

Review Paper

Antibiotics and Antibiotic Resistance in Water and Wastewater Resources: A review

Rahim Aali^{1*}, Reza Fouladi Frad¹, Jaber Yeganeh²,
Bayram Hashemzadeh² and Farzad Fanaei³

1- Assistant Professor, Research Center for Environmental Pollutants, Department of Environment Health Engineering, Faculty of Health, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

2- Assistant Professor, Department of Environment Health Engineering, Khoy University of Medical Sciences, Khoy, Iran.

3- M.Sc. Student, Department of Environment Health Engineering, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author, Email: Aali1400@gmail.com

Received: 21/11/2018

Revised: 09/01/2020

Accepted: 09/03/2020

Abstract

Antibiotics are extensively used for human and veterinary treatments as well as agricultural growth improvements. In spite of such positive effects, in the present century the antibiotic resistance has become one of the most important environmental challenges. It has involved all environmental sections and putting pressure on microbial groups led to antibiotic resistance followed by ecological changes in environmental sources. Antibiotic resistance in the environment can be transferred from pathogenic bacteria to non-pathogenic and native bacteria. These agents persist in raw inflow and final effluent of wastewater treatment plants and infected the soil and water compartments. Water treatment can not completely eliminate bacteria and their resistance genes. These agents therefore enter the water distribution systems and create health risks for final consumers. This paper evaluated the antibiotic resistance in environmental resources and main factors in antibiotic resistance dissemination. The paper emphasizes on the role of authorities and organizations as well as researchers in the basic pathology of antibiotic resistance in environmental sources and its relationship with clinical places and use of proper control methods.

Keywords: Antibiotics, Antibiotic resistance, Water, Wastewater, Sludge.

آنتی بیوتیک‌ها و مقاومت آنتی بیوتیکی در منابع آب و فاضلاب

رحیم عالی^{۱*}، رضا فولادی فراد^۱، جابر یگانه^۲، بایرام هاشم زاده^۲
و فرزاد فنائی^۳

۱- استادیار، مرکز تحقیقات آلاینده های محیطی، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

۲- استادیار، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشگاه علوم پزشکی خوی، خوی، ایران.

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول، ایمیل: Aali1400@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۸/۳۰

تاریخ اصلاح: ۱۳۹۸/۱۰/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۲/۱۹

چکیده

آنتی بیوتیک‌ها مبتنی بر اهداف درمانی انسانی، حیوانی و بهبود رشد در کشاورزی، تولید و به صورت وسیع مورد استفاده قرار می گیرند. علی رغم تاثیرات مثبت، مقاومت آنتی بیوتیکی به یکی از چالش های مهم قرن حاضر تبدیل شده است. مقاومت آنتی بیوتیکی کلیه بخش های محیط زیست را درگیر می کند و با فشار بر روی گروه های میکروبی منجر به انتشار مقاومت آنتی بیوتیکی و در نهایت تغییر اکولوژیکی در منابع زیست محیطی می شود. مقاومت آنتی بیوتیکی می تواند از باکتری های پاتوژن به باکتری های غیر پاتوژن و باکتری های بومی منتقل شود. این عوامل به ویژه از طریق فاضلاب خام و پساب خروجی از تصفیه خانه های فاضلاب وارد محیط شده و منابع آب و خاک را آلوده می کنند. تصفیه خانه های آب به صورت کامل توان حذف باکتری ها و ژن های کد کننده مقاومت آن ها را ندارند، در نتیجه این عوامل وارد شبکه توزیع آب می شوند و مستقیما مصرف کننده نهایی آب را در معرض خطر قرار می دهند. این نوشتار مقاومت آنتی بیوتیکی در منابع محیطی و عوامل موثر بر انتشار آن را مورد ارزیابی قرار می دهد و بر نقش سازمان ها و مسئولین در آسیب شناسی این عوامل آلاینده در منابع محیطی، ارتباط آن ها با محیط های درمانی و کاربرد روش های کنترلی تاکید می کند.

کلمات کلیدی: آنتی بیوتیک، مقاومت آنتی بیوتیکی، منابع آب، فاضلاب، لجن.

مطالعات نشان می‌دهد فرآیندهای متعارف تصفیه فاضلاب توان حذف آنتی بیوتیک‌های موجود در فاضلاب را ندارد و آنتی بیوتیک‌ها به محیط زیست راه می‌یابند (Y iluo, 2010; Kim and Aga, 2007; Pena et al., 2010). آنتی بیوتیک‌ها در ورودی و خروجی تصفیه‌خانه‌های فاضلاب و آب‌های سطحی در محدوده نانوگرم بر لیتر و میکروگرم بر لیتر شناسایی شده‌اند (جدول ۱). مطالعات در کشور نیز حاکی از وجود آنتی بیوتیک‌ها در محیط زیست است (Heidari et al., 2013). نکته حائز اهمیت این‌که، آنتی بیوتیک‌ها در آب، خاک یا رسوبات با سرعت تجزیه نمی‌شوند (Kümmerer et al., 2004).

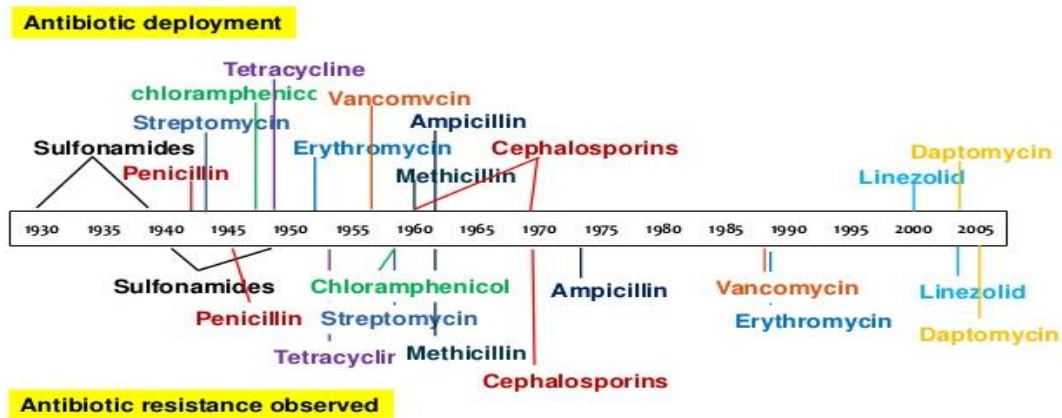
آنتی بیوتیک‌ها در روده انسان و حیوانات به صورت ضعیفی صورت می‌گیرد و قسمت عمده آن به صورت تغییر نیافته به شکل مدفوع و ادرار از طرق مختلف مانند دفع فاضلاب و لجن، فاضلاب بیمارستان و زائادات حیوانی به محیط وارد می‌شوند (Julian Davies, 2010; Martinez, 2009; Nikolaou et al., 2007). این ترکیبات از طریق پساب بیمارستان‌ها و فاضلاب‌های شهری به تصفیه‌خانه‌های فاضلاب وارد می‌شوند (Zhang and Li, 2011; Tao et al., 2010; Karthikeyan and Meyer, 2006) (شکل ۲). امروزه آنتی بیوتیک‌ها به عنوان یکی از آلاینده‌های زیست محیطی مطرح هستند (Zhang et al., 2009; Aminov and Mackie, 2007).

جدول ۱- مشخصه‌ها و گروه‌های اصلی آنتی بیوتیک‌های یافت شده در آب و فاضلاب

منابع	مقدار در خاک و رسوبات	مقدار در فاضلاب: فاضلاب خام و پساب	مقدار در آب‌های زیرزمینی	مقدار در آب‌های سطحی	جذب در خاک	حلالیت در آب	وزن مولکولی (Da)	کلاس آنتی بیوتیکی
					-	۵۰۰۰۰۰ ۱۰۰۰۰	۳۳۲/۴ ۶۱۵/۶	آمینوگلیکوزید
Monteiro and Boxall (2010); Verlicchi et al. (2012b); Montforts et al. (2008)		۰/۰۰۴۷ ۰/۰۰۷		۰/۰۰۲ ۰/۰۶۱	کم	۱۰۱۰۰ ۲۲	۳۳۴/۴ ۴۷۰/۳	بتالاکتام
Li et al. (2011); Monteiro and Boxall (2010); Golet et al. (2002)	۰/۱۱۹۸ ۰/۰۲۶۹	۰/۰۲۰-۰/۲۵۱ ۲/۷۳-۰/۰۰۷ ۰/۴۳-۰/۰۷۲ ۳۱۰۰۰ ۰/۲۸-۰/۴		Nd-۰/۰۳ Nd- ۱/۷	زیاد	۳-۱۷۷۹۰	۲۲۹-۴۱۷	کوینولون
Li et al. (2011); Monteiro and Boxall (2010); Golet et al. (2002); Verlicchi et al. (2012a)	۰-۰/۱۳۴ ۰/۰۸۵۵ ۰/۰۶	<۰/۳-۰/۱۴ Nd-۰/۱۰۹ ۰/۰۷	۱۱۶۰-۲۰<	۰/۰۰۵	کم	۷/۵-۱۵۰۰	۳۰۰ ۱۷۲/۲	سولفونامید
Andreu et al. (2009); Hamscher et al. (2002); Hamscher et al. (2006); Watanabe et al. (2010)	۰/۰۰۵ ۰/۰۰۷۳ ۰/۰۰۴۶ ۰/۳۲۲ ۰/۱۰۴۰ ۰/۰۱۳ ۰/۱۷۶ ۰/۸۲	Nd		۱/۵ Nd-۰/۶۹ <۰/۰۰۱ ۰/۱۸۰ Nd-۰/۱۱ ۰/۰۰۵< ۰/۰۰۱ Nd-۱/۹ ۰/۰۰۳	زیاد	۲۳۰ ۵۰۰۰۰	۵۲۷/۶ ۴۴۴/۵	تتراسیکلین
Verlicchi et al. (2012a); Monteiro and Boxall (2010)		۰/۰۸۵-۰/۲۵۵ ۰/۳۸-۰/۰۴ <۶-۰/۱۰ ۲/۷۷-۰/۰۰۹	۰/۰۴۹	۰/۰۵۸ ۰/۰۰۳۲ ۱۷۰	متوسط تا زیاد	۰/۰۶-۳۰	۹۱۶/۱ ۶۸۷/۹	ماکرولید
Monteiro and Boxall (2010)		۰/۵۶ ۰/۰۶۹< ۰/۰۰۶		Nd-۰/۰۶ μg/L				کلرامفنیکل

Julian and Dorothy, 2010; Walsh et al., 2011; Knapp et al., 2010). همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده، در زمان کوتاهی پس از کشف بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها، مقاومت آنتی‌بیوتیکی نسبت به آن‌ها اتفاق افتاده است.

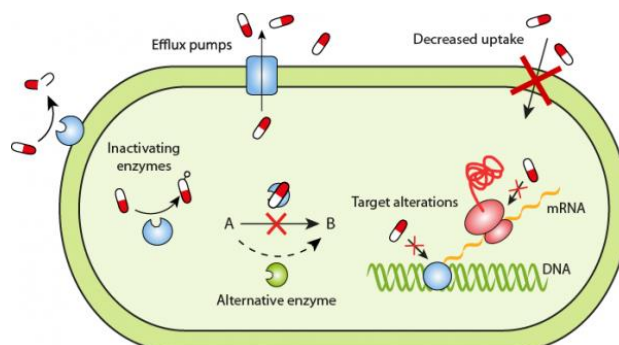
استفاده بیش از حد از آنتی‌بیوتیک‌ها در کشاورزی، دامپروری و مصارف انسانی به‌طور معمول باعث مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌شود



شکل ۲- زمان کشف و شروع مقاومت آنتی‌بیوتیکی

همواره در تلاش بوده‌اند که براساس قانون انتخاب طبیعی بتوانند در برابر این ترکیبات مقاومت کنند. متأسفانه استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها در سال‌های گذشته، باعث پیدایش سویه‌های مقاوم شده است. بسیاری از باکتری‌های بیماری‌زا در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم شده‌اند. بدین طریق کارایی خود را از دست داده‌اند و از طرفی گسترش مقاومت میکروبی نیز اتفاق افتاده است. هم‌چنین منجر به گسترش مقاومت میکروبی شده است (Stange et al., 2019). میکروارگانیسم‌ها با اکتساب و یا ایجاد ژن‌های مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها، مقاومت را از نسلی به نسل دیگر یا از یک‌گونه میکروبی به‌گونه دیگر انتقال می‌دهند. با توجه به موارد ذکر شده افزایش ورود و تجمع آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط باعث جایگزینی باکتری مقاوم با میکروفلور طبیعی در محیط شده است. تماس انسانی با منابع محیطی باعث انتقال مقاومت به میکروفلور طبیعی بدن انسان‌ها نیز می‌شود. لذا این موضوع خطری جدی برای سلامت انسان‌ها است. مکانیسم‌های مختلف ایجاد مقاومت در میکروارگانیسم‌ها در شکل ۳ آورده شده است.

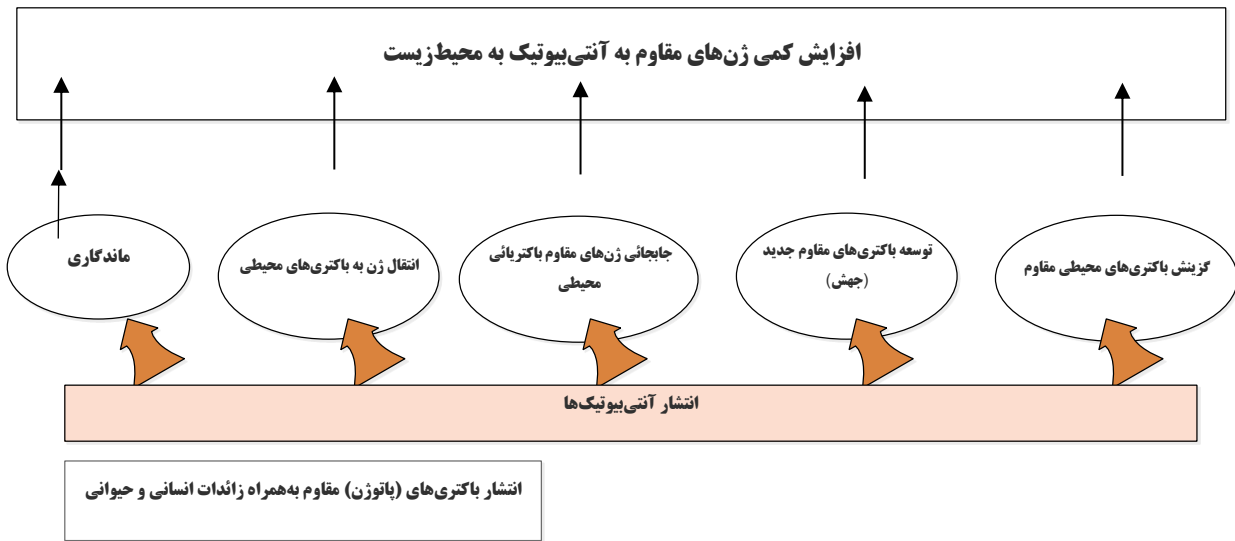
مقاومت ایجاد شده، حساسیت میکروارگانیسم‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها را کم یا از بین می‌برد. مشکل مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در سراسر دنیا وجود دارد و گزارش‌های مختلفی در این زمینه از منابع محیطی و بالینی ارائه شده است. براساس آمار مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها (CDC)^۱، سالانه حدود دو میلیون نفر از مردم آمریکا در طول مدت اقامت خود در بیمارستان به عفونت باکتریایی دچار می‌شوند و بیشتر از ۷۰٪ از باکتری‌ها مسبب این عفونت‌ها به حداقل یکی از داروهای معمول برای درمان آن‌ها مقاوم هستند. این باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک علاوه بر *پسودوموناس*، *آئروژینوزا*، *استافیلوکوکوس اورئوس*، گونه‌های *کلبسیلا پنومونه* را نیز شامل می‌شوند. *پسودوموناس آئروژینوزا* و *آسینتوباکتر*، بیشترین عوامل ایجاد کننده عفونت‌های بیمارستانی به‌ویژه در بخش مراقبت‌های ویژه هستند که نسبت به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت نشان می‌دهند (Castanon, 2007; Organization, 2014). از زمان عرضه آنتی‌بیوتیک‌ها و به‌کارگیری آن‌ها در درمان بیماری‌ها، باکتری‌ها



شکل ۳- مکانیسم‌های مختلف کسب مقاومت در میکروارگانیسم‌ها

شده است. مطالعات نشان داده که در منابع محیطی به ویژه فاضلابها تقریبا همه این مسیرها در ایجاد و انتشار ژنهای کد کننده مقاومت نقش دارند.

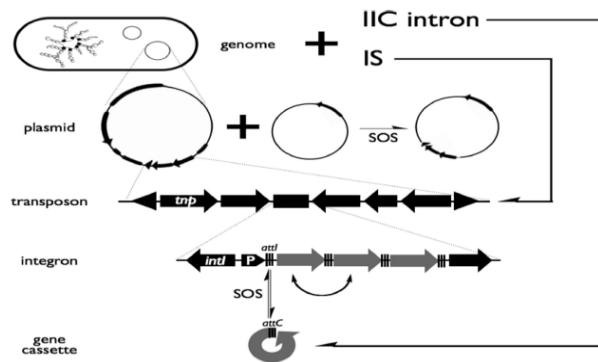
مسیرهای احتمالی اثر آنتی‌بیوتیکها بر ایجاد و افزایش ژنهای کد کننده مقاومت آنتی‌بیوتیکی در محیط زیست در شکل ۴ ارائه



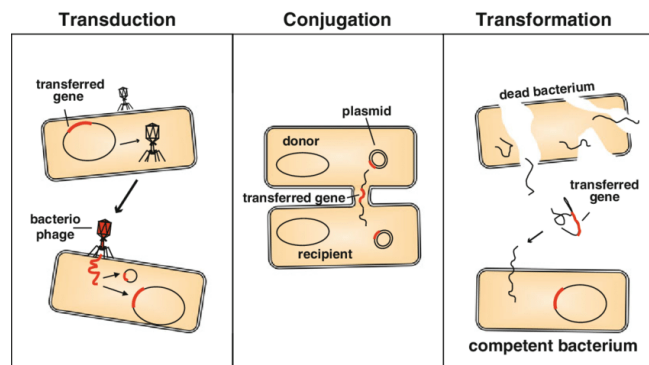
شکل ۴- مسیرهای احتمالی اثر آنتی‌بیوتیکها بر افزایش کمی ژنهای کد کننده مقاومت آنتی‌بیوتیکی در محیط زیست (Schmitt et al., 2017)

با استفاده از توانمندی سلول میزبان ژنهای مقاوم آنتی‌بیوتیکی را کد کنند. انتقال ژنهای کد کننده از سه طریق اصلی شامل کانژوگاسیون^۱، ترانسدوکسیون^۲ و ترانسفورماسیون^۳ به سلولهای دیگر صورت می‌گیرد. در شکل ۶ این سه مسیر تشریح شده‌اند.

ژنهای کد کننده مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌توانند بر روی اجزای مختلف ژنتیکی در سلولهای باکتریایی مانند DNA ژنومی، پلاسمید، ترانسپوزون و اینتگرون حمل شوند (شکل ۵). در میان این اجزاء، پلاسمیدها بیشترین نقش را ایفا می‌کنند. پلاسمیدها این امکان را دارند که مستقل از DNA ژنومی و البته



شکل ۵- اجزای ژنتیکی درگیر در انتقال مقاومت از یک باکتری به باکتری دیگر در محیط زیست



شکل ۶- مسیرهای اصلی انتقال ژنهای کد کننده از یک سلول باکتریایی به سلولهای دیگر

استفاده شده برای حاصلخیزی خاک، پساب سپتیک‌ها و پساب تصفیه‌خانه‌های فاضلاب وارد منابع آبی می‌شوند (Laroche et al., 2010; Y iluo, 2010; Webster et al., 2004; Hoa et al., 2011; Ferreira et al., 2007; Stine et al., 2007; Ferreira da Silva, 2007; Laroche E et al., 2009).

الف) مقاومت آنتی بیوتیکی در منابع آب و آب آشامیدنی

مهم‌ترین منبع پذیرنده باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها (ARB) و ژن‌های مقاوم آنتی‌بیوتیکی (ARGs) منابع آبی است. محیط‌های آبی در انتشار باکتری‌ها و ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها تسهیل‌گر هستند. مضاف بر این که این عوامل باعث ایجاد تغییرات ژنتیکی در باکتری‌های بومی در اکوسیستم‌های طبیعی می‌شود (Hoa et al., 2011; N, 2009; Bouki et al., 2013). آنتی‌بیوتیک‌ها (حتی در غلظت‌های پائین) در محیط باعث ایجاد فشار بر روی گروه‌های میکروبی می‌شوند که پیامد این فشار ایجاد مقاومت در آن‌ها است (Hoa et al., 2011; Bahl et al., 2009; Martinez et al., 2009). در جدول ۲ اثر آنتی‌بیوتیک‌ها در ایجاد مقاومت در منابع آبی آورده شده است.

برخی محققین عقیده دارند مقاومت آنتی‌بیوتیکی کسب شده توسط باکتری‌ها در محیط‌های درمانی و دیگر بخش‌های مورد استفاده، وارد محیط نمی‌شوند. این افراد به مطالعاتی استناد کرده‌اند که ثابت نموده توالی ژنتیکی منجر به مقاومت کسب شده در محیط‌های درمانی در نمونه‌های خروجی و یا مکان‌های دریافت کننده فاضلاب‌های خروجی یافت نشده است (Fuentefria et al., 2011). برخلاف این دیدگاه، مطالعات وسیع دیگر از انتشار باکتری‌ها و ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها به محیط‌زیست اشاره دارند (Bouki et al., 2013; Huang et al., 2012). مطالعات متفاوت از نظر مکانی و بر روی طیف‌های مختلف باکتری‌ها و گروه‌های آنتی‌بیوتیکی با دیدگاه دوم بیشتر هم‌خوانی دارند. اگرچه این نکته قابل ذکر است که نوع مقاومت، شرایط ورود به محیط و نوع میکروارگانیسم نیز می‌تواند در حذف و یا جلوگیری از ورود عوامل به محیط نقش داشته باشند. به‌رحال باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در روده افراد و حیوانات مصرف کننده وجود دارند و به‌تعداد فراوان از طریق روده دفع می‌شوند. این باکتری‌ها از طرق مختلف از جمله رواناب‌های شهری، رواناب‌های کشاورزی، پسماندهای کشاورزی، فضولات حیوانی

جدول ۲- اثر مقاومت ناشی از آنتی بیوتیک‌ها در منابع آبی

نوع منبع آبی	ترکیب	زمان تماس (روز)	غلظت ترکیب (میلی‌گرم در لیتر)	روش اندازه‌گیری مقاومت	اثر آنتی‌بیوتیک در ایجاد مقاومت	منبع
آب‌های سطحی	آمیبی سیلین	۷	۱۰ و ۱۰۰/۱	اندازه‌گیری در باکتری‌های قابل رشد	بله	Stepanauskas et al. (2006)
آب/رسوبات	سیپروفلوکساسین	۱۲۰	۲	سنجش در ایزوله‌ها	بله	Yu et al. (2009)
آب رودخانه	کلروتتراسیکلین	۱۰	۸/۸ تا ۳۲	اندازه‌گیری در باکتری‌های قابل رشد/ بررسی ژن‌های مقاوم	بله	Munoz-Aguayo et al. (2007)
آب‌های سطحی	تتراسیکلین	۷	۰۰/۰۳، ۰۰/۰۰۳ و ۳۰ و ۳	اندازه‌گیری در باکتری‌های قابل رشد	بله	Stepanauskas et al. (2006)
آب‌های سطحی/ رسوبات	تتراسیکلین، سولفونامید و کوینولون	۱۴	هر کدام ۱	شناسایی ژن‌های مقاوم در آب و رسوبات	بله	Xiong et al. (2015)
آب/رسوبات	اکسی تتراسیکلین	۱۲۰	۵	سنجش در ایزوله‌ها	بله	Yu et al. (2009)
آب دریاچه	اکسی تتراسیکلین	حدود ۶۰	۵۰، ۲۰، ۵، ۰ و ۲۵۰	ژن‌های مقاوم	بله	Knapp et al. (2008)

آبی مانند رودخانه‌ها و دریاچه‌ها بیشترین دریافت و انتشار باکتری‌ها و ژن‌ها کد کننده مقاومت آنتی‌بیوتیکی را متاثر از تخلیه فاضلاب‌ها دارند. این عوامل حتی در رسوبات کف منابع آبی نیز حضور دارند و به‌شدت تحت تاثیر مقدار فاضلاب ورودی است (Thevenon et al., 2012).

ARG و ARB علاوه بر اثرات منفی بر اکوسیستم‌های آبی به آب شرب نیز وارد می‌شوند (Zhang et al., 2009; Xi et al., 2009).

نکته قابل توجه این‌که پس از کاهش و یا حذف فشار آنتی‌بیوتیکی، مقاومت از بین نرفته و تداوم می‌یابد (Zhang et al., 2009; Salyers and Amabile-Cuevas, 1997; Aminov and Mackie, 2007). امروزه انتشار باکتری‌های مقاوم شده و بروز مقاومت باکتریایی در اکوسیستم‌های آبی یک مشکل جهانی بوده و در بسیاری از مطالعات گزارش شده است (Hadi et al., 2011; Laroche et al., 2010; Rodriguez-Mozaz et al., 2015).

افراد به مصرف آنتی‌بیوتیک واکنش نشان داده و منجر به بالا رفتن هزینه‌های درمانی، طول درمان و افزایش درصد مرگ و میر می‌شود. رسوبات در مناطقی که پسماندهای کشاورزی را دریافت می‌کند از مهم‌ترین منابع مقاومت آنتی‌بیوتیکی و ژن‌های مقاوم می‌باشند. پیشنهاد شده است که رسوبات دریاها احتمالاً بعنوان یک مخزن برای ARB و ARGs برای تتراسیکلین است (Bouki et al., 2013).

ب) مقاومت آنتی‌بیوتیکی در فاضلاب و لجن

آنتی‌بیوتیک‌های موجود در فاضلاب، اثر جدی بر ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها در محیط دارند. برخی از این مطالعات در جدول ۳ ارائه شده است.

جدول ۳- اثر مقاومت ناشی از آنتی‌بیوتیک‌ها در فاضلاب

منبع	اثر آنتی‌بیوتیک در ایجاد مقاومت	روش اندازه‌گیری مقاومت	غلظت ترکیب (میلی‌گرم در لیتر)	زمان تماس (روز)	ترکیب	نوع منبع آبی
Kim et al. (2007a)	بله	اندازه‌گیری در باکتری‌های قابل رشد	۰/۲۵	۵۱	تتراسیکلین	فاضلاب فرایند SBR ^۸
Li et al. (2010)	بله	سنجش در ایزوله‌ها/ شناسایی ژن‌ها	۱۹/۵	-	اکسی تتراسیکلین	پساب تصفیه فاضلاب
Atoyan et al. (2007)	بله. برخی موارد	سنجش در ایزوله‌های <i>E coli</i>	۵	۵۱		خاک لایسیمتر در تماس با فاضلاب سپتیک تانک

این عوامل را در محیط پس از سال‌ها نیز تایید کرده‌اند (Guillaume et al., 2000). محققین برکه‌های تثبیت را در حذف ARB و ARGs موفق دانسته و دلیل این امر را زمان ماند فاضلاب و در معرض تشعشع‌های خورشیدی بودن می‌دانند (Knapp et al., 2010). برخی محققین این موضوع را رد می‌کنند و زمان طولانی و بار آلی بالا در این برکه‌ها را عامل افزایش ARB و ARGs می‌دانند. در مطالعه‌ای که توسط Munir et al. (2011) انجام شد، گزارش شد که فرایند MBR در مقایسه با لجن فعال اثر بیشتری در حذف عوامل مقاوم آنتی‌بیوتیکی دارد. از واحدهای مهم تصفیه فاضلاب که امکان حذف و یا کاهش ARB و ARGs را دارد، واحد گندزدایی است. یافته‌ها نشان می‌دهد اثر واحد کلریناسیون بر حذف/کاهش ARB و ARGs نه تنها ناچیز است بلکه برعکس باعث افزایش این عوامل نیز می‌شود (Munir et al., 2013; Bouki et al., 2011). هم‌چنین مطالعات از عدم تاثیر گندزدایی با UV بر ARB و ARGs حکایت دارد (Auerbach et al., 2007). مطالعه‌ای که توسط Aali et al. (2014b) برای بررسی ARB و ARGs در فاضلاب‌های شهری و بیمارستانی در ایران انجام شد نشان داد که مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این فاضلاب‌ها بسیار بالا است. از طرفی این مطالعه مشخص کرد که فرایندهای

مطالعات وجود این عوامل را در شبکه توزیع آب نیز تایید نموده‌اند. برخی محققین حتی گزارش نموده‌اند که ARB و ARGs می‌توانند در فرایندهای تصفیه آب ماندگاری خود را حفظ کرده و افزایش یابند. هم‌چنین شبکه توزیع آب آشامیدنی و بیوفیلم آن در انتشار مقاومت آنتی‌بیوتیکی به پاتوژن‌های فرصت طلب نقش دارند (Xi et al., 2009; Schwartz et al., 2003). مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی چندگانه^۹ نیز در شبکه توزیع آب گزارش شده است (Armstrong et al., 1981). این موضوع می‌تواند مصرف‌کنندگان را در معرض خطر قرار دهد. به بیانی دیگر این عوامل می‌توانند مقاومت آنتی‌بیوتیکی نسبت به گروه‌های مختلف آنتی‌بیوتیک‌ها را به فلور طبیعی بدن افراد وارد کنند و باکتری‌های فلور مقاوم ایجاد شوند. لذا در این شرایط بدن

بر اساس مطالعات صورت گرفته، تصفیه‌خانه‌های فاضلاب از مهم‌ترین منابع ورود عوامل مقاوم آنتی‌بیوتیکی به محیط‌زیست هستند. در این راستا نوع فاضلاب، طراحی متفاوت و نوع بهره‌برداری تصفیه‌خانه‌ها بر میزان انتشار ARB و ARGs موثر است (Iwane et al., 2001; Mezrioui and Baleux, 1994; Bouki et al., 2013). ارزیابی انتشار جمعیت باکتریایی مقاوم به تتراسیکلین در فرایندهای تصفیه بیولوژیک، ثابت نمود میزان انتشار این باکتری‌ها متأثر از نحوه بهره‌برداری است. به‌علاوه Auerbach et al. (2007) گزارش نمودند ژن‌های مقاوم به تتراسیکلین در تعداد بسیار زیاد از فرایندهای تصفیه فاضلاب وجود دارند. برخی مطالعات اثر فرایند لجن فعال را در حذف ARB و ARGs مناسب ارزیابی می‌کنند. در مقابل برخی دیگر از مطالعات از افزایش این عوامل در طی فرایند لجن فعال گزارش می‌نمایند. در تحقیقی بر روی چهار تصفیه‌خانه لجن فعال، مشخص شد ایزوله‌های باکتریایی دارای مقاومت بالایی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها هستند (Bouki et al., 2013). مطالعه صورت گرفته توسط Reinthaler et al. (2003) بر روی سه تصفیه‌خانه نشان داد انتشار عوامل ARB و ARGs در تعداد زیاد از طریق لجن به محیط وارد می‌شوند. تحقیقات علاوه بر انتشار، پایداری

تصفیه فاضلاب توان حذف این آلاینده‌ها را ندارند و یا کارایی آن‌ها بسیار پایین است. این تحقیق نشان داد که فرایند برکه تثبیت فاضلاب می‌تواند اثر افزایشی بر روی برخی باکتری‌ها و یا ژن‌های مقاوم داشته باشد. Kim et al. (2007b,c) گزارش کردند که افزایش بار آلی و میزان رشد بر افزایش مقاومت تاثیر مثبت دارد. این موضوع در برکه‌های تثبیت می‌تواند صادق باشد. در طی تحقیقی مشخص شد فرایندهایی که از سیستم گندزدائی دوگانه (UV+Cl) استفاده می‌کنند و پس از آن از واحد پیشرفته مانند صافی شنی تند استفاده می‌کنند، راندمان بالایی در حذف ARB و ARGs به دست می‌آورند (Aali et al., 2014a).

۵- نتیجه گیری

واقعیت تلخی است که آنتی‌بیوتیک‌های معجزه‌گر، امروزه به یکی از فاکتورهای تهدید سلامتی انسان و محیط‌زیست تبدیل شده‌اند. این موضوع دغدغه جهانی را در پی داشته و دارد. منابع محیطی به‌عنوان بستر فعالیت‌های انسانی است. حفظ کیفیت این منابع نه تنها وظیفه فعلی، برای ارائه خدمات مطلوب به جوامع بوده بلکه در روندهای توسعه پایدار یک وظیفه تاریخی است. در کشور متاسفانه الگوی صحیح مصرف آنتی‌بیوتیک در بخش‌های مختلف رعایت نمی‌شود. ۵۰٪ ایرانیان آنتی‌بیوتیک استفاده می‌کنند. براساس گزارش دفتر آموزش و ارتقای سلامت وزارت بهداشت، نیمی از بیماران مراجعه‌کننده به پزشکان عمومی حداقل یک نوع آنتی‌بیوتیک دریافت می‌کنند. مصرف خودسرانه دارو در چند سال گذشته به یکی از چالش‌های اساسی حوزه بهداشت و درمان کشور بدل شده است. ایران جزء بیست کشور اول دنیا از نظر مصرف دارو است. مصرف آنتی‌بیوتیک در ایران ۱۶ برابر استاندارد جهانی است. پزشکان متخصص به‌طور متوسط برای ۴۸٪ بیماران خود آنتی‌بیوتیک تجویز می‌کنند. نبود استاندارد ملی مصرف و تجویز دارو یکی از اشکالات جدی به موضوع دارو در کشور است (Abdollahiasl et al., 2011). میانگین بررسی ۹ ساله مصرف آنتی‌بیوتیک در کشور نشان‌دهنده که گروه‌های آنتی‌بیوتیکی بتالاکتام، سولفانامیدها، تتراسیکلین به ترتیب بیشترین مصرف را دارا هستند (Aali and Ghanbari, 2017; Abdollahiasl et al., 2011). مطالعات گوناگون در محیط‌های درمانی کشور نشان می‌دهد مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌ها افزایش زیادی یافته است. مهم‌ترین علت بالارفتن میزان مقاومت باکتریایی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها در کشور ناشی از تجویز و استفاده بی‌رویه از ترکیبات است (Noorbakhsh Sabet et al., 2010) نکته قابل توجه این‌که نتایج بررسی مقاومت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها با روند مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در کشور دارای تشابه و قرابت هستند. به بیانی دیگر گروه بتالاکتام که بیشترین مصرف را دارد بیشترین

مقاومت را نیز از خود نشان داده‌است. به‌رحال جز در موارد محدود، بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در محیط‌زیست در کشور صورت نگرفته است (Hadi et al., 2011; Talebi et al., 2008; Rahimi et al., 2007; Aali et al., 2014a,b). نشان داد که میزان تخلیه ARB و ARGs به منابع محیطی در کشور بسیار زیاد است (Aali et al., 2014a,b).

به‌رحال با علم به اثرات جدی مقاومت آنتی‌بیوتیکی بر اکوسیستم‌های طبیعی و تغییرات ژنتیکی و جمعیتی توجه به این مقوله باید در اولویت باشد. در این راستا محققین، مسئولین در سطوح محلی، ملی و بین‌المللی مسئولیت دارند. مطمئناً در صورت درک عمق موضوع در سطوح یاد شده و تنظیم و اجرای برنامه‌های عملیاتی می‌تواند در کاهش انتشار و در نتیجه کاهش هزینه‌های بهداشتی درمانی و زیست‌محیطی و از همه مهم‌تر مرگ و میر ناشی از این مقاومت آنتی‌بیوتیکی تاثیر مثبت به‌وجود آید. پیشنهاد می‌شود برای بسط و مدیریت مقوله مقاومت آنتی‌بیوتیکی در کشور ساز و کارهای مدیریتی آن در سطوح مختلف تعریف و نقش سازمان‌ها و نهادهای مختلف در این موضوع مشخص و پایش‌های دقیق و وسیع ملی و محلی و ارتباط آن‌ها با هم انجام شود. هم‌چنین تحقیقات پایه و کاربردی در مورد نحوه ورود و چگونگی جلوگیری از ورود آنتی‌بیوتیک‌ها و باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک به محیط، مورد کنکاش محققین و دانشمندان در دانشگاه‌ها و مراکز تحقیقاتی کشور قرار گیرد.

۶- پی‌نوشت‌ها

- 1- Central for Disease Control
- 2- Conjugation
- 3- Transduction
- 4-Transformation
- 5- Antibiotic resistance bacteria
- 6- Antibiotic resistance genes
- 7- Multiple Antibiotic resistance (MAR)
- 8- Sequence batch reactor

۷- مراجع

- Aali, R., and Ghanbari, R., (2017), "Antibiotic Resistance in Environment and its Public Health Risks in Iran", *Journal of Environmental Health and Sustainable Development*, 2(4), 371-3.
- Aali, R., Nikaeen, M., Khanahmad, H., and Hasanzadeh, A., (2014a), "Monitoring and comparison of antibiotic resistant bacteria and their resistance genes in municipal and hospital wastewaters", *International Journal Preventive Medicine*, 5(7), 887-94.
- Aali, R., Nikaeen, M., Khanahmad, H., Hejazi, Z., Kazemi, M. and Hassanzadeh, A., (2014b), "Occurrence of tetracycline resistant bacteria and resistance gene(tetW) in hospital and municipal wastewaters", *Fresenius Environmental Bulletin*,

- Fuentefria, D.B., Ferreira, A.E., and Corcão, G., (2011), "Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from hospital wastewater and superficial water: Are they genetically related?", *Journal of Environmental Management*, 92(1), 250-255.
- Ghanbari, R., Shahryari, A., Asgari, E., Hosseini, S., Yeganeh, J., Salighehdar Iran, N., and Aali, R., (2017), "Environmental cycle of antibiotic resistance encoded genes: A systematic review", *The Journal of Qazvin University of Medical Sciences*, 21(5), 71-55.
- Golet, E.M., Alder, A.C., and Giger, W., (2002), "Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley Watershed, Switzerland", *Environmental Science and Technology*, 36(17), 3645-3651.
- Guillaume, G., Verbrugge, D., Chasseur-libotte, M.-L., Moens, W., and Collard, J.-M., (2000), "PCR typing of tetracycline resistance determinants (Tet A-E) in *Salmonella enterica* serotype Hadar and in the microbial community of activated sludges from hospital and urban wastewater treatment facilities in Belgium", *FEMS Microbiology Ecology*, 32(1), 77-85.
- Hadi, M., Shokohi, R., Ebrahimzadeh Namvar A.M., Karimi, M., and Solaimany Aminabad, M., (2011), "Antibiotic resistance of isolated bacteria from urban and hospital wastewaters in Hamedan city", *Iranian Journal Health and Environment*, 4(1), 105-114.
- Hamscher, G., Priess, B., and Nau, H., (2006), "A survey of the occurrence of various sulfonamides and tetracyclines in water and sediment samples originating from aquaculture systems in Northern Germany in summer 2005", *Archiv für Lebensmittelhygiene*, 57(4), 97-101.
- Hamscher, G., Sczesny, S., Höper, H., and 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.
- Heidari, M., Kazemipour, M., Bina, B., Ebrahimi, A., Ansari, M., Ghasemian, M., and Amin, M.M., (2013), "A qualitative survey of five antibiotics in a water treatment plant in central plateau of Iran", *Journal of Environmental and Public Health*, 2013.
- Hoang, P.T.P., Managaki, S., Nakada, N., Takada, H., Shimizu, A., Anh, D.H., Viet, P.H. and Suzuki, S., (2011), "Antibiotic contamination and occurrence of antibiotic-resistant bacteria in aquatic environments of northern Vietnam", *Science of the Total Environment*, 409(15), 2894-2901.
- Huang, J.-J., Hu, H.-Y., Lu, S.-Q., Li, Y., Tang, F., Lu, Y., and Wei, B., (2012), "Monitoring and evaluation of antibiotic-resistant bacteria at a municipal wastewater treatment plant in China", *Environment International*, 42, 31-36.
- Iwane, T., Urase, T., and Yamamoto, K., (2001), "Possible impact of treated wastewater discharge on incidence of antibiotic resistant bacteria in river water", *Water Science and Technology*, 43(2), 91-99.
- Davis, J., Davis, D., (2010), "Origins and evolution of antibiotic resistance", *Microbiology and Molecular* 23(10A), 2560-2566.
- Abdollahiasl, A., Kebriaeezadeh, A., Nikfar, S., Farshchi, A., Ghiasi, G., and Abdollahi, M., (2011), "Patterns of antibiotic consumption in Iran during 2000-2009", *International Journal of Antimicrobial Agents*, 37(5), 489-490.
- Aminov, R.I., and Mackie, R.I., (2007), "Evolution and ecology of antibiotic resistance genes", *FEMS Microbiology Letters*, 271(2), 147-161.
- Andreu, V., Vazquez-roig, P., Blasco, C., and Picó, Y., (2009), "Determination of tetracycline residues in soil by pressurized liquid extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 394(5), 1329-1339.
- Armstrong, J.L., Shigeno, D.S., Calomiris, J., and Seidler, R.J., (1981), "Antibiotic-resistant bacteria in drinking water", *Applied and Environmental Microbiology*, 42(2), 277-283.
- Atoyan, J.A., Patenaude, E.L., Potts, D.A., and Amador, J.A., (2007), "Effects of tetracycline on antibiotic resistance and removal of fecal indicator bacteria in aerated and unaerated leachfield mesocosms", *Journal of Environmental Science and Health Part A*, 42(11), 1571-1578.
- Auerbach, E.A., Seyfried, E.E., and McMahon, K.D., (2007), "Tetracycline resistance genes in activated sludge wastewater treatment plants", *Water Research*, 41(5), 1143-1151.
- Bahl, M.I., Hansen, L.H., Goesmann, A., and Sørensen, S.J., (2007), "The multiple antibiotic resistance IncP-1 plasmid pKJK5 isolated from a soil environment is phylogenetically divergent from members of the previously established [alpha], [beta] and [delta] subgroups", *Plasmid*, 58(1), 31-43.
- Bouki, C., Venieri, D., and Diamadopoulos, E., (2013), "Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: A review", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 91, 1-9.
- Castanon, J.I.R., (2007), "History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds", *Poultry Science*, 86(11), 2466-2471.
- Col, N.F., and O'Connor, R.W., (1987), "Estimating worldwide current antibiotic usage: report of Task Force 1", *Review of Infectious Diseases*, 9(Supplement 3), S232-S243.
- Ding, C., and He, J., (2010), "Effect of antibiotics in the environment on microbial populations", *Applied Microbiology and Biotechnology*, 87(3), 925-941.
- Ferreira, C.S.G., Nunes, B.A., Henriques-Almeida, J.M.D.M., and Guilhermino, L., (2007), "Acute toxicity of oxytetracycline and florfenicol to the microalgae *Tetraselmis chuii* and to the crustacean *Artemia parthenogenetica*", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 67(3), 452-458.
- Ferreira da Silva, M., Vaz-Moreira, I., Gonzalez-Pajuelo, M., Nunes, O.C., and Manaia, C.M., (2007), "Antimicrobial resistance patterns in Enterobacteriaceae isolated from an urban wastewater treatment plant", *FEMS Microbiol Ecology*, 60(1), 166-176.

- 59(13), 7268-727.
- Martinez, J.L., (2009), "Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants", *Environmental Pollution*, 157(11), 2893-2902.
- Martinez, J.L., Fajardo, A., Garmendia, L., Hernandez, A., Linares, J.F., Martínez-solano, L. and Sánchez, M.B., (2009), "A global view of antibiotic resistance", *FEMS Microbiology Reviews*, 33(1), 44-65.
- Mezrioui, N., and Baleux, B., (1994), "Resistance patterns of e. coli strains isolated from domestic sewage before and after treatment in both aerobic lagoon and activated sludge", *Water Research*, 28(11), 2399-2406.
- Monteiro, S.C., and Boxall, A.B., (2010), "Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment", In: *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, Springer, 53-154.
- Montforts, M., Rijs, G., Staeb, J., and Schmitt, H., (2008), "Diergeneesmiddelen en natuurlijke hormonen in oppervlaktewater van gebieden met intensieve veehouderij", *RIVM Rapport 601500004*.
- Munir, M., Wong, K., and Xagorarakis, I., (2011), "Release of antibiotic resistant bacteria and genes in the effluent and biosolids of five wastewater utilities in Michigan", *Water Research*, 45(2), 681-693.
- Munoz-Aguayo, J., Lang, K.S., Lapara, T.M., González, G., and Singer, R.S., (2007), "Evaluating the effects of chlortetracycline on the proliferation of antibiotic-resistant bacteria in a simulated river water ecosystem", *Applied and Environmental Microbiology*, 73(17), 5421-5425.
- N, R.-F., (2009), "The landscape of antibiotic resistance", *Environmental Health Perspective*, 117, 45-50.
- Nikolaou, A., Meric, S., and Fatta, D., (2007), "Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387(4), 1225-1234.
- Nisha, A., (2008), "Antibiotic residues, A global health hazard", *Veterinary World*, 1(12), 375.
- Noorbakhsh sabet, N., Japoni, A., Mehrabani, D., and Japoni, S., (2010), "Multi-drug resistance bacteria in Qom hospitals, Central Iran", *Iran Red Crescent Medical Journal*, 12(4), 501-503.
- WHO, (2014), "Antimicrobial resistance: Global report on surveillance", World Health Organization.
- Pena, A., Paulo, M., Silva, L., Seifrtová, M., Lino, C., and Solich, P., (2010), "Tetracycline antibiotics in hospital and municipal wastewaters: a pilot study in Portugal", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 396(8), 2929-2936.
- Rahimi, F., Talebi, M., Saifi, M., and Pourshafie, M. R., (2007), "Distribution of enterococcal species and detection of vancomycin resistance genes by multiplex PCR in Tehran sewage", *Iranian Biomedical Journal*, 11, 161-167.
- Reinthalder, F.F., Posch, J., Feierl, G., Wust, G., Haas, D., Ruckebauer, G., Mascher, F., and Marth, E., (2003), "Antibiotic resistance of E. coli in sewage and sludge", *Water Research*, 37(8), 1685-1690.
- Rodriguez-Mozaz, S., Chamorro, S., Marti, E., Huerta, B., Gros, M., Sanchez-Melsió, A., Borrego, C.M., *Biology Review*, 74(3), 417-433.
- Karthikeyan, K.G., and Meyer, M.T., (2006), "Occurrence of antibiotics in wastewater treatment facilities in Wisconsin, USA", *Science of The Total Environment*, 361(1-3), 196-20.
- Kim, S., and Aga, D.S., (2007), "Potential ecological and human health impacts of antibiotics and antibiotic-resistant bacteria from wastewater treatment plants", *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 10(8), 559-573.
- Kim, S., Aga, D.S., Jensen, J.N., and Weber, A.S., (2007a), "Effect of sequencing batch reactor operation on presence and concentration of tetracycline-resistant organisms", *Water Environment Research*, 79(11), 2287-2297.
- Kim, S., Jensen, J., Aga, D., and Weber, A., (2007b), "Fate of tetracycline resistant bacteria as a function of activated sludge process organic loading and growth rate", *Water Science and Technology*, 55(1-2), 291-297.
- Kim, S., Jensen, J.N., Aga, D.S., and Weber, A.S., (2007c), "Tetracycline as a selector for resistant bacteria in activated sludge", *Chemosphere*, 66(9), 1643-1651.
- Knapp, C.W., Engemann, C.A., Hanson, M.L., Keen, P.L., Hall, K.J., and Graham, D.W., (2008), "Indirect evidence of transposon-mediated selection of antibiotic resistance genes in aquatic systems at low-level oxytetracycline exposures", *Environmental Science and Technology*, 42(14), 5348-5353.
- Knapp, C.W., Zhang, W., Sturm, B.S.M., and Graham, D.W., (2010), "Differential fate of erythromycin and beta-lactam resistance genes from swine lagoon waste under different aquatic conditions", *Environmental Pollution*, 158(5), 1506-1512.
- Kummerer, K., (2009), "Antibiotics in the aquatic environment, A review, Part I", *Chemosphere*, 75(4), 417-434.
- Kummerer, K., Alexy, R., Huttig, J., and Schöll, A., (2004), "Standardized tests fail to assess the effects of antibiotics on environmental bacteria", *Water Research*, 38(8), 2111-2116.
- Laroche, E.P.B., Berthe, T., Skurnik, D., and Petit, F., (2009), "Occurrence of antibiotic resistance and class 1, 2 and 3 integrons in *Escherichia coli* isolated from a densely populated estuary (Seine, France)", *FEMS Microbiol Ecology*, 68(1), 118-30.
- Laroche, E., Petit, F., Fournier, M., and Pawlak, B., (2010), "Transport of antibiotic-resistant *Escherichia coli* in a public rural karst water supply", *Journal of Hydrology*, 392(1-2), 12-21.
- Li, D., Yu, T., Zhang, Y., Yang, M., Li, Z., Liu, M., and Qi, R., (2010), "Antibiotic resistance characteristics of environmental bacteria from an oxytetracycline production wastewater treatment plant and the receiving river", *Applied and Environmental Microbiology*, 76(11), 3444-3451.
- Li, Y-W., Wu, X-L., Mo, C-H., Tai, Y-P., Huang, X-P., and 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*,

- 86(2), 150-155.
- Watanabe, N., Bergamaschi, B.A., Loftin, K.A., Meyer, M.T., and Harter, T., (2010), "Use and environmental occurrence of antibiotics in freestall dairy farms with manured forage fields", *Environmental Science and Technology*, 44(17), 6591-6600.
- Webster, L.F., Thompson, B.C., Fulton, M.H., Chestnut, D.E., Van dolah, R.F., Leight, A.K. and Scott, G.I., (2004), "Identification of sources of Escherichia coli in South Carolina estuaries using antibiotic resistance analysis", *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, 298(2), 179-195.
- Xi, C., Zhang, Y., Marrs, C.F., Ye, W., Simon, C., Foxman, B., and Nriagu, J., (2009), "Prevalence of antibiotic resistance in drinking water treatment and distribution systems", *Applied and Environmental Microbiology*, 75(17), 5714-5718.
- Xiong, W., Sun, Y., Ding, X., wang, M., and Zeng, Z., (2015), "Selective pressure of antibiotics on ARGs and bacterial communities in manure-polluted freshwater-sediment microcosms", *Frontiers in Microbiology*, 6, 194.
- Yiluo, D., Michalrysz, Q., Hongjiezhang, L., and Andpedroj, J.A., (2010), "Trends in antibiotic resistance genes occurrence in the Haihe River, China", *Environmental Science and Technology*, 44(19), 7220-7225.
- Yu, D., Yi, X., Ma, Y., Yin, B., Zhuo, H., Li, J., and Huang, Y., (2009), "Effects of administration mode of antibiotics on antibiotic resistance of Enterococcus faecalis in aquatic ecosystems", *Chemosphere*, 76(7), 915-920.
- Zhang, T., and Li, B., (2011). "Occurrence, transformation, and fate of antibiotics in municipal wastewater treatment plants", *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 41(11), 951-998.
- Zhang, X.-X., Zhang, T., and Fang, H., (2009), "Antibiotic resistance genes in water environment", *Applied Microbiology and Biotechnology*, 82(3), 397-414.
- Barceló, D., and Balcázar, J.L., (2015), "Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river", *Water Research*, 69, 234-242.
- Salyers, A.A., and Amabile-cuevas, C.F., (1997), "Why are antibiotic resistance genes so resistant to elimination?", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(11), 2321.
- Schmitt, H., Laak, T.T., and Duis, K., (2017), "Development and dissemination of antibiotic resistance in the environment under environmentally relevant concentrations of antibiotics and its risk assessment: Literature Study", Umweltbundesamt, 1-159.
- Schwartz, T., Kohnen, W., Jansen, B., and Obst, U., (2003), "Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water, and drinking water biofilms", *FEMS Microbiology Ecology*, 43(3), 325-335.
- Stange, C., Yin, D., Xu, T., Guo, X., Schäfer, C., and Tiehm, A., (2019), "Distribution of clinically relevant antibiotic resistance genes in Lake Tai, China", *Science of The Total Environment*, 655, 337-346.
- Stepanauskas, R., Glenn, T.C., Jagoe, C.H., Tuckfield, R.C., Lindell, A.H., King, C.J., and McArthur, J., (2006), "Coselection for microbial resistance to metals and antibiotics in freshwater microcosms", *Environmental Microbiology*, 8(9), 1510-1514.
- Stine, O.C., Johnson, J.A., Keefer-norris, A., Perry, K.L., Tigno, J., Qaiyumi, S., Stine, M.S. And Morris Jr, J.G., (2007), "WIDespread distribution of tetracycline resistance genes in a confined animal feeding facility", *International Journal of Antimicrobial Agents*, 29(3), 348-352.
- Talebi, M., Rahimi, F., Katouli, M., Möllby, R., and Pourshafie, M.R., (2008), "Epidemiological link between wastewater and human vancomycin-resistant Enterococcus faecium isolates", *Current Microbiology*, 56(5), 468-473.
- Tao, R., Ying, G.-G., Su, H.-C., Zhou, H.-W., and Sidhu, J.P.S., (2010), "Detection of antibiotic resistance and tetracycline resistance genes in Enterobacteriaceae isolated from the Pearl rivers in South China", *Environmental Pollution*, 158(6), 2101-2109.
- Thevenon, F., Adatte, T., Wildi, W., and Pote, J., (2012), "Antibiotic resistant bacteria/genes dissemination in lacustrine sediments highly increased following cultural eutrophication of Lake Geneva (Switzerland)", *Chemosphere*, 86(5), 468-476.
- Verheij, T.J., (2009), "The antibiotic revolution should be more focused", *British Journal of General Practice*, 59, 716-717.
- Verlicchi, P., Al Aukidy, M., and Zambello, E., (2012a), "Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment, A review", *Science of The Total Environment*, 429, 123-155.
- Walsh, F., Ingenfeld, A., Zampiccoli, M., Hilber-bodmer, M., Frey, J.E. and Duffy, B., (2011), "Real-time PCR methods for quantitative monitoring of streptomycin and tetracycline resistance genes in agricultural ecosystems", *Journal of Microbiological Methods*,