

مجله دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، دوره (۴۶) شماره (۲) تهران (۱۳۷۰)

نگرشی بر آنتی بیوتیکها در حیوانات، مولد غذا

نگرشی بر باقیمانده‌های آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف مصرفی در طیور
دکتر سید محمد فقیهی*

خلاصه:

داروهای مصرفی در حیوانات مولد غذا از جمله آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف با مقادیر درمانی بمنظور درمان بیماریهای عفونی در يك دوره کوتاه مدت و یا در مقادیر تحت درمانی در يك مدت طولانی برای افزایش رشد و وزن و پیشگیری از بیماریها بکار میروند که معمولترین آنها کلستر-آمفنیکل و تتراسیکلینها میباشند.

رعایت زمانهای قطع داروها جهت کاهش و یا ناپدید شدن باقیمانده‌های دارویی در فرآورده‌های حیوانی (گوشت و تخم طیور) که بعنوان غذا برای انسان مورد استفاده قرار میگیرند ضروری است. از مشکلات عمده‌ای که در اثر باقیمانده‌های دارویی بوجود میآیند و میتوان آنها را نام برد عبارتند از: مقاومت باکتریائی است که مشکلات عدیده‌ای را در درمان بیماریهای طیور و انسان بدنیاال دارد و همچنین از دیاد حساسیت و یا سایر اثرات سوء میباشند که پس از مصرف فرآورده‌های طیور در انسان ظاهر میگردند.

مقدمه:

آنتی بیوتیکها از داروهای مصرفی در حیوانات مولد غذا از جمله طیور است که برای يك دوره نسبتاً کوتاه مدت بمنظور درمان بیماریها و یا برای

* بخش فارماکولوژی - گروه آموزشی علوم پایه - دانشکده دامپزشکی دانشگاه

تهران

يك دوره طولانی مدت که ممکنست بیشترین دوره زندگی حیوان را در بر گیرد جهت تسریع رشد، افزایش وزن، افزایش بازدهی غذا و یا بعنوان پیشگیری علیه يك یا چند بیماری بکار میروند (۴) .

آنتی بیوتیکها در مقادیر کم (مقدار تحت درمانی) مدت مدیدی است که بعنوان مکمل غذا، همراه غذای طیور جهت پیشبرداهداف پرورشی آنها مصرف میشوند . کاربرد آنها بدینمنظور، بازدهی غذا را ممکنست بمیزان ۱۵ درصد اصلاح نماید .

عموما استفاده از آنتی بیوتیکها در غذای طیور ممکنست منجر به ذخیره شدن آنها بصورت باقیمانده‌هایی در گوشت و تخم طیور گشته که مصرف چنین فرآورده‌های غذایی برای انسان مجاز نمیباشد . وجود چنین باقیمانده‌های دارویی میتواند علاوه بر ایجاد مقاومت باکتریائی نسبت به آنتی بیوتیکهای مصرفی که مشکلات عدیده‌ای را در درمان بیماریهای طیور و همچنین انسان بدنبال خواهد داشت موجب بروز واکنشهای ازدیاد حساسیت آلرژیکی یا سایر اثرات سوء در انسان بدنبال مصرف این فرآورده‌های طیور خواهدشد . لیکن اگر مصرف آنتی بیوتیکها ضروری باشد، بعنوان مثال در درمان بیماریها، در اینصورت زمان قطع دارو قبل از کشتار بایستی رعایت گردد تا میزان باقیمانده‌های دارویی در بافتهای قابل مصرف ناچیز، یا کاملا ناپدید شده باشد (۱۹،۱۷،۹،۴) .

آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف^(۱) قابل مصرف در طیور :

این دسته از آنتی بیوتیکها داروهائی هستند که معمولا در غذای حیوانات مولد غذا بطور گسترده ای افزوده میشوند . بسیاری از این داروها در مقادیر تحت درمانی بمنظور سرعت بخشیدن به رشد و پیشگیری بیماری در غذای طیور مصرف میگردند و یا همچنین در مقادیر درمانی برای درمان بیماریها در طیور تجویز میشوند .

طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی^۲ (WHO) از آنجا که آنتی بیوتیکها تنها در دوره اولیه رشد حیوان موثرند افزودن آنها به غذای حیوانات بیش از سن گزارش شده بهتر است محدود شود، زیرا نه تنها احتمال افزایش و تجمع مقادیر غیر مجاز باقیمانده ها را در بافتها موجب گشته بلکه از نظر اقتصادی نیز مقرون بصرفه نخواهد بود (۱۸) .

حال به بررسی آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف مصرفی در طیور، با ذکر زمانهای قطع، مقادیر تحمل و محدودیتهای مصرف آنها در طیور (جوجه ها و بوقلمون) می پردازیم :

کلرآمفنیکل^۳ :

این آنتی بیوتیک نبایستی بهیچ منظوری که منتهی به وجود باقیمانده در غذای مصرفی انسان شود بکار رود . در چندین کشور از جمله آمریکا، آلمان غربی و هلند مصرف درمانی و پیشگیری کلرآمفنیکل در مرغان

1- Broad spectrum antibiotics 2- World Health Organization (WHO) 3- Chloramphenicol

تخمگذار ممنوع است. در آمریکا کلرآمفنیکل تنها در حیواناتی بکار میرود که منبع غذا برای انسان نیستند ولی در بعضی از کشورها چنین محدودیتی وجود ندارد (۱۴ و ۱۶)

درمان جوجه‌های گوشتی ۷ هفتگی از طریق آب آشامیدنی حاوی ۴۰ قسمت در میلیون کلرآمفنیکل بمدت ۵ روز منجر به ایجاد غلظتهائی از دارو در حدود ۰/۲ قسمت در میلیون در عضله، کبد، پوست و چربی و حدود ۰/۶ قسمت در میلیون در کلیه‌ها میگردد (میزان تحمل ۰/۱ قسمت در میلیون). همچنین تجویز کلرآمفنیکل بمیزان ۴۰ قسمت در میلیون در آب آشامیدنی بمدت ۵ روز در مرغان تخمگذار موجب انتقال دارو به داخل تخم مرغ میگردد (۶). حداکثر مقدار باقیمانده آنتی بیوتیک در زرده، پس از ۱۲۸ ساعت بعد از تجویز دارو حاصل میشود. در ۸۰ ساعت پس از تجویز دارو مقادیر باقیمانده دارو در زرده و سفیده تخم مرغ بترتیب ۰/۳۳ و ۰/۱۷ قسمت در میلیون مشخص شد. بعد از قطع تجویز دارو، کلرآمفنیکل در عرض مدت ۷۶ ساعت از آلبومین ناپدید میگردد در صورتیکه در زرده تخم مرغ حداقل تا زمان ۱۰۸ ساعت وجود دارد.

باقیمانده دارو در زرده بطور مشخص حدود ۳ تا ۴ برابر بیشتر از مقدار آن در سفیده تخم مرغ است. باقیمانده کلرآمفنیکل را تا روز هشتم بعد از قطع دارو میتوان تعیین نمود. پختن چنین تخم مرغهائی بمدت ۱۰ دقیقه تنها مقدار کمی از باقیمانده کلرآمفنیکل را کاهش میدهد (۴ و ۱۵).

تتراسیکلینها^۱

طبق نظر Mussman (۱۹۷۵)، تتراسیکلینها در بین باقیمانده‌های

مواد ضد باکتریائی بعلت دونوع کاربرد پیشگیری و درمان، حجم زیادی از مشکلات را ایجاد مینمایند. افزودن تتراسیکلینها بغذای طیور بمیزان ۵-۲۰ قسمت در میلیون، بنظر نمیرسد که باقیمانده‌ای در بافتهای خوراکی آنها ایجاد نماید. لیکن مقادیر قابل تشخیص در بافتهای استخوانی جوجه‌های تغذیه شده بمیزان ۵-۸۰ قسمت در میلیون دیده شده است (۱۲).

تتراسیکلین^۲ (TC)، در استخوانهای جوجه‌هائیکه تنها ۵ قسمت در میلیون بمدت سه روز تتراسیکلین همراه با غذا دریافت داشته‌اند دیده شده است. همچنین تتراسیکلین در استخوان، بمیزان ۵/۵ قسمت در میلیون در جوجه‌هائیکه ۹/۲ قسمت در میلیون همراه با غذا بمدت ۵۶ روز تغذیه نمودند مشخص گردیده است. باقیمانده‌های دارو در کبد، کلیه، ریه، طحال و روده یکساعت پس از آخرین تجویز خوراکی آن دیده شده که در عرض ۲۴ ساعت بطور کامل ناپدید شده است. همچنین متعاقب تجویز داخل عضلانی تتراسیکلین، علاوه بر، بافتهای فوق در عضلات ران و سینه باقیمانده دارو مشخص گردیده که در عرض ۲۴ ساعت باقیمانده‌ای دیده نشده است (۲، ۴، ۶ و ۱۷).

کلرتتراسیکلین^۳ (CTC)، بمیزان ۲۰۰ میلی لیتر در هر لیتر آب آشامیدنی تولید تخم را تضعیف نموده است. افزودن اکسی تتراسیکلین^۴ (OTC)،

1-Tetracyclines 2- Tetracycline (TC) 3- Chlortetracycline (CTC) 4- Oxytetracycline(OTC)

کلرتتراسیکلین و یا تتراسیکلین بمیزان ۱۲۵ میلیگرم بازاء هر پرنده در هر روز بمدت ۵ روز موجب بروز غلظت‌های بیش از ۱۰ میکروگرم بازاء هر کیلوگرم (۰/۱ میلیگرم بازاء هر کیلو) در تخم‌مرغها تا مدت ۱۱ روز بعد از قطع دارو برای کلرتتراسیکلین ، ۱۷ روز بعد از قطع دارو برای اکسی تتراسیکلین و ۲۴ روز برای تتراسیکلین شده است (۳، ۸۶) .

درمرغان تخمگذاری که از طریق آب آشامیدنی میزان ۵۰۰ میکروگرم در هر میلی لیتر کلرتتراسیکلین، اکسی تتراسیکلین یا تتراسیکلین بمدت یک هفته دریافت نموده‌اند، باقیمانده‌های آنتی بیوتیکها در تخم‌مرغان تا مدت ۱۷ روز پس از تجویز داروها تعیین گردیده است (۶) .

غلظت‌های آنتی بیوتیکها در طول آزمایش بیشتر درزرده تجمع یافته در صورتیکه در سفیده افزایشی نمیابند . میزان تجمع تتراسیکلین حدود سه برابر کلرتتراسیکلین بود . اکسی تتراسیکلین، تتراسیکلین و کلرتترا-سیکلین بترتیب تا مدت چهار، پنج و شش روز بعد از قطع داروها دیده شده‌اند (۱۳) .

غلظت‌های از داکسی سیکلین^۱ در تخم طیور در دومین روز پس از تجویز دارو نسبتا بالا بود (۰/۳۱ میکروگرم بازاء هر گرم) و تا چندین روز بعد از قطع دارو نیز وجود داشت . مقادیر آنتی بیوتیک به پائین تر از ۰/۱ یا ۰/۰۵ میکروگرم بازاء هر گرم بترتیب تا روزیاز دهم یا نوزدهم بعد از قطع دارو - نمی افتاد . لذا مصرف داکسی سیکلین درمرغان تخمگذار ممنوع است (۱) .

اثر حرارت و برودت بر باقیمانده‌های تتراسیکلینها :

اثر حرارت :

اثر حرارت روی باقیمانده‌های تتراسیکلین در بافت‌ها و تخم طیور توسط Meredith و همکارانش مطالعه شده است . غلظت‌های بافتی اکسی تتراسیکلین ایجاد شده پس از تجویز خوراکی ۱۰۰۰-۲۰۰ قسمت در میلیون در غذا بعد از کباب نمودن ، سرخ کردن در روغن یا اتوکلاو نمودن از بین می‌روند، لیکن آب پز کردن یا خاکینه تخم طیور تمام باقیمانده‌های آنتی بیوتیک را از بین نمی‌برد . Katz و همکارانش باقیمانده‌ای از دارو پس از پختن جوجه در آب بمدت ۱/۵ ساعت نیافتند، لیکن جگر جوجه‌هایی که کلر تتراسیکلین دریافت نموده بودند هنگامیکه در عرض ۴-۳/۵ دقیقه تفت داده شدند بمیزان ۳۰ تا ۶۷ درصد باقیمانده بافتی وجود داشت (۱۰، ۱۱ و ۱۷) .

اثر برودت :

Elmossalami و همکارانش باقیمانده‌های اکسی تتراسیکلین در لاشه‌های منجمد جوجه‌هایی که ۱۸ ساعت پس از دریافت ۱۵ میلی‌گرم دارو بازا هر کیلو از طریق داخل عضله کشته شده بودند، اندازه گیری نمودند . تمام عضلات و اعضاء آنها پس از ۷ هفته انجماد، عاری از باقیمانده بودند (۵) .
زمانهای قطع، محدودیت‌های مصرف و مقادیر تحمل برای تتراسیکلین‌های مصرفی در جوجه‌ها و بوقلمون در جدول شماره ۱ نشان داده شده است (۴ و ۷) .

جدول شماره ۱- تتراسیکلینها در طیور

گونه	دارو	زمان قطع دارو قبل از کشتار (روز)	محدودیت‌های مصرف	مقدار تحمل (PPM)
جوجه‌ها	کلر تتراسیکلین	۱	در مرغان تخم‌گذاری که بمیزان ۵۰۰ گرم بازا، هر ۹۰۰ کیلو غذا دریافت میکنند مصرف نشود	در کلیه : ۴ در عضله، کبد، چربی و پوست : ۱ در تخم مرغ : صفر
	اکسی تتراسیکلین	صفر	۲۰۰-۵۰۰ گرم بازا، هر ۹۰۰ کیلو غذا	در کلیه : ۳ در عضله، کبد، چربی و پوست : ۱
	تتراسیکلین	۰۰۰	۰۰۰	۰/۲۵
بو قلمون	اکسی تتراسیکلین	۵	در طیور تخم‌گذار مصرف نشود مگر اینکه تخم‌ها تنها برای جوجه کشی بکار روند	در کلیه : ۳ در عضله، کبد، چربی و پوست : ۱
	تتراسیکلین	صفر	۰۰۰	۰/۲۵

نتیجه گیری :

غلظت‌های باقیمانده‌های آنتی بیوتیکها بطور قابل توجهی از بافتی به بافت دیگر متغیر بوده و معمولا در بافت‌های ذخیره کننده مانند بافت چربی یا اعضاء متابولیزه کننده و دفع کننده، داروها بیشترین میزان باقیمانده را در بر دارند. لذا باقیمانده‌های داروها ممکنست به بالاترین میزان در چربی بدن، کبد و کلیه‌ها برسند.

هنگامیکه داروئی بحیوانات مولد غذا از جمله طیور تجویز میگردد،

دامپزشک بایستی صاحب دام یا طیور را در مورد رعایت زمان قطع دارو قبل از کشتار یا قبل از عرضه آن ببازار مطلع و آگاه سازد.

وجود باقیمانده‌های مواد ضدباکتریائی از جمله آنتی بیوتیکها در بافتهای حیوانی که بعنوان منبع غذا برای انسان محسوب میشوند، مشکلاتی را برای انسان و حیوان بدنبال خواهند داشت. از آنجمله احتمال ایجاد مقاومت باکتریائی نسبت به داروها و یا افزایش بیماریزائی در فلور روده‌ای انسان و همچنین امکان ایجاد واکنشهای آلرژیکی (ازدیاد حساسیت) و یا اثرات سمی دیگر ناشی از دریافت این داروها از طریق گوشت یا فرآورده‌های طیور وجود دارد (۱۷).

References

- 1- Archimbault, P. , Ambroggi, G., and Joineaud, J. 1983: Doxycycline in poultry: bioavailability and transmission to eggs. *Revue de Medicine Veterinaire*, 134: (5), 291-295.
- 2- Atef, M., El-Gendi, A.Y.I., Youssef, S.A.H., and Amer, A. M.M. 1986: Kinetic disposition, systemic bioavailability and tissue distribution of oxytetracycline in chickens. *Archiv fur Geflugelkunde*, 50:(4), 144-148.
- 3- Braide, V.B., and Oboegbulem, S.I. 1980: Effects of prolonged antimicrobial medication in poultry. I. Observations with tetracyclines in water. *Bulletin of Animal Health and Production in Africa*. 28:(1), 27-34.
- 4- Booth, N.H. 1988: Toxicology of drug and chemical residues. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 6th ed Iowa State, 1149-1201.
- 5- Elmossalami, E., Rahim, L.A., Darwish, A., and Abdo - Allah, W. 1968: Antibiotic residues in poultry. *Vet. Med. J.*, Giza, Egypt. 34:(1), 29-36, Abst. 3184.
- 6- Faghihi, S.M. 1990: Antibacterial residues in poultry. *Eur. J. Pharmac.* 183:(4), 1521-1522.

- 7- Faghihi, S.M. 1990. How can the antibiotics used as feed additives in animals make problem for public health? *Eur. J. Pharmac.*, 183 : (4), 1202-1203.
- 8- Frieser, J., Gedek, W.; and Dorn, P. 1986: Detection and significance of residual amounts of tetracyclines in eggs. *Vet. Bull.* 56 : (5), 430, Abst. 3384
- 9- Hewitt, W.L. 1975: *Fed. Proc.* 34 : 202.
- 10- Katz, S.E., Fassbender, C.A.; Dorfman, D., and Dowling, J.J. 1972: Chlortetracycline residues in broiler tissue, and organs. *J. Ass. Off. Anal. Chem.* 55 : 134-138.
- 11- Meredith, W.E., Weiser, H.H., and Winter, A.R. 1965 : Chlortetracycline and oxytetracycline residues in poultry tissues and egg. *Appl. Microbiol.* 13 : 86-88.
- 12- Mussman, H.C. 1975: Drug and chemical residues in domestic animals. *Fed. Proc.* 34 : 197-201.
- 13- Nogawa, H., Nagura, S.; Tsuchiya, M.; and Yonezawa, S. 1982 : Residues of tetracycline antibiotics in eggs laid by hens given medicated drinking water. *Nat. Vet. Assay Lab.*, 18 : 25-30, Abst. 7970.
- 14- Nouws, J.F.M., Laurensen, J., and Aerts, M.M.L. 1987 : Monitoring of chloramphenicol residues in eggs by HPLC and immunoassay (quik-card). *Archiv fur Leben -*

smittelhygiene.38 : (1).

- 15- Petz, M. 1984: Residues in eggs after treatment of laying hens with chloramphenicol and furazolidone. Archiv fur Lebensmittelchemie.3 : 51-54, Abst.6891.
- 16- Sisodia , C.S., and Dunlop, R.H. 1972: Can. Vet. J. 13 : 263.
- 17- Van Houweling, C.D. 1978: Draft environmental impact statement subtherapeutic antibacterial agents in animal feeds. Food and Drug Administration (FDA).
- 18- World Health Organization (WHO). 1969b. WHO. Tech. Rep. Ser. 430.

منابع :

- ۱۹ فقیهی، سید محمد ۱۳۶۶: مطالعه مقایسه‌ای بین غلظت‌های پلاسمائی و ادراری هیدروکلرور تتراسیکلین در گوسفند متعاقب تجویز وریدی و خوراکی آن - مجله دانشکده دامپزشکی ، دانشگاه تهران ، دوره (۴۲) ، شماره (۲) ،

ص ۴۹-۶۹

- 7- Faghihi, S.M. 1990. How can the antibiotics used as feed additives in animals make problem for public health? *Eur. J. Pharmac.*, 183 : (4), 1202-1203.
- 8- Frieser, J., Gedek, W.; and Dorn, P. 1986: Detection and significance of residual amounts of tetracyclines in eggs. *Vet. Bull.* 56 : (5), 430, Abst. 3384
- 9- Hewitt, W.L. 1975: *Fed. Proc.* 34 : 202.
- 10- Katz, S.E., Fassbender, C.A.; Dorfman, D., and Dowling, J.J. 1972: Chlortetracycline residues in broiler tissue, and organs. *J. Ass. Off. Anal. Chem.* 55 : 134-138.
- 11- Meredith, W.E., Weiser, H.H., and Winter, A.R. 1965 : Chlortetracycline and oxytetracycline residues in poultry tissues and egg. *Appl. Microbiol.* 13 : 86-88.
- 12- Mussman, H.C. 1975: Drug and chemical residues in domestic animals. *Fed. Proc.* 34 : 197-201.
- 13- Nogawa, H., Nagura, S.; Tsuchiya, M.; and Yonezawa, S. 1982 : Residues of tetracycline antibiotics in eggs laid by hens given medicated drinking water. *Nat. Vet. Assay Lab.*, 18 : 25-30, Abst. 7970.
- 14- Nouws, J.F.M., Laurensen, J., and Aerts, M.M.L. 1987 : Monitoring of chloramphenicol residues in eggs by HPLC and immunoassay (quik-card). *Archiv fur Leben -*

smittelhygiene.38 : (1).

- 15- Petz, M. 1984: Residues in eggs after treatment of laying hens with chloramphenicol and furazolidone. Archiv fur Lebensmittelchemie.3 : 51-54, Abst.6891.
- 16- Sisodia , C.S., and Dunlop, R.H. 1972: Can. Vet. J. 13 : 263.
- 17- Van Houweling, C.D. 1978: Draft environmental impact statement subtherapeutic antibacterial agents in animal feeds. Food and Drug Administration (FDA).
- 18- World Health Organization (WHO). 1969b. WHO. Tech. Rep. Ser. 430.

منابع :

- ۱۹ فقیهی، سید محمد ۱۳۶۶: مطالعه مقایسه‌ای بین غلظت‌های پلاسمائی و ادراری هیدروکلرور تتراسیکلین در گوسفند متعاقب تجویز وریدی و خوراکی آن - مجله دانشکده دامپزشکی ، دانشگاه تهران ، دوره (۴۲) ، شماره (۲) ،

ص ۴۹-۶۹

A survey of Antibiotics in Food-Producing Animals: a review on broad spectrum anti-biotics residues in poultry.

S.M.Faghihi *

Drugs used in food-producing animals, including broad spectrum antibiotics either for a relatively short period in treatment of acute infectious diseases or for long periods, which may cover most of the life-time of the animal. Most long term uses are directed toward the promotion of growth, increased weight gain, and feed efficiency or a prophylactic use against one or more diseases.

In general, use of antibiotics that might result in deposition of residues in meat, and eggs must not be permitted in food intended for human consumption. However, if use of antibiotics is necessary, as in treatment of animal diseases, a withholding period must be

* Division of pharmacology, Dept. of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, IRAN.

observed until the residues are negligible or can no longer be detected.

Drug residue concentrations vary considerable from tissue to tissue. There has been growing concern that the addition of antibiotics to animal feed may result in increased numbers of drug-resistant bacteria in the environment, thereby potentially decreasing the effectiveness of some antibiotics in the treatment of human diseases, as well as animal diseases. The presence of antibiotics residues in animal tissues, in addition to induce bacterial drug resistance or enhance pathogenicity in human intestinal flora, is considered to be another potential problem because of the possibility of potential production of allergic hypersensitivity reactions or other toxic effects in humans from ingestion of these drugs via meat or poultry products.