

An Overview on Veterinary Drug Residues in Food Products and Guidelines for their Production and Use

Elnaz Tamizi¹,
Hamid Reza Moghimi^{2,3},
Abolghasem Jouyban^{4,5}

¹ Assistant Professor, Food and Drug Safety Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

² Professor, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Protein Technology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Professor, Pharmaceutical Analysis Research Center, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁵ Pharmaceutical Sciences Group, Academy of Medical Sciences of Iran, Tehran, Iran

(Received November 28, 2020 Accepted February 8, 2021)

Abstract

Veterinary pharmaceuticals have a significant role in animal and human health, therefore, production monitoring and quality control of these pharmaceuticals are of special importance. This work presents an overview on veterinary drug residues in food products and the environment and also discusses the main topics of the guidelines of veterinary pharmaceuticals production, quality control, and usage. This review is composed of more than 100 references and reports the findings of 44 studies conducted on drugs residuals of veterinary food products produced in Iran.

Keywords: Iran, residue, veterinary pharmaceuticals, production, quality control

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (196): 168-188 (Persian).

* **Corresponding Author: Abolghasem Jouyban** - Pharmaceutical Analysis Research Center and Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (E-mail: ajouyban@hotmail.com)

مروری بر مطالعات بقایای داروهای دامی و مقررات حاکم بر تولید و مصرف آن ها

الناز تمیزی^۱
حمیدرضا مقیمی^{۳و۲}
ابوالقاسم جویبان^{۵و۴}

چکیده

با توجه به نقش مهم داروهای دامی در سلامت دام و انسان، نظارت بر تولید و کنترل کیفیت این داروها از اهمیت به سزایی برخوردار است. در این مقاله مطالعات انجام گرفته در خصوص بقایای داروهای دامی در مواد غذایی و محیط زیست بررسی شده و همچنین قوانین حاکم بر تولید، کنترل کیفیت و مصرف این داروها مورد بحث قرار می گیرد. این گزارش مشتمل بر بیش از ۱۰۰ ماخذ بوده و یافته‌های ۴۴ مطالعه انجام شده روی بقایای داروهای دامی در مواد غذایی ایرانی را گزارش می کند.

واژه های کلیدی: ایران، باقیمانده، داروهای دامی، تولید، کنترل کیفیت

مقدمه

بررسی های انجام یافته نشان داده است که داروهای دامی و به ویژه آنتی بیوتیک ها، به منظور افزایش سود اقتصادی حاصل از پرورش حیوانات مولد غذای انسان، به عنوان مکمل های غذایی محرک رشد در مقادیر قابل توجهی به غذای دام اضافه می شوند. از سوی دیگر مصرف بیش از اندازه آنتی بیوتیک ها منجر به گسترش مقاومت های میکروبی در انسان و حیوان و نمود بیش تر بیماری های عفونی شده است. از این رو سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) بر محدودیت مصرف آنتی بیوتیک ها در غذاهای دامی تاکید می نماید. علاوه بر آنتی بیوتیک ها، مقادیر پایینی از دیگر داروهای دامی در نمونه های مختلف خاک و آب های سطحی و زیرزمینی یافت شده است که اثرات بسیاری از این مواد بر محیط زیست و

داروهای گوناگونی به صورت ساده یا مرکب به منظور تشخیص، پیشگیری، کنترل و درمان بیماری های دام به کار می روند (داروهای دامی یا Veterinary drugs). این داروها نقش مهمی در سلامت دام و انسان بازی می کنند. مصرف مواد غذایی حاصل از دام آلوده به ویروس ها و باکتری های دارای قابلیت بیماری زایی در انسان و نیز انگل های مشترک بین انسان و حیوان می تواند سلامت جامعه را دچار مخاطره کند. این خطر بالقوه توسط استفاده از فرآورده های دارویی دامی قابل تشخیص، درمان و پیشگیری است، از طرف دیگر، بایستی توجه داشت که حضور باقیمانده همین داروها در فرآورده های غذایی حاصل از دام و نیز محیط زیست می تواند سلامت جامعه را تهدید کند.

E-mail: ajouyban@hotmail.com

مؤلف مسئول: ابوالقاسم جویبان، مرکز تحقیقات آنالیز دارویی، مجتمع تحقیق و توسعه دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۱. استادیار، مرکز تحقیقات ایمنی غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲. استاد، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳. مرکز تحقیقات فناوری پروتئین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴. استاد، مرکز تحقیقات آنالیز دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۵. گروه علوم دارویی، فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۹/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۹/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۱۱/۲۰

سلامت انسان هنوز کاملاً روشن نمی‌باشد (۲،۱). از دیدگاه تولید و مصرف داروهای دامی، جایگاه دامپزشک در حوزه درمان دام مشابه پزشک در حوزه درمان انسان است و نقش اصلی را در پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌های دامی به عهده دارد. نکته مهم این است که حلقه درمان و ارتباط آن با سلامت جامعه به همین جا ختم نمی‌شود. با توجه به پیچیدگی‌های مربوط به فرمولاسیون، تجویز و ردیابی داروهای دامی در بدن دام، محصولات دامی و نیز محیط زیست، حضور داروساز در کنار دامپزشک، به عنوان مشاور و حامی دامپزشک در حوزه تخصصی دارو، می‌تواند نقش بسیار مهمی در اطمینان از سلامت دام، فرآورده‌های غذایی مشتق از دام و نیز محیط زیست ایفا کند (۳،۱). از این رو، هدف پژوهش حاضر مرور مطالعات انجام شده در مورد بقایای داروهای دامی در مواد غذایی و محیط زیست می‌باشد. مختصری در خصوص قواعد و مقررات مربوط به تولید و مصرف این داروها بحث خواهند شد. لازم به توضیح است که گرچه داروهای دامی شامل حیوانات اهلی، پرندگان، آبزیان، زنبور عسل، کرم ابریشم، حیوانات آزمایشگاهی و حیوانات باغ وحش می‌باشند، ولی تأکید مقاله حاضر روی دام‌هایی است که فرآورده‌های غذایی حاصل از آنها (گوشت، شیر و ...) به نوعی مورد استفاده انسان قرار می‌گیرند و منظور از واژه دام در این مقاله نیز همین گونه دام‌ها هستند.

مزایا و چالش‌های استفاده از داروهای دامی

داروهای دامی به عنوان محصولات قابل استفاده در

تشخیص، درمان و پیشگیری از بیماری‌های حیوانات شناخته می‌شوند. این محصولات همچنین می‌توانند برای افزایش قدرت باروری و تولیدمثل حیوانات و یا برای بهبود کیفیت و کمیت غذای حاصل از دام به کار روند. مواد شیمیایی، ویروس‌ها، توکسین‌ها، واکسن‌ها، سرم‌ها، مواد آلرژن، سایتوکاین‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها، آنتی‌توکسین‌ها و توکسوئیدها، آنتی‌ژن‌ها، مواد محرک سیستم ایمنی، مواد طبیعی یا صناعی با کاربرد تشخیصی، ژن‌ها، پروتئین‌ها و ... به عنوان داروهای دامی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها شامل مواد ضد عفونی‌کننده و سموم (مانند سموم ضد انگل) نیز می‌شوند. داروهای دامی ممکن است مستقیماً از طریق تزریق، خوراکی، استنشاق، موضعی (پوستی) یا سایر راه‌های دارورسانی تجویز شده و یا به شکل غیر مستقیم به آب و غذای حیوانات اضافه شوند (۴). لیست داروهای دامی که بیشترین مصرف را در بریتانیا و اروپا دارند (۵)، در جدول شماره ۱ آمده است.

روند اخذ مجوز و ثبت داروهای دامی مشابه داروهای انسانی می‌باشد، با این تفاوت که مراحل پره کلینیکی و آزمایشات فاز I در حیطه داروهای دامی ضروری نبوده و در نتیجه این پروسه معمولاً ۲ تا ۳ سال کوتاه‌تر از داروهای انسانی است. برای اخذ مجوز داروهای جدید و یا فرمولاسیون‌های جدید داروهای موجود، بایستی ایمنی و کارایی آن‌ها برای هر گونه حیوانی ثابت شود. به علت تنوع گونه‌های موجود بدیهی است که تعیین اشکال دارویی مناسب برای گونه‌های هدف

جدول شماره ۱: لیست داروهای دامی پرمصرف در بریتانیا و اروپا (۵)

دسته دارویی	کاربرد درمانی	داروهای مورد استفاده این دسته
ضد میکروب ضد انگل	پیشگیری و درمان بیماری‌های باکتریایی کنترل عفونت‌های کرم‌های حلقوی دستگاه گوارش، کرم‌های حلقوی ریه و کرم‌های قلاب دار کبک کنترل عفونت‌های پروتوزوایی	آموکسی سیلین، دی‌هیدرواسترپتومایسین، اتروفلوکاساسین، کینکوماپسین، آکسی‌تراسایکلین، سولفادایازین، تایلوزین ایورمکتین، پیرانتل، تریکلانازول آمبرولیوم، کلویپدول، دی‌متیلیدازول، ناسین، نیکاربازین
ضد قارچ	حذف و کنترل عفونت‌های حاصل از قارچ و مخمر	کلرگزایدین، گریزوفلوین، میکوکازول
داروهای مورد استفاده در آبزیان هورمون	درمان عفونت‌های ناشی از تهاجم شیش دریایی و بیماری‌های باکتریایی سالمون و قزل‌آلا تحریک فعالیت تخمدان، افزایش قدرت باروری یا حذف آن	آموکسی سیلین، آزاتیوفوس، سپرمترین، امکین، فلرینکل، هیدروژن پروکساید، اکسولیک اسید، آکسی‌تراسایکلین آلترنوزست، استرادیول بنزوات، اینتیل استرادیول، متیل تستوسترون، ملاوتین، پروژسترون
محرک رشد بی‌حس‌کننده	تحریک رشد حیوانات مولد غذای انسان ایجاد بی‌حسی در حیوانات	فلاوفسولیلول، مونتسین، سالیومایسین هالوتان، ایزوفوران، لیدوکائین، لیدوکائین، پروکائین
محصولات مرگ بدون درد و آسان آرام بخش	کشتن حیوانات بیمار که درمان آن‌ها میسر نیست. آرام کردن حیوانات	پتوباریتون سدیم پتوباریتون
ضد التهاب‌های غیر استروئیدی فرآورده‌های ضد فنج رخوده ای	ضد درد و ضد التهاب درمان فنج به ویژه در گاو	فیل بوتازون دایمتیکون، پلوکسال

یک پروسه چالش برانگیز است، چرا که در هر مورد بایستی فیزیولوژی، عادات غذایی و نحوه نگه‌داری آن‌ها مورد توجه قرار گیرند. هرچند بسیاری از اشکال دارویی منحصراً برای استفاده دامپزشکی طراحی شده‌اند ولی اصول سیستم‌های دارورسانی در بیش‌تر داروهای دامی و انسانی مشترک می‌باشد و بسیاری از کارخانجات دارویی تلاش می‌کنند تا برخی محدودیت‌های حاکم بر داروهای انسانی مانند ضرورت مصرف دارو با مقادیر زیاد آب یا مصرف دارو با معده پر یا خالی را از سر راه داروهای دامی بردارند (۶).

با توجه به گسترش روز افزون جمعیت جهان و نیاز شدید به تأمین غذای کافی برای این جمعیت در حال رشد، نیاز به استفاده از داروها یا مکمل‌هایی که منجر به افزایش کمیت و کیفیت غذای حاصل از دام، پرندگان و آبزیان شوند، بیش از پیش احساس می‌شود. هرچند نباید فراموش کرد که در کنار مزایای استفاده از این داروها همواره خطراتی نیز وجود خواهد داشت که در زیر به دو مورد از مهم‌ترین این خطرات پرداخته شده است.

حضور باقیمانده داروهای دامی در غذای انسان

یکی از نگرانی‌های مرتبط با استفاده از داروهای دامی، احتمال حضور باقیمانده این داروها در مواد غذایی می‌باشد. اگر فرض کنیم که تمام داروی مصرفی بدون جذب یا پس از جذب حذف (دفع یا متابولیزه) شود و همچنین متابولیت‌های آن غیر سمی باشند، مشکلی وجود نخواهد داشت، ولی این اتفاق نیست که در بدن حیوانات می‌افتد. چرا که همواره مقداری از داروی مادر و یا متابولیت‌های مضر آن در بافت‌های مختلف تجمع یافته و یا وارد محصولات غذایی مشتق از دام مانند گوشت، شیر و تخم‌مرغ می‌شوند (۷). مطالعات گوناگونی، حضور باقیمانده داروهای دامی را در مواد غذایی نشان داده است. همان‌گونه که در جدول شماره ۲ دیده می‌شود، در ایران نیز مطالعات متعددی در زمینه ارزیابی حضور باقیمانده داروهای دامی در مواد غذایی مشتق از

دام انجام گرفته است که بررسی دقیق نتایج این تحقیقات نشان می‌دهد که در ۷۲/۵ درصد از کارهای انجام یافته در فاصله سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۶ مقدار باقیمانده دارویی موجود در غذا بیش‌تر از حد مجاز قابل قبول بوده است که این یافته زنگ خطر جدی برای متولیان سلامت می‌باشد؛ چرا که حضور باقیمانده داروهای دامی در مواد غذایی مشتق از دام می‌تواند سلامت عمومی جامعه را از طریق گسترش آلرژی، مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی، اختلالات گوارشی، اثرات تراژونیک، بروز سرطان و حتی بلوغ زودرس، به مخاطره بیندازد. به عنوان مثال مطالعات انجام شده در ایالات متحده نشان داده است که حضور پنی‌سیلین در شیر باعث بروز واکنش‌های حساسیتی شدید در افراد حساس شده است. به علاوه طبق دستور FDA، مصرف سیستمیک کلرامفنیکل (به علت عارضه دیسکرازی خونی) و نیتروفوران‌ها (به علت کارسینوژن بودن) در حیوانات مولد غذای انسان، ممنوع شده است. از سوی دیگر حضور این باقیمانده‌ها می‌تواند باعث بروز مشکلات اقتصادی برای صنایع فرآوری مواد غذایی شود، به عنوان مثال مشخص شده است که حضور پنی‌سیلین در شیر می‌تواند فرآیند تولید فرآورده‌های حاصل از تخمیر شیر مانند پنیر، کره و خامه را نیز دچار مشکل نماید (۷).

بنابراین با توجه به خطرات احتمالی حضور باقیمانده این داروها در غذای انسان، جهت اطمینان از حذف داروها و عدم حضور باقیمانده‌های مضر در محصولات غذایی مشتق از دام بایستی غلظت دارو در بدن حیوانات و یا مواد غذایی مشتق از آن‌ها در فواصل زمانی متوالی مورد آزمایش قرار گرفته و مدت زمان لازم برای حذف این داروها و کاهش غلظت آن‌ها به زیر غلظت مجاز تعیین شود و همواره این فاصله زمانی امن و ضروری بین تجویز دارو و کشتار دام و طیور و صید آبزیان و یا برداشت محصولاتی مانند شیر و تخم‌مرغ، رعایت شود. با این حال چون همواره امکان حضور باقیمانده‌های غیر مجاز دارویی در مواد غذایی مشتق از دام وجود دارد،

کشورهای مختلف بایستی به صورت سالانه میزان حضور باقیمانده داروهای دامی را ارزیابی کرده و گزارش هایی را به همراه توضیح در مورد علل احتمالی حضور این باقیمانده‌ها ارائه دهند.

جدول شماره ۲: مطالعات انجام یافته در زمینه ارزیابی حضور باقیمانده داروهای دامی در مواد غذایی مشتق از دام و طیور و آبریان در ایران در فاصله سال های ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۶

نمونه ماده غذایی	محل نمونه گیری	داروی	مقدار باقیمانده دارویی	منبع
تخم مرغ	تبریز و اردبیل	اتروفلوکساسین	بیش از حد مجاز	۸
تخم مرغ	استان مازندران	فورازولیدون	زیر حد مجاز	۹
تخم مرغ	کرمانشاه	تراسایکلین	بیش از حد مجاز	۱۰
تخم مرغ	کرمانشاه	آمینو گلیکوزیدها	زیر حد مجاز	۱۰
تخم مرغ	ارومیه	ماکرو لیدها	۱۲/۵ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۱۱
تخم مرغ	تبریز	ماکرو لیدها، آمینو گلیکوزیدها و تراسایکلین	۳۰ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۱۲
شیر	گیلان	پنی سیلین-آمینو گلیکوزید- تراسایکلین- مترو پریم	۳۱/۴ درصد آلودگی در شیرهای خام و ۶۰ درصد در شیرهای پاستوریزه	۱۰۰
شیر	تبریز	تراسایکلین	بیش از حد مجاز	۱۳
شیر	تبریز	انتی بیوتیک های تالاکام	۲/۶ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۱۴
شیر	زنجان، تهران، کرمان، گیلان، مشهد، و گرگان	پنیسیلین جی	۲۳/۸ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۱۵
شیر	تبریز	انتی بیوتیک های تالاکام	۴/۶ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۱۶
شیر	ایران	تراسایکلین	بیش از حد مجاز	۱۷
شیر	تبریز	باقیمانده انواع آنتی بیوتیک ها	۵/۰ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۱۸
شیر	مشهد	سولفونامید	بیش از حد مجاز	۱۹
شیر	مشهد	تراسایکلین	زیر حد مجاز	۱۹
شیر	زاهدان	آنتی بیوتیک های تالاکام، تراسایکلین ها، سولفونامید ها، ماکرو لیدها و آمینو گلیکوزیدها	۷/۳ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۲۰
شیر	استان اردبیل	انواع آنتی بیوتیک ها	۶۰ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۲۱
شیر بز	استان اردبیل	انواع آنتی بیوتیک ها	۳۰ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۲۱
شیر	استان قزوین	سولفونامیدها	۲۳/۴ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۲۲
شیر	استان قزوین	کلرامفنیکل	بیش از حد مجاز	۲۲
شیر	استان قزوین	جنتامایسین	زیر حد مجاز	۲۲
شیر	تهران	تراسایکلین ها	۸/۹ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۲۳
شیر	استان آذربایجان شرقی	انواع آنتی بیوتیک ها	۳۰ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۲۴
شیر	استان آذربایجان شرقی	تومایسین	زیر حد مجاز	۲۵
شیر	تهران	فنیل بوتازون	۹۰/۰ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۲۶
شیر	تهران	دیگزامتازون	۶۰/۰ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۲۶
شیر	تهران	استرادیول	۱۶/۰ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۲۶
شیر	ایران	کتوکونازول و کلوتریمازول	زیر حد مجاز	۲۷
شیر	ایلخچی	انواع آنتی بیوتیک ها	۱۰/۰ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۲۸
شیر	شهرکرد	انواع آنتی بیوتیک ها	۱۹/۸ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۲۹
شیر	جنوب استان خراسان رضوی	انواع آنتی بیوتیک ها	۲۴/۷ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۳۰
شیر	استان آذربایجان غربی	انواع آنتی بیوتیک ها	۳۰/۱ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۳۱
گوشت و کبد، قزل آلائی رنگین کمانی	کیار، اردل و کوهرنگ	فلورنیکل	زیر حد مجاز	۳۲
گوشت قزل آلائی رنگین کمانی	بخش مرکزی، شمال و شمال غرب کشور	مالاکیت گرین	بیش از حد مجاز	۳۳
گوشت قزل آلائی رنگین کمانی	شهرکرد	اکسی تراسایکلین	بیش از حد مجاز	۳۴
گوشت گاو	تبریز	تراسایکلین ها	۲۱/۷ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۳۵
گوشت گاو	تهران	اکسی تراسایکلین	زیر حد مجاز	۳۶
گوشت مرغ و گاو	تهران	پنیسیلین	زیر حد مجاز	۳۶
گوشت مرغ و گاو	ارومیه	آنتی بیوتیک های دسه کینولونها	زیر حد مجاز	۳۷
گوشت، جگر و کلیه مرغ	تهران	اتروفلوکساسین	بیش از حد مجاز	۳۸
گوشت مرغ	تهران	اتروفلوکساسین	زیر حد مجاز	۳۹
گوشت مرغ	تهران	کلرامفنیکل	بیش از حد مجاز	۳۹
گوشت مرغ	سمنان	تراسایکلین	زیر حد مجاز	۴۰
گوشت، جگر و کلیه مرغ	کلی ایران	کلرامفنیکل	بیش از حد مجاز	۴۱
گوشت، جگر و کلیه مرغ	استان مازندران	کلرامفنیکل، تایلوزین، اکسی تراسایکلین، فورازولیدون، تومایسین، استرپتومایسین و اتروفلوکساسین	۶۵/۵ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۴۲
گوشت مرغ	اصفهان	کلرامفنیکل	۱۷/۹ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۴۳
گوشت، جگر و کلیه مرغ	تبریز	اتروفلوکساسین و سیروفلوکساسین	۲۸/۰ درصد آلودگی بیش از حد مجاز در نمونه های جگر	۴۴
عل	استان اردبیل	اکسی تراسایکلین	بیش از حد مجاز	۴۵
عل	استان خوزستان	تراسایکلین، اکسی تراسایکلین	۴۶ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۴۶
عل	الموت	کلرامفنیکل	۸/۸ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۴۷
عل	الموت	اتروفلوکساسین	۱۷ درصد آلودگی بیش از حد مجاز	۴۷
عل	الموت	پنی سیلین	بیش از حد مجاز	۴۷
گوشت قزل آلائی رنگین کمانی	همدان	اکسی تراسایکلین	بیش از حد مجاز	۱۰۱
گوشت مرغ	کرمان	فلورنیکل، ماکرو لید، سفالوسپورین، تالاکام، تراسایکلین، سولفونامید و آمینو گلیکوزید	بیش از حد مجاز	۱۰۲
کید و پوست	تبریز	سیروفلوکساسین، اتروفلوکساسین	بیش از حد مجاز	۴۴

زیست شوند. علاوه بر این، داروها و مکمل‌های تجویز شده به بدن حیوان به شکل متابولیزه شده و یا دست نخورده از طریق ادرار و مدفوع حیوانات و یا از طریق فاضلاب، کود حیوانی فرآوری شده و یا دفن لاشه دام به شکل غیرمستقیم به محیط زیست وارد می‌شوند. به علاوه در برخی موارد فرآورده‌های دارویی مصرف نشده و تاریخ گذشته نیز در محیط زیست رها می‌شوند (۴۹، ۵۰).

در دهه اخیر میزان ورود این داروها به محیط زیست به دلیل نقص در نظارت بر نوع و مقدار داروهای مصرفی و نیز دفع ایمن باقیمانده‌های این داروها گسترش چشم‌گیری یافته است. از این رو، در سال‌های اخیر داروهای دامی به‌عنوان آلاینده‌های در حال ظهور محیط زیست شناخته شده و مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند (۵۰).

این مسئله خود را به شکل بارزی در چین و کشورهای آسیای جنوب شرقی نشان داده است (۵۱). با وجودی که اتحادیه اروپا از سال ۱۹۹۸، استفاده از داروهای دامی و به ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها را به عنوان محرک رشد ممنوع اعلام کرده است و به محصولات غذایی تولید شده در کشورهایمانند چین که این مقررات را رعایت نمی‌کنند، اجازه ورود به بازار اتحادیه اروپا را نمی‌دهد، طبق گزارش‌های موجود، یک سوم کل آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی در اروپا در حوزه دامپزشکی به‌ویژه حیطه پرورش طیور و خوک مورد استفاده قرار می‌گیرند. بدیهی است که این استفاده گسترده و غیرمنطقی باعث ظهور باقیمانده داروهای دامی و متابولیت‌های آن‌ها در محیط زیست خواهد شد (۵۰). امروزه گزارش‌های فراوانی مبنی بر حضور داروهای دامی در خاک و آب‌های سطحی و زیر زمینی در دسترس است. این مسئله نگرانی‌های زیادی را به وجود آورده است زیرا حضور این داروها می‌تواند اکوسیستم‌های آبی و خاکی را تحت تأثیر قرار دهد. حضور آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط زیست حتی در مقادیر اندک می‌تواند باعث پیدایش و گسترش میکروارگانیزم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک شده و از

بدیهی است که دسترسی به چنین گزارش‌هایی باعث افزایش آگاهی در مورد تجویز داروهایی که بیش‌ترین احتمال آلاینده‌گی را دارند شده و می‌تواند اطلاعات مفیدی در اختیار متخصصین حوزه سلامت و نیز متولیان صنعت دامداری، مرغداری و شیلات قرار دهد (۷). یک نمونه از این گزارش‌ها که مربوط به حضور باقیمانده داروهای دامی در سال ۲۰۱۶ در محصولات غذایی مشتق از دام در بریتانیا (محصولات تولید داخل و وارداتی از ایرلند شمالی) می‌باشد، در جدول شماره ۳ دیده می‌شود (۴۸).

جدول شماره ۳: حضور باقیمانده داروهای دامی در سال ۲۰۱۶ (۳۱ آگوست ۲۰۱۶) در محصولات غذایی مشتق از دام و طیور و آبزیان در بریتانیا (محصولات تولید داخل و وارداتی از ایرلند شمالی) (۴۸).

نمونه	دسته دارویی	باقیمانده دارویی بیش از حد مجاز (میکروگرم/کیلوگرم لیتر)	حد مجاز (میکروگرم/کیلوگرم لیتر)
کله گوساله	ضد میکروب	کترتراسایکلین (۱۶۰۰)	۶۰۰
		تیمیکوزین (۵۹۰۰)	۱۰۰۰
		دی‌هیدرو استرپتومایسین (۴۷۰۰)	۱۰۰۰
فلورفیکل	فلورفیکل	فلورفیکل (۳۸۰)	۳۰۰
کله گاو	ضد میکروب	سولفادiazین (۱۱۰۰)	۱۰۰
	ضد التهاب غیر استروئیدی	ملوکسیکام (۱۳۰)	۶۵
کید گاو	گلوکوکورتیکوئیدها	کورتیزول (۱۹/۱)	حضور
		کورتیزون (۸۸/۲)	حضور
		پردنیزولون (۱/۰۳)	۱
کله گوسفند	ضد میکروب	دی‌هیدرو استرپتومایسین (۱۱۳۰۰)	۱۰۰۰
کید گوسفند	ضد کرم	کلوزانتل (۱۹۰۹ تا ۵۸۰۰)	۱۵۰۰
	آزورمکین‌ها	ایورمکین (۵۸۰)	۱۰۰
کید خوک	ضد میکروب	سولفادiazین (۱۴۰ تا ۹۹۰)	۱۰۰
		سولفادی متوکسین (۱۶۶)	۱۰۰
	نیتروفوران‌ها	سمی کاربازید (۸/۵)	۱
شیر گاو	ضد میکروب	آموکسی سیلین (۴۴/۳)	۴
سالمون پرورشی	آزورمکین‌ها	املمکین (۱۷۰ تا ۱۲۰)	۱۰۰
تخم مرغ	داروهای ضد انگل‌های داخل سلولی	مونتسین (۱۵)	۲

حضور داروهای دامی در محیط زیست

مقادیر زیادی از داروها و مکمل‌های مصرفی در حیوانات، مستقیم یا غیرمستقیم به صورت دست نخورده یا متابولیت وارد محیط زیست می‌شوند. از این گروه، داروها و مکمل‌هایی که به مواد غذایی و آب دام، پرندگان و آبزیان اضافه می‌شوند و یا برخی داروها و سموم که روی بدن حیوان پاشیده می‌شوند (مانند سم کنه)، می‌توانند به راحتی و به شکل مستقیم و همچنین از طریق فاضلاب، پسماند و کود حیوانی وارد محیط

طریق ورود به منابع آبی و متعاقباً چرخه غذایی سلامت انسان را به مخاطره بیاندازد، زیرا ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌توانند به میکروارگانیسم‌های دیگری که در آب‌های زیر زمینی و آشامیدنی، گیاهان و در بدن انسان زندگی می‌کنند، انتقال یابند. از سوی دیگر حضور این آنتی‌بیوتیک‌ها در خاک می‌تواند باعث از بین رفتن باکتری‌های مولد نیتروژن و مهار رشد محصولات کشاورزی از طریق پروسه تجمع زیستی شوند (۴۹، ۵۰).

در بین فراورده‌های دارویی دامی که نگرانی روزافزونی در مورد ورود آن‌ها به محیط زیست وجود دارد، می‌توان به آنتی‌بیوتیک‌های یونوفور، داروهای ضد کرم و آزول‌ها که با مقادیر زیادی در صنعت دام مورد استفاده قرار می‌گیرند، اشاره کرد. همان‌گونه که در جدول شماره ۴ دیده می‌شود، تعداد داروهایی که تاکنون باقیمانده آن‌ها در محیط زیست از جمله آب‌های سطحی و زیرزمینی و نیز خاک‌های کشاورزی شناسایی و تعیین مقدار شده‌اند، چشم‌گیر بوده و باید دقت داشت که این لیست تنها شامل مواردی است که به شکل مقالات علمی به چاپ رسیده‌اند (۵۰).

نکته جالب توجه این است که با وجود ورود مستمر این داروها به محیط زیست، برنامه ملی یا بین‌المللی جامعی برای پایش آن‌ها در نظر گرفته نشده است و تنها دستورالعمل اتحادیه اروپا در خصوص ارزیابی اثرات زیست محیطی فرآورده‌های دامی، روی بررسی خطر ناشی از حضور این داروها در محیط زیست تأکید دارد (۵۰، ۵۲). شاید دلیل این خلأ قانونی را بتوان در عدم توسعه روش‌های آنالیز اختصاصی برای ارزیابی خطرات زیست محیطی ناشی از داروها دانست. زیرا روش‌هایی که امروزه برای ارزیابی سمیت داروها مورد استفاده قرار می‌گیرند بر مبنای سمیت حاد طراحی شده‌اند و زمان تماسی که در این مطالعات به کار می‌رود، منعکس‌کننده شرایط واقعی نیست، از این‌رو این روش‌ها نمی‌توانند جوابگوی نیازهای واقعی در خصوص ارزیابی سمیت مزمنی باشند که در اثر تماس مداوم با مقادیر زیر

حد سمی حاد به وجود می‌آیند. از سوی دیگر در مطالعات آزمایشگاهی ارزیابی سمیت، اثر ماده مورد آزمایش به تنهایی مورد بررسی قرار می‌گیرد، در حالی که در محیط زیست حضور عوامل و مواد متعدد در کنار ماده مورد آزمایش می‌تواند باعث بروز اثرات متفاوتی شود که با روش‌های آزمایشگاهی به درستی قابل شناسایی نخواهند بود.

جدول شماره ۴: لیست داروهای دامی که در محیط زیست شناسایی و تعیین مقدار شده‌اند (۵۰، ۱۰۳).

نام دارو	محل شناسایی و تعیین مقدار
سولفاترین	تصفیه خانه فاضلاب - آب‌های زیرزمینی - آب رودخانه، حاشیه رودخانه و رسوبات کف رودخانه - خاک‌های کشاورزی
سولفامازین	تصفیه خانه فاضلاب
اریترومایسین	تصفیه خانه فاضلاب - آب‌های زیرزمینی - آب رودخانه
موتسین	تصفیه خانه فاضلاب - محل دفن زباله - آب‌های زیرزمینی - آب رودخانه و رسوبات کف رودخانه
تیامولین	تصفیه خانه فاضلاب
سولفاتازول	تصفیه خانه فاضلاب
لینکومایسین	تصفیه خانه فاضلاب
راستوپامین	تصفیه خانه فاضلاب - آب‌های زیرزمینی
سولفاتازول	تصفیه خانه فاضلاب - آب‌های زیرزمینی - رسوبات کف رودخانه
سولفادی متوکسین	تصفیه خانه فاضلاب - چاه‌های خصوصی آب آشامیدنی - آب‌های زیرزمینی
سولفاموکسازول	آب رودخانه و رسوبات کف رودخانه - کود حیوانی
سولفاتازول	آب‌های زیرزمینی
کلر تراسایکلین	تصفیه خانه فاضلاب - کود حیوانی و خاک‌های کشاورزی - رسوبات کف رودخانه
اکسی تراسایکلین	تصفیه خانه فاضلاب - آب رودخانه - کود حیوانی و خاک‌های کشاورزی - رسوبات کف رودخانه
فینبازول و متابولیت‌هایش	تصفیه خانه فاضلاب - آب رودخانه
سولفاسمید	آب‌های زیرزمینی
سولفادیازین	کود حیوانی
داروهای ضد کرم	آب رودخانه
پروژستین مדרوکسی پروژسترون	آب‌های سطحی
تری متوپریم	آب رودخانه - کود حیوانی
لینکومایسین	آب نهر
سولفادیسین	حاشیه رودخانه و رسوبات کف رودخانه - کود حیوانی و خاک‌های کشاورزی
تایلوزین	حاشیه رودخانه
ناراسین	آب رودخانه و رسوبات کف رودخانه
ماکروئیدها	آب رودخانه
کتیولون‌ها	آب رودخانه - خاک‌های کشاورزی
تراسایکلین‌ها	کود حیوانی و خاک‌های کشاورزی - آب رودخانه و رسوبات کف رودخانه
سولفاسالازین	آب رودخانه و نهر
سالیتماسین	آب رودخانه و رسوبات کف رودخانه
سولفاکلروپیریدازین	خاک‌های کشاورزی
فلوروکتیولون‌ها (تروفلوکسازین)	کود حیوانی و خاک‌های کشاورزی
سولفونامیدها	آب رودخانه و رسوبات کف رودخانه
سولفامونومتوکسین	کود حیوانی
سیروفلوکسازین	کود حیوانی
نایروکسین - سیکس - دیکلوفناک	آب رودخانه کرج

به علاوه در این روش‌ها، دینامیک تماس با داروهای دامی مورد توجه زیادی قرار نمی‌گیرد در حالی که در موجوداتی که در اکوسیستم‌های آبی

داروهای تزریقی، تهیه خمیر و یا سوسپانسیون از قرص‌های پودر شده، افزودن طعم‌دهنده به دارو) را به دامپزشکان مجاز و داروسازان می‌دهد تا امکان درمان موارد خاص فراهم گردد (۵۳).

مقررات حاکم بر داروهای دامی در مواردی نسبت به برنامه‌های کنترلی داروهای با مصرف انسانی پیچیده‌تر است، چرا که این داروها برای تامین نیاز تعداد زیاد و متنوعی از گونه‌های حیوانی طراحی شده‌اند. اولویت‌ها و شرایط خاص منطقه‌ای می‌تواند این قوانین و الزامات قانونی را تحت تاثیر قرار دهند. دیدگاه‌های مختلف در مورد میزان مسئولیت و مشارکت سازمان‌های قانون‌گذار، کارخانجات و متخصصین حیطه دام، منابع در دسترس برای قانون‌گذاری، تفاوت در اپیدمیولوژی بیماری‌ها، تفاوت در آموزش‌های مرتبط با داروهای دامی، تفاوت در شرایط اقلیمی و آب و هوا و تفاوت در فعالیت‌های دامداری از جمله عواملی هستند که می‌توانند قوانین حاکم بر این حیطه را در کشورهای مختلف تحت تاثیر قرار دهند. ولی به هر حال تمام افراد درگیر در حیطه داروهای دامی دارای مسئولیت تعریف شده‌ای در خصوص ارزیابی کیفیت این داروها بوده و از طریق انجام صحیح این مسئولیت مشترک سعی در رساندن محصول با کیفیت، موثر و ایمن به دست مصرف‌کننده دارند. در مورد حیوانات تولیدکننده غذای انسان، سازمان‌های نظارتی بایستی قانع شوند که استفاده از داروهای دامی به حفظ سلامت و بهبود کیفیت زندگی دام کمک می‌کند (۴).

در این بین مسئولیت اصلی اطمینان از ایمنی، کارایی، کیفیت عالی و نیز پروسه ساخت و برچسب زنی مناسب داروهای دامی و مواد بیولوژیک قابل استفاده در درمان دام بر عهده سازمان‌های قانون‌گذار دولتی می‌باشد تا داروهای بی کیفیت و غیر مجاز در دسترس جامعه نباشد. در بسیاری از کشورها مطالعات ایمنی، کارایی و کیفیت داروهای دامی توسط صنایع دارویی و مواد بیولوژیک انجام می‌شوند. ممکن است تعدادی از این مطالعات در

زندگی می‌کنند این دینامیک به دلیل رهش متناوب داروها در آب کاملاً متفاوت است. در نهایت باید اضافه کرد که مطالعات ارزیابی سمیت قادر به فراهم آوردن اطلاعات مورد نیاز در خصوص اثرات سمی بالقوه متابولیت‌ها و محصولات تجزیه داروها نبوده و امکان بررسی واکنش متقابل بین داروهایی که به شکل گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند را ندارند (۵۰). با توجه به مطالب بالا، بدیهی است که برای کنترل وضعیت موجود، نیاز به داشتن اطلاعات کافی در خصوص مقادیر مورد استفاده داروهای دامی، راه‌های ورود آن‌ها به محیط زیست، شناسایی و تعیین مقدار آن‌ها، ارزیابی احتمال تجمع زیستی و احتمال بروز اثرات سمی آن‌ها وجود دارد که این نیاز بایستی از طریق معرفی روش‌هایی که قادر به غلبه بر مشکلات موجود در زمینه شناسایی، تعیین مقدار و ارزیابی سمیت داروهای دامی باشند، پاسخ داده شود (۵۰).

قوانین حاکم بر داروهای دامی

داروهای دامی تنها زمانی می‌توانند مجوز مصرف بگیرند که کارایی و موثر بودن آن‌ها برای هدف مورد نظر تأیید شود. این داروها نیز مانند داروهای انسانی به صورت داروهای بدون نیاز به نسخه (OTC)، داروهای نسخه‌ای و داروهای ترکیبی در دسترس می‌باشند. طبق دستورالعمل سازمان داروهای دامی آمریکا، داروهای نسخه‌ای تنها با تجویز دامپزشک دارای مجوز، قابل تهیه می‌باشند و به عبارتی دستور مصرف این داروها توسط دامپزشک، داروساز را مجاز به نسخه پیچی چنین داروهایی به صاحبان حیوانات در آمریکا می‌کند. از این رو هرگونه تخلف در زمینه فروش و مصرف این داروها بدون نسخه دامپزشک ممنوع بوده و بایستی به FDA گزارش داده شود. در صورت عدم دسترسی به یک داروی دامی خاص و یا داروی انسانی که قابلیت استفاده در حیوانات را داشته باشد، FDA اجازه ترکیب داروهای دامی دارای مجوز استفاده در حیوانات (اختلاط

آزمایشگاه‌های سازمان‌های دولتی یا موسسات دانشگاهی نیز انجام شوند. اما مستقل از منبع تامین کننده اطلاعات زمینه‌ای، ناظر دولتی بایستی قادر به اتکا به داده‌های ارائه شده توسط تولید کننده فرآورده باشد (۴). قوانین و مقررات، دستورالعمل‌ها و سیاست‌های کنترل داروهای دامی به وسیله کمیته کودکس الیماتاریوس (Codex)، سازمان جهانی سلامت حیوانات، سازمان جهانی بهداشت (WHO) و کمیته هماهنگی نیازهای تکنیکی ثبت داروهای دامی (VICH) توسعه یافته و هماهنگ می‌شوند. در این بین استانداردهای Codex و سازمان جهانی سلامت حیوانات توسط بسیاری از کشورها پذیرفته شده‌اند، به طوری که چنانچه در کشوری قوانین مربوط به این دو سازمان حاکم شود، در صورت وارد شدن این کشور به حیطه تجارت جهانی، نیازی نیست که کشور مربوطه شواهد علمی مبتنی بر مطالعات ارزیابی خطر این محصول بر سلامت عمومی جامعه و سلامت حیوانات را ارائه دهد. این در حالی است که در صورت استفاده از قوانین دیگر، برای موفقیت در ورود به بازارهای جهانی فراهم کردن داده‌های علمی کافی بر اساس ارزیابی خطر محتمل فرآورده‌ها منطبق بر تفاهم نامه موسسه تجارت جهانی در خصوص استفاده از ابزارهای بهداشتی (تفاهم نامه SPS) ضروری می‌باشد.

سازمان WHO کتابچه‌ای مشتمل بر تمام موارد مورد نیاز در زمینه تضمین کیفیت فرآورده‌های دارویی را در سال ۲۰۰۷ منتشر کرده است (۵۴). این کتابچه مشتمل بر ۶ فصل می‌باشد که اصول کلی پروسه ساخت خوب (GMP) در فرآورده‌های دارویی و مواد اولیه، اصول GMP در تولید و کنترل فرآورده‌های دارویی آسپتیک و استریل، اصول بازرسی، ارزیابی خطر در فرآورده‌های دارویی و روش‌های نمونه‌گیری را به تفصیل شرح داده است. در این کتابچه منظور از فرآورده‌های دارویی، داروهای با قابلیت استفاده در انسان و حیوانات مولد غذای انسان می‌باشد.

VICH یک راهبرد سه منطقه‌ای است که هدف اصلی آن هماهنگ کردن نیازهای تکنیکی در زمینه

ثبت فرآورده‌های دارویی دامی می‌باشد. کشورهای اتحادیه اروپا، ژاپن و ایالات متحده عضو کمیته VICH می‌باشند و کشورهای کانادا، نیوزیلند و استرالیا نقش کشورهای ناظر را در این کمیته بازی می‌کنند. این کمیته از سال ۱۹۹۶ تعداد زیادی دستورالعمل، استاندارد و پروتکل را برای ارزیابی ایمنی، کارایی و کیفیت فرآورده‌های دارویی دامی ارائه داده است. کشورهای عضو، خود را متعهد به پذیرش و اجرای تمام دستورالعمل‌های نهایی شده VICH کرده‌اند، ولی کشورهای ناظر با وجودی که تعداد زیادی از این دستورالعمل‌ها را پذیرفته و به کار می‌گیرند، تعهدی به لزوم قبول تمامی دستورالعمل‌های VICH ندارند. در سال ۲۰۱۲ کمیته VICH، اولین نشست جهانی خود را به منظور گسترش آگاهی عمومی در زمینه دستورالعمل‌های VICH در بین کشورهای غیرعضو این کمیته که دخیل در طراحی و تولید داروهای دامی بودند، ترتیب داد. امروزه کشورهای آفریقای جنوبی، چین، برزیل، آرژانتین، روسیه، هند، اتحادیه مالی و پولی آفریقای غربی، کمیته داروهای دامی آمریکا و تعدادی دیگر از کشورها در این نشست ها شرکت می‌کنند (۴). به طور کلی یک فرآورده دارویی دامی برای اخذ مجوز ورود به بازار بایستی چهار ویژگی عمده را داشته باشد: (۱) برای دام مصرف کننده فرآورده، برای افراد مصرف کننده غذای حاصل از این دام، برای فردی که این فرآورده را به دام می‌دهد و برای محیط زیست ایمن باشد، (۲) برای اهداف درمانی مورد نظر کارآمد باشد، (۳) GMP و یا سایر مقرراتی که کیفیت و قابل اطمینان بودن فرآورده را تضمین می‌کنند رعایت شوند، (۴) دارای برجسب مناسبی باشد که اطلاعات لازم در خصوص نحوه استفاده، ملاحظات ایمنی، فواصل زمانی استفاده و پروسه انبار کردن و حمل و نقل را در بر گیرد. برای رسیدن به این هدف، پیش از ورود داروهای دامی به بازار بایستی ایمنی دارو برای غذای انسان، حیوان هدف درمان، دامپزشک یا دامپرور تجویز کننده دارو و محیط زیست، کارایی دارو برای

هدف درمانی مورد نظر و کیفیت تولید دارو مورد کنترل و ارزیابی دقیق قرار گیرد (۴).

در بسیاری از کشورها در صورتی که داروی دامی برای اهداف تحقیقاتی مورد استفاده قرار بگیرد نیازی به داشتن این ویژگی‌ها نخواهد داشت، به شرطی که اطمینان حاصل شود که با حیواناتی که در این مطالعه شرکت داشته‌اند با رعایت موازین اخلاقی کار شده است و مواد غذایی حاصل از این حیوانات وارد بازار نخواهند شد (۴).

ارزیابی ایمنی داروهای دامی

ارزیابی ایمنی غذای انسان را می‌توان به سه دسته مطالعات سم‌شناسی، میکروب‌شناسی و شیمی باقیمانده‌های دارویی تقسیم بندی کرد، که در زیر بیان می‌شوند.

مطالعات سم‌شناسی داده‌های مورد نیاز در مورد مقدار قابل قبول دریافت روزانه (ADI)، غلظت ایمن، بیش‌ترین مقدار مجاز باقیمانده (MRL) و فاصله زمانی بین تجویز و دفع داروهای دامی می‌باشد. اطلاعات حاصل از این مطالعات می‌تواند شامل نتایج آزمایش‌های سم‌شناسی کوتاه‌مدت و دراز مدت برای ارزیابی اثرات حاد و مزمن حضور باقیمانده‌های دارویی در غذای انسان باشد. کشورهای مشارکت‌کننده در پیمان VICH به موفقیت چشمگیری در زمینه هماهنگ نمودن پروتکل‌های رایج آزمایش‌های سم‌شناسی و نیز روش کار انجام آزمایش‌های ارزیابی سلامت غذای انسان از لحاظ حضور باقیمانده داروهای دامی در بافت‌های حیوانی قابل خوردن دست یافته‌اند به طوری که امروزه هفت دستورالعمل نهایی VICH وجود دارد که مطالعات ایمنی غذای انسان را پوشش می‌دهند: دستورالعمل VICH GL28 در خصوص مطالعات ارزیابی کارسینوژن بودن (۵۵)، VICH GL31 در خصوص مطالعات سمیت تکرار دوز ۹۰ روزه (۵۶)، VICH GL22 در خصوص ارزیابی اثر بر تولید مثل (۵۷)، VICH GL23 در خصوص ارزیابی سمیت ژنی (۵۸)، VICH GL32 در خصوص ارزیابی اثر بر رشد و تکامل جنین (۵۹)، VICH GL37

در خصوص مطالعات سمیت مزمن (۶۰) و VICH GL33 در خصوص روش کار کلی مطالعات ایمنی باقیمانده داروهای دامی در غذای انسان (۶۱) می‌باشند.

دستورالعمل کودکس الیمانتاریوس CAC/MRL 2014-2 استاندارد مربوط به MRL داروهای دامی در غذا و راهکارهای مدیریت خطر در این خصوص را فراهم کرده است. در این دستورالعمل سقف مجاز باقیمانده داروهای دارای مجوز استفاده برای دام در بافت‌های مختلف این حیوانات و محصولات غذایی حاصل از آن‌ها با واحد میکروگرم بر کیلوگرم به همراه برخی از نکات مهم در خصوص امکان استفاده غیر مجاز از این داروها ذکر شده است. همچنین داروهای غیر مجاز در حیطه درمان دام مولد غذای انسان مانند کلرامفنیکل، مالاشیت گرین، کاربادوکس، فورازولیدون، نیتروفورال، کلرپرومازین، استیلینز و الاکیندوکس نیز معرفی شده‌اند، چرا که ایمن بودن وجود باقیمانده آن‌ها در غذاهای حاصل از حیوانات برای مصرف‌کننده ثابت نشده است (۶۲).

در اروپا، آژانس دارویی اتحادیه اروپا مسئول ارزیابی MRL داروهای دامی است که در بازار اروپا عرضه می‌شوند. این آژانس برای کشورهای عضو قوانین و مقرراتی را در خصوص طراحی برنامه‌های نظارت بر باقیمانده داروهای دامی، توالی‌های نمونه‌برداری و محدوده مواد مورد آزمایش (Directive 96/23/EC)، توالی‌های نمونه‌برداری اضافی در مورد شیر و تخم مرغ، عسل و گوشت خرگوش و حیوانات وحشی (Decision 97/747/EC)، نمونه برداری قانونی جهت ارسال به آزمایشگاه‌های مجاز (Decision 98/179/EC) و معیارسازی روش‌های آنالیز مورد استفاده در این برنامه‌های نظارتی (Decision 2002/657/EC) را فراهم کرده است (۶۳).

مقاومت میکروبی به آنتی‌بیوتیک‌ها یکی از نگرانی‌های عمده در حیطه درمان حیوانات می‌باشد. این مشکل زمانی بیش‌تر نمایان می‌شود که این مقاومت در

گونه‌های میکروبی ایجاد شود که احتمال بیماری‌زا بودن آن‌ها برای انسان وجود دارد. از این رو FDA دستورالعمل‌هایی را ارائه داده است تا جلوی تجویز غیر ضروری و غیر منطقی آنتی‌بیوتیک‌های حائز اهمیت در درمان انسان و سلامت عمومی جامعه را در حیوانات تامین کننده غذای انسان بگیرد (۶۴) و از این طریق به جلوگیری از گسترش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی کمک کند. بایستی دقت کرد که در مورد آنتی‌بیوتیک‌ها، مقدار ADI دارو بایستی با در نظر گرفتن مطالعات سم شناسی و ارزیابی احتمال مقاومت میکروبی نسبت به دارو انتخاب شود به طوری که اگر برای آنتی‌بیوتیکی دو مقدار ADI مستقل بر اساس مطالعات سم شناسی و میکروب شناسی گزارش شده است، هر کدام که مقدار کمتری داشته باشد، قابل قبول خواهد بود. از آنجایی که احتمال آسیب دیدن سد دفاعی فلور طبیعی روده انسان در برابر عوامل آگزوژن و آندوژن و نیز امکان تغییر مقاومت این فلور طبیعی در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها در اثر مصرف غذاهای محتوی باقیمانده آنتی‌بیوتیک‌های دامی وجود دارد، مقدار ADI میکروبیولوژیکی بایستی این دو نگرانی را پوشش دهد، بنابراین دستورالعمل VICH GL36 روش طراحی مطالعات مناسب برای تعیین ADI داروهای آنتی‌بیوتیکی را با در نظر گرفتن ایمنی فلور طبیعی روده انسان پیشنهاد شده است (۶۵). مطالعات شیمی باقیمانده‌های دارویی شامل تعیین مقدار باقیمانده‌ها، مطالعات متابولیسم داروهای دامی و ارزیابی متابولیت‌های آن‌ها، معتبرسازی روش‌های آنالیز مورد استفاده و مطالعات مربوط به تعیین زمان حذف این داروها از بافت‌های حیوانی می‌باشد. این مطالعات بر اساس چهار دستورالعمل ارائه شده توسط VICH در مورد حیوانات مولد غذای انسان پوشش داده شده است: دستورالعمل‌های VICH GL46 در خصوص متابولیسم و کینتیک داروها، تعیین مقدار باقیمانده‌ها و شناسایی ماهیت آن‌ها (۶۶)، VICH GL48 در خصوص مطالعات تعیین زمان حذف داروهای دامی از بدن حیوان (۶۷) و

VICH GL49 در خصوص معتبرسازی روش‌های آنالیز مورد استفاده در تعیین زمان حذف داروها از بافت‌های بدن دام (۶۸). بایستی توجه داشت که علاوه بر ایمنی غذای انسان، ایمنی داروهای دامی برای حیوان مصرف کننده، برای فردی که دارو را به حیوان می‌دهد و نیز برای محیط زیست بایستی مورد ارزیابی قرار گیرد. سازمان VICH نحوه انجام مطالعات ایمنی را به صورت دستورالعمل VICH GL43 برای بررسی ایمنی داروهای دامی برای حیوانات هدف درمان (۶۹) و دستورالعمل‌های VICH GL38 و VICH GL46 برای بررسی تاثیر داروهای دامی بر محیط زیست (۷۱،۷۰) فراهم کرده است. به علاوه دستورالعمل اتحادیه اروپا در خصوص ارزیابی خطرات محیط زیستی فرآورده‌های دارویی دامی نیز دستورات لازم در مورد ارزیابی احتمال ورود این داروها، متابولیت‌ها و محصولات تخریب آن‌ها به محیط زیست و بررسی خطرات احتمالی ناشی از حضور آن‌ها را ارائه داده است (۵۲). به عنوان یک قانون کلی، تمام مطالعات ایمنی دارو بایستی بر اساس مقررات و استانداردهای جاری فعالیت آزمایشگاهی خوب (GLP) انجام شوند. هر چند استانداردهای GLP متفاوتی در سراسر جهان مورد استفاده قرار می‌گیرند، سازمان‌های نظارتی اغلب کشورها، استانداردهای هماهنگ ارائه شده توسط سازمان توسعه و همکاری اقتصادی (OECD) را به کار می‌برند (۷۲).

ارزیابی کارآیی داروهای دامی

اطلاعات مورد نیاز در خصوص کارایی داروهای دامی را می‌توان از طریق مطالعه در حیوانات هدف درمان، حیوانات آزمایشگاهی، ارزیابی‌های میدانی، مطالعات همسنگی زیستی و مطالعات آزمایشگاهی به دست آورد. در مورد مطالعات کارایی دارو بایستی استانداردهای جاری فعالیت بالینی خوب (GCP) رعایت شود که VICH دستورالعملی را برای GCP ارائه کرده است (۷۳) که توسط تعداد زیادی از تولیدکننده‌ها و

سازمان‌های نظارتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. به علاوه دستورالعمل VICH GL52 ضوابط مطالعات همسنگی زیستی (۷۴) و دستورالعمل‌های VICH و VICH GL7 و GL12,13,14,15,16,19,20,21 ضوابط مربوط به کارایی داروهای ضد کرم را در گونه‌های مختلف حیوانات (۷۵-۸۳) فراهم کرده است.

کنترل کیفیت داروهای دامی

اصول کنترل کیفی داروهای دامی و داده‌های مورد نیاز برای ارزیابی کیفیت آن‌ها به جز در چند مورد خاص بسیار مشابه داروهای انسانی می‌باشد. به عنوان مثال دستورالعمل‌های کنترل کیفیت داروهای گیاهی و تجهیزات پزشکی فقط در مورد دارو و تجهیزات انسانی کاربرد دارند، دستورالعملی در خصوص کنترل داروهای رادیواکتیو با مصرف دامی وجود ندارد زیرا هیچ داروی رادیواکتیوی برای این هدف مجوز استفاده نگرفته است و برخی از اشکال دارویی تنها در دامپزشکی کاربرد داشته و دستورالعمل‌های کنترلی خاصی برای آن‌ها در دسترس می‌باشد. کنترل کیفی داروهای دامی بایستی مواد اولیه، فرآورده حد واسط و فرآورده نهایی را در بر بگیرد و شامل شناسایی و تعیین مقدار ماده موثره دارویی و اکسیپانت‌ها، مطالعات سازگاری، پایداری و ارزیابی خلوص باشد (۸۴).

ارزیابی پایداری داروهای دامی یکی از جنبه‌های مهم کنترل کیفی آن‌ها می‌باشد. هرچند تفاوت زیادی در مطالعات پایداری این داروها با داروهای انسانی وجود ندارد ولی VICH در مجموع هفت دستورالعمل کلی را برای انجام مطالعات پایداری داروهای دامی و تفسیر نتایج حاصل از این مطالعات به شرح زیر فراهم کرده است: دستورالعمل VICH GL3(R) در خصوص مطالعات پایداری مواد اولیه و فرآورده‌های دارویی دامی (۸۵)، دستورالعمل VICH GL4 در خصوص مطالعات پایداری اشکال دارویی جدید دامی (۸۶)، دستورالعمل VICH GL5 در خصوص مطالعات پایداری نوری مواد اولیه و

فرآورده‌های دارویی دامی (۸۷)، دستورالعمل VICH GL8 در خصوص مطالعات پایداری فرآورده‌های دارویی مشکل از چند ماده موثره (۸۸)، دستورالعمل VICH GL45 در خصوص روش‌های قابل استفاده (براکتینگ و ماتریسینگ) در طراحی مطالعات پایداری به منظور کاهش زمان مورد نیاز و حجم نمونه‌های مورد آنالیز و ضوابط استفاده از این روش‌ها (۸۹)، دستورالعمل VICH GL51 در خصوص آنالیزهای آماری داده‌های حاصل از مطالعات پایداری (۹۰) و دستورالعمل VICH GL17 در خصوص مطالعات پایداری داروهای زیستی و بیولوژیک دامی (۹۱).

از دیگر جنبه‌های مهم کنترل کیفی داروهای دامی، ارزیابی خلوص آن‌ها می‌باشد. طبق دستورالعمل VICH GL10، ناخالصی‌های موجود در مواد اولیه دارویی دامی بایستی از دو جنبه شیمیایی و ایمنی مورد ارزیابی قرار گیرند، به عبارتی این ناخالصی‌ها بایستی شناسایی و دسته‌بندی شده، لیست آن‌ها در برگه مشخصات ماده اولیه دارویی نوشته شده و خلاصه‌ای از روش آنالیز مورد استفاده برای بررسی آن‌ها ذکر شود (۹۲). در مورد فرآورده‌های دارویی دامی، دستورالعمل VICH GL11 ضوابط مربوط به روش آنالیز قابل استفاده در ارزیابی خلوص (روش‌های نشاندهنده پایداری با قابلیت تشخیص و تعیین مقدار محصولات تخریب)، نحوه گزارش حضور و مقدار محصولات تخریب، نحوه تهیه و گزارش لیست محصولات تخریب و ناخالصی‌های موجود در فرآورده دارویی در برگه مشخصات و تعیین مقدار محصولات تخریبی را فراهم کرده است (۹۳). بایستی توجه داشت که طبق دستورالعمل VICH GL39، از بین ناخالصی‌های محتمل در فرآورده‌های دارویی دامی جدید، فقط ناخالصی‌هایی نیاز به پایش و تعیین مقدار دارند و در پروفایل خلوص فرآورده‌های دارویی ذکر شوند که جزو محصولات تخریبی داروهای دامی صناعی بوده و یا محصولات تخریب حاصل از واکنش محتمل این داروها با حامل‌ها و یا سیستم‌های بسته‌بندی باشند (۹۴).

دستورالعمل VICH GL34 برای تشخیص آلودگی میکوپلاسمایی در این دسته از فراورده‌های دارویی در دسترس می‌باشند (۹۸).

راهبرد ارتقاء کیفیت محصولات دارویی و مواد بیولوژیک دامی در کشور (که تحت نظارت سازمان دامپزشکی است)، مسیر راه را برای ارتقای صنعت داروسازی دامی ترسیم کرده است (۹۹). هدف کلی این نقشه راه، تدوین سیاست راهبردی و ارتقاء کیفیت محصولات دارویی و مواد بیولوژیک دامپزشکی و راهیابی آن‌ها به بازارهای منطقه‌ای و بین‌المللی می‌باشد. در مسیر تحقق این هدف چالش‌هایی وجود دارد که توجه بیش از پیش مسئولان سیاست‌گذاری، اجرائی و نظارتی را طلب می‌کند.

سپاسگزاری

از حمایت‌های مالی (قرارداد شماره ۴/۷۷۴۸/ف/ع/پ) و معنوی فرهنگستان علوم پزشکی و از نظرات عالمانه اعضای محترم گروه علوم دارویی فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران سپاسگزاری می‌کنیم.

در زمینه بررسی ناخالصی‌های داروهای دامی، علاوه بر دو دستورالعمل فوق، دستورالعمل VICH GL18(R) نیز در دسترس می‌باشد که ضوابط مربوط به بررسی حضور باقیمانده حلال‌های آلی در فراورده‌های دارویی دامی را فراهم کرده است. این دستورالعمل حلال‌های آلی را بر اساس ارزیابی خطر به چهار دسته حلال‌های مجاز، غیر مجاز، حلال‌های با پتانسیل سمیت پایین و حلال‌هایی که اطلاعات کافی در مورد سمیت آن‌ها در دسترس نیست، تقسیم‌بندی کرده و لیست آن‌ها را به همراه مقدار تماس روزانه مجاز (PDE) و حداکثر غلظت مجاز به صورت جدول آورده است، به علاوه کلیاتی را در مورد روش‌های آنالیز قابل استفاده برای بررسی حضور و تعیین مقدار حلال‌های آلی فراهم کرده، سطوح گزارش حضور این حلال‌ها را توضیح داده و نحوه محاسبه PDE را بیان کرده است (۹۵). از آنجایی که ارزیابی خلوص فراورده‌های زیستی و بیولوژیک دامی نیز از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد، دستورالعمل‌های اختصاصی VICH GL25 و VICH GL26 برای ارزیابی مقدار فرمالدهید و رطوبت باقیمانده (۹۷،۹۶) و

References

- Moghimi HR. Veterinary pharmacy, a dismissed necessity. Iran J Pharm Res 2009; 8(4): 227-229 (Persian).
- Bousfield B, Brown R. Veterinary drugs. Vet Bull-Agri, Fish Conser Dept Newslet 2012; 1(9): 1-16.
- Wick JY, Zanni GR. Patients large and small: role of pharmacist in veterinary medicine. J Am Pharm Assoc 2004; 44(3): 319-323.
- Smith MV. The role of veterinary medicine regulatory agencies. Rev Sci Tech 2013; 32(2): 393-408.
- Boxall AB, Kolpin DW, Holling-Sorensen B, Tolls J. Are veterinary medicines causing environmental risks? Environ Sci Technol 2003; (1): 287-294.
- Caprile KA. Veterinary pharmacy. J Pharm Pract 1989; 11(2): 83-91.
- Seri HI. Introduction to veterinary drug residues: hazards and risks, paper presented at the workshop: veterinary drug residues in food derived animals (our goal of protecting consumers). Organized by the National Medicinal and Poisons Board, Sudan, May 2013, Available from: http://www.sustech.edu/staff_publications/2013070315212363.pdf. Accessed October 2, 2016.
- Mahmoudi R, Norian R. Determination of enrofloxacin residue in chicken eggs using FPT and ELISA methods. J Res Health 2015;

- 5(2): 159-164.
9. Shahbazi Y, Hashemi M, Afshari A, Karami N. A survey of antibiotic residues in commercial eggs in Kermanshah, Iran, Iran J Vet Sci Technol 2015; 7(2): 57-62.
 10. Ehsani A, Hashemi M. Determination of antibacterial drug residues in commercial eggs distributed in Urmia, Iran. J Food Quality Hazards Control 2015; 2: 61-65.
 11. Hakimzadegan M, Khalilzaheh Khosroshahi M, Hasseini Nasab S. Monitorinh of antibiotic residue in chicken eggs in Tabriz city by FPT. Int J Adv Biol Biomed Res 2014; 2(1): 132-140.
 12. Movassagh MH, Karami AR. Tetracycline residues in raw, pasteurized and UHT milk in Iran. Online J Vet Res 2013; 17(10): 535-539.
 13. Movassagh MH, Karami AR. Beta-lactam antibiotics residues in pasteurized milk by beta star test in the north west region of Iran. ARPN J Agri Biol Sci 2011; 6(11): 7-10.
 14. Ghanavi Z, Mollayi S, Eslami Z. Comparison between the amount of penicillin G residue in raw and pasteurized milk in Iran. Jundishapur J Microbiol 2013; 6(7): e12724.
 15. Movassagh MH. Detection of beta lactam antibiotics residues in Iranian ultra high temperature milk by beta star test. Annals Biol Res 2011; 2(2): 95-98.
 16. Alipour F, Mirlohi M, Jalali M, Azadbakht L. Dietary exposure to tetracycline residues through milk consumption in Iran. J Environ Health Sci Eng 2015; 13: 80.
 17. Movassagh MH, Karami AR. Detection of antibiotic residues in bovine milk in Tabriz, Iran. Global Vet 2010; 5(3): 195-197.
 18. Mohammadi-Sani A, Khezri M, Malekinezhad S. Detection of tetracyclin and sulfonamides residuals in milk in Mashhad, J Innov Food Sci Technol 2015, 7(3): 77-83 (Persian).
 19. Nikbakht B, Heidarzadeh M, Hajimohammadi AR. Study on antibiotic residuals in milk in Zahedan. 2nd National Conference on Food Science and Technology. 2014. Available at: <https://civilica.com/doc/205502/>.
 20. Movassagh MH, Movaffagh AR. Veterinary drug residues determination in cow and ewe raw milk in Ardabil region (northwest of Iran). 2nd international congress on food technology, November 5-7, 2014, Kusadasi, Turkey.
 21. Mahmoudi R, Norian R, Gajabeygi P. Survey of antibiotic residues in raw milk samples in Qazvin (2012). J Qazvin Uni Med Sci 2014; 18(1): 45-52 (Persian).
 22. Dabagh-Moghadam A, Tabibi L, Falahat-Pishe H, Mahmoudian M, Kosari N, Akbarin H, Sabzikar A. Evaluation of the tetracycline residues in pasteurized milks distributed in Tehran by HPLC method. Annals Military Health Sci Res 2013; 44(4): 318-323 (Persian).
 23. Manafi M, Hesari J, Rafat A. Monitoring of antibiotic residue in raw and pasturized milk in east Azerbaijan of Iran by Delvotest method. Food Sci Res 2010; 20(2): 125-131 (Persian).
 24. Movassagh MH, Karamibonari AR. Determination of neomycin residues in pasteurized milks produced in some dairy processing establishments in east Azerbaijan province, Iran. J Food Hygiene 2014; 4(3): 43-49 (Persian).
 25. Falahat-Pishe HR, Dabagh-Moghadam A, Tabibi L, Mahmoudian M, Akbarin H, Rastgou SH. A primordial survey of phenylbutazone, dexamethasone and estradiol residues in pasteurized milk of Tehran, Iran as a potential risk for citizens. Annals Military Health Sci Res 2011; 35(3): 189-191.

26. Hosseini H, Imani M, Shemshadi B, Ferdosy RA, Ahmadkhanbeigi F, Pirali-Hamadani, M. Separation and identification of imidazole-based antifungal residues in pasteurized milk of Iran. *Iran J Food Sci Technol* 2012; 9(34): 129-136 (Persian).
27. Movassagh MH. Identification of antibiotic residues in raw cow's milk collected from Ilkhechi region (south west of Tabriz) in spring of 1388. *J Food Technol Nutr* 2012; 35(3): 89-94 (Persian).
28. Alipour F, Mirlohi M, Jalali M. Prevalence of antibiotic residues in commercial milk and its variation by season and thermal processing methods. *Int J Environ Health Eng* 2013; 2(3): 41.
29. Mohammazadeh Moghadam M, Amiri M., Ramzani Awal Riabi H. Evaluation of antibiotic residues in pasteurized and raw milk distributed in the south of Khorasan-e Razavi province, Iran. *J Clin Diagnos Res* 2016; 10(12): 31-35.
30. Forouzan S, Rahimirad A, Seyedkhoei R, Asadzadeh J, Bahmani M. Determination of antibiotic residues in the pasteurized milk produced in West Azerbaijan province, North West of Iran. *J Coast Life Med* 2014; 2(4): 297-301.
31. Fadaeifard F, Rahimi E, Raissy M, Faghani M. Determination of florfenicol residues in the muscle and liver of cultured rainbow trout in Iran by ELISA. *J Chem Health Risks* 2015; 5(4): 267-272.
32. Fallah AA, Barani A. Determination of malachite green residues in farmed rainbow trout in Iran, *Food Control* 2014; 4: 100-105.
33. Sharafati-Chaleshtori R, Mardani G, Rafieian-Kopaei M, Sharafati-Chalshtori A, Drees F. Residues of oxytetracycline in cultured rainbow trout. *Pakistan J Biol Sci* 2013; 16(21): 1419-1422.
34. Motafeghi F, Javadi I, Allameh SK. Investigation of Malachite green existence in Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common Carp (*Cyprinus carpio*) flesh in the area of North and South of Iran, Haraz and Shahr e Kord. *Iran Fish Sci Res Inst* 2018; 27(1): 131-137 (Persian).
35. Tavakoli HR, Safae Firouzabadi M, Afsharnia S, Joneidi Jafari N, Sa'adat S. Detecting antibiotic residues by HPLC method in chicken and calves meat in diet of military center in Tehran. *Acta Medica Mediterranea* 2015; 31(7): 1427-1433.
36. Mashak Z, Langroodi AM, Mehdizadeh T, Ebadi Fathabad A, Asadi AH. Detection of quinolones residues in beef and chicken meat in hypermarkets of Urmia, Iran using ELISA. *Iran Agri Res* 2017 36(1): 73-77.
37. Salehzadeh F, Salehzadeh A, Rokni N, Madani R, Golchinefar F. Enrofloxacin residue in chicken tissues from Tehran slaughterhouses in Iran. *Pakistan J Nutr* 2007; 6(4): 409-413.
38. Mohammadian B, Khezri M, Vosooghi K, Keikhosravi K. Determining antibiotic residues in poultry cascades of Sanandaj slaughterhouse using four-plate test. *J Kordestan Med Sci Univ* 2002; 7(4): 21-30.
39. Binesh M. Evaluation of tetracyclin residues in meat samples of Semnan. (MS Thesis) University of Semnan, 2016; Available at: <http://vet.semnan.ac.ir/uploads/vet.semnan.ac.ir.binesh.pdf>.
40. Tajik H, Malekinejad H, Razavi-Rouhani SM, Pajouhi MR, Mahmoudi R, Haghazari A. Chloramphenicol residues in chicken, liver, kidney and muscle: A comparison among the antibacterial residues monitoring methods of

- four plate test, ELISA and HPLC. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(8-9): 2464-2468.
41. Vahedi N, Motaghedi A, Golchin M. Determination of antibiotic residues in industrial poultry carcass by mean of F.P.T. (four plate test) method in Mazandaran province. *Iran J Food Sci Technol* 2010; 8(1): 65-72 (Persian).
42. Rahimi E, Jafarian M. Evaluation of chloramphenicol residues in poultry meat using ELIZA method in Isfahan. *J Vet Clin Pathol* 2008; 2(3): 203-207 (Persian).
43. Rezaee Moghadam N, Arefhosseini R, Nemati M, Javadi A, Lotfipour F, Ansarin M, Arefhosseini SR, et al. Determination of enrofloxacin and ciprofloxacin residues in five different kinds of chicken tissues by dispersive liquid-liquid microextraction coupled with HPLC. *Iran J Pharm Res* 2018; 17(4): 1182-1190.
44. Mahmoudi R, Moosavy M, Norian R, Kazemi S, Asadi Nadari MR, Mardani K. Detection of oxytetracycline residues in honey samples using ELISA and HPLC methods. *Pharm Sci* 2014; 19(4): 145-150.
45. Fazlara A, Najafzadeh-Varzi H, Izadi B. Survey on tetracyclin and oxytetracyclin antibiotic residues in honeys produced in some honey hives in Khuzestan province using HPLC method in 2012. *Iran Vet J* 2014; 10(2): 65-73 (Persian).
46. Mahmoudi R, Norian R, Pajohi-Alamoti M. Antibiotic residues in Iranian honey by ELISA. *Int J Food Properties* 2014; 17: 2367-2373.
47. Residues of veterinary medicines in food: European Commission. 2016, Ref: 976531, Available at: https://ec.europa.eu/food/safety/chemical_safety/vet_med_residues_en
48. fety/vet_med_residues_Boxall ABA. Veterinary medicines and the environment, in: *Handbook of Experimental Pharmacology*, F. Cunnigam et al. (Eds.). Berlin: Springer; 2010.
49. Kaczala F, Blum SE. The occurrence of veterinary pharmaceuticals in the environment: A review. *Curr Anal Chem* 2016; 12(3): 169-182.
50. Richardson BJ, Lam PKS, Martin M. Emerging chemicals of concern: Pharmaceuticals and personal care products [PPCPs] in Asia, with focus to Southern China. *Mar Pollut Bull* 2005; 50(9): 913-920.
51. Montiforts MHM. Environmental risk assessment for veterinary medicinal products other than GMO-containing and immunological products. project number 601300. 1997. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-7/a/7ar1a_en.pdf, Accessed: October 2, 2016.
52. Guidelines for veterinary prescription drugs, American Veterinary Medicine Foundation (AVMA). Available at: <https://www.avma.org/KB/Policies/Pages/Guidelines-for-Veterinary-Prescription-Drugs.aspx>, Accessed: May 2, 2016.
53. World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection, 2nd ed. 2007. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43532>.
54. VICH GL28: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: Carcinogenicity Testing. 2005. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl28-studies-evaluate-safety-veterinary-drugs-human-carcinogenicity-testing>.

55. VICH GL31: Studies to evaluate the safety of veterinary drugs in human food: repeat-dose (90-day) toxicity testing, May 2004. European Medicines Agency. Available at: http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/index.php?option=com_guidelines&view=numbers&id=25&Itemid=151. Accessed: May 2, 2016.
56. VICH GL22: Studies to evaluate the safety of veterinary drugs in human food: reproduction testing. European Medicines Agency. 2004. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl23-studies-evaluate-safety-residues-veterinary-drugs-human-food-genotoxicity-testing>. Accessed: May 2, 2016.
57. VICH GL23: Studies to evaluate the safety of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing. European Medicines Agency. 2014. Available at: http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/index.php?option=com_guidelines&view=numbers&id=25&Itemid=151. Accessed: May 2, 2016.
58. VICH GL32: Studies to evaluate the safety of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing. European Medicines Agency. 2004. Available at: http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/index.php?option=com_guidelines&view=numbers&id=25&Itemid=151, Accessed: May 2, 2016.
59. VICH GL37: Studies to evaluate the safety of veterinary drugs in human food: repeat-dose (chronic) toxicity testing. European Medicines Agency. 2004. Available at: http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/index.php?option=com_guidelines&view=numbers&id=25&Itemid=151, Accessed: May 2, 2016.
60. VICH GL37: Studies to evaluate the safety of veterinary drugs in human food: general approach to testing. European Medicines Agency. 2010. Available at: http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/index.php?option=com_guidelines&view=numbers&id=25&Itemid=151, Accessed: May 2, 2016.
61. Food and Agriculture organization of the united Nations and World Health Organization. Maximum residues limits (MRLs) and risk management recommendations (RMRs) for residues of veterinary drugs in foods CAC/MRL 2-2014, Codex Alimentarius International Food Standards; 2018.
62. Residues of veterinary medicinal products. European Commission. 2016. Available at: https://ec.europa.eu/food/safety/chemical_safety/vet_med_residues_en
63. The judicious use of medically important antimicrobial drugs in food-producing animals, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine, April 2012. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM216936.pdf>, Accessed: May 2, 2016.
64. VICH GL36: Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI. European Medicines Agency. 2012. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl36-studies-evaluate-safety-residues-veterinary-drugs-human-food-general-approach-establish> May 2016.
65. VICH GL46: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues. European Medicines

- Agency. 2011. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl46-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals>. Accessed: May 2, 2016.
66. VICH GL48: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods. European Medicines Agency. 2015. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl46-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals>.
67. VICH GL49: Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies. European Medicines Agency. 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl49-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf
68. VICH GL43: Target animal safety for pharmaceuticals, July 2008. Available from: http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/index.php?option=com_guidelines&view=numbers&id=25&Itemid=151, accessed: May 2016.
69. VICH GL6: Environmental impact assessment (ELAs) for veterinary medicinal products (VMPs)-Phase 1. European Medicines Agency. 2000. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl6-environmental-impact-assessment-eias-veterinary-medicinal-products-phase-i>.
70. VICH GL38: Environmental impact assessment (ELAs) for veterinary medicinal products (VMPs)-Phase II. European Medicines Agency. 2004. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl38-environmental-impact-assessments-veterinary-medicinal-products-phase-ii>. Accessed: May 2, 2016.
71. Good laboratory practice (GLP). Organization for economic co-operation and development (OECD), Paris. 2020. Available at: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>. Accessed: May 2, 2016.
72. VICH GL9: Good clinical practice. European Medicines Agency. 2000. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl9-good-clinical-practices>. Accessed: May 2, 2016.
73. VICH GL52: Bioequivalence: blood level bioequivalence study. European Medicines Agency. 2015. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl52-bioequivalence-blood-level-bioequivalence-study>, accessed: May 2016.
74. VICH GL7: Efficacy of anthelmintics: general requirements, European Medicines Agency. 2000. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl7-efficacy-requirements-anthelmintics-overall-guidelines-step-7_en.pdf.
75. VICH GL12: Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for bovines, November 1999. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl12-efficacy-anthelmintics-specific-recommendations-bovines>.
76. VICH GL13: Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for ovines, November 1999. European Medicines Agency. Available at: http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/index.php?option=com_guidelines&view=numbers&id=25&Itemid=151.

77. VICH GL14: Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for caprines, November 1999. European Medicines Agency. Available at: http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/index.php?option=com_guidelines&view=numbers&id=26&Itemid=151.
78. VICH GL15: Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for equine, European Medicines Agency. 2001. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl15-efficacy-anthelmintics-specific-recommendations-equines>.
79. VICH GL15: Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for equine, European Medicines Agency. 2001. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl15-efficacy-anthelmintics-specific-recommendations-equines>.
80. VICH GL16: Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for swine, European Medicines Agency. 2001. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl16-efficacy-anthelmintics-specific-requirements-porcines>.
81. VICH GL19: Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for canine, European Medicines Agency. 2001. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl19-efficacy-anthelmintics-specific-recommendations-canines-step-7_en.pdf.
82. VICH GL20: Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for felins, European Medicines Agency. 2001. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl20-efficacy-anthelmintics-specific-recommendations-feline-step-7_en.pdf.
83. VICH GL21: Efficacy of anthelmintics: specific recommendations for poultry, European Medicines Agency. 2001. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl21-efficacy-anthelmintics-specific-recommendations-poultry-step-7_en.pdf.
84. Potter T. Quality of pharmaceutical veterinary medicines. European Medicines Agency. 2005. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/quality-aspects-pharmaceutical-veterinary-medicines-administration-drinking-water>.
85. VICH GL3: Stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products, European Medicines Agency. 2007. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl3-stability-testing-new-veterinary-drug-substances-medicinal-products>.
86. VICH GL4: Stability testing for new veterinary dosage forms, European Medicines Agency. 2000. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl4-stability-testing-new-veterinary-dosage-forms>.
87. VICH GL5: Stability: photostability testing of new veterinary drug substances and medicinal products, European Medicines Agency. 2000. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl5-stability-testing-photostability-testing-new-veterinary-drug-substances-medicinal-products>.
88. VICH GL8: Stability testing for medicated premixes, European Medicines Agency. 1999. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl8-stability-testing-medicated-premixes-step-7-consensus-guideline_en.pdf.
89. VICH GL45: Bracketing and matrixing designs for stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products,

- European Medicines Agency. 2010. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl-45-quality-bracketing-matrixing-designs-stability-testing-new-veterinary-drug-substances_en.pdf.
90. VICH GL51: Statistical evaluation of stability data, European Medicines Agency. 2013. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-cooperation-harmonisation-technical-requirements-registration-veterinary-medicinal_en-0.pdf
91. VICH GL17: Stability testing of new biotechnological/biological veterinary medicinal products, European Medicines Agency. 2000. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl17-stability-testing-biotechnologic-albiological-veterinary-medicinal-products>.
92. VICH GL10: Impurities in new veterinary drug substances (revision), European Medicines Agency. 2007. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl10-impurities-new-veterinary-drug-substances>
93. VICH GL11: Impurities in new veterinary medicinal products (revision), European Medicines Agency. 2007. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl11-impurities-new-veterinary-medicinal-products>.
94. VICH GL39: Test procedure and acceptance criteria for new veterinary drug substances and new medicinal products: chemical substances, European Medicines Agency. 2005. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl39-test-procedures-acceptance-criteria-new-veterinary-drug-substances-new-medicinal-products>.
95. VICH GL18: Impurities: residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients, European Medicines Agency. 2011. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl18-residual-solvents-new-veterinary-medicinal-products-active-substances-excipients>.
96. VICH GL25: Testing of residual formaldehyde, European Medicines Agency. 2002. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl25-biologicals-testing-residual-formaldehyde>.
97. VICH GL26: Testing of residual moisture, European Medicines Agency. 2000. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl26-biologicals-testing-residual-moisture>.
98. VICH GL34: Test for the detection of Mycoplasma contamination, European Medicines Agency. 2013. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl34-biologicals-testing-detection-mycoplasma-contamination>.
99. Strategy of quality control of veterinary drug and biological products. Iranian Veterinary Organization. Available from: <http://ptl.ivo.ir/portal/Home/ShowPage.aspx?Object=GeneralText&ID=742605e9-5a09-4b48-851e-ec61550ddaeb&LayoutID=70a554c0-9e6a-4b22-9bf3-d772ecf848fb&CategoryID=271b558a-6748-4d9a-9ae5-28eda7045050>.
100. Akbari-Kishi S, Asmar M, Mirpur MS. The study if antibiotic residues in raw and pasteurized milk in Gilan province. Iran J Med Micorbiol 2017; 11(3): 71-77 (Persian).
101. Rafati L, Ehrampoush MH, Mokhtari M, Sohrabi A, Shirazi S, Mahvi AH, Momta SM. The analysis of oxytetracycline residue in tissues of cultured Rainbow trout (*Oncorhynchus Mykiss*). Health Scope 2018; 7(2): e57495.
102. Kazeminia S, Rashidi H, Ghalekhani N, Ghasemzadeh A, Nasiri N, Sharifi H.

- Detection of antibiotic residues in poultry carcasses in Kerman poultry abattoirs during 2015-2016. *J Vet Res* 2020; 75(2): 166-172 (Persian).
103. Mortazavi S, Norouzi Fard P, Anbarnejhad S. Qunatitative assessment of concentration of pharmaceutical pollutants (naproxen, diclofenac, and celecoxib) in Karaj river, Alborz province, Iran. *J R Afsanjan Uni Med Sci* 2017; 16(7): 605-622 (Persian).