaps and suggestions for a more accurate understanding of this issue in Iran has been declared.

Findings: Most Veterinary antibiotics added to agricultural land are absorbed by plant roots. This leads to their bioaccumulation in plant tissues and toxicity to plants. The type of treatments performed before the introduction of livestock manure into the field determines the final concentration of antibiotics introduced into the environment.

Discussion and Conclusions: There are significant research gaps in the release of antibiotics into the environment. In Iran, the concentration of various antibiotics in manure and poultry as well as their fate in soil, plants and humans should be investigated.

Key words: Veterinary antibiotics (VAs), Agricultural soil, Manure fertilizer, Antibiotic resistance.

1 - M.Sc. graduate, Environmental Science. Dept., Faculty of Science, Univ. of Zanjan, Iran

2 - Assist. Prof., Department of Biology, Faculty of Science, Univ. of Zanjan, Iran

3 - Assist. Prof., Soil Sci. Dept., Faculty of Agriculture, Univ. of Zanjan, Iran*Corresponding author

4 - Assoc. Prof., Environmental Science, Faculty of Science, Univ. of Zanjan, Iran

مقدمه

آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله داروهایی هستند که در علوم پزشکی دام و طیور جدید بیشترین تجویز را دارند. تاثیر آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان بیماری‌های عفونی بیشترین کاربرد را یافته است. آنتی بیوتیک‌ها با کشتن و آسیب رساندن به باکتری‌ها بیماری‌های دام و طیور را بهبود می‌بخشند. امروزه بیش از یکصد نوع آنتی‌بیوتیک وجود دارد که برای درمان بیماری‌های خفیف تا عفونت‌های شدید مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱).

آنتی‌بیوتیک‌ها به‌طور گسترده‌ای در دامداری‌ها برای پیشگیری از بیماری‌ها و افزایش رشد مورد استفاده قرار می‌گیرند. این آنتی بیوتیک‌ها به عنوان مکمل غذایی برای بهبود رشد به جیره‌ی دام‌ها اضافه می‌شوند (۲). با وجود ممنوعیت استفاده از آنتی بیوتیک‌ها در جیره‌ی غذایی برای افزایش رشد در کشورهای عضو اتحادیه اروپا از سال ۱۹۹۸، هم‌چنان این مواد در کشورهای دیگری مانند کانادا، ایالات متحده، کره جنوبی و ایران استفاده می‌شود (۲). قسمت عمده‌ای از آنتی‌بیوتیک‌هایی مورد استفاده در دامداری‌ها از طریق ادرار و مدفوع دام‌ها خارج می‌شود و مقدار قابل توجهی از آن‌ها همراه با ادرار و مدفوع طی چند روز پس از مصرف دفع می‌شود (۲). درکنار ورود آنتی‌بیوتیک‌های حوزه‌ی دامپزشکی به محیط زیست، بخش زیادی از این مواد به دست عوامل انسانی وارد محیط زیست می‌شوند (۲). قسمت عمده آزادسازی این آنتی‌بیوتیک‌ها به دلیل کاربرد کودهای دامی به شکل تازه یا کمپوست شده در زمین-های کشاورزی می‌باشد. استفاده از این فضولات حیوانی در خاک‌ها به‌عنوان کودهای آلی ممکن است سبب آلودگی محیط زیستی شود (۲). به طور کلی هدف از این مطالعه بررسی آنتی‌بیوتیک‌های حوزه دام و طیور، میزان مصرف آنها در ایران و جهان، انتشار آنها در محیط زیست و مخاطرات آن برای خاک، گیاهان و انسان‌ها می-باشد.

معرفی آنتی‌بیوتیک‌ها

برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها در حقیقت ترکیبات شیمیایی هستند که از میکروارگانیسم‌هایی مانند قارچ‌ها و باکتری‌ها گرفته می‌شوند و از ادامه زندگی سلول‌های یوکاریوت یا پروکاریوت جلوگیری نموده و یا مانع تکثیر آنها می‌شوند. اجزای سازنده آنتی‌بیوتیک‌ها بسته به عملکردشان متفاوت است. بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها روی هر دو نوع سلول پروکاریوت و یوکاریوت اثر می‌کنند و به‌همین دلیل نمی‌توان همه آنها را از نظر درمانی برای دام مورد استفاده قرار داد. امروزه با پیشرفت شیمی پزشکی بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها از تغییرات مولکولی بر روی آنتی‌بیوتیک‌های طبیعی تهیه می‌شوند (۲). دسته‌بندی انواع مختلف آنتی‌بیوتیک‌ها معمولاً بر اساس نوع مکانیسم تاثیر آنها بر سلول‌ها و یا طیف اثرگذاری آن انجام می‌شود. آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌طیف معمولاً بر روی طیف گسترده‌ای از باکتری‌ها تاثیرگذار هستند مانند تتراسایکلین که در مقابل باکتری‌های گرم منفی، کلامیدیا، مایکوپلاسما و ریکتزیاها موثر است. آنتی‌بیوتیک‌های با طیف محدود آنهایی هستند که فقط در مقابل یک میکرو ارگانیسم یا طیف بسیار محدودی از میکروارگانیسم ها فعّال می‌باشند؛ مانند ونکومایسین که عمدتاً در مقابل کوکسی‌های گرم مثبت مانند استافیلوکوک‌ها و انتروکوک‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲).

از نظر نوع اثر بر حیات سلول‌ها نیز دو دسته آنتی‌بیوتیک وجود دارد. دسته اول آنتی‌بیوتیک‌های باکتریوسید می‌باشند که میکروارگانیسم‌های هدف را می‌کشند و کلیه علائم حیاتی آنها را از بین می‌برند و دسته دوم با نام باکتریواستاتیک شناخته می‌شوند که میکروارگانیسم‌ها را نمی‌کشند اما باعث توقف رشد و تکثیر آنها می‌شوند (۳). همچنین با توجه به تاثیر آنتی‌بیوتیک بر اجزای مختلف سلولی نوعی تقسیم‌بندی دیگر به شکل زیر نیز وجود دارد (۴):

۱- جلوگیری از ساخت دیواره سلولی: این آنتی‌بیوتیک‌ها در آخرین مرحله از ساخت دیواره سلولی مانع ساخت دیواره می‌شوند. از آنتی-بیوتیک‌های این دسته می‌توان به پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، ایمی‌پنم، وانکومایسین، سیکلوسپورین و باسیتراسین اشاره نمود.

۲- مهار پروتئین‌سازی: این آنتی‌بیوتیک‌ها با اتصال به ریبوزوم مانع تشکیل انواع پروتئین‌ها می‌شوند. از این دسته می‌توان به

کلرامفنیکل، ماکرولیدها، کلیندامایسین، تتراسایکلین، آمینوگلیک وزیدها اشاره نمود.

۳- جلوگیری از ساخت اسیدهای نوکلئیک: سنتز اسیدهای نوکلئیک وابسته به اسید فولیک است و بسیاری از میکروارگانیسم-ها قادر به ساخت این ماده هستند. سولفانامیدها ساخت فولات را در باکتری‌ها مهار می‌کنند. تری متوپریم، کینولون‌ها، فلوروکینولون‌ها و ریفامپین نیز در این دسته قرار دارند.

۴- تغییر در عملکرد غشاء سلولی: این آنتی‌بیوتیک‌ها در نفوذپذیری غشای سلولی اختلال ایجاد نموده و منجر به تخریب سلول می-شوند. از این دسته می‌توان به پلی‌میکسین، آمفوتریسین B، نیستاتین، کتوکونازول اشاره نمود.

۵- سایر مکانیسم‌ها: این آنتی‌بیوتیک‌ها با تاثیر روی سایر اجزای سلولی موجب تخریب و یا مهار رشد و تکثیر سلول می‌شوند که از این دسته می‌توان ایزونیازید، ترونیدازول، اتامبوتول، پیرازینامید، گریزوفولوین و پنتامیدین را نام برد.

مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در ایران و جهان

افزایش جمعیت در سال‌های اخیر در دنیا موجب افزایش تقاضا برای گوشت و محصولات دامی شده است و پیش‌بینی می‌شود این تقاضا تا ۳۰ سال آینده نیز روند رو به رشد داشته باشد. بر اساس گزارشات سازمان جهانی غذا و کشاورزی، مصرف گوشت و لبنیات در سال ۲۰۱۵ به ترتیب ۷۳ و ۵۸ درصد نسبت به سال ۲۰۱۱ افزایش داشته است. سهم عمده این تقاضا نیز به کشورهای آفریقایی و آسیایی مربوط می‌شود چرا که افزایش سطح درآمدی در این کشورها منجر به مصرف بیشتر گوشت و لبنیات در آنها شده است (۵). این افزایش تقاضا در نهایت منجر به افزایش مصرف آنتی-بیوتیک‌ها می‌شود. میزان تولید کل آنتی‌بیوتیک‌ها در دنیا نزدیک به صد هزار تن در سال است که از این مقدار، مصرف جهانی آنتی-بیوتیک در حوزه دام و طیور در سال ۲۰۱۰ حدود ۶۳۲۰۰ تن در سال تخمین زده شد که نشان می‌دهد حدود دو سوم آنتی‌بیوتیک تولید شده در دنیا در حوزه دام و طیور استفاده می‌شود (۶).

وزارت جهاد کشاورزی، وزارت بهداشت و درمان، کمیته‌های تخصصی و سایر مراکز تحقیقاتی در سطح کشور آمار و ارقام مختلفی را در مورد میزان مصرف انواع مختلف آنتی‌بیوتیک‌ها ارائه کرده و به‌نحوی در مورد منطقی بودن یا نبودن تجویز و مصرف این دسته از داروها و عواقب ناشی از مصرف نابجای آنها اظهار نظر می‌کنند. ورود انواع جدید و یا قدیمی آنتی‌بیوتیک‌ها با دوزها و فرمولاسیون‌های مختلف به بازار دارویی کشور از یک سو و نبود یک واحد مصرف مشترک در بین مطالعات انجام شده باعث می‌شود تا نتوان در مورد میزان کلی مصرف این دسته از داروها به‌سادگی اظهار نظر کرد. همچنین گاهی اوقات میزان بالای مصرف برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها در یک دوره زمانی تداعی‌گر مصرف بالای آنهاست در صورتی که با تغییر معیار سنجش نتایج متفاوت مشاهده می‌شود. تجویز غیرمنطقی و یا مصرف بی‌رویه این‌گونه داروها علاوه بر نسبت مستقیم با بروز مقاومت‌های میکروبی (۷)، می‌تواند باعث اتلاف بخش قابل توجهی از منابع مالی شود. بر اساس آمار واردات اتاق بازرگانی، صنایع، معادن و کشاورزی وزارت امور اقتصاد و دارایی، در سال ۱۳۹۵ بیش از ۳۸۹ تن داروهای محتوی آنتی‌بیوتیک مخصوص طیور و بیش از ۲۰۳ تن داروی محتوی آنتی‌بیوتیک مخصوص سایر دام‌ها وارد کشور شده است. همچنین در سال ۱۳۹۶ بیش از ۴۰۰ تن داروهای محتوی آنتی‌بیوتیک مخصوص طیور و بیش از ۱۶۱ تن داروی محتوی آنتی‌بیوتیک مخصوص سایر دام‌ها وارد کشور شده است. به طور میانگین در دو سال اخیر ۵۷۶ تن در سال داروی محتوی آنتی‌بیوتیک وارد کشور شده است و تمام این مقدار آنتی بیوتیک به مرور زمان وارد محیط زیست خواهد شد.

انتشار در محیط زیست

شرکت‌های متعددی در دنیا به تولید انواع مختلف آنتی‌بیوتیک می-پردازند که فاضلاب آنها محتوی بقایای آنتی‌بیوتیکی می‌باشد و ورود این فاضلاب به محیط زیست موجب انتشار آن می‌شود. با این وجود، اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها و داروها پس از استفاده توسط انسان‌ها و یا دام‌ها وارد محیط زیست می‌شوند (۸). زمانی که یک آنتی‌بیوتیک

توسط موجود زنده مصرف می‌شود، تقریبا تمام آن آنتی‌بیوتیک پس از مدتی به شکل دست نخورده و یا با تغییر جزئی در ترکیب شیمیایی از طریق ادرار و مدفوع موجود زنده دفع می‌شود. آنتی-بیوتیک‌های دفع شده از طریق انسان‌ها از طریق فاضلاب شهری وارد محیط زیست می‌شوند. آنتی‌بیوتیک‌های حوزه‌ی دام و طیور نیز ممکن است به طور طبیعی وارد محیط زیست شوند ولی اغلب این آنتی‌بیوتیک‌ها به دست عوامل انسانی و به شکل کودهای دامی وارد محیط زیست می‌شوند. قسمت عمده آزادسازی این آنتی-بیوتیک‌ها به دلیل کاربرد کودهای دامی به شکل تازه یا کمپوست شده در زمین‌های کشاورزی می‌باشد.

نرخ دفع و غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها در کود حیوانی

از آن جایی که ترکیبات آنتی‌بیوتیکی از نظر تحرک در بدن دام‌ها بهینه نمی‌باشند؛ اغلب آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده به مقدار کمی در سیستم گوارشی دام‌ها جذب می‌شود (۹) و مقدار قابل توجهی از آن همراه با ادرار و مدفوع طی چند روز پس از مصرف دفع می‌شود (۱۰). تتراسایکلین که به صورت خوراکی مصرف می-شود به سرعت توسط فضولات دفع می‌شود. به طور کلی در بیشتر دام‌ها بیش از ۷۰ درصد از مواد تشکیل‌دهنده آنتی‌بیوتیک‌ها طی دو روز پس از مصرف در فضولات دفع می‌شود (۱۱) آنتی‌بیوتیک-های دامپزشکی اغلب در کودهای دام و طیور یافت می‌شوند که شامل فلوروکوئینولون‌های محتوی انروفلوکساسین و سیپروفلوکساسین، تتراسایکلین، تایلوزین، سولفامتازین، آمبرولیوم، منزین، ویرجینیامیسین، پنی‌سیلین و نیکاربازین می‌باشد (۱۲). سیپروفلوکساسین بیش از ۵۰ درصد (۱۳)، انروفلوکساسین ۷۴ درصد (۱۴)، تتراسایکلین بین ۶۵-۷۵ درصد سولفامتازین (smz) ۹۰ درصد و تایلوزین (Twl) بین ۲۱-۱۰۰ درصد در کود مرغی نرخ دفع دارند (۱۵).

با توجه به نوع آنتی‌بیوتیک مواد دفع شده علاوه بر ترکیبات اولیه آنتی‌بیوتیکی ممکن است شامل متابولیت‌های فعال و غیرفعال آنها باشد (۱۰). در پژوهشی تیله برون (۲۰۰۳) گزارش نمود که قسمت عمده آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت مواد اولیه تشکیل دهنده آنها می-باشد اما برخی از متابولیت‌ها نیز ممکن است دفع شوند که به طور طبیعی فعال می‌باشند. حتی اگر متابولیت‌های آنتی‌بیوتیکی فعال نیز نباشند، به طور بالقوه پس از دفع می‌توانند به مواد تشکیل دهنده‌ی اولیه خود تبدیل شوند (۱۵)؛ به عنوان مثال ترکیب گلوکرونید از اِن چهار استیلانتدسولفامتازین به عنوان یک متابولیت از آنتی‌بیوتیک سولفامتازین از خوک دفع می‌شود و سپس این ترکیب در کود مایع آن دوباره به مواد تشکیل دهنده اولیه تبدیل می‌شود (۱۶). آنتی‌بیوتیک سولفامتازین پس از مصرف توسط دام‌ها در کبد به ترکیبات قندی متصل شده و غیرفعال می‌شود ولی پس از دفع، میکروارگانیسم‌ها ترکیبات قندی را به سرعت تجزیه نموده و آنتی‌بیوتیک آزاد می‌شود (۱۷).

مطالعات انجام شده در مورد غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها در انواع کودهای حیوانی نشان می‌دهد که غلظت نهایی این آنتی‌بیوتیک‌ها به مقدار کل آنتی‌بیوتیک اضافه شده به جیره دام و نرخ دفع آن بستگی دارد. در گذشته غلظت آنتی‌بیوتیک مصرفی پایین بوده است اما با گذشت زمان به دلیل ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی، غلظت مصرفی آنها نیز بالاتر رفته است؛ به عنوان مثال در دهه ۱۹۵۰ غلظت ۱ تا ۵ میلی-گرم بر کیلوگرم از تتراسایکلین استفاده می‌شد اما اکنون به غلظت بین ۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیاز است (۱۸). غلظت انواع مختلف آنتی‌بیوتیک در برخی کودهای دامی و طیور در جدول ۱ دیده می‌شود.

جدول۱- غلظت انواع مختلف آنتی‌بیوتیک در برخی کودهای دامی و طیور

Table 1- Concentrations of different types of antibiotics in some livestock and poultry manures

کشور مورد مطالعه	نوع آنتی‌بیوتیک	نوع نمونه	میانگین غلظت (mg/kg)	منبع
ویتنام	سولفادیمیدین	کود مرغی	۹۱	(۱۹)
امریکا	کلروتتراسایکلین	کود خوکی	۱۵۷	(۲۰)
برزیل	انروفلوکساسین	کود مرغی	۶/۶۸ -۱/۳۷	(۲۱)
چین	انروفلوکساسین	کود مرغی	۰/۳-۱۵	(۲۲)
چین	انروفلوکساسین	کود مرغی	۱۴۲۱	(۲۳)
چین	انروفلوکساسین	کود دامی	۴۷-۳۳	(۲۳)
چین	سیپروفلوکساسین	کود مرغی	۴۶	(۲۳)
چین	سیپروفلوکساسین	کود دامی	۳۰-۳۴	(۲۳)
آلمان	تتراساکلین	کود مرغی و کود دامی	۴- ۰/۱	(۲۴)
چین	تتراساکلین	کود مرغی	۲/۶۳	(۲۵)
آلمان	تتراساکلین و تایلوزین	کود مرغی و کود خوکی	۱/۲۵- ۰/۱۹	(۲۶)
استرالیا	انروفلوکساسین	کود مرغی و بوقلمون	۲/۸ — ۸/۳	(۲۷)
استرالیا	کلروتتراسایکیلین	کود دامی مایع	۰/۱ — ۴۶	(۲۷)
استرالیا	سولفادیازین	کود مرغی	حداکثر ۵۱	(۲۷)

تجزیه آنتی‌بیوتیک‌ها طی فرایند کمپوست شدن

فرایند کمپوست نمودن کودهای حیوانی راهکاری مناسب برای آزادسازی عناصر غذایی موجود در کودها، کاهش عوامل بیماری‌زا و کاهش بوی نامطبوع کودهای حیوانی می‌باشد. نوع تیمارهایی که قبل از ورود کود دامی به مزرعه انجام می‌شود، تعیین کننده غلظت نهایی آنتی‌بیوتیک وارد شده به محیط زیست می‌باشد. مطالعات گسترده‌ای نشان داده است که کمپوست نمودن کود دامی و هضم هوازی و یا بی‌هوازی آن به‌طور معنی‌داری غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها را در فضولات دامی کاهش می‌دهد (۲۸-۳۱). نرخ تجزیه آنتی-بیوتیک‌ها در طی زمان تجزیه به نوع آنتی‌بیوتیک، نوع کود دامی و شرایط تجزیه بستگی دارد. در یک پژوهش تجزیه انروفلوکساسین تولید شده با کربن ۱۴ ($^{14}CO_2$) در تیمار بی‌هوازی کود گاوی به مدت ۶۴ روز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که در پایان دوره بین ۵۴ تا ۷۸ درصد از انروفلوکساسین کاهش یافت و فقط مقدار ناچیزی گاز کربنیک محتوی کربن ۱۴ تولید شد که بر این مبنا نیمه‌عمر انروفلوکساسین بین ۱۴۲ تا ۴۶۸ روز محاسبه شد (۳۲). در پژوهش مشابه دیگری روند تجزیه کود گاوی به مدت ۲۱۰ روز طول کشید و در پایان فقط بین ۱۱ تا ۱۵ درصد از انروفلوکساسین در کود گاوی باقی مانده بود که نشان‌دهنده نیمه عمر ۸۴ روز برای انروفلوکساسین بود. در آن پژوهش گزارش شد که در پایان زمان تجزیه حدود ۱۸ درصد از انروفلوکساسین به شکل $^{14}CO_2$ آزاد شد و باقیمانده آن در داخل بقایای تجزیه شده به شکل متابولیت‌های انروفلوکساسین وجود داشت (۳۳). در تحقیق

دیگری انروفلوکساسین در یک مرغداری به مدت ۵ روز و با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورد استفاده قرار گرفت و در پایان، کود مرغی تولید شده به مدت ۶۳ روز به صورت پشته در فضای باز نگهداری شد. غظت اولیه انروفلوکساسین و سیپروفلوکساسین در این کود به ترتیب ۲۲ و ۱/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود و پس از ۶۶۳ روز ماندن در پشته‌ها فقط ۲۷/۱ درصد از آن باقی مانده بود (۳۴). در یک پژوهش انجام شده توسط پیرینی و همکاران (۲۰۰۴) فاضلاب مزارع پرورش خوک به مدت ۸ ماه در یک حوضچه باقی ماند و در پایان مقدار انروفلوکساسین در آن به کمتر از حد تشخیص (۰/۶ میکروگرم بر لیتر) رسید که نشان می‌دهد با ایجاد شرایط مناسب برای تجزیه بیولوژیکی می‌توان از ورود آنتی‌بیوتیک به خاک و محیط زیست جلوگیری نمود (۳۵). در پژوهشی دیگر تجزیه انروفلوکساسین در کود مرغی در شرایط کنترل شده آزمایشگاهی به دو روش هوازی و بی‌هوازی نشان داد که تجزیه انروفلوکساسین در شرایط هوازی و تاریکی (عدم تابش نور) بیشتر از شرایط بی-هوازی و تابش نور است. آن محققان نیمه عمر انروفلوکساسین در بهترین شرایط تجزیه‌ای را ۵۹/۱ روز به‌دست آوردند (۲۹).

کمپوست نمودن کود دامی به‌طور معنی‌داری غلظت سایر آنتی-بیوتیک‌ها را نیز در فضولات کاهش می‌دهد. غلظت اوکسی-تتراسایکلین در مدفوع دامی در روز دهم، در کود کمپوست شده در روز سی‌ام و در خاک پس از ۱۴۰ روز به ترتیب ۵۴، ۶/۳ و کمتر از ۰/۲۳ درصد نسبت به تیمار شاهد بود (۳۶) که نشان می‌دهد طی فرایند کمپوست شدن مقدار قابل ملاحظه‌ای از آنتی‌بیوتیک‌ها تجزیه می‌شوند. در پژوهشی کولز و همکاران (۲۰۰۵) گزارش نمودند که بین ۶۵ تا ۸۵ درصد از تایلوزین در کود دامی طی ۲۴ ساعت شرایط بی‌هوازی تجزیه شد و در شرایط هوازی در طی ۱۲ ساعت تمام آن تجزیه شد (۳۷). از آنجایی که تایلوزین بار مثبت دارد با کاتیون‌های فلزی تشکیل کمپلکس نمی‌دهد اما با بارهای منفی موجود در مواد آلی کود دامی پیوندهای مستحکمی برقرار می‌کند (۳۸). بائو و همکاران (۲۰۰۹) گزارش نمودند که بیش از ۹۲ درصد کلروتتراسایکلین (Ctc) موجود در کود مرغی با تیمار هوازی در رطوبت ۶۰ درصد در طی ۴۵ روز حذف شد (۲۸). دالیور و همکاران (۲۰۰۸) کود مرغی را به مدت ۱۰روز و در دمای ۶۰ درجه سلسیوس تیمار نموده و گزارش کردند که ۹۹ درصد کلروتتراسایکلین، ۷۶ درصد تایلوزین از کود مرغی حذف شدند ولی غلظت سولفامتازین تغییری نداشت (۳۹). همچنین آریکان و همکاران (۲۰۰۹) گزارش نمودند که تیمار کود گاوی در دمای ۳۵ درجه سلسیوس و شرایط بی‌هوازی به مدت ۳۳ روز منجر به کاهش ۷۵ درصدی غلظت کلروتتراسایکلین در کود مرغی می‌شود (۴۰). گائو و همکاران (۲۰۱۸) گزارش نمودند که کمپوست کردن کود گاوی به روش هوازی، ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و انتشار مقاومت را در مزارع کشاورزی کاهش می‌دهد (۴۱). یانگ و همکاران (۲۰۱۸) نیز تجزیه پنج نوع فلورکوئینولون شامل سیپروفلوکساسین، انروفلوکساسین، لومیفلوکساسین، نوروفلوکساسین و سارافلکوساسین در کود مرغی را بررسی نموده و گزارش کردند که بین ۴۵ تا ۷۵ درصد از این ترکیبات طی ۴۲ روز تجزیه شد (۴۲).

به‌طور کلی نرخ تجزیه آنتی‌بیوتیک‌ها در طی فرایند کمپوست شدن بسته به نوع آنتی‌بیوتیک، نوع کود دامی و شرایط کمپوست شدن متفاوت است. در بین سه نوع کود خوکی، کود گاوی، و کود مرغی غلظت کلروتتراسایکلین در کود خوکی کمتر از دو مورد دیگر طی فرایند کمپوست‌سازی تحت تاثیر قرار گرفت، اگر چه دمای محیط و زمان کمپوست شدن بیشترین عامل موثر در این زمینه بود. به نظر می‌رسد حذف آنتی‌بیوتیک‌ها در برخی موارد بیشتر تحت تاثیر فرایندهای غیر زنده مانند جذب سطحی قرار می‌گیرد تا فرایندهای زنده (۱۰). تتراسایکلین معمولاً به اجزای کود دامی متصل می‌شود و این به کاتیون‌های دو ظرفیتی موجود در کود دامی مرتبط می-باشد (۴۳) اگرچه توانایی کلات شدن کلروتتراسایکلین با ترکیبات آلی موجود در کود دامی نیز در این مورد موثر است (۴۴). همچنین گفته می‌شود که در طی فرایند کمپوست شدن مکان‌های جذب سطحی بیشتری برای آنتی‌بیوتیک ایجاد می‌شود (۴۵) و در نتیجه غلظت‌های قابل عصاره‌گیری آنتی‌بیوتیک‌ها و متابولیت‌های آنها با

گذشت زمان در فرایند کمپوست شدن کاهش می‌یابد (۴۰). کاهش نرخ رشد مشابه کلروتتراسایکین در کود گاوی استریل شده و غیراستریل نشان می‌دهد که حذف این آنتی‌بیوتیک بیشتر به فرایندهای وابسته به دما و غیرزنده بستگی دارد (۴۰). همچنین شمارش جمعیت‌های میکروبی نشان داد که بعد از کمپوست کردن کود دامی آغشته به کلروتتراسایکلین، جمعیت ارگانیسم‌های مقاوم به کلروتتراسایکلین کاهش می‌یابد و این بیانگر آن است که کلروتتراسایکلین غیرقابل عصاره‌گیری موجود در کمپوست، از نظر زیستی غیرفعال است (۴۰). مطالعات انجام شده در مورد حذف یا تبدیل غیرزیستی نشان می‌دهد که حداقل قسمتی از تجزیه کلروتتراسایکلین و یا اوکسی‌تتراسایکلین در طی فرایند کمپوست شدن یا انباشت کودهای دامی به واسطه فرایندهای غیرزیستی می‌باشد (۴۶).

بر خلاف این گزارشات، سلنا و همکاران (۲۰۱۶) کود مرغی را در شرایط هوازی و بی هوازی در آزمایشگاه به مدت ۱۰ روز در دو حالت استریل و غیر استریل تجزیه نموده و گزارش کردند که در شرایط غیر استریل کمتر از ۴۵ درصد از انروفلوکساسین در کود باقی مانده بود اما در شرایط استریل بیش از ۸۰ درصد آن در کود تجزیه نشده بود و این نشان می‌دهد که حداقل در مورد انروفلوکساسین فرایندهای زیستی نقش عمده‌ای در تجزیه آن دارند (۲۹). از نظر وابستگی به دما نیز در پژوهشی گاوالچین و کاتز (۱۹۹۴) نشان دادند که ۴۴، ۸۸ و ۱۰۰ درصد از کلروتتراسایکلین موجود در مخلوط خاک و کود مرغی به ترتیب در دمای ۳۰، ۲۰ و ۴ درجه سلسیوس به مدت ۴۰ روز در بستر باقی مانده و حذف نشدند و این موضوع نیز نشان می‌دهد زمانی که دمای بستر برای فعالیت میکراورگانیسم‌های هتروتروف بهینه باشد، تجزیه آنتی‌بیوتیک نیز بیشتر می‌شود (۴۷).

با توجه به اطلاعات موجود، فرایند مناسب کمپوست‌سازی کودهای حیوانی به طرز قابل ملاحظه‌ای تاثیر آنتی‌بیوتیک‌ها را در محیط زیست کاهش می‌دهد و می‌توان از آنها در خاک به عنوان کود آلی استفاده نمود. اگرچه سرنوشت نهایی بقایای آنتی‌بیوتیکی در کمپوست، در خاک تعیین می‌شود زیرا حتی اگر فرض شود که تمام آنتی‌بیوتیک در فرایند کمپوست شدن در کود دام و طیور غیرفعال شده باشد ممکن است به طور بالقوه در خاک دوباره فعال شود.

آنتی‌بیوتیک‌ها در خاک

مزارع کشاورزی مکان مناسبی برای کاربرد کودهای دام و طیور می‌باشد. اگرچه ورود بی‌رویه این کودها به مزارع و عدم اعمال پیش‌تیمار در آنها در نهایت منجر به تجمع آنتی‌بیوتیک‌ها در خاک‌ها می‌شود. در کشور چین سالانه بیش از سه میلیارد تن کود حیوانی تولید می‌شود که از این مقدار فقط ۱۱ درصد از آن قبل از ورود به مزرعه پیش‌تیمار می‌شود (۱). پس از ورود این آنتی‌بیوتیک‌ها به خاک، برخی فرایندهای وابسته به یکدیگر مانند تجزیه بیولوژیکی (۴۸)، جذب سطحی (۴۹)، انتقال (آبشویی یا رواناب) (۵۰) و جذب توسط گیاهان (۵۱-۵۳) رخ می‌دهد. این مواد فعال در لایه بالایی خاک ممکن است در خاک تجمع یابند و یا توسط ریشه گیاهان جذب شوند و یا اینکه همراه با رواناب سطحی شسته شده و به منطقه دیگری منتقل شوند که همه این فرایندها توسط گیاهان، میکروارگانیسم‌های خاک، فعالیت‌های انسانی و مقدار رواناب سطحی تحت تاثیر قرار می‌گیرند و در نهایت تاثیر آنتی‌بیوتیک‌ها بر محیط زیست را مشخص می‌نمایند.

تجمع آنتی‌بیوتیک‌ها در خاک

خاک زیستگاه بومی بسیاری از میکروارگانیسم‌های تولید کننده آنتی‌بیوتیک می‌باشد (۵۴). تاپ (۱۹۸۱) مشخص نمود که کمتر از نیمی از اکتینوباکترهای استخراج شده از خاک قادر به تولید آنتی‌بیوتیک می‌باشند (۵۵)؛ در برخی پژوهش‌ها نیز غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها در ریزوسفر تا ۵ میکروگرم بر کیلوگرم خاک گزارش شده است (۵۶).

غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها در خاک بر اثر اضافه کردن کود دامی تازه و یا کمپوست شده و همچنین آبیاری با فاضلاب آلوده به آنتی‌بیوتیک افزایش می‌یابد تا جایی‌که غلظت آن ممکن است به چند میلی‌گرم بر کیلوگرم نیز برسد (۹). در پژوهشی مشخص شد که کاربرد ۵۰ متر مکعب کود دامی در یک هکتار خاک منجر به اضافه شدن ۳۸۷

گرم کلروتتراسایکلین و ۲۰۲ گرم تایلوزین به یک هکتار خاک می‌شود (۵۷, ۵۸). دلی‌گرو و همکاران (۲۰۰۳) گزارش نمودند که اضافه کردن ۹۶ تن کود دامی در هکتار به طور متوسط غلظت اوکسی‌تتراسایکلین را در خاک تا عمق ۴۵ سانتی متری تا ۱۲ میکروگرم برگرم خاک افزایش می‌دهد (۳۶). همچنین تخمین زده می‌شود که غلظت آنتی‌بیوتیک‌های خانواده تتراسایکلین در خاک‌های کشاورزی بین ۴۹۰ تا ۹۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم خاک و غلظت ماکرولیدها بین ۱۳ تا ۶۷ میلی‌گرم بر گرم خاک باشد (۱۵). در برخی از کشورها غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها در خاک اندازه‌گیری شده است (جدول۲). برخی آنتی‌بیوتیک‌ها مانند تتراسایکلین بیش از یک سال در خاک باقی می‌مانند (۵۹) و طی گذشت ۱۸۰ روز فقط به مقدار جزئی مورد تجزیه بیولوژیکی قرار می‌گیرند (۲۴). هامسکر و همکاران (۲۰۰۲) غلظت تتراسایکلین را تا ۰/۳ گرم بر کیلوگرم در خاک‌های اراضی کشاورزی غنی شده با کود دامی مایع گزارش نمودند. در گزارش دیگری غلظت کلروتتراسایکلین در سطح ۱۰ سانتیمتری خاک در هشت مزرعه، دو روز پس از اضافه کردن کود دامی مایع برابر با ۹/۵ میکروگرم بر کیلوگرم خاک به دست آمد (۶۰). در پژوهش‌های انجام شده در چین مشخص شد که بیش از ۸۸ درصد خاک‌های کشاورزی که با کود دامی حاصلخیز می‌شوند محتوی آنتی‌بیوتیک‌های خانواده تتراسایکلین هستند که مقدار آنها تا ۳۸ برابر بیش از مقدار آن در خاک‌هایی است که به آنها کود دامی داده نشده است (۶۱-۶۳). در پژوهش دیگری که در استرالیا انجام شد؛ غلظت انروفلوکساسین و سیپروفلوکساسین در خاک‌ها تا حداکثر ۰/۳۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم اندازه‌گیری شد (۲۷). سیپروفلوکساسین علاوه بر دام‌ها توسط انسان‌ها نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد و غلظت آن ممکن است بر اثر کاربرد لجن فاضلاب شهری در خاک‌های کشاورزی تا ۰/۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیز برسد (۶۴).

جدول۲- غلظت انواع مختلف آنتی‌بیوتیک در برخی خاک‌ها

Table 2 - Concentrations of different types of antibiotics in some soils

کشور مورد مطالعه	کاربری اراضی	غلظت آنتی بیوتیک (میکروگرم بر کیلوگرم)	منبع
استرالیا	کشاورزی	ENR (۰/۳۷)	(۲۷)
چین	اراضی سبزیکاری	OTC (۱۰)، TC (۴۴)، CTC (۳۱)، SDM (۶)، SM (۵۱)، NOR (۶۲)، CPR (۲۷)، ENR (۹۹)	(۶۵)
چین	آبیاری شده با فاضلاب	OTC (۱۱۲-۴)، SMZ (۹۰-۱۶)	(۶۶)
چین	دامداری	CAP (۱۵- ۰/۱)، OFL (۱۶- ۰/۶)، CIP (۳۰- ۰/۱)،	(۶۷)
دانمارک	کشاورزی	TC (۶-۰/۶)، SZ (۳-۰/۹)، TYL (۶-۲)	(۶۸)
دانمارک	کشاورزی	CTC (۳۰-۲۰)، TYL (۵۰-۲۵)	(۶۹)
آلمان	مزارع حاصلخیز شده با کود دامی	TC (۱۹۹)، CTC (۷)، SDM (۱۱)،	(۲۴)
آلمان	مزارع حاصلخیز شده با کود دامی مایع	SDM (۱۵)	(۷۰)

کره جنوبی	مزرعه مجاور کارخانه کمپوست	CTC (۰/۳-۰/۹)، OTC (۲-۴)، TC (۰/۸-۳)، SDM (۲۸-۲۰)، SDZ (۳-۱۰)	(۷۱)
ترکیه	مزارع حاصلخیز شده با کود دامی و مرغی	OTC (۴۰-۵۰۰)، CTC (۷۰-۱۰۰)، ENR (۷۰-۲۰)، STZ (۵۰-۴۰۰)، SCP (۴۰-۱۰۰)	(۷۲)
آمریکا	مزارع حاصلخیز شده با کود گاوی	CTC (کمتر از یک)	(۷۳)
آمریکا	مزارع حاصلخیز شده با کود گاوی طولانی مدت	CTC (۲-۱۴۰)	(۲۰)
آمریکا	مزرعه دامداری	SDM (۰/۷)	(۷۴)

تتراسایکلین (TC)، کلروتتراسایکلین (CTC)، اوکسی‌تتراسایکلین (OTC)، انروفلوکساسین (ENR)، سیپروفلوکساسین (CIP)، اوفلوکساسین (OFL)، نوروفلوکساسین (NOR)، تایلوزین (TYL)، سولفادیازین (SZ)، سولفادیمیدین (SDM)، سولفاکلروپیریدازین (SCP)، سولفاتیازول (STZ)، سولفامتر (SM)، کلرامفنیکل (CAP).

برهم کنش با خاک

آنتی‌بیوتیک‌ها پس از ورود به خاک با فرایندهایی مانند تغییرات بیولوژیکی، تجزیه نوری، انتقال با رواناب سطحی و یا آبشویی عمقی، جذب و واجذب سطحی و یا جذب توسط ریشه گیاهان روبرو هستند (۷۵). آنتی‌بیوتیک‌ها در خاک ممکن است توسط میکروارگانیسم‌ها تغییرشکل پیدا کنند و یا اینکه برعکس، متابولیت‌های آنها به حالت اولیه برگردد (۷۶). به طور کلی آنتی-بیوتیک‌هایی که از طریق کودهای دام و طیور وارد خاک می‌شوند به‌سادگی توسط میکروارگانیسم‌ها تجزیه نمی‌شوند (۱۵). در گزارشی کروزیک و هولتج (۲۰۰۵) اعلام کردند که تنها یک درصد از سولفادیازین اضافه شده به خاک از طریق کود دامی، معدنی شده و ۸۲ درصد آن بعد از ۱۰۲روز انکوباسیون به صورت غیرقابل عصاره‌گیری باقی مانده بود (۴۸). در مورد اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها فرایند معدنی شدن در خاک کمتر از دو درصد انجام می‌شود (۷۷). فرایند تجزیه توسط نور در مورد آنتی‌بیوتیک‌ها در خاک و آب اهمیت زیادی دارد. تیله-بورن و پترز (۲۰۰۷) گزارش نمودند که تتراسایکلین و سولفونامید توسط نور در خاک تجزیه می‌شوند (۷۸). با این وجود یکی از عوامل محدود کننده این نوع تجزیه نفوذ کم نور خورشید به درون خاک می‌باشد (۷۹). انتقال آنتی‌بیوتیک‌ها با رواناب سطحی و یا همراه با ذرات خاک در فرایند فرسایش نیز منجر به انتشار مجدد این ترکیبات در محیط زیست خواهد شد (۸۰). آبشویی عمقی نیز معمولاً از طریق جریان‌های ترجیحی رخ می‌دهد و به تعداد کمی از آنتی‌بیوتیک‌ها محدود می‌شود (۷۷). بنابراین اغلب آنتی‌بیوتیک‌های اضافه شده به خاک در سطح باقی می‌مانند (۸۱). برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها نیز توسط ریشه گیاهان جذب می‌شوند اگرچه نرخ جذب آنها چندان زیاد نیست (۸۲, ۸۳)؛ ولی در برخی موارد به حدی است که منجر به بروز علائم مسمومیت در گیاهان می‌شود (۸۴, ۸۵). به طور کلی جذب این ترکیبات به نوع گونه گیاهی و نوع آنتی‌بیوتیک بستگی دارد. کومار و همکاران (۲۰۰۵) مقدار جذب کلروتتراسایکلین توسط ذرت، کلم و پیاز را بین ۲ تا ۱۷ نانوگرم بر گرم گزارش نمودند و بیان کردند که آنتی-بیوتیک‌های خانواده تالوزین به دلیل مولکول‌های درشت قابل جذب نبودند (۵۷). بوکسال و همکاران (۲۰۰۶) غلظت فلورفنیکل، لوامیسول و تری‌متوپریم را در کاهو بین ۶ تا ۱۷۰ میکروگرم بر گیلوگرم و در هویج بین ۲/۸ تا ۱۳ میکروگرم بر کیلوگرم در خاکی

که غلظت اولیه آنتی‌بیوتیک‌ها در آن یک میلی‌گرم بر کیلوگرم بود گزارش نمودند (۵۱).

جذب سطحی و واجذب توسط ذرات و کانی‌های خاک یکی از مهم-ترین عواملی است که تحرک آنتی‌بیوتیک‌ها در خاک و یا جذب توسط گیاهان را کنترل می‌کند (۷۷). مقدار آنتی‌بیوتیک جذب سطحی شده در خاک به نوع آنتی‌بیوتیک، ویژگی‌های خاک مانند پی‌اچ، مواد آلی و حضور کاتیون‌های دو ظرفیتی بستگی دارد (۴۹). آنتی‌بیوتیک کلروتتراسایکلین به شدت با اجزای خاک پیوند برقرار می‌کند و در خاک تجمع پیدا می‌کند (۲۴) در حالیکه سولفامتازین در محیط زیست باقی می‌ماند و قابلیت آبشویی شدن دارد (۹). طی پژوهش انجام شده در ۱۳ نمونه خاک در برزیل مشخص شد که نرخ جذب سطحی فلوروکوئینولون‌ها بسیار سریع اتفاق افتاد درحالی‌که سرعت جذب سطحی سولوفنامیدها از آهسته تا سریع بود و به بافت خاک، ظرفیت تبادل کاتیونی و فرایندهای تبادل یونی بستگی داشت (۸۶). به طور کلی با گذشت زمان، قابلیت جذب و قابلیت دسترسی زیستی به آنتی‌بیوتیک‌ها کاهش پیدا می‌کند زیرا این ترکیبات به مرور زمان وارد میکروپرزها و یا نانوپرزهای ذرات خاک می‌شوند (۸۷). فرایندهای ترسیبی باعث کاهش سمیت شدید آنتی‌بیوتیک‌ها در خاک می‌شود اما ماندگاری آن را به دلیل دور از دسترس بودن توسط میکروارگانیسم‌ها و ذخیره شدن در فاز تبادلی خاک افزایش می‌دهد. قابل ذکر است که فرایندهای ترسیبی غیرقابل برگشت نبوده و پس از گذشت مدت زمانی ممکن است آنتی‌بیوتیک‌های جذب سطحی شده مجدداً وارد محلول خاک شده و بر راوبط زیستی خاک تاثیرگذار باشند (۷۶). بر خلاف فرایندهای ترسیبی و جذب سطحی که بازگشت‌پذیر هستند، نفوذ این ترکیبات به داخل اجزای سفت و سخت خاک مانند مواد آلی سخت تجزیه‌پذیر و یا لایه‌های درونی کانی‌های رس (۷۷) و همچنین تشکیل پیوندهای دوگانه کاتالیز شده با آنزیم‌ها (۸۸) منجر به تشکیل بقایای غیرقابل عصاره‌گیری می‌شود که به سختی اجازه بازگشت دوباره به محلول خاک را پیدا می‌کنند.

تاثیر بر جامعه میکروبی خاک

کاربرد کودهای دام و طیور در کنار مزایایی که برای خاک‌های کشاورزی دارد، تعداد زیادی از میکروارگانیسم‌ها و ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک را نیز وارد خاک می‌کند (۸۹). این موضوع می‌تواند منجر به تغییر قابل توجهی در پویایی جامعه میکروبی خاک شود (۹۰). جمعیت بالای میکروبی در خاک‌ها، تغییر و تبدیلات ژنتیکی در آنها را زیاد نموده و ایجاد ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، وقتی خاک در معرض آنتی‌بیوتیک‌ها قرار بگیرد، ساختار میکروبی خاک نیز ممکن است تغییر کند. این موضوع به این دلیل است که آنتی‌بیوتیک‌ها معمولاً روی میکروب‌ها تاثیر انتخابی دارد و یک آنتی‌بیوتیک ممکن است روی طیف گسترده‌ای از قارچ‌ها و باکتری‌ها موثر باشد و یک آنتی‌بیوتیک دیگر فقط روی یک گونه میکروبی تاثیرگذار باشد. در نتیجه تاثیر انتخابی آنتی‌بیوتیک‌ها، فراوانی نسبی گونه‌های میکروبی را تغییر می‌دهند و در نتیجه تعاملات بین گونه‌های مختلف میکروبی را تحت تاثیر قرار می‌دهند (۹۱) همسفر و همکاران (۲۰۰۸) ساختار میکروبی خاک کشاورزی محتوی ۱۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سولفادیازین را با بررسی فسفولیپید اسیدهای چرب (PLFA) و الکتروفورز (DGGE) 16S rDNA مورد بررسی قرار دادند. نتایج آنها نشان داد که کل فسفولیپید اسیدهای چرب و نسبت باکتری به قارچ کاهش یافت در حالی‌که اثرات آن بر سودوموناس‌ها و بتاپروتوباکتری‌ها اندک بود (۹۲).

در یک پژوهش این تغییر در جامعه میکروبی به صورت تغییر جمعیتی از باکتری‌ها به قارچ‌ها توسط دو آنتی‌بیوتیک سولوفپیریدین و اوکسی‌تتراسایکلین دیده شده است (۹۳). وستگراد و همکاران (۲۰۰۱) گزارش نمودند که بر اثر اضافه نمودن تایلوزین به خاک یک تغییر دائمی در ساختار جمعیتی باکتری‌ها به وجود می‌آید (۹۴). دیاو و همکاران (۲۰۰۳) نیز تاکید کردند که آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند آپرامایسین موجب جلوگیری از رشد باکتری‌ها در خاک می‌شود (۹۵). در برخی پژوهش‌ها نیز تاثیرات بازدارنده کلروتتراسایکلین و سولفودیازین روی رشد میکروارگانیسم‌های خاک گزراش شده است (۹۶, ۹۷). کمیت و

همکاران (۲۰۰۴) با اضافه کردن سولوفاکلروپیریدازین به کود خوکی مایع، تغییرات کوچکی در جامعه میکروبی پروفیل خاک مشاهده کردند (۹۷). بر خلاف این نتایج، هاندریک و همکاران (۲۰۰۴) گزارش نمودند که اضافه کردن تتراسایکلین بر ساختار میکروبی خاک تاثیری ندارد (۹۸). در مطالعه مشابهی زیلنزی و همکاران (۲۰۰۶) تاکید نمودند که تاثیرات بازدارندگی رشد آنتی-بیوتیک‌های اضافه شده به خاک به دلیل جذب سطحی آنها توسط ذرات خاک، ناچیز می‌باشد (۹۹).

تاثیر آنتی‌بیوتیک‌های دامی بر جمعیت‌های میکروبی به ویژگی‌های خاک (۱۰۰)، گروه‌های میکروبی (۹۲) و مقدار آنتی‌بیوتیک وارد شده به خاک (۹۹) بستگی دارد. علاوه بر این، گروه‌های مختلف باکتریایی به علت ساختار متفاوتی که در دیواره سلولی خود دارند، واکنش متفاوتی خواهند داشت؛ به عنوان مثال سولفودیازین نسبت باکتری‌های گرم مثبت به گرم منفی را تغییر نداد (۹۲) در حالی‌که تتراسایکلین این نسبت را کاهش داد زیرا باکتری‌های مقاوم به تتراسایکلین بیشتر از نوع گرم منفی هستند (۹۸). برخی پژوهش‌ها نشان می‌دهد که آنتی‌بیوتیک‌های دامی روی فعالیت‌های میکروبی و آنزیم‌های خاک نیز تاثیرگذار هستند. بیوماس میکروبی خاک و تنفس میکروبی خاک توسط آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند سیپروفلوکساسین (۱۰۱)، سولفادیازین (۹۷, ۹۹) و تالوزین (۱۰۲, ۱۰۳) تحت تاثیر قرار می‌گیرد. لیو و همکاران (۲۰۰۹) به این نتیجه رسیدند که آنتی‌بیوتیک‌های کلروتتراسایکلین، تتراسایکلین، تایلوزین، سولفامتوکسازول و تری‌متوپریم فعالیت‌های میکروبی و آنزیم‌های میکروبی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. آنها در مطالعات خود متوجه شدند که این آنتی‌بیوتیک‌ها اثر بازدارندگی روی تنفس خاک و فعالیت آنزیم فسفاتاز دارند (۱۰۴). کینگ‌ژیانگ و همکاران (۲۰۰۹) گزارش نمودند که فعالیت‌های باکتری‌ها و اکتینوباکترهای ریزوسفر گندم زمانی که در معرض اوکسی‌تتراسایکلین با غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم قرار گیرد بین ۲۰ تا ۳۰ درصد کاهش می‌یابد (۱۰۵). آنان تاثیر معنی‌دار از اوکسی‌تتراسایکلین بر فعالیت آنزیم‌های فسفاتاز اسیدی، دهیدروژناز و اوره‌آز مشاهد نکردند اما فعالیت فسفاتاز قلیایی ۴۰ درصد کاهش یافت. وی و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که حضور تتراسایکلین فعالیت آنزیم‌های فسفاتاز، دهیدروژناز و اوره‌آز را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (۱۰۶). یائو و همکاران (۲۰۰۹) نیز گزارش نمودند که اوکسی-تتراسایکلین، فعالیت اوره‌آز، فسفاتاز و هیدروژن‌پرکسیداز را کاهش داد اما منجر به افزایش کربن بیوماس میکروبی شد (۱۰۷).

در سال‌های دهه ۱۹۸۰، مکری و همکاران (۱۹۸۸)، تاثیر نامطلوب آنتی‌بیوتیک‌های دامی بر میکروارگانیسم‌های محیط زیست را پیش‌بینی کرده بودند (۱۰۸) و مطالعاتی در این زمینه تاکنون انجام شده است؛ اگرچه اطلاعات و دانش موجود همچنان اندک می‌باشد. فدلر و دی (۱۹۸۵) گزارش نمودند که در شرایط دمایی مزوفیلی، تتراسایکلین با غلظت ۱۸ میلی‌گرم بر لیتر بر توان تولید گاز متان به روش زیستی تاثیر بازدارنده دارد (۱۰۹). کوتزرک و همکاران (۲۰۱۱) تاثیر کاربرد کود دامی محتوی ۱۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دیفلوکساسین روی جامعه میکروبی خاک در یک دوره ۴۲ روزه را بررسی نموده و اعلام کردند که نرخ نیتریفیکاسیون خاک و نسبت باکتری به قارچ به شدت کاهش یافت (۱۱۰). در پژوهش دیگری نیز مشخص شد که سولفادیازین با غلظت ۱۰ تا ۱۰۰ میلی-گرم بر کیلوگرم باعث کاهش جمعیت باکتری‌های اکسید کننده آمونیاک می‌شود اما تاثیر آن بر آرکئاباکترهای اکسید کننده آمونیاک کمتر بود و این احتمالاً به دلیل ساختار متفاوت دیواره سلولی و غشای سیتوپلاسمی در این دو گروه میکروارگانیسم بود (۱۱۱). همچنین کوتزرک و همکاران (۲۰۰۸) نیز گزارش نمودند که سولفادیازین با غلظت ۱۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منجر به کاهش نرخ دنیتریفیکاسیون در خاک شد (۹۷).

تاثیر بر گیاهان کشاورزی

اغلب آنتی‌بیوتیک‌های دامی که به زمین‌های کشاورزی اضافه می-شوند، توسط ریشه گیاهان قابل جذب هستند. این موضوع منجر به تجمع زیستی آنها در بافت‌های گیاهی و ایجاد سمیت برای گیاهان می‌شود. در اغلب موارد تجمع آنتی‌بیوتیک‌های دامی در قسمت‌های خوارکی گیاهان مانند هویج (۵۱)، کلم و پیازچه (۵۷)، سیب‌زمینی

(۵۲) و تره فرنگی (۱۱۲) دیده شده است. بوکسال و همکاران (۲۰۰۶) جذب انتخابی آنتی‌بیوتیک‌های فلوروفنیکل، لوامیسل و تری‌متوپریم توسط کاهو (۱۷۰-۶ میکروگرم بر کیلوگرم) و آنتی-بیوتیک‌های انروفلوکساسین، فلوروفنیکل و ترسکتوپریم توسط ریشه‌های هویج (۱۳-۲/۸ میکروگرم بر کیلوگرم) را گزارش نمودند (۵۱). در گزارش دیگری مشخص شد که کاهو و سیب‌زمینی قادر به تجمع ۰/۱ تا ۱/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم سولفاتیازین در بافت‌های خود هستند (۵۲). بائو و همکاران (۲۰۱۰) گزارش نمودند که گیاهان فلفل سبز، سیب‌زمینی و سیب‌زمینی شیرین، کلم چینی، کاهو، هویج، خیار چنبر تلخ و خربزه زمستانی قادر به تجمع ۰/۴ تا ۲/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم از سولفاتیوزول، سولفاپریدین و سولفامتازین در بافت‌های خود هستند (۱۱۳). در یک پژوهش توسط محققان مشخص شد که آنتی‌بیوتیک‌ها همراه با جریان آب و به صورت جذب غیرفعال توسط ریشه گیاهان به ویژه سبزیجات جذب می‌شوند. در پژوهش آنان مشخص شد که بیشترین تجمع ابتدا در برگ، سپس در ساقه و در نهایت در ریشه صورت می‌گیرد (۶۷). تجمع آنتی‌بیوتیک‌ها توسط گیاهان در خاک‌های با مواد آلی و هوموس بالا کمتر صورت می‌گیرد زیرا آنتی‌بیوتیک‌ها روی ذرات مواد آلی و هوموس جذب سطحی شده و از دسترس گیاهان خارج می‌شود (۱۱۴).

تاثیر زیان‌بار این آنتی‌بیوتیک‌ها بر جوانه‌زنی و رشد گیاهان توسط برخی پژوهش‌گران مورد بررسی قرار گرفته است (۱, ۱۰۴, ۱۱۵, ۱۰۶). سلنا و همکاران (۲۰۱۷) گزارش نمودند که کاربرد کود مرغی محتوی انروفلوکساسین در خیار و گوجه فرنگی باعث ایجاد علائم مسمویت در بوته‌های خیار شد اگرچه آنان تاکید کردند که کاربرد کود مرغی محتوی این آنتی‌بیوتیک که به مدت ۱۲۰ روز کمپوست شده بود، علائم مسمومیت ایجاد نکرد (۳۰). در پژوهش دیگری میلیگریو و همکاران (۲۰۰۳) تاثیر انروفلوکساسین بر ویژگی‌های رشد گیاهان را بررسی نمودند و اعلام کردند که انروفلوکساسین طول ریشه‌های اولیه و نسبت تعداد ریشه به طول را در خیار، کاهو، لوبیا و تربچه قرمز کاهش می‌دهد (۱۱۶). در پژوهشی که توسط لیو و همکاران (۲۰۰۹) انجام شد؛ مشخص شد که نوع گیاه و نوع آنتی‌بیوتیک اهمیت زیادی دارد و در میان برنج، خیار و جو دوسر، برنج بیشترین حساسیت را داشت. کاهش وزن خشک و کاهش غلظت سبزینه برگ با افزایش غلظت اوکسی-تتراسایکلین در گیاه گندم توسط زی و همکاران (۲۰۰۹) گزارش شد (۱۱۷). ژائو و همکاران (۲۰۱۸) گزراش نمودند که برخی ارقام گیاهانی مانند کلم راپا قادرند مقادیر زیادی از سیپروفلوکساسین را در خود تجمع دهند بدون اینکه در آنها علائم مسمومیت دیده شود (۱۱۸). کانگ و همکاران (۲۰۱۲) مشخص کردند که ۰/۰۰۲ تا ۰/۲ میلی‌مولار تتراسایکلین باعث کاهش رشد ۶۱ تا ۸۵ درصدی در گیاه یونجه می‌شود. آنان پیشنهاد کردند که جذب این آنتی‌بیوتیک یک فرایند وابسته به انرژی می‌باشد (۱۱۹). در پژوهش دیگری نیز مشخص شد که طویل شدن ریشه‌های کاهو، یونجه و هویج به آنتی‌بیوتیک‌های کلروتتراسایکلین، لوفلوکساسین و سولفامتوکسازین حساس می‌باشد (۱۲۰).

تاثیر بر جوامع انسانی

مقاومت آنتی‌بیوتیکی یکی از مهم‌ترین نگرانی‌های روزافزون در مورد انتشار آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست می‌باشد زیرا باکتری‌ها و ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در حیوانات ممکن است تبدیل به عوامل بیماری‌زای انسانی شوند (۱۲۱). برخی میکروارگانیسم‌های مقاوم شده در خاک و کود حیوانی از نظر ژنتیکی به عوامل بیماری-زای انسانی نزدیک هستند (۱۲۲)؛ یک مثال در این خانواده اکتینوباکتر است که مبادله ژنتیکی محتمل‌تری را انجام می‌دهد (۱۲۳). دینگ و همکاران (۲۰۱۴) اظهار داشتند که ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های دام و طیور بر روی عناصر ژنتیکی قابل انتقال قادر به جذب توسط پاتوژن‌های انسانی و دامی بوده و به همین دلیل تهدیدی برای درمان بیماری‌های باکتریایی هستند (۹۰). مارتی و همکاران (۲۰۱۳) تأیید کردند که اضافه شدن کود دام و طیور به خاک‌های مزارع ممکن است موجب افزایش ژن‌ها و پلاسمیدهای مقاوم به آنتی‌بیوتیک در گروه‌های میکروبی ناسازگار در خاک شود (۱۲۴). علاوه بر این، برخی از ژن‌ها و باکتری‌های

مقاوم به آنتی‌بیوتیک تنها در سبزیجاتی بود که در مزارع حاصلخیز شده با کود حیوانی پرورش یافته بودند (۱۲۴, ۱۲۲). والتر و همکاران (۲۰۱۸) گزارش نمودند که در مزارع حاصلخیز شده با کود دامی، ژن‌های مقاوم بیشتر از مزارع حاصلخیز شده با کود شیمیایی بود (۱۲۵). تماس انسان با این باکتری‌های مقاوم در محیط زیست، یا مصرف باکتری‌های مقاوم از طریق مصرف سبزیجات خام و یا میوه‌ها می‌تواند منجر به تغییر معیارهای مقاومت بین میکروبیوم انسان و محیط شود. این موضوع ممکن است بعدها باعث ایجاد عفونت‌های غیر قابل درمان در انسان شود. اگرچه ظهور و گسترش میکروارگانیسم‌های بیماری‌زای مقاوم در سیستم‌های کشاورزی و سهم آنها در مقاومت در برابر پاتوژن‌های انسانی فرایند پیچیده‌ای می‌باشد، اما به نظر می‌رسد سهم انتقال آنها از سیستم‌های کشاورزی به جامعه انسانی بیشتر از انتقال از بیمارستان‌ها باشد (۱۲۶).

وارد شدن غیر مستقیم برخی آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق محصولات کشاورزی به بدن افردی که به آنتی‌بیوتیک حساسیت دارند نیز یکی دیگر از نگرانی‌ها می‌باشد. کومار و همکاران (۲۰۰۵) اشاره کردند که خطرات بالقوه سلامت انسان در ارتباط با مصرف محصولات تازه رشد کرده در خاک حاصلخیز شده با کودهای دامی محتوی آنتی‌بیوتیک ممکن است برای افراد حساس به آنتی‌بیوتیک بیشتر باشد.

علاوه بر این، آنتی‌بیوتیک‌های مختلفی که به عنوان داروهای دام و طیور مورد استفاده قرار می گیرند، می‌توانند با وزش باد یا نسیم از سمت ساختمان‌های نگهداری حیوانات و یا چراگاه‌ها در محیط زیست گسترش یابد. هامکر و همکاران (۲۰۰۳) اولین شواهد از خطر مستقیم ناشی از استنشاق گرد و غبار آلوده به آنتی بیوتیک‌ها و میکروب‌های مقاوم برای سلامتی انسان را ارائه دادند (۲۶).

نتیجه‌گیری

اگرچه در دنیا تحقیقات زیادی در مورد ظهور، انتشار و تاثیرات آنتی‌بیوتیک‌های دام و طیور بر محیط زیست و اجزای آن انجام شده است اما هنوز ناشناخته‌های زیادی در این مورد وجود دارد، مضاف بر اینکه در کشور ایران این موضوع هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است و ما همچنان در ابتدای این مسیر قرار داریم. از مطالب ذکر شده در این مقاله مشخص می‌شود که هنوز شکاف‌های تحقیقاتی قابل توجهی وجود دارد و چشم‌اندازهای زیادی برای پژوهش در زمینه آنتی‌بیوتیک‌های دام و طیور وجود دارد. در کشور ایران باید غلظت انواع آنتی‌بیوتیک‌ها در کود دامی و طیور و همچنین سرنوشت آنها در خاک، گیاه و انسان مورد بررسی قرار گیرد. در مقیاس جهانی نیز برای حل مشکلات ناشی از آلودگی، گسترش و مقاومت در سیستم های کشاورزی، استراتژی‌های مدیریتی مناسب باید در اسرع وقت انجام شود. تمرکز اصلی باید بر روی جمع‌آوری اطلاعات قابل اطمینان در مورد کمیت و نوع استفاده از این آنتی‌بیوتیک‌ها در کشور، الگوی دفع، راه‌های انتشار در محیط زیست باشد و توسعه روش‌های تحلیلی حساس که بتوانند تجزیه و تحلیل دقیقی از آنتی‌بیوتیک‌های دام و طیور و متابولیت‌های آنها در نمونه‌های محیطی را ارائه دهند؛ باید در اولویت قرار گیرد. در نهایت و مهم‌تر از همه، ایجاد قوانین و مقررات مربوطه در نهادهای مرتبط، اجرای آن و پذیرش در سطح جامعه اهمیت زیادی دارد.

منابع

1- Du, L.Liu, W.(2012). Occurrence, fate, and ecotoxicity of antibiotics in agro-ecosystems. A review. Agronomy for sustainable development. 32(2):309-327.

2- Du Toit, A.(2018). Antimicrobials: Breaking ground for new antibiotics. Nature Reviews Microbiology. 16(4):186.

3- Gualerzi, C.O.Brandi, L.Fabbretti, A.Pon, C.L., Antibiotics: Targets, mechanisms and resistance. 2013: John Wiley & Sons.

4- Walsh, C., Antibiotics: actions, origins, resistance. 2003: American Society for Microbiology (ASM).

5- Gelband ,H.Molly Miller, P.Pant, S.Gandra, S.Levinson, J.Barter, D., et al.(2015). The state of the world's antibiotics 2015. Wound Healing Southern Africa. 8(2):30-34.

6- Van Boeckel, T.P.Brower, C.Gilbert, M.Grenfell, B.T.Levin, S.A.Robinson, T.P., et al.(2015 .(Global trends in antimicrobial use in food animals. Proceedings of the National Academy of Sciences. 112(18):5649-5654.

7- Pepper, I.Brooks, J.P.Gerba, C.P.(2018). Antibiotic resistant bacteria in municipal wastes: Is there reason for concern? Environmental science & technology.

8- Grenni, P.Ancona, V.Caracciolo, A.B.(2018). Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review. Microchemical Journal. 136:25-39.

9- Thiele-Bruhn, S.(2003). Pharmaceutical antibiotic compounds in soils–a review. Journal of Plant Nutrition and Soil Science. 166(2):145-167.

10- .Aust, M.-O.Godlinski, F.Travis, G.R.Hao, X.McAllister, T.A.Leinweber, P., et al.(2008). Distribution of sulfamethazine, chlortetracycline and tylosin in manure and soil of Canadian feedlots after subtherapeutic use in cattle. Environmental Pollution. 156(3):1243-1251.

11- Liu, X.Lu, S.Guo, W.Xi, B.Wang, W.(2018). Antibiotics in the aquatic environments: A review of lakes, China. Science of The Total Environment. 627:1195-1208.

12- Xie, W.Y.Shen, Q.Zhao, F.(2018). Antibiotics and antibiotic resistance from animal manures to soil: a review. European Journal of Soil Science.

13- .Peng, P.-c.Wang, Y.Liu, L.-y.Zou, Y.-d.Liao, X.-d.Liang, J.-b., et al.(2016). The excretion and environmental effects of amoxicillin, ciprofloxacin, and doxycycline residues in layer chicken manure. Poultry science. 95(5):1033-1041.

14- Slana, M.Pahor, V.Cvitkovič Maričič, L.Sollner-Dolenc, M.(2014). Excretion pattern of enrofloxacin after oral treatment of chicken broilers. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 37(6):611-614.

15- Kim, K.-R.Owens, G.Kwon, S.-I.So, K.-H.Lee, D.-B.Ok, Y.S.(2011). Occurrence and environmental fate of veterinary antibiotics in the terrestrial environment. Water, Air, & Soil Pollution. 214(1-4):163-174.

16- Berger, K.Petersen, B.Buening-Pfaue, H.(1986). Persistence of drugs occurrring in liquid manure in the food chain. Archiv fuer Lebensmittelhygiene. 37:99-102.

17- Renner, R.(2002). Do cattle growth hormones pose an environmental risk? Environmental Science and Technology. 36:194A–197A.

18- Levy, S.B., *The antibiotic paradox: how miracle drugs are destroying the miracle*. 2013: Springer.

19- Yamaguchi, T.Okihashi, M.Harada, K.Konishi, Y.Uchida, K.Hoang Ngoc Do, M., et al .(۲۰۱۷).Detection of antibiotics in chicken eggs obtained from supermarkets in Ho Chi Minh City, Vietnam. Journal of Environmental Science and Health, Part B. 52(6):430-433.

20- Popova, I.E.Josue, R.D.Deng, S.Hattey, J.A.(2017). Tetracycline resistance in semi-arid agricultural soils under long-term swine effluent application. Journal of Environmental Science and Health, Part B. 52(5):298-305.

21- Leal, R.M.P.Figueira, R.F.Tornisielo, V.L.Regitano, J.B.(2012). Occurrence and sorption of fluoroquinolones in poultry litters and soils from São Paulo State, Brazil. Science of the total Environment. 432:344-349.

22- Li, Y.-x.Zhang, X.-l.Li, W.Lu, X.-f.Liu, B.Wang, J.(2013). The residues and environmental risks of multiple veterinary antibiotics in animal faeces . Environmental monitoring and assessment. 185(3):2211-2220.

23- Zhao, L.Dong, Y.H.Wang, H.(2010). Residues of veterinary antibiotics in manures from feedlot livestock in eight provinces of China. Science of the Total Environment. 408(5):1069-1075.

24- Hamscher, G.Sczesny, S.Höper, H.Nau, H.(2002). Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. Analytical chemistry. 74(7):1509-1518.

25- Zhang, J.Dong, Y.An, Q.Liu, X.(2005). Environmental fate of veterinary medicines in soil. Soils. 37(4):353-361.

26- Hamscher, G.Pawelzick, H.T.Sczesny, S.Nau, H.Hartung, J.(2003). Antibiotics in dust originating from a pig-fattening farm :a new source of health hazard for farmers? Environmental Health Perspectives. 111(13):1590.

27- Martínez-Carballo, E.González-Barreiro, C.Scharf, S.Gans, O.(2007). Environmental monitoring study of selected veterinary antibiotics in animal manure and soils in Austria. Environmental Pollution. 148(2):570-579.

28- Bao, Y.Zhou, Q.Guan, L.Wang, Y.(2009). Depletion of chlortetracycline during composting of aged and spiked manures. Waste Management. 29(4):1416-1423.

29- Slana, M.Sollner-Dolenc, M.(2016). Enrofloxacin degradation in broiler chicken manure under various laboratory conditions. Environmental Science and Pollution Research. 23(5):4422-4429.

30- Slana, M.Žigon, D.Sollner-Dolenc, M.(2017). Enrofloxacin degradation in broiler chicken manure under field conditions and its residuals effects to the environment. Environmental Science and Pollution Research. 24(15):1-10.

31- Stone, J.J.Clay, S.A.Zhu, Z.Wong, K.L.Porath, L.R.Spellman, G.M.(2009).

Effect of antimicrobial compounds tylosin and chlortetracycline during batch anaerobic swine manure digestion. Water research. 43(18):4740-4750.

32- Gagliano, G.McNamara, F.(1996). Environmental assessment for enrofloxacin BAYTRILÒ 3.23% concentrate antimicrobial solution. Guidel. 21CFR Part 25.:1-119.

33- Wetzstein, H.Schneider, S.Karl, W. *Kinetics of the biotransformation of enrofloxacin in aging cattle dung*. in *102nd General Meeting of the American Society for Microbiology, Salt Lake City, UT*. 2002.

34- Moraru, R.Pourcher, A.-M.Jadas-Hecart, A.Kempf, I.Ziebal ,C.Kervarrec, M., et al.(2012). Changes in concentrations of fluoroquinolones and of ciprofloxacin-resistant Enterobacteriaceae in chicken feces and manure stored in a heap. Journal of Environmental Quality. 41(3):754-763.

35- Pierini, E.Famiglini, G.Mangani, F.Cappiello, A.(2004). Fate of enrofloxacin in swine sewage. Journal of Agricultural and Food chemistry. 52(11):3473-3477.

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

37- Kolz, A.Moorman, T.Ong, S.K.Scoggin, K.Douglass, E.(2005). Degradation and metabolite production of tylosin in anaerobic and aerobic swine-manure lagoons. Water Environment Research. 77(1):49-56.

38- Loke, M.-L.Tjørnelund, J.Halling-Sørensen, B.(2002). Determination of the distribution coefficient (logKd) of oxytetracycline, tylosin A, olaquindox and metronidazole in manure. Chemosphere. 48(3):351-361.

39- Dolliver ,H.Gupta, S.Noll, S.(2008). Antibiotic degradation during manure composting. Journal of environmental quality. 37(3):1245-1253.

40- Arikan, O.A.Mulbry, W.Rice, C.(2009). Management of antibiotic residues from agricultural sources: use of composting to reduce chlortetracycline residues in beef manure from treated animals. Journal of Hazardous Materials. 164(2-3):483-489.

41- Gou, M.Hu, H.-W.Zhang, Y.-J.Wang, J.-T.Hayden, H.Tang, Y.-Q., et al.(2018). Aerobic composting reduces antibiotic resistance genes in cattle manure and the resistome dissemination in agricultural soils. Science of the Total Environment. 612:1300-1310.

42- Yang, B.Meng, L.Xue, N.(2018). Removal of five fluoroquinolone antibiotics during broiler manure composting. Environmental technology. 39(3):373-381.

43- Chadwick, D.R.Chen, S., *Manures*, in *Agriculture, hydrology and water quality*, P.M. Haygarth and S.C. Jarris, Editors. 2002, CABI Publishing: Wallington, UK.

44- Martin, S.(1979). Equilibrium and kinetic studies on the interaction of tetracyclines with calcium and magnesium. Biophysical Chemistry. 10(3-4):319-326.

45- Hartlieb, N.Ertunc, T.Schaeffer, A.Klein, W.(2003). Mineralization, metabolism and formation of non-extractable residues of 14C-labelled organic contaminants during pilot-scale composting of municipal biowaste. Environmental Pollution. 126(1):83-91.

46- Søeborg, T.Ingerslev, F.Halling-Sørensen, B.(2004). Chemical stability of chlortetracycline and chlortetracycline degradation products and epimers in soil interstitial water. Chemosphere. 57(10):1515-1524.

47- 47.Gavalchin, J.Katz, S.E.(1994). The persistence of fecal-borne antibiotics in soil. Journal of AOAC International (USA). 77:481-485.

48- Kreuzig, R.Höltge, S.(2005). Investigations on the fate of sulfadiazine in manured soil: laboratory experiments and test plot studies. Environmental Toxicology and Chemistry. 24(4):771-776.

49- Rabølle, M.Spliid, N.H.(2000). Sorption and mobility of metronidazole, olaquindox, oxytetracycline and tylosin in soil. Chemosphere. 40(7):715-722.

50- Blackwell, P.A.Kay, P.Boxall, A.B.(2007). The dissipation and transport of veterinary antibiotics in a sandy loam soil. Chemosphere. 67(2):292-299.

51- Boxall, A.B.Johnson, P.Smith, E.J.Sinclair, C.J.Stutt, E.Levy, L.S.(2006). Uptake of veterinary medicines from soils into plants. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 54(6):2288-2297.

52- Dolliver, H.Kumar, K.Gupta, S.(2007). Sulfamethazine uptake by plants from manure-amended soil. Journal of environmental quality. 36(4):1224-1230.

53- Hammad, H.M.Zia, F.Bakhat, H.F.Fahad, S.Ashraf, M.R.Wilkerson, C.J., et al.(2018). Uptake and toxicological effects of pharmaceutical active compounds on maize. Agriculture, Ecosystems & Environment. 258:143-148.

54- Gottlieb, D.(1976). The production and role of antibiotics in soil. The Journal of antibiotics. 29(10):987-1000.

55- Topp, W., *Biologie der Bodenorganismen*. 1981: Quelle and Meyer Heidelberg.

56- Lumsden, R.Locke, J.Adkins, S.Walter, J.Ridout, C.(1992). Isolation and localization of the antibiotics gliotoxin produced by Gliocladium virens from alginate prill in soil and soilless media. Phytopathology. 82:230–235.

57- Kumar, K.Gupta, S.Baidoo, S.Chander, Y.Rosen, C.(2005). Antibiotic uptake by plants from soil fertilized with animal manure .Journal of environmental quality. 34(6):2082-2085.

58- Kumar, K.Gupta, S.C.Chander, Y.Singh, A.K.(2005). Antibiotic use in agriculture and its impact on the terrestrial

environment. Advances in agronomy. 87:1-54.

59- Zuccato, E.Calamari, D.Natangelo, M.Fanelli, R.(2000). Presence of therapeutic drugs in the environment. The lancet. 355(9217):1789-1790.

60- Kolpin, D.W.Furlong, E.T.Meyer, M.T.Thurman, E.M.Zaugg, S.D.Barber, L.B., et al.(2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999–2000: A national reconnaissance. Environmental science & technology. 36(6):1202-1211.

61- Zhang, H.Luo, Y.Zhou, Q.(2008). Research advancement of eco-toxicity of tetracycline antibiotics. Journal of Agro-Environment Science. 27(2):407-413.

62- Zhang, H.Zhang, M.Gu, G.(2008). Residues of tetracyclines in livestock and poultry manures and agricultural soils from North Zhejiang Province. J Ecol Rural Environ. 24(3):69-73.

63- Zhang, M.Wang, L.Zhang, S.(2008). Adsorption and transport characteristics of two exterior two source antibiotics in some agricultural soils. Acta Ecologica Sinica. 28(2):761-766.

64- Golet, E.M.Strehler, A.Alder, A.C.Giger, W.(2002). Determination of fluoroquinolone antibacterial agents in sewage sludge and sludge-treated soil using accelerated solvent extraction followed by solid-phase extraction. Analytical Chemistry. 74(21):5455-5462.

65- Li, Y.-W.Wu, X.-L.Mo, C.-H.Tai, Y.-P.Huang, X.-P.Xiang, L.(2011). Investigation of sulfonamide, tetracycline, and quinolone antibiotics in vegetable farmland soil in the Pearl River Delta area, southern China. Journal of agricultural and food chemistry. 59(13):7268-7276.

66- Chen, C.Li, J.Chen, P.Ding, R.Zhang, P.Li, X.(2014). Occurrence of antibiotics and antibiotic resistances in soils from wastewater irrigation areas in Beijing and Tianjin, China. Environmental Pollution. 193:94-101.

67- Hu, X.Zhou, Q.Luo, Y.(2010). Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable bases, northern China. Environmental Pollution. 158(9):2992-2998.

68- Jacobsen, A.M.Halling-Sørensen, B.Ingerslev, F.Hansen, S.H.(2004). Simultaneous extraction of tetracycline, macrolide and sulfonamide antibiotics from agricultural soils using pressurised liquid extraction, followed by solid-phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. Journal of chromatography A. 1038(1-2):157-170.

69- Halling-Sørensen, B.Jacobsen, A.M.Jensen, J.SengeløV, G.Vaclavik , E.Ingerslev, F.(2005). Dissipation and effects of chlortetracycline and tylosin in two agricultural soils: A field-scale study in southern Denmark. Environmental Toxicology and Chemistry. 24(4):802-810.

70- Christian, T.Schneider, R.J.Färber, H.A.Skutlarek, D.Meyer, M.T.Goldbach, H.E.(2003). Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters. CLEAN–Soil, Air, Water. 31(1):36-44.

71- Ok, Y.S.Kim, S.-C.Kim, K.-R.Lee, S.S.Moon, D.H.Lim, K.J., et al.(2011). Monitoring of selected veterinary antibiotics in environmental compartments near a composting facility in Gangwon Province, Korea. Environmental monitoring and assessment. 174(1-4):693-701.

72- Karcı, A.Balcıoğlu, I.A.(2009). Investigation of the tetracycline, sulfonamide, and fluoroquinolone antimicrobial compounds in animal manure and agricultural soils in Turkey. Science of the total environment. 407(16):4652-4664.

73- Aga, D.S.O'Connor, S.Ensley, S.Payero, J.O.Snow, D.Tarkalson, D.(2005). Determination of the persistence of tetracycline antibiotics and their degradates in manure-amended soil using enzyme-linked immunosorbent assay and liquid chromatography− mass spectrometry. Journal of agricultural and food chemistry. 53(18):7165-7171.

74- Shelver, W.L.Hakk, H.Larsen, G.L.DeSutter, T.M.Casey, F.X.(2010). Development of an ultra-high-pressure liquid chromatography–tandem mass spectrometry multi-residue sulfonamide method and its application to water, manure slurry, and soils from swine rearing facilities. Journal of Chromatography A. 1217(8):1273-1282.

75- Kuppusamy, S.Kakarla, D.Venkateswarlu, K.Megharaj, M.Yoon, Y.-E.Lee, Y.B.(2018). Veterinary antibiotics (VAs) contamination as a global agro-ecological issue: A critical view. Agriculture, Ecosystems & Environment. 257:47-59.

76- Zarfl, C.Klasmeier, J.Matthies, M.(2009). A conceptual model describing the fate of sulfadiazine and its metabolites observed in manure-amended soils. Chemosphere. 77(6):720-726.

77- Jechalke, S.Heuer, H.Siemens, J.Amelung, W.Smalla, K.(2014). Fate and effects of veterinary antibiotics in soil. Trends in microbiology. 22(9):536-545.

78- Thiele-Brun, S.Peters, D.(2007). Photodegradation of pharmaceutical antibiotics on slurry and soil surfaces. Landbauforschung Volkenrode. 57(1):13.

79- Junge, T.Meyer, K.C.Ciecielski, K.Adams, A.Schäffer, A.Schmidt, B.(2011). Characterization of non-extractable 14C-and 13C-sulfadiazine residues in soil including simultaneous amendment of pig manure. Journal of Environmental Science and Health, Part B. 46(2):137-149.

80- Popova, I.E.Bair, D.A.Tate, K.W.Parikh, S.J.(2013). Sorption, leaching, and surface runoff of beef cattle veterinary pharmaceuticals under simulated

irrigated pasture conditions. Journal of environmental quality. 42(4):1167-1175.

81- Ostermann, A.Siemens ,J.Welp, G.Xue, Q.Lin, X.Liu, X., et al.(2013). Leaching of veterinary antibiotics in calcareous Chinese croplands. Chemosphere. 91(7):928-934.

82- Pan, M.Chu, L.(2017). Transfer of antibiotics from wastewater or animal manure to soil and edible crops. Environmental Pollution. 231:829-836.

83- Wu, X.Dodgen, L.K.Conkle, J.L.Gan, J.(2015). Plant uptake of pharmaceutical and personal care products from recycled water and biosolids: a review. Science of The Total Environment. 536:655-666.

84- Bártíková, H.Podlipná, R.Skálová, L.(2016). Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants. Chemosphere. 144:2290-2301.

85- Pan, M.Chu, L.(2016). Adsorption and degradation of five selected antibiotics in agricultural soil. Science of The Total Environment. 545:48-56.

86- Leal, R.M.P.Alleoni, L.R.F.Tornisielo, V.L.Regitano, J.B.(2013). Sorption of fluoroquinolones and sulfonamides in 13 Brazilian soils. Chemosphere. 92(8):979-985.

87- Forster, M.Laabs, V.Lamshoft, M.Groeneweg, J.Zuhlke, S.Spiteller, M ,. et al.(2009). Sequestration of manure-applied sulfadiazine residues in soils. Environmental science & technology. 43(6):1824-1830.

88- Gulkowska, A.Sander, M.Hollender, J.Krauss, M.(2013). Covalent binding of sulfamethazine to natural and synthetic humic acids: assessing laccase catalysis and covalent bond stability. Environmental science & technology. 47(13):6916-6924.

89- Poulsen, P.H.Al-Soud, W.A.Bergmark, L.Magid, J.Hansen, L.H.Sørensen, S.J.(2013). Effects of fertilization with urban and agricultural organic wastes in a field trial–Prokaryotic diversity investigated by pyrosequencing. Soil Biology and Biochemistry. 57:784-793.

90- Ding, G.-C.Radl, V.Schloter-Hai, B.Jechalke, S.Heuer, H.Smalla, K., et al.(2014). Dynamics of soil bacterial communities in response to repeated application of manure containing sulfadiazine. PLoS One. 9(3):e92958.

91- Ding, C.He, J.(2010). Effect of antibiotics in the environment on microbial populations. Applied microbiology and biotechnology. 87(3):925-941.

92- Hammesfahr, U.Heuer, H.Manzke, B.Smalla, K.Thiele-Bruhn, S.(2008). Impact of the antibiotic sulfadiazine and pig manure on the microbial community structure in agricultural soils. Soil Biology and Biochemistry. 40(7):1583-1591.

93- Thiele-Bruhn, S.Beck, I.-C.(200 .۵). Effects of sulfonamide and tetracycline antibiotics on soil microbial activity and microbial biomass. Chemosphere. 59(4):457-465.

94- Westergaard, K.Müller, A.Christensen, S.Bloem, J.Sørensen, S.(2001). Effects of tylosin as a disturbance on the soil

microbial community. Soil Biology and Biochemistry. 33(15):2061-2071.

95- Diao, X.Sun, Y.Sun, Z.Shen, J.(2004). Effects of Apramycin on microbial activity in different types of soil. Ecology and Environment. 13(4):565-568.

96- Fründ, H.-C.Schlösser, A.Westendarp, H.(2000). Effects of tetracycline on the soil microflora determined with microtiter plates and respiration measurement. Mitteilgn. Dtsch. Bodenkundl. Gesellsch. 93:244-247.

97- Kotzerke, A.Sharma, S.Schauss, K.Heuer, H.Thiele-Bruhn, S.Smalla, K ,. et al.(2008). Alterations in soil microbial activity and N-transformation processes due to sulfadiazine loads in pig-manure. Environmental Pollution. 153(2):315-322.

98- Hund-Rinke, K.Simon, M.Lukow, T.(2004). Effects of tetracycline on the soil microflora: function, diversity, resistance. Journal of Soils and Sediments. 4(1):11.

99- Zielezny, Y.Groeneweg, J.Vereecken, H.Tappe, W.(2006). Impact of sulfadiazine and chlorotetracycline on soil bacterial community structure and respiratory activity. Soil Biology and Biochemistry. 38(8):2372-2380.

100- Čermák, L.Kopecký, J.Novotná, J.Omelka, M.Parkhomenko, N.Plháčková, K., et al.(2008). Bacterial communities of two contrasting soils reacted differently to lincomycin treatment. Applied soil ecology. 40(2):348-358.

101- Näslund, J.Hedman, J.E.Agestrand, C.(2008). Effects of the antibiotic ciprofloxacin on the bacterial community structure and degradation of pyrene in marine sediment. Aquatic toxicology. 90(3):223-227.

102- Aldén Demoling, L.Bååth, E.(2008). No long-term persistence of bacterial pollution-induced community tolerance in tylosin-polluted soil. Environmental science & technology. 42(18):6917-6921.

103- Müller, A.Westergaard, K.Christensen, S.Sørensen, S.J.(2002). The diversity and function of soil microbial communities exposed to different disturbances. Microbial ecology. 44(1):49-58.

104- Liu, F.Ying, G.-G.Tao, R.Zhao, J.-L.Yang, J.-F.Zhao, L.-F.(2009). Effects of six selected antibiotics on plant growth and soil microbial and enzymatic activities. Environmental pollution. 157(5):1636-1642.

105- Qingxiang, Y.Zhang, J.Kongfang, Z.Zhang, H.(2009). Influence of oxytetracycline on the structure and activity of microbial community in wheat rhizosphere soil. Journal of Environmental Sciences. 21(7):954.۹۵۹-

106- Wei, X.Wu, S.Nie, X.Yediler, A.Wong, M.(2009). The effects of residual tetracycline on soil enzymatic activities and plant growth. Journal of Environmental Science and Health, Part B. 44(5):461-471.

107- Yao, J.Niu, D.Li, Z.Liang, Y.Zhang, S.(2 .(۰۱۰Effects of antibiotics oxytetracycline on soil enzyme activities

and microbial biomass in wheat rhizosphere. Scientia Agricultura Sinica. 43(4):721-728.

108- Macri, A.Stazi, A.Di Delupis, G.D.(1988). Acute toxicity of furazolidone onArtemia salina ,Daphnia magna, andCulex pipiens molestus larvae. Ecotoxicology and environmental safety. 16(2):90-94.

109- Fedler, C.Day, D.(1985). Anaerobic digestion of swine manure containing an antibiotic inhibitor.

110- Kotzerke, A.Hammesfahr, U.Kleineidam, K.Lamshöft, M.Thiele-Bruhn, S.Schloter, M., et al.(2011). Influence of difloxacin-contaminated manure on microbial community structure and function in soils. Biology and fertility of soils. 47(2):177-186.

111- Schauss, K.Focks, A.Leininger, S.Kotzerke, A.Heuer, H.Thiele-Bruhn, S., et al.(2009). Dynamics and functional relevance of ammonia-oxidizing archaea in two agricultural soils. Environmental Microbiology. 11(2):446-456.

112- WANG, J.HAN, J.-z.(2008). Effects of Heavy Metals and Antibiotics on Soil and Vegetables.[J]. Journal of Ecology and Rural Environment. 4:90-93.

113- Bao, Y.Li, Y.Mo, C.Yao, Y.Tai, Y.Wu, X., et al.(2010). Determination of six sulfonamide antibiotics in vegetables by solid phase extraction and high performance liquid chromatography. Environ Chem. 29(3):513-518.

114- Jjemba, P.K.(2002). The potential impact of veterinary and human therapeutic agents in manure and biosolids on plants grown on arable land: a review. Agriculture, Ecosystems & Environment. 93(1-3):267-278.

115- Sun, C.Dudley ,S.Trumble, J.Gan, J.(2018). Pharmaceutical and personal care products-induced stress symptoms and detoxification mechanisms in cucumber plants. Environmental Pollution. 234:39-47.

116- Migliore, L.Cozzolino, S.Fiori, M.(2003). Phytotoxicity to and uptake of enrofloxacin in crop plants. Chemosphere. 52(7):1233-1244.

117- Xie, X.Zhang, Y.Li, Z.Liang, Y.Yao, J.Zhang, S.(2009). Cultivar differences in toxic effects of oxytetracycline on wheat (Triticum durum). Asian J Ecotoxicol. 4(4):577-583.

118- Zhao, H.-M.Huang, H.-B.Du, H.Lin, J.Xiang, L.Li, Y.-W., et al.(2018). Intraspecific variability of ciprofloxacin accumulation, tolerance, and metabolism in Chinese flowering cabbage (Brassica parachinensis). Journal of Hazardous Materials.

119- Kong, W.Zhu, Y.Liang , Y.Zhang, J.Smith, F.Yang, M.(2007). Uptake of oxytetracycline and its phytotoxicity to alfalfa (Medicago sativa L.). Environmental Pollution. 147(1):187-193.

120- Hillis, D.G.Fletcher, J.Solomon, K.R.Sibley, P.K.(2011). Effects of ten

antibiotics on seed germination and root elongation in three plant species. Archives of environmental contamination and toxicology. 60(2):220-232.

121- Manyi-Loh, C.Mamphweli, S.Meyer, E.Okoh, A.(2018). Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. Molecules. 23(4):795.

122- McKinney, C.W.Dungan, R.S.Moore, A.Leytem, A.B.(2018). Occurrence and abundance of antibiotic resistance genes in agricultural soil receiving dairy manure. FEMS Microbiology Ecology.

123- Byrne-Bailey, K.Gaze, W.Kay, P.Boxall, A.Hawkey, P.Wellington, E.(2009). Prevalence of sulfonamide resistance genes in bacterial isolates from manured agricultural soils and pig slurry in the United Kingdom. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 53(2):696-702.

124- Marti, R.Scott, A.Tien, Y.-C.Murray, R.Sabourin, L.Zhang, Y., et al.(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(18):5701-5709.

125- Wolters, B.Jacquiod, S.Sørensen, S.J.Widyasari-Mehta, A.Bech, T.B.Kreuzig, R., et al.(2018). Bulk soil and maize rhizosphere resistance genes, mobile genetic elements and microbial communities are differently impacted by organic and inorganic fertilization. FEMS microbiology ecology. 94(4):fiy027.

126- Smith, D.L.Dushoff, J.Morris Jr, J.G.(2005). Agricultural antibiotics and human health. PLoS Medicine. 2(8):e232.