Journal of Safety Promotion and Injury Prevention,
Vol.6, No.1, Spring 2018

Systematic review

Investigating the Effects of Pharmaceutical Wastes on the Environment and Human Health (Systematic review)

Molla-Mahmoudi M[1], Monazami-Tehrani G[2], Shokri-Khubestani M[3], Hassani M[3], Bahramzadeh AH[2*]

1. Department of Environmental Health Engineering, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
2. Department of Health, Safety and Environment, school of health safety and environment, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.
3. Department of Environmental Health Engineering, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

*** Corresponding Author:** amirhoseinbahramzadeh@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Pharmaceutical wastes that contain a range of antibiotics, painkillers and cancer drugs can cause environmental pollution and disruptions in the normal functioning of ecosystems and causing serious environmental and human health problems. The aim of this study is to investigate the effects of pharmaceutical wastes on the environment and human health.

Materials and Methods : This study was conducted by searching databases of Science direct, PubMed , Google Scholar , SID , Springer ,Scopus, Elsevier using the keywords of Pharmaceutical wastes , Environment, Hazardous waste and Health from 2000 to 2018 and employing AND, OR words.

Result: A systematic review of various studies showed that the environmental risks and damaging are the effects of pharmaceutical waste. Out of 40 articles related to the environmental impacts of pharmaceutical waste, 20 articles with high reliability and high significance, 15 articles with moderate significance, and 5 low reliability papers on the effects of medicinal wastes on human health including mortality and outbreaks of diseases Respiratory and pulmonary diseases, cancer, and negative effects on soil, agricultural products and drought are other adverse effect.

Conclusion: Research evidences declared the adverse effect of this type of wastes on the environment includings surface and underground water, plants, soil and agricultural products and fish can be resulted. Moreover serious damage to human health such as respiratory diseases, cancer, neurological disorders also are other adverse effects. However, this evidence requires a more comprehensive evaluation, so that the results need interpretation should be made with more caution.

Keywords: Medicinal wastes, Environment, Health

How to cite this article:
Molla-Mahmoudi M, Monazami-Tehrani G, Shokri-Khubestani M, Hassani M, Bahramzadeh AH. Investigating the Effects of Pharmaceutical Wastes on the Environment and Human Health (Systematic review). J Saf Promot Inj Prev. 2018; 6(1):31-42.

Archive of SID

www.SID.ir

مروری سیستماتیک

مجله ارتقای ایمنی و پیشگیری از مصدومیت ها
دوره۶. شماره ۱. بهار ۱۳۹۷، صفحات ۳۱ تا ۴۲

بررسی اثرات پسماندهای دارویی بر محیط زیست و سلامت انسان (مطالعه مروری سیستماتیک)

محمد ملامحمودی [۱]، غزاله منظمی تهرانی [۲]، معصومه شکری خوبستانی [۳]، مریم حسنی [۳]، امیر حسین بهرام زاده [۲*]

۱- گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۲- گروه سلامت ایمنی و محیط زیست، دانشکده سلامت ایمنی و محیط زیست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳-گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

چکیده

سابقه و هدف: پسماندهای دارویی که شامل طیف وسیعی از آنتی بیوتیک ها، مسکنها و داروهای سرطانی هستند باعث آلودگی محیط زیست و اختلال در عملکرد طبیعی اکوسیستم‌ها می‌شوند. هدف این مطالعه بررسی اثرات پسماندهای دارویی بر محیط زیست و سلامت انسان به صورت مروری سیستماتیک بود.

روش بررسی: پژوهش حاضر یک مطالعه مروری نظام‌مند بود. این پژوهش با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی ساینس دایرکت، مد لاین، پاب مد، گوگل اسکولار، اس.آی.دی، اسپرینگر، اسکوپوز با استفاده از کلید واژه‌های پسماندهای دارویی، محیط زیست، زباله‌های خطرناک و سلامت انسان‌ها در فاصله زمانی بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۸ صورت گرفت.

نتایج: مرور نظامند مطالعات مختلف بیانگر ریسک‌های زیست محیطی و اثرات مخرب پسماندهای دارویی می‌باشد. از بین ۴۰ مقاله‌ی مرتبط با اثرات زیست محیطی پسماندهای دارویی، ۲۰ مقاله با قابلیت اطمینان و معناداری بالا، ۱۵ مقاله با درجه معناداری متوسط و ۵ مقاله با قابلیت اطمینان پایین اثرات پسماندهایی دارویی بر سلامت انسان‌ها از جمله مرگ و میر، شیوع بیماری‌های تنفسی و ریه، بیماری سرطان و اثرات منفی بر روی خاک، محصولات کشاورزی و آب‌های سحطی را نشان دادند.

نتیجه‌گیری: شواهد پژوهشی بیانگر اثرات زیست محیطی مخرب پسماندهای دارویی (آب های سطحی و زیرزمینی، گیاهان، خاک و محصولات کشاورزی و آبزیان)، آسیب‌های جدی به سلامتی افراد (بیماری‌های تنفسی، سرطان، اختلالات عصبی) و انتقال به زنجیره‌هایی غذایی میباشد. با اینحال این شواهد نیازمند ارزیابی دقیق تر و جامع‌تری میباشد تا نتایج با اطمینان بیشتری مورد تفسیر قرار گیرد.

واژگان کلیدی: پسماندهای دارویی ، محیط زیست ، سلامت

مقدمه

داروها نقش مهمی در درمان و پیشگیری از بیماری‌ها در انسان و حیوانات دارند (۱). اما پسماندهای دارویی[1] ممکن است اثرات ناخواسته‌ای بر حیوانات و میکروارگانیسم ها[2] در محیط داشته باشند (۲). اگر چه عوارض جانبی داروها در سلامت انسان و حیوانات معمولا در مطالعات ایمنی و سم شناسی به صورت کامل مورد بررسی قرار می‌گیرد، اما تاثیرات بالقوه زیست محیطی پسماند های دارویی کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است. برخی از پسماندهای دارویی از جمله آنتی بیوتیک‌ها[3]، داروهای ضد افسردگی[4]، داروهای ضد درد[5] و ضد سرطان[6] می‌توانند بر روی باکتری‌ها و حیوانات تاثیر بگذارند (۳-۵). چاتمن – استفنز و همکاران[7] (۲۰۱۵) ۳۷۳ محل دفن زباله‌های خطرناک را در سه کشور آسیایی (هند، اندونزی، فیلیپین) مورد تجزیه و تحلیل قرار داده‌اند و مشخص شد، تقریبا ۹ میلیون نفر در معرض خطر قرار دارند (۶). تحقیقات متعدد نشان می‌دهد که یکی از اثرات صنعتی شدن جوامع آلودگی خاک و آب‌های زیرزمینی و سطحی با آلاینده‌هایی نظیر فلزات سنگین، پسماندهای خطرناک و

1 Medicinal wastes
2. Microorganisms
3. antibiotics
4. Antidepressants
5. Pain medication
6. Anticancer
7. Chatman-Stephens

* آدرس نویسنده مسئول مکاتبات: amirhoseinbahramzadeh@gmail.com

Archive of SID
www.SID.ir

دارویی در سراسر جهان است (۷, ۸).

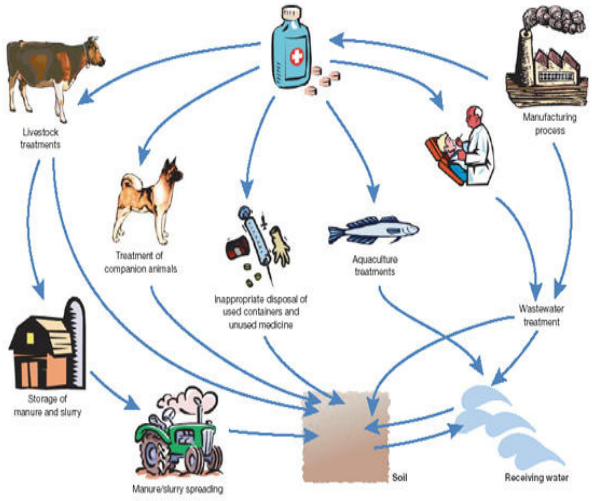
داروهایی به عنوان پسماند خطرناک شناخته می شوند که نام عمومی یا شیمیایی آنها در بخش ۳۳ از لیست پسماندهایی که توسط آژانس حفاظت محیط زیست آمریکا تحت عنوان پسماندهای خطرناک در 40CFR261 [۸]منتشر شده است قرار بگیرد (۹) و همچنین دارای خصوصیات اشتعال پذیری، خورندگی، واکنش پذیری و سمیت باشند که در همین لیست (40CFR261) آورده شده است (۱۰). بخش ۳۳ دارای دو زیرگروه کلی از داروهای رایج استفاده شده در مراکز بهداشتی و درمانی تحت عنوان لیست P و U می باشد که تعدادی از اسامی این داروها همراه با کد پسماند در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. لیست دارو های مورد استفاده در مراکز بهداشتی و درمانی (۱۱)

List and Code of Drug	Drug Name
List U	
U034	Chloral
U035	Chlorambucil
U058	Cyclophosphamide
U059	Daunomycin
U075	Dichlorodiflouromethane
U089	Diethylstilbestrol
U129	Lindane
U150	Melphalan
U010	Mitomycin C
U200	Reserpine
U201	Resorcinol
U205	Selenium sulfide
U206	Streptozotocin
U121	Trichloromonofluoromethane
List P	
P001	Warfarin>0.3%
P012	Arsenic Trioxide
P042	Epinephrine
P075	Nicotine
P081	Nitroglycerine
P188	Physostigmine salicylate
P204	Physostigmine

در کشورهای اروپایی در سال ۲۰۱۴، طبق برآوردهای صورت گرفته، ۳۴۲،۰۰۰ محل دفن پسماندهای آلوده دارویی شناسایی شده است (۵,۷ در هر ۱۰۰۰۰ نفر جمعیت) (۱۲). بر اساس داده‌های جمع آوری شده از ۳۳ کشور در سال ۲۰۱۱، بیشترین آلاینده هایی که منجر به آلودگی خاک و آب‌های سطحی و زیرزمینی شده است، زباله‌های خطرناک بودند (۱۳). از جمله زباله های شهری و صنعتی (حدود ۳۸ درصد از سایت ها) و فعالیت‌های صنعتی و تجاری (معدن ، نفت استخراج و تولید، نیروگاه) حدود ۳۴٪ و آلودگی‌های ناشی از پسماندهای دارویی و زباله‌های بیمارستانی ؛ ۲۸٪ از آلودگی‌های زیست محیطی را به خود اختصاص داده‌اند (۱۴). در هفت کشور آسیا، ۶۷۹ منطقه به عنوان مکان‌های آلوده به پسماندهای دارویی و شیمیایی شناسایی شدند (۱۵, ۱۶). بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت[۹] یک سوم از بار بیماری ها در آفریقا مربوط به عوامل خطر زیست محیطی است (۱۷). آلودگی محیطی توسط پسماندهای دارویی در حال رسیدن به سطح هشدار دهنده است و بار بیماری‌های مربوط به اثرات زباله در کشورهای با درآمد پایین در حال افزایش بوده و به اندازه کافی شناخته نشده است (۱۸).

طیف گسترده‌ای از داروهای انسانی، از جمله آنتی بیوتیک ها، استاتین‌ها یا سیتوتوکسین‌های مورد استفاده در درمان سرطان، همچنین مقادیر زیادی از داروهای دامپزشکی مانند آنتی باکتریال‌ها، ضد قارچ‌ها و ضد عفونی کننده‌ها، از طریق مسیرهای مختلف به محیط زیست می رسند (۱۹-۲۱) و منجر به آلودگی خاک، آب‌های سطحی و زمین‌های کشاورزی میگردند (شکل ۱).



شکل۱ . مسیرهای ورود داروها به محیط زیست (۲۲)

همانطور که در شکل (۱) دیده میشود، پسماندهای دارویی پس از آزاد شدن به محیط زیست به آب‌های سحطی و رودخانه، هوا،

8. Code of Federal Regulations

9. The World Health Organization

www.SID.ir
Archive of SID

خاک و زمین‌های کشاورزی رسوب می کنند. طیف وسیعی از عوامل دیگر، مانند خواص فیزیکی و ترکیباب شیمیایی و خصوصیات محیط دریافت کننده، بر توزیع آنها در محیط زیست تاثیر می گذارد (۲۳) .ضرایب جذب پسماندهای دارویی درخاک، برای چندین داروی دامپزشکی، از ۱ لیتر در هر کیلوگرم تا به بیش از ۶۰۰۰ لیتر در هر کیلوگرم گزارش شده است (۲۴). علاوه بر این، تجزیه پسماندهای دارویی به طور قابل توجهی بسته به شیمی، زیست شناسی و شرایط آب و هوایی متفاوت است. به عنوان مثال، نیمه عمر[10] در شرایط زمستانی شش برابر بیشتر از تابستان است و این ترکیب در خاک‌های شنی لومی سریع‌تر جذب میگردد (۲۵). مطالعات اخیر (۲۰۱۴ – ۲۰۰۵)، طیف وسیعی از داروها از جمله هورمون‌ها، استروئیدها، آنتی بیوتیک‌ها را با مقادیر جزئی در نمونه‌های مختلف خاک، آب‌های سطحی و زیرزمینی سنجش نموده‌اند و اثرات این پسماندهای دارویی بر ارگانیسم‌های محیطی و سلامت انسان نگران کننده است (۲۶). طیف گسترده‌ای از اثرات مخرب پسماندهای دارویی از جمله اثرات فیزیولوژیک، مهار یا تحریک رشد در گیاهان آبزی و گونه‌های جلبک، تاثیر بر باروری و رشد ماهی‌ها، خزندگان و بی‌مهرگان آبزی مشخص شده است (۲۷, ۲۸). داروهای ضد سرطان (داروهای شیمی درمانی یا سیتواستاتیک) به طور مستقیم یا غیر مستقیم علاوه بر ساختار و عملکرد DNA سلول‌های توموری، سلول‌های غیر هدف و بافت‌های موجود در موجودات زنده را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد (۲۹). با توجه به مطالب فوق و ضرورت بررسی نقش پسماندهای دارویی به عنوان آلاینده‌های خطرناک محیطی ، هدف اصلی ما در این پژوهش بررسی اثرات پسماندهای دارویی بر محیط زیست و سلامت انسان (مطالعه مروی سیستماتیک) میباشد.

مواد و روش ها

پژوهش حاضر یک مطالعه مروری نظام‌مند (سیستماتیک) با هدف بررسی اثرات پسماندهای دارویی بر محیط زیست و سلامت انسان صورت گرفت. این پژوهش با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی ساینس دایرکت[11]، مدلاین[12] و ای.ام.بی.اس[13]، پاب مد[14]، گوگل اسکولار[15]، اس.آی.دی [16]، پرو گوئست[17]، جستجوگر گوگل[18] ، ایران مدکس[19] ، اسپرینگر[20]و اسکوپوز[21] با استفاده از کلید واژه‌های پسماندهای دارویی، محیط زیست ، زباله‌های خطرناک و سلامت انسان‌ها ، در فاصله زمانی بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۸ صورت گرفت. در مجموع از بین تمامی مقالاتی که از پایگاه‌های اطلاعاتی مورد جستجو قرار گرفت، ۴۰ مقاله خارجی انتخاب گردید و با استفاده از مرور نظام‌مند اثرات پسماندهای دارویی بر محیط زیست و سلامت بررسی شد. روش جستجو به این صورت بود که ۱۰ مقاله از پایگاه اطلاعاتی ساینس دایرکت ، ۶ مقاله از اس آی دی ، ۱۵ مقاله از اسکوپوز ، ۱۲ مقاله از اسپرینگر ، ۸ مقاله از گوگل اسکولار ، ۵ مقاله از پابمبد و ۶ مقاله از پایگاه اطلاعاتی مد لاین انتخاب گردید. در مجموع از بین ۶۲ مقاله ای که از پایگاه‌های اطلاعاتی فوق مورد جستجو قرار گرفت ، ۴۰ مقاله مرتبط به موضوع پژوهش انتخاب گردید. در نهایت مطالعاتی انتخاب شدند که به بررسی میزان مرگ و میر، اختلالات تنفسی و ریوی، سرطان، اختلالات عصبی و ناهنجاری‌های مادرزادی ناشی از قرار گرفتن در معرض پسماندهای دارویی می‌پرداخت. همچنین در برخی از مقالات بیماری‌های عفونی، هپاتیت C ، بیماری‌های مربوط به سیستم قلبی عروقی (CHD) مرتبط به اثرات پسماندهای دارویی بررسی شد. علاوه براین در چندین مقاله اثرات زیست محیطی بقایای داروها، از جمله اثرات بر خاک، آب‌های سطحی و زیر زمینی، محصولات کشاورزی، آبزیان (ماهی‌ها) مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه با استفاده از کلید واژه‌های اصلی پسماندهای دارویی، محیط زیست و سلامت، در فاصله زمانی بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۸، تعداد ۴۰ مقاله معتبر از پایگاه‌های اطلاعاتی انتخاب شدند. به دلیل تعداد زیاد مقالات، یافته‌های حاصل از مرور نظام مند پژوهش‌های مختلف به صورت خلاصه در جدول زیر آورده است :

10. ivermectin antiparasitic
11. Science direct
12. Medline
13. EMBASE
14. PubMed
15. Google Scholar
16. SID
17. ProQuest
18. Google
19. Iran medex
20. SpringerLink
21. Scopus

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۲. یافته‌های حاصل از مرور نظام‌مند (سیستماتیک) اثرات زیست محیطی پسماندهای دارویی

پژوهشگر و سال	طرح مطالعه	کشور مورد مطالعه	جمعیت مورد مطالعه	محل های در معرض خطر	آلاینده های محیطی	نتایج اصلی	تخمین اندازه اثر	قابلیت اطمینان
پوکالا و همکاران (۲۰۰۱)	همگروهی یکپارچه	فنلاند	ساکنان نزدیک به محل زباله ها	محل های دفع زباله	پسماندهای شیمیایی خطرناک	رابطه معنادر بین زندگی در محل دفع زباله با سرطان	شانس : مردان SRI = ۱.۵۰ زنان SRI = ۱.۶۴	متوسط (۳۰)
آلتاویستا و همکاران (۲۰۰۴)	خطرات زیست محیطی، مرگ و میر	ایتالیا، منطقه کامپانیا	ساکنان نزدیک به محل دفع زباله ها	محل دفع پسماند های دارویی	پسماندهای دارویی	معنادار بودن داده ها در دو منطقه شهرداری	مردان: SMR = ۱۰۵.۱، زنان: SMR = ۱۱۷.۱ p <۰.۰۵	متوسط / پایین (۳۱)
کامبا و همکاران (۲۰۰۶)	بررسی اکولوژیکی	ایتالیا / ناپل	اقامت در محل دفع زباله	زباله‌های خطرناک	پسماندهای دارویی	مرگ و میر بیشتر برای هر دو جنس	مردان : SMR = ۱۰۶.۱، زنان: SMR = ۱۰۷.۱ p <۰.۰۵	متوسط/بالا (۳۲)
می و همکاران (۲۰۰۷)	مطالعه میکروگرافی	ایالات متحده	ساکنان محل دفع زباله ها	پسماندهای دارویی	دی اکسین ها ، فوران ها ، PCB	افزایس بیماری های تنفسی در کودکان	RR= ۱.۱۵	متوسط / بالا (۳۳)
کارپنتر و همکاران (۲۰۰۸)	میکروگرافیک	ایالات متحده ،نیویورک	زندگی در محل دفع زباله های خطرناک	پسماندهای بیمارستانی	پسماندهای دارویی / شیمیایی /	رابطه معنادار محل اقامت با بیماری مزمن انسدادی ریه	RR=۱.۱۹	متوسط (۳۴)
نوبرگر و همکاران (۲۰۰۹)	محیط زیست بررسی شیوع	ایالات متحده / امریکا	ساکنان شهر اتاوار / اقامت در مکان های آلوده	پسماندهای دراویی و فلزات سنگین	میزان pb , ZN ,Cd در خاک و آب های سحطی	مرگ و میر بالا در مردان و زنان ساکن در مکان‌های آلوده	مردان SMR=۱۳۴.۳ زنان SMR=۱۰۳.۷	متوسط (۳۵)
فازو و همکاران (۲۰۱۱)	بررسی اکولوژیکی	ایتالیا	بررسی ساکنان ۳۵ منطقه آلوده به زباله‌ها	زباله های شیمیایی و پسماندهای بیمارستانی	پسماندهای داوری / داروهای ضد سرطان	میزان بروز سرطان در مردان و زنان ساکن آن منطقه	مردان RR=۱.۰۱۴ زنان RR=۱.۰۱۳	متوسط / بالا (۳۶)
دونگو همکاران (۲۰۱۲)	مطالعه مقطعی	ساحل عاج	بررسی ۷۰۰ خانوار نزدیک به محل تخلیه زباله	زباله های صنعت نفت و زباله‌های بیمارستانی	پسماند های شیمیایی و دارویی	شیوع انسداد مجاری اداری و مسمومیت از ۱۰ تا ۹۰ درصد	شیوع علائم عصبی ۵۱ ٪ و مسمومیت ۹۱ ٪	بالا (۳۷)
گیسلر و همکاران (۲۰۱۳)	مطالعه کوهورت	فنلاند	ساکنان نزدیک / مکان های دفغ زباله	آلاینده ها محیطی / پسماندهای بیمارسانی و صنعتی	پسماندهای شیمیایی خطرناک / داروهای ضد سرطان	وجود آلایندها در خاک / آب های سطحی و زیر زمینی	شیوع بالای بیماری تنفسی و مشکلات ریوی / نقایص مادرزادی بالا	متوسط / بالا (۳۸)
فازو و همکاران (۲۰۱۴)	بررسی شیوع / متاآنالیز	ایتالیا	ساکنان در معرض خطر زباله‌های خطرناک	آلاینده های خطرناک محیطی	پسماندهای دارویی و بیمارستانی	ارتباط معنادار بین میزان مرگ و میر و سرطان با محل زندگی	مردن SMR=۱.۱۴ زنان SMR=۱.۲۲	متوسط (۳۹)
کاوسی و همکاران (۲۰۱۵)	بررسی موارد	ساحل عاج / آبیدان	معاینات پزشکی پس از ۳ ماه از زمان دفع زباله‌های خطرناک	۵۰۰ تن زباله های صنعتی و بیمارستانی	زباله‌های سولفید هیدروژن و پسماند و دارویی	شیوع علائم تنفسی ۵۸ ٪ / دیسفاژی ۱۷ ٪ / گلو درد ۱۰ □ / انسداد تنفسی ۹.۵ ٪	ارتباط معنادار بین مشکلات تنفسی و پزشکی با زمان دفع زباله	بالا (۴۰)
استر و همکاران (۲۰۱۶)	متاآنالیز	اسلوانیا	اثرات بلند مدت پسماندهای دارویی	پسماند های دارویی و شیمیایی	سیتواستاتیک‌ها ،آنتی بیوتیک‌ها	ارتباط معنادار پسماندهای دارویی با بروز بیماری های تنفسی	اثرات زیست محیطی خطرناک پسماندهای دارویی	بالا (۴۱)
لاندبرگ و تام هاندکار (۲۰۱۷)	بررسی اکولوژیکی	جنوب شرقی آسیا / هند	اثرات باقی مانده های آنتی بیوتیک ها	پسماندهای آنتی بیوتیکی	سایپروفلوکساسینو ، سولفوامید ها سولفامتوکسازول و سایر آنتی بیوتیک ها	اثرمعنادار باقی مانده آنتی بیوتیک ها بر انتقال پاتوژن ها از طریق غذا و محیط زیست	اثرات زیست محیطی خطرناک آنتی بیوتیک ها و شیوع بیماری تنفسی	بالا (۴۲)

Archive of SID

www.SID.ir

با توجه به نتایج حاصل از جدول (۲)، مرور نظامند مطالعات مختلف نشان داد که پسماندهای‌های دارویی و شیمیایی به عنوان یک فاکتور مخرب، اثرات زیان باری بر محیط زیست و سلامتی انسان‌ها دارند. در تمامی این مطالعات میزان مرگ و میر، بروز بیماری‌های تنفسی و سرطان، شیوع هپاتیت C، مسومیت و خطر ابتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی در افرادی که در نزدیک محل‌های دفع زباله‌های شیمیایی و پسماندهای دارویی ساکن بودند به صورت معناداری بالا بود. از بین تمامی مقالات انتخاب شده، ۲۰ مطالعه با قابلیت اطمینان و معناداری بالا، ۱۵ مطالعه با درجه معناداری متوسط و ۵ مطالعه نیز با قابلیت اطمینان پایین اثرات پسماندهایی دارویی بر سلامت انسان‌ها و محیط زیست را نشان دادند. به دلیل تعداد زیاد مطالعات در جدول فوق مقالاتی که با درجه اطمینان بالاتری ($p<۰.۰۵$) اثرات پسماندهای دارویی را نشان داده‌اند، آورده شده است.

بحث

بقایای دارویی در محیط زیست به طور معمول به صورت ترکیب‌های پیچیده‌ای ظاهر می‌شوند و بنابراین، حتی اگر غلظت یک ترکیب به صورت مشخص کم باشد، ممکن است از اهمیت سمیت زیست محیطی برخوردار باشد (۴۳). چنانچه که در مطالعه میشیک و همکاران در بررسی خصوصیات ژنوتوکسیک داروهای ضد سرطانی نظیر 5-FU، CDDP، ET و IM مشخص شد که حتی غلظت‌های کم این داروها نیز اثرات سمی در اکوسیستم دارند (۴۴). غلظت ترکیب‌های دارویی در چندین مرتبه بالاتر از غلظت پیش بینی شده در محیط زیست مشاهده شده است بنابراین این نتایج احتمال اثرات نامطلوب پسماندهای دارویی را در گیاهان مطرح میکند (۴۵). کندی و همکاران سمیت نسبی مخلوط‌های دوتایی 5-FU، CDDP، ET و IM را در دافنیا مگنا [۲۲]و سری دافنیا دابی [۲۳]مورد بررسی قرار دادند (۴۵). نتایج نشان داد اکثر ترکیب‌ها دارای بر همکنش‌های متضاد بودند به جز 5-FU + IM و I'M + CDDP که استقلال Bliss را نشان داد. بنابراین در مقایسه با غلظت‌های موثر یک ترکیب دوتایی، ترکیبی از داروهای پسماندهای دارویی از جمله داروهای ضد سرطان می‌تواند محیط زیست را با خطر جدی مواجه کند، زیرا اثرات آنها در غلظت‌های بسیار پایین اتفاق می‌افتد که در محدوده غلظت‌های مواجه درسیستم‌های آبزی می‌باشد (۴۶). الرشک و همکاران اثرات ترکیبی از 5-FU + IM + ET را بر مهار رشد جلبک سبز [۲۴]و سیانوباکتریوم [۲۵] آزمایش کردند (۴۷). در غلظت‌های پایین اثرات آن به وضوح سینرژیک بود. علاوه بر این، مطالعه قبلی ترکیب دوتایی داروهای ضد سرطان نشان داد که جلبک‌ها حساسیت بیشتری نسبت به سیانوباکتری‌ها دارند و این ترکیبات می‌توانند اثرات همکاری کننده یا مخالفت کننده خاص خود را داشته باشند (۴۸). در مطالعات چسن و همکاران ، کسجک و همکاران ، کواکس و همکاران ، پیچلر و همکاران، گاجکی و همکاران ، نواک و همکاران ، اثرات مخرب زیست محیطی پسماندهای دارویی بر آب‌های سطحی و زیرزمینی، گیاهان، خاک و آسیب‌های جدی به سلامتی افراد در معرض خطر این آلاینده‌ها مشخص شده است (۴۹-۵۳). علاوه بر این مرور مطالعات مختلف نشان میدهد که مواد دارویی تنها آلاینده‌های خطرناک محیط زیست نیستند بلکه موجودات زنده و آبزیان در معرض خطر ، ترکیبی از داروها و مواد دیگر، از جمله آفت‌کش ها، سموم کشاورزی و مواد شیمیایی صنعتی نیز قرار دارند (۵۴). بسیاری از کشورها نظارت معمول بر وجود داروها، از جمله وجود آنتی بیوتیک‌ها در آب‌های آشامیدنی را به علت هزینه‌های بالا، ندارند. مطالعات انجام شده در جنوب شرقی آسیا، وجود چندین نوع آنتی بیوتیک را در پساب های بیمارستانی گزارش داده‌اند. مطالعات انجام شده در بنگلادش، هند، اندونزی و تایلند، باقی مانده آنتی بیوتیک‌ها را در محصولات آبزی گزارش داده‌اند (۵۵). بنابراین زمانیکه فاضلاب‌های حاوی آنتی بیوتیک‌های تصفیه نشده وارد آب‌های آزاد یا خاک شوند، آنتی بیوتیک‌ها و متابولیت‌های آنها می‌توانند وارد زنجیره غذایی انسان‌ها شوند و سلامت انسان‌ها و سایر موجودات زنده را در معرض خطر قرار دهند.

مرور سیستماتیک مطالعات مختلف در این پژوهش نشان داد قرار گرفتن در معرض غیر مستقیم مواد دارویی از طریق آب‌های سطحی، خاک و محصولات کشاورزی، بعنوان یک خطر برای انسان‌ها محسوب می‌شود. مقایسه داده‌های حاصل از پژوهش‌های قبلی نشان داد، غلظت ترکیبات دارویی در سطوح آب‌های زیرزمینی بسیار پایین است با این وجود، احتمال انتقال از سایر روش‌ها، مانند جذب خاک به وسیله محصولات زراعی و بزرگ نمایی زیستی از طریق زنجیره غذایی، هنوز به اندازه کافی محاسبه نشده و نمی‌توان به طور کامل احتمال انتقال را رد کرد (۵۶). ارزیابی اثرات زیست محیطی پسماندهای دارویی بسیار دشوار و پیچیده میباشد، از سال ۱۹۸۰، اداره غذا و داروی ایالات متحده امریکا (FDA) به ارزیابی ریسک‌های زیست محیطی داروهای انسانی و دامپزشکی و اثرات آنها بر موجودات آبزی و زمین قبل از اینکه به بازار عرضه شود، پرداخته است، با اینحال اثرات مخرب اکثر داروها ناشناخته باقی مانده و نیاز به مطالعات مبتنی بر شواهد میباشد (۵۷). مطالعات مختلف تاثیرات زیست محیطی و اثرات منفی بالقو پسماندهای دارویی را بر روی ماهی‌ها، صخره‌ها، جلبک‌ها، باکتری‌ها، کرم‌های خاکی، گیاهان و بی‌مهرگان نشان داده است (۵۸).

22. Daphnia magna
23. Ceriodaphnia dubia
24. Pseudokirchneriella subcapitata
25. Synechococcus leopoliensis

Archive of SID
www.SID.ir

با این حال، یک سؤال اساسی در رابطه با ارزش واقعی این مطالعات وجود دارد؛ مبنی بر اینکه در ارزیابی خطرات مواد دارویی معمولا از آزمون‌های استاندارد سمیت زیستی استفاده می‌کنند که اغلب کوتاه مدت هستند و به عنوان نقطه پایانی به طور عمده بر روی مرگ و میر و یا بیماری‌های تنفسی و سرطان تمرکز می‌کنند. علاوه بر این، تست‌های ارزیابی به مواد دارویی باقی مانده در آب‌های سطحی تمرکز دارند و به مواد دارویی که در رسوبات وجود دارند، توجه نمی‌کنند (۵۹). اثرات مشاهده شده اثرات دارویی در حالت آزمایشگاهی در غلظت‌های بسیار بالاتر از آنهایی است که در محیط طبیعی اندازه گیری می‌شوند. بنابراین اثرات ظریف تر پسماندهای دارویی در محیط زیست ممکن است ناشناخته باقی بمانند (۶۰). علاوه بر این، بسیاری از موجودات زنده که سلامت انسان و حیوانات را تحت تاثیر قرار می‌دهند و توسط داروها هدف قرار می‌گیرند نقش حیاتی در عملکرد اکوسیستم‌ها دارند. با استفاده از مطالعات چرخه زندگی، ننتویگ و همکاران نشان دادند که کاربامازپین بر ظهور کیمونومیست‌ها تاثیر می‌گذارد (۶۱). در حالی که بسیاری از این مشاهدات در غلظت‌های واقع بینانه محیط زیست دیده می‌شوند و اهمیت آنها در سلامت محیطی هنوز مشخص نشده است؛ در واقع، این موضوع که برخی از داروها به صورت غیر مستقیم اثرات سازگارانه محیطی دارد در سال‌های آینده یکی از چالش‌های پژوهشی خواهد بود (۶۲). همچنین ممکن است رفتار محیطی یک ماده در حضور مواد دیگر تغییر کند. برای مثال، ضد باکتری ها بر روی میکروب‌های خاک اثر می‌گذارند که نقش مهمی در کاهش آفت کش‌ها دارند (۵۶).

با توجه به محدودیت پژوهش‌های صورت گرفته، تا کنون تنها بخش کوچکی از داروهای استفاده شده در حال حاضر مورد بررسی قرار گرفته است و نیاز به درک چگونگی تاثیر سایر مواد دارویی بر محیط زیست وجود دارد. آزمایش‌های استاندارد سنتی ممکن است برای ارزیابی اثرات بسیاری از داروها نامناسب باشد (۶۳). اگر چه بعد از قرار گرفتن در معرض داروها در غلظت‌های واقع گرایانه محیط زیست اثرات ناخوشایندی نشان دادند، با اینحال باید عملکرد و اثرات اکولوژیکی مواد دارویی به صورت دقیق مشخص گردد (۵۹). بعید به نظر می‌رسد که داروها به طور تکی بر محیط زیست تأثیر بگذارند، بنابراین لازم است اثرات پسماندهای دارویی به صورت ترکیبی با سایر مواد دیگر بررسی شود (۲۲). بنابراین پژوهش‌های آینده باید بر درک فرایندهای زیستی اساسی شامل آزاد شدن، سرنوشت و اثرات بقایای مواد دارویی تمرکز کنند (۶۴). چنین پژوهش‌هایی باید به توسعه روش‌های جدید مدل سازی منجر گردد به عنوان مثال هاگت و همکاران مدل تطبیقی غلظت پلاسمایی را پیشنهاد کرده‌اند که می‌تواند گونه‌های پستانداران و ماهیان را به هم متصل کرده و اطلاعات مفیدی در مورد اثرات احتمالی داروها بر روی ماهی ارائه کند (۶۵). رویکردهای مدل سازی دیگر، از قبیل روابط فعالیت ساختاری و کمی، می‌تواند به ما کمک کند تا اثرات زیست محیطی داروها را از ساختار شیمیایی آنها برآورد کنیم و اثرات پسماندهای دارویی را بر سلامت انسان‌ها و محیط زیست بهتر درک کنیم.

از جمله محدودیت‌های این پژوهش عدم وجود مطالعات کافی و مبتنی بر شواهد برای تعیین نحوه جذب پسماندهای دارویی در خاک، آب‌های سطحی و محصولات کشاورزی و انتقال آنها به زنجیره غذایی میباشد. بنابراین لزوم انجام مطالعات کمی برای تعیین اثرات غیر مستقیم پسماندهای دارویی بر محیط زیست و سلامت انسان حیاتی است. به دلیل پیچیدگی و دشوار بودن تعیین اثرات پسماندهای دارویی در چرخه اکولوژیک، پیامدهای مضر و نامطلوب اکثر داروها در محیط زیست ناشناخته باقی مانده است. همچنین ارزیابی اثر یک دارو به تنهایی مشکل میباشد و اثرات سایر مواد شیمیایی خطرناک مثل زباله‌های الکترونیکی، مواد صنعتی و نفتی ممکن است اثرات هم افزایی بر پیامدهای منفی دفع پسماندهای دارویی در محیط زیست داشته باشند. بنابراین پژوهش‌های آینده باید بر فهم فرایندهای زیستی پسماندهای دارویی بر پایه انتشار و سرنوشت آنها در محیط زیست تمرکز کنند. از دیگر محدودیت‌های دیگر این پژوهش عدم دسترسی به متن تمامی مقالات بود، بنابراین از چکیده برخی مقالات استفاده شد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب سپاس خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به عمل می آورند.

Archive of SID
www.SID.ir

References

1. World Health Organization. World Health Organization guidelines for indoor air quality: household fuel combustion: World Health Organization; 2015.

2. Landrigan PJ, Wright RO, Cordero JF, Eaton DL, Goldstein BD, Hennig B, et al. The NIEHS Superfund Research Program: 25 years of translational research for public health. Environmental health perspectives. 2015;123(10):909.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590764/

3. McCormack VA, Schüz J. Africa's growing cancer burden: environmental and occupational contributions. Cancer epidemiology. 2012;36(1):1-7.https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782111001469

4. Ågerstrand M, Berg C, Björlenius B, Breitholtz M, Brunström Br, Fick J, et al. Improving environmental risk assessment of human pharmaceuticals. Environmental Science & Technology. 2015;49(9):5336-45.https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.est.5b00302

5. Choi J-W, Zhao Y, Bediako JK, Cho C-W, Yun Y-S. Estimating environmental fate of tricyclic antidepressants in wastewater treatment plant. Science of the Total Environment. 2018;634:52-8. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969718310374

6. Chatham-Stephens K, Caravanos J, Ericson B, Sunga-Amparo J, Susilorini B, Sharma P, et al. Burden of disease from toxic waste sites in India, Indonesia, and the Philippines in 2010. Environmental health perspectives. 2013;121(7):791.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3702002/

7. Nweke OC, Sanders III WH. Modern environmental health hazards: a public health issue of increasing significance in Africa. Environmental health perspectives. 2009;117(6):863.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2702398/

8. Ashton D, Hilton M, Thomas KV. Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. Science of The Total Environment. 2004;333(1):167-84. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969704003390

9. Perkins DN, Drisse M-NB, Nxele T, Sly PD. E-waste: a global hazard. Annals of global health. 2014;80(4):286-95

10. Inglezakis VJ, Moustakas K. Household hazardous waste management: A review. Journal of environmental management. 2015;150:310-21. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301479714005623

11. EPA. PARt 261- IDENTIFICATION AND LISTING OF HZARDOUS WASTE In: Agency USEP, editor. 2012.

12. Johnson PI, Sutton P, Atchley DS, Koustas E, Lam J, Sen S, et al. The Navigation Guide—evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. Environmental health perspectives. 2014;122(10):1028.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181929/

13. World Health Organization. World Health Organization. handbook for guideline development: World Health Organization; 2014.

14. Cancer IAfRo, Humans IWGotEoCRt. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: World Health Organization; 2007.

15. Cancer IAfRo. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 118. Lyon, France: IARC Available at

Archive of SID

www.SID.ir

natural microbial communities. A review. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2015;106:25-36.https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708514005767

23. Collado N, Rodriguez-Mozaz S, Gros M, Rubirola A, Barceló D, Comas J, et al. Pharmaceuticals occurrence in a WWTP with significant industrial contribution and its input into the river system. Environmental pollution. 2014;185:202-12.https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S026974911300568X

24. Region A, Region S-EA, Region EM, Region WP. Global action plan on antimicrobial resistance.http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_24-en.pdf

25. Ashbolt NJ, Amézquita A, Backhaus T, Borriello P, Brandt KK, Collignon P, et al. Human health risk assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance. Environmental Health Perspectives. 2013;121(9):993.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3764079/

26. Rehman MSU, Rashid N, Ashfaq M, Saif A, Ahmad N, Han J-I. Global risk of pharmaceutical contamination from highly populated developing countries. Chemosphere. 2015;138:1045-55. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653513003263

27. Sinthuchai D, Boontanon SK, Boontanon N, Polprasert C. Evaluation of removal efficiency of human antibiotics in wastewater treatment plants in Bangkok, Thailand. Water Science and Technology. 2016;73(1):182-91.http://wst.iwaponline.com/content/73/1/182

28. Singh KP, Rai P, Singh AK, Verma P, Gupta S. Occurrence of pharmaceuticals in urban wastewater of north Indian cities and risk assessment. Environmental monitoring and assessment. 2014;186(10):6663-82. https://link.springer.com/article/10.1007/s10661-014-

http://monographs iarc fr/ENG/Classification/Table4 pdf(accessed April 6, 2017). 2017

16. Asghar MA, Zhu Q, Sun S, Shuai Q. Suspect screening and target quantification of human pharmaceutical residues in the surface water of Wuhan, China, using UHPLC-Q-Orbitrap HRMS. Science of The Total Environment. 2018;635:828-37. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969718313536

17. EPA U. Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 2012

18. Prasse C, Schlüsener MP, Schulz R, Ternes TA. Antiviral drugs in wastewater and surface waters: a new pharmaceutical class of environmental relevance? Environmental science & technology. 2010;44(5):1728-35.https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es903216p

19. Sim W-J, Lee J-W, Lee E-S, Shin S-K, Hwang S-R, Oh J-E. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. Chemosphere. 2011;82(2):179-86.https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653510011690

20. Schafhauser BH, Kristofco LA, de Oliveira CMR, Brooks BW. Global review and analysis of erythromycin in the environment: Occurrence, bioaccumulation and antibiotic resistance hazards. Environmental Pollution. 2018;238:440-51.https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749118300150

21. Scott T-M, Phillips PJ, Kolpin DW, Colella KM, Furlong ET, Foreman WT, et al. Pharmaceutical manufacturing facility discharges can substantially increase the pharmaceutical load to US wastewaters. Science of The Total Environment. 2018;636:69-79. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969718313354

22. Caracciolo AB, Topp E, Grenni P. Pharmaceuticals in the environment: biodegradation and effects on

Archive of SID
www.SID.ir

3881-8

29. Pukkala E, Pönkä A. Increased incidence of cancer and asthma in houses built on a former dump area. Environmental Health Perspectives. 2001;109(11):1121.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1240472/

30. Jarup L, Briggs D, De Hoogh C, Morris S, Hurt C, Lewin A, et al. Cancer risks in populations living near landfill sites in Great Britain. British journal of cancer. 2002;86(11):1732.https://www.nature.com/articles/6600311

31. Comba P, Bianchi F, Fazzo L, Martina L, Menegozzo M, Minichilli F, et al. Cancer mortality in an area of Campania (Italy) characterized by multiple toxic dumping sites. Annals of the New York Academy of Sciences. 2006;1076(1):449-61.https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1196/annals.1371.067

32. Ma J, Kouznetsova M, Lessner L, Carpenter DO. Asthma and infectious respiratory disease in children–correlation to residence near hazardous waste sites. Paediatric respiratory reviews. 2007;8(4):292-8.https://www.prrjournal.com/article/S1526-0542(07)00072-3/abstract

33. Carpenter DO, Ma J, Lessner L. Asthma and infectious respiratory disease in relation to residence near hazardous waste sites. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008;1140(1):201-8.https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1196/annals.1454.000

34. Gensburg LJ, Pantea C, Fitzgerald E, Stark A, Hwang S-A, Kim N. Mortality among former Love Canal residents. Environmental Health Perspectives. 2009;117(2):209.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2649222/

35. Fazzo L, Santis MD, Mitis F, Benedetti M, Martuzzi M, Comba P, et al. Ecological studies of cancer incidence in an area interested by dumping waste sites in Campania (Italy). Annali dell'Istituto superiore di sanita. 2011;47(2):181-91.https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0021-25712011000200010&script=sci_arttext

36. Fantini F, Porta D, Fano V, De EF, Senofonte O, Abballe A, et al. Epidemiologic studies on the health status of the population living in the Sacco River Valley. Epidemiologia e prevenzione. 2012;36(5 Suppl 4):44-52.http://europepmc.org/abstract/med/23139188

37. Pasetto R, Ranzi A, De Togni A, Ferretti S, Pasetti P, Angelini P, et al. Cohort study of residents of a district with soil and groundwater industrial waste contamination. Annali dell'Istituto superiore di sanita. 2013;49:354-7.https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0021-25712013000400006&script=sci_arttext&tlng=p

38. Fazzo L, Minichilli F, Pirastu R, Bellino M, Falleni F, Comba P, et al. A meta-analysis of mortality data in Italian contaminated sites with industrial waste landfills or illegal dumps. Annali dell'Istituto superiore di sanita. 2014;50(3):278-85.https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0021-25712014000300010&script=sci_arttext&tlng=en

39. Kouassi B, Horo K, Gode C, Ahui B, Kouassi M, Achi V, et al. Clinical manifestations in patients exposed to an environmental toxic accident (Abidjan, Ivory Coast 2006). Revue des maladies respiratoires. 2015;32(1):38-47.http://europepmc.org/abstract/med/25618203

40. Heath E, Filipič M, Kosjek T, Isidori M. Fate and effects of the residues of anticancer drugs in the environment. Springer; 2016.

41. Lundborg CS, Tamhankar AJ. Antibiotic residues in the environment of South East Asia. bmj. 2017;358:j2440.https://www.bmj.com/content/358/bmj.j2440.full

Archive of SID

www.SID.ir

42. Heath E, Česen M, Negreira N, de Alda ML, Ferrando-Climent L, Blahova L, et al. First inter-laboratory comparison exercise for the determination of anticancer drugs in aqueous samples. Environmental Science and Pollution Research. 2016;23(15):14692-704.https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-015-4982-9

43. Mišík M, Filipic M, Nersesyan A, Mišíková K, Knasmueller S, Kundi M. Analyses of combined effects of cytostatic drugs on micronucleus formation in the Tradescantia. Environmental Science and Pollution Research. 2016;23(15):14762-70.https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-015-5837-0

44. Mišík M, Pichler C, Rainer B, Filipic M, Nersesyan A, Knasmueller S. Acute toxic and genotoxic activities of widely used cytostatic drugs in higher plants: possible impact on the environment. Environmental research. 2014;135:196-203.https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935114003211

45. Kundi M, Parrella A, Lavorgna M, Criscuolo E, Russo C, Isidori M. Prediction and assessment of ecogenotoxicity of antineoplastic drugs in binary mixtures. Environmental Science and Pollution Research. 2016;23(15):14771-9.https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-015-4884-x

46. Elersek T, Milavec S, Korošec M, Brezovsek P, Negreira N, Zonja B, et al. Toxicity of the mixture of selected antineoplastic drugs against aquatic primary producers. Environmental Science and Pollution Research. 2016;23(15):14780-90.https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-015-6005-2

47. Hu X, Zhou Q, Luo Y. Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable bases, northern China. Environmental Pollution. 2010;158(9):2992-8.https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0269749110002149

48. Česen M, Kosjek T, Busetti F, Kompare B, Heath E. Human metabolites and transformation products of cyclophosphamide and ifosfamide: analysis, occurrence and formation during abiotic treatments. Environmental Science and Pollution Research. 2016;23(11):11209-23.https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-016-6321-1

49. Kovács R, Bakos K, Urbányi B, Kövesi J, Gazsi G, Csepeli A, et al. Acute and sub-chronic toxicity of four cytostatic drugs in zebrafish. Environmental Science and Pollution Research. 2016;23(15):14718-29.https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-015-5036-z

50. Pichler C, Filipič M, Kundi M, Rainer B, Knasmueller S, Mišík M. Assessment of genotoxicity and acute toxic effect of the imatinib mesylate in plant bioassays. Chemosphere. 2014;115:54-8. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653514000769

51. Gajski G, Gerić M, Žegura B, Novak M, Nunić J, Bajrektarević D, et al. Genotoxic potential of selected cytostatic drugs in human and zebrafish cells. Environmental Science and Pollution Research. 2016;23(15):14739-50.https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-015-4592-6

52. Novak M, Žegura B, Baebler Š, Štern A, Rotter A, Stare K, et al. Influence of selected anti-cancer drugs on the induction of DNA double-strand breaks and changes in gene expression in human hepatoma HepG2 cells. Environmental Science and Pollution Research. 2016;23(15):14751-61.https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-015-5420-8

53. Larsson DJ. Release of active pharmaceutical ingredients from manufacturing sites—need for new management strategies. Integrated Environmental Assessment and Management. 2010;6(1):184-6.https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ieam.20

54. Roos V, Gunnarsson L, Fick J, Larsson D, Rudén

Archive of SID
www.SID.ir

C. Prioritising pharmaceuticals for environmental risk assessment: towards adequate and feasible first-tier selection. Science of the Total Environment. 2012;421:102-10.https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969712000824

55. Murray-Smith RJ, Coombe VT, Grönlund MH, Waern F, Baird JA. Managing emissions of active pharmaceutical ingredients from manufacturing facilities: an environmental quality standard approach. Integrated environmental assessment and management. 2012;8(2):320-30.https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ieam.1268

56. Gissler M, Laursen TM, Ösby U, Nordentoft M, Wahlbeck K. Patterns in mortality among people with severe mental disorders across birth cohorts: a register-based study of Denmark and Finland in 1982–2006. BMC Public Health. 2013;13(1):834. https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-834

57. Ternes TA, Joss A, Siegrist H. Peer reviewed: scrutinizing pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment. ACS Publications; 2004.

58. Castelló A, Río I, García-Pérez J, Fernández-Navarro P, Waller LA, Clennon JA, et al. Adverse birth outcomes in the vicinity of industrial installations in Spain 2004–2008. Environmental Science and Pollution Research. 2013;20(7):4933-46.https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-012-1444-5

59. Foster WG, Evans JA, Little J, Arbour L, Moore A, Sauve R, et al. Human exposure to environmental contaminants and congenital anomalies: a critical review. Critical reviews in toxicology. 2017;47(1):59-84.http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408444.2016.1211090

60. García-Pérez J, Fernández-Navarro P, Castelló A, López-Cima MF, Ramis R, Boldo E, et al. Cancer mortality in towns in the vicinity of incinerators and installations for the recovery or disposal of hazardous waste. Environment international. 2013;51:31-44. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412012002279

61. Health UDo, Services H. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2014;17.http://aahb.wildapricot.org/Resources/Pictures/Meetings/2014-Charleston/PPT%20Presentations/Sunday%20Welcome/Abrams.AAHB.3.13.v1.o.pdf

62. Schriks M, Heringa MB, van der Kooi MM, de Voogt P, van Wezel AP. Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality. Water research. 2010;44(2):461-76.https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0043135409005429

63. Dongo K, Tiembré I, Koné BA, Zurbrügg C, Odermatt P, Tanner M, et al. Exposure to toxic waste containing high concentrations of hydrogen sulphide illegally dumped in Abidjan, Côte d'Ivoire. Environmental science and pollution research. 2012;19(8):3192-9. https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-012-0823-2

64. Werner AK, Vink S, Watt K, Jagals P. Environmental health impacts of unconventional natural gas development: a review of the current strength of evidence. Science of the Total Environment. 2015;505:1127-41.https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969714015290

65. Grant K, Goldizen FC, Sly PD, Brune M-N, Neira M, van den Berg M, et al. Health consequences of exposure to e-waste: a systematic review. The lancet global health. 2013;1(6):e350-e61.https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X13701013

Archive of SID

www.SID.ir

Archive of SID

www.SID.ir