

بررسی الگوی مصرف آنتی‌بیوتیکها در بیمارستان طالقانی به تفکیک بیماری در سال ۱۳۸۰

دکتر گیتی حاجبی، دکتر سید علیرضا مرتضوی، دکتر جواد گودرزی *

* دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: تجویز غیرمنطقی آنتی‌بیوتیکها به ویژه مصرف بی‌رویه آنها، باعث افزایش گونه‌های مقاوم باکتریایی در عفونتهای بیمارستانی و بروز عوارض خطرناک اما قابل اجتناب می‌شود که پیامد آنها تحمیل خسارات مالی و بالینی جبران ناپذیر بر سیستم بهداشتی می‌باشد.

مواد و روشها: این پژوهش با هدف بررسی الگوی مصرف آنتی‌بیوتیکها به تفکیک بیماریها در مرکز پزشکی، آموزشی، درمانی طالقانی تهران طی ماههای تیر و آذر سال ۱۳۸۰ با بهره‌گیری از سیستم استاندارد بین‌المللی ATC/DDD، توصیه شده از سوی سازمان بهداشت جهانی (WHO)، در قالب یک مطالعه گذشته‌نگر ارزیابی مصرف دارو (DUE retrospective) طرح‌ریزی گردیده است. یافته‌ها: در این مدت، ۲۱۳۷ پرونده مورد بررسی قرار گرفت که ۵۷٪ (۱۲۲۲ پرونده) آنها آنتی‌بیوتیک دریافت کرده بودند. هزینه این آنتی‌بیوتیک درمانی نسبت به کل هزینه‌های دارویی بیمارستان در طی مدت مطالعه بالغ بر ۱۹/۴٪ بود. از کل پرونده‌هایی که آنتی‌بیوتیک دریافت کرده بودند، ۶۸٪ تحت جراحی قرار گرفته بودند که در ۴۹/۹٪ از جراحیها (جراحیهای انتخابی) تجویز پیشگیری آنتی‌بیوتیکی در جراحی بیش از ۴۸ ساعت ادامه داشته است. میزان کل آنتی‌بیوتیکهای مصرفی در طی مدت مطالعه در بیمارستان طالقانی بالغ بر ۹۹/۸۲ DDD/100 bed days بود که ۷۹/۳٪ آن مربوط به اشکال تزریقی می‌شد. در بین گروههای اصلی بیماریها بالاترین میزان مصرف آنتی‌بیوتیکها مربوط به موارد ارتوپدیک و جراحی ترمیمی (۲۳٪) بود. ۷۵٪ کل آنتی‌بیوتیک مصرفی مربوط به گروههای سفالوسپورینها (۴۹٪) و پنی‌سیلینها (۲۷٪) بود و گروههای آمینوگلیکوزیدها (۶٪)، مشتقات ایمیدازولی (۵٪)، فلوروکینولونها (۴٪) و سایر گروههای آنتی‌بیوتیکها (۹٪) سایر موارد مصرف آنتی‌بیوتیکها را تشکیل می‌دادند.

نتیجه گیری: مقایسه یافته‌های پژوهش با مطالعات مشابه داخلی تفاوت اندکی را نشان می‌دهد اما در مقایسه با اکثر مطالعات مشابه اروپایی بیانگر تفاوت چشمگیری می‌باشد. علیرغم اینکه برای یافتن دلایل این کثرت مصرف، احتیاج به مطالعات کیفی گسترده‌تری می‌باشد اما می‌توان مصرف چند روزه پیشگیری آنتی‌بیوتیکی در جراحیها (به ویژه در جراحیهای انتخابی)، با توجه به توصیه‌های مکرر منابع معتبر مبنی بر کاهش زمان تجویز تا کمتر از ۲۴ ساعت، را مصداق مصرف غیر منطقی آنتی‌بیوتیکها دانست.

واژگان کلیدی: آنتی‌بیوتیک، الگوی مصرف دارو، دوز تعیین روزانه.

مقدمه

مصرف منطقی دارو نیاز به استفاده از داروهای با اثر درمانی مناسب می‌باشد که بتواند نیازهای بالینی بیماران را در محدوده جغرافیایی خاص با کمترین عوارض و کمترین هزینه برطرف نماید، ضمن اینکه توجه به دوز و مدت زمان مصرف دارو از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد (۲،۱).

در بسیاری از کشورها، آنتی‌بیوتیکها در حدود ۳۰ تا ۵۰ درصد داروهای تجویزی در بین عوامل درمانی را شامل می‌شوند. علیرغم اینکه تجویز آنتی‌بیوتیک در بیشتر

تلاش برای منطقی کردن مصرف دارو به عنوان یکی از موارد مهم سیاست‌گذاریهای دارویی همواره مورد توجه بوده است. طبق نظر سازمان بهداشت جهانی (WHO) جهت دستیابی به

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، صندوق پستی

۱۴۱۵۵-۶۱۵۳، دکتر گیتی حاجبی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۴/۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۲/۳۱

عفونتهای باکتریایی ضروری است و عدم مصرف آن باعث تهدید زندگی بیمار می شود، اما اغلب مطالعات نشان داده است ۳۰ تا ۶۰ درصد موارد تجویزی نادرست و نامناسب بوده است که معمولاً این اشتباهات توسط پزشک، توزیع کنندگان و یا خوددرمانی صورت گرفته است (۴،۳). از نظر اقتصادی، هزینه آنتی بیوتیک درمانی در سال ۲۰۰۰ در حدود ۴۰ میلیارد دلار برآورد شده است که سهم کشورهای در حال توسعه از آن حدود یک سوم بوده است. در سال ۱۹۹۰ درصد فروش آنتی بیوتیک از کل داروها در سراسر جهان ۱۲٪ بوده که سهم کشورهای در حال توسعه از آن ۱۹٪ بوده است این در حالیست که در سال ۲۰۰۰ این رقم به ۳۴٪ رسیده است. بنابراین رشد هزینه آنتی بیوتیکها به خصوص در کشورهای در حال توسعه علیرغم تلاشهایی که برای محدود کردن مصرف بی رویه آنتی بیوتیکها صورت گرفته، ادامه داشته است (۵).

افزایش گونه های مقاوم و کاهش کارایی آنتی بیوتیکها نیز باعث تحمیل هزینه های هنگفتی به سیستم بهداشتی شده است و از آنجایی که بیشترین بروز مقاومت در کشورهایی که

بیشترین مصرف را داشته اند رخ داده است، لزوم اجرای سیاستهای جدید و مؤثرتر برای کنترل مصرف

بی رویه آنتی بیوتیکها در سراسر جهان ضروری است (۸،۷،۶). در ایران به گواه آمار در طی دهه ۱۳۷۰ آنتی بیوتیکها همواره جزء پرفروش ترین گروههای دارویی بوده اند (۱۰،۹). با توجه به اهمیت نقش مطالعات مصرف دارو در منطقی سازی الگوی مصرف دارو، پژوهشی بر اساس روش ارزیابی مصرف دارو

گذشته نگر (DUE retrospective) و با بهره گیری از سیستم ATC/DDD با عنوان بررسی الگوی مصرف آنتی بیوتیکها به تفکیک بیماریها در مرکز پزشکی، آموزشی و درمانی طالقانی در ماههای تیر و آذر ۱۳۸۰ طرح ریزی شد که هدف اصلی آن تعیین الگوی مصرف آنتی بیوتیکها به تفکیک بیماریها در این مرکز درمانی بود.

در توضیح نوع مطالعه باید اشاره کرد که (Drug Use Evaluation) DUE طراحی یک فرایند مطالعاتی سیستماتیک مداوم برای اطمینان داشتن از مصرف مناسب و مؤثر داروها می باشد (۱۱).

با توجه به اینکه در مطالعات مصرف دارو، وجود یک سیستم طبقه بندی با یک واحد اندازه گیری یکسان ضروری می باشد، از سیستم طبقه بندی آناتومیکی، درمانی، شیمیایی (The Anatomical Therapeutic Chemical) ATC و دوز معین روزانه DDD (Defined Daily Dose) که توسط WHO تدوین گردیده است، استفاده شد.

فراورده های دارویی بر اساس مهمترین مصرف درمانی جزء مؤثر آنها در پایه اصلی خود طبقه بندی می شوند، به طوری که برای هر فرمولاسیون دارویی یک کد ATC وجود دارد. اما در صورتی که فرآورده دارویی با چند پوتنسی یا فرمولاسیون مختلف، دارای مصارف درمانی متفاوتی باشد ممکن است دارای چندین کد ATC باشد (۱۳).

طبق یک قانون کلی DDD به فرآورده های دارویی ساده تأیید شده دارای کد ATC با حداقل سابقه فروش یکساله در یک کشور اختصاص می یابد. برای تعیین DDD، میانگین دوز درمانی نگهدارنده دارو بر اساس اندیکاسیون اصلی آن که در کد ATC مشخص شده در یک فرد بالغ هفتاد کیلوگرمی در نظر گرفته می شود (۱۳).

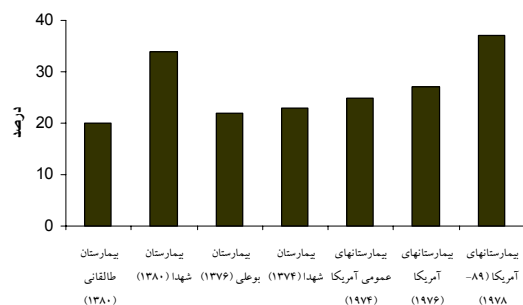
برای بیان مقدار مصرف دارو در بیمارستانها از واحد DDDs/100 bed days استفاده می شود که بیانگر مقدار DDD داروی مصرفی به ازاء هر ۱۰۰ تخت روز اشغالی می باشد که محاسبه آن به روش زیر است (۱۴):

$$100 \times \text{مقدار داروی مصرفی بر اساس DDD}$$

شاخص اشغالی تختها/تعداد تخت بیمارستان × مدت زمان مورد مطالعه (روز)

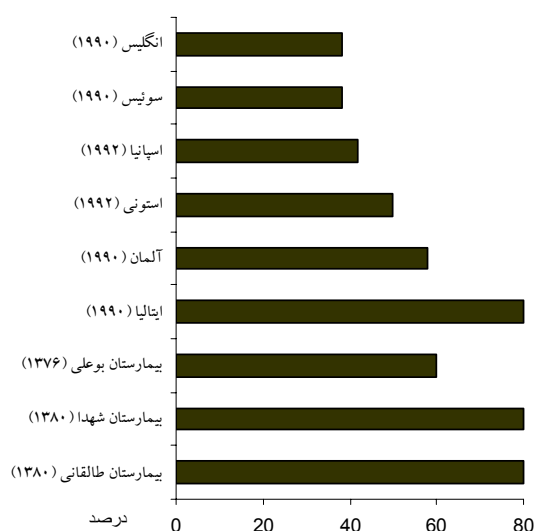
برنامه های DUE نقش کلیدی در درک، تفسیر و اصلاح فرایند تجویز دارو ایفا می کنند. این برنامه ها با در اختیار قرار

در بین آنتی‌بیوتیک‌های تزریقی سفالوسپورینها (۴۵٪) بیشترین حجم تزریق را به خود اختصاص دادند و پس از آنها به ترتیب موارد زیر قرار داشتند: پنی‌سیلینها (۳۰٪)، آمینوگلیکوزیدها (۶٪)، و گلیکوزامید و گلیکوپپتیدها هر یک ۶٪.



نمودار ۱- مقایسه سهم هزینه آنتی‌بیوتیک به کل هزینه دارویی در بیمارستان طالقانی در ماههای تیر و آذر ۱۳۸۰ با سایر مطالعات

در نمودار ۲ نتایج میزان مصرف اشکال تزریقی نسبت به کل آنتی‌بیوتیک مصرفی در بیمارستان طالقانی و سایر مطالعات داخلی و اروپایی آورده شده است (۲۷-۲۱).



نمودار ۲- مقایسه میزان مصرف آنتی‌بیوتیک تزریقی به کل آنتی‌بیوتیکها در بیمارستان طالقانی در ماههای تیر و آذر ۱۳۸۰ با سایر مطالعات

میزان کل آنتی‌بیوتیک مصرفی بیمارستان در طی مدت مطالعه DDD/100 bed days ۹۹/۸ بود که موارد ارتوپدیک و جراحی ترمیمی با ۱۸/۹٪ (۲۳۱ پرونده) از کل پرونده‌هایی که

دادن بازتاب عملکرد تجویزکنندگان به آنها باعث اصلاح تجویزکنندگان برای اصلاح و عاداتهای تجویز دارو در جهت ارتقاء سطح سلامت بیماران می‌شوند (۱۵).

مواد و روشها

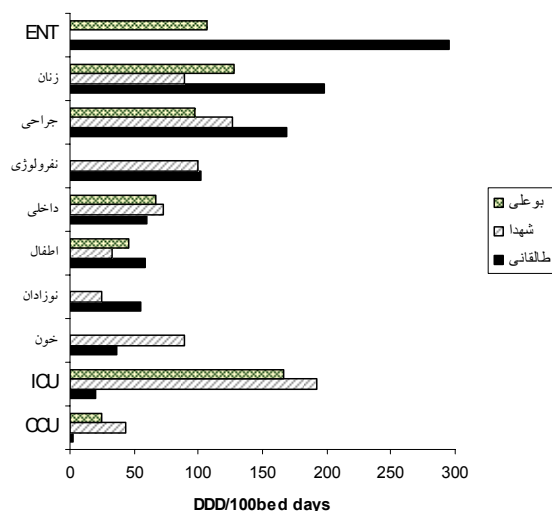
بیمارستان طالقانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران یک مرکز پزشکی، آموزشی و درمانی، دارای نوزده بخش تخصصی و فوق تخصصی برای بستری بیماران با ظرفیت اسمی ۵۱۱ تخت، در سال ۱۳۵۸ تأسیس شده است که در زمان مطالعه در ماههای تیر و آذر سال ۱۳۸۰ به ترتیب دارای ۴۳۲ و ۴۳۰ تخت فعال بوده است. مجموع تخت روز اشغالی بیمارستان در طی این دو ماه ۱۲۵۰۶ روز بوده است که در حدود نیمی از ظرفیت بیمارستان (۴۷/۶٪) در مجموع این دو ماه می‌باشد.

ابتدا فرم جمع آوری اطلاعات طراحی گردید ضمن اینکه هماهنگی های لازم با مسئولین محترم بیمارستان طالقانی و سپس واحدهای مربوطه انجام گرفت. لیست بیماران ترخیص شده طی ماههای تیر و آذرماه سال ۱۳۸۰ مرکز پزشکی طالقانی استخراج گردید. تعداد ۲۲۴۳ بیمار طی این دو ماه ترخیص شده بودند که پرونده تک تک آنها از جهت دریافت یا عدم دریافت آنتی‌بیوتیک مورد مطالعه قرار گرفتند. از کل ۲۲۴۳ پرونده بیمار تعداد ۱۲۲۲ بیمار بر اساس برگه گزارش پرستاری در طول دوره بستری حداقل یک داروی آنتی‌بیوتیک مصرف کرده بودند که اطلاعات پرونده های آنها در فرم های اطلاعاتی ثبت و سپس به نرم افزار SPSS جهت انجام محاسبات منتقل گردید (۱۶).

یافته ها

هزینه آنتی‌بیوتیک درمانی نسبت به کل هزینه‌های دارویی بیمارستان در طی مدت مطالعه بالغ بر ۱۹/۴٪ بوده است. در نمودار ۱ سهم هزینه آنتی‌بیوتیکها به کل هزینه دارویی در بیمارستان طالقانی با سایر مطالعات داخلی و خارجی مقایسه شده است (۲۰-۱۷). از نظر هزینه آنتی‌بیوتیک درمانی نیز از بین ۳۰ نوع آنتی‌بیوتیک مصرفی، هفت آنتی‌بیوتیک با ۹۱/۹٪ هزینه مصرفی را باعث شده اند که سفازولین با ۲۷/۸٪ بالاترین میزان هزینه را دارا بوده است. پس از آن سفتازیدیم (۱۸٪)، سفتریاکسون (۱۷٪)، ونکومايسين (۱۰٪)، کلیندامایسین (۸٪)، مترونیدازول (۷٪) و آمپی‌سیلین (۵٪) قرار داشتند.

پنی سیلینها با DDD/100 bed days ۲۶/۹ بوده است. از بین ۳۰ نوع آنتی بیوتیک مصرفی، هشت آنتی بیوتیک بیش از ۸۰ درصد مقدار مصرف را باعث شده اند که سفازولین با DDD/100 bed days ۲۶/۹ بیشترین میزان مصرف را داشته است.



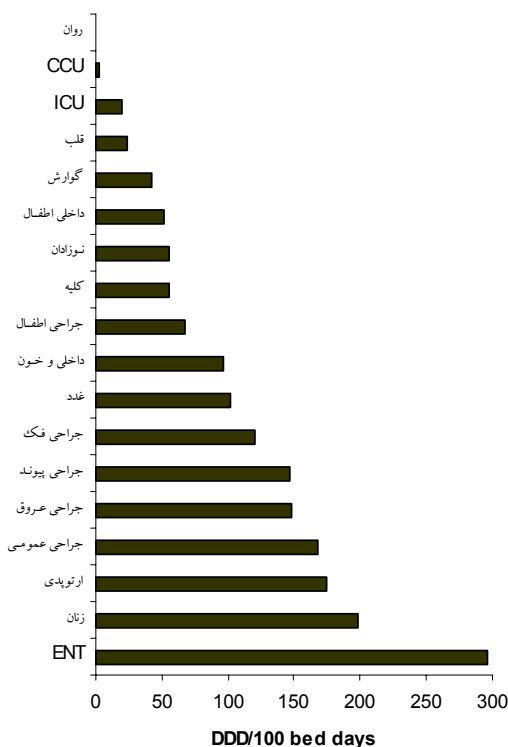
نمودار ۳- مقایسه الگوی مصرف آنتی بیوتیکها به تفکیک بخش در بیمارستان طالقانی با مطالعات داخلی

بحث

علیرغم اینکه مطالعات مصرف دارو بر اساس سیستم ATC/DDD در دو دهه اخیر در سراسر جهان رونق پیدا کرده است، اما در ایران کمتر مورد توجه قرار گرفته است. دو مطالعه در مرکز پزشکی بوعلی و شهدا انجام گرفته است. با وجود تلاش بسیاری از سازمانها و کارشناسان برای کاهش مصرف بی رویه آنتی بیوتیکها در بیمارستانها، متأسفانه این روند همچنان ادامه داشته است. به طور مثال در مطالعه ای که در یکی از بیمارستانهای برزیل طی سالهای ۹۶-۱۹۹۰ انجام گرفته است، افزایش مصرف آنتی بیوتیکها از مقدار DDD/100 bed days ۸۳/۳ در سال ۱۹۹۰ به DDD/100 bed days ۱۲۴/۵۸ در سال ۱۹۹۶ گزارش شد. در بررسی دیگری که بر روی پرونده های جراحی در یک بیمارستان خصوصی تحت پوشش دانشگاه در سال ۱۹۹۶ در امریکا انجام گرفته است، نتایج نشان داد که ۷۴٪ موارد استفاده از آنتی بیوتیکها در جراحیها نامناسب بوده است که این مسئله علاوه بر تحمیل هزینه های سنگین باعث بروز عوارض جانبی مانند کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل در

آنتی بیوتیک دریافت کرده بودند، به مقدار DDD/100 bed days ۲۲/۸ (۲۲/۸٪) بالاترین میزان مصرف را داشتند. پس از آنها گروه بیماربهای عفونی (۱۹٪)، گوارشی (۱۷٪)، زنان (۱۵٪)، قلبی-عروقی (۵٪) و ENT (۵٪) قرار داشتند.

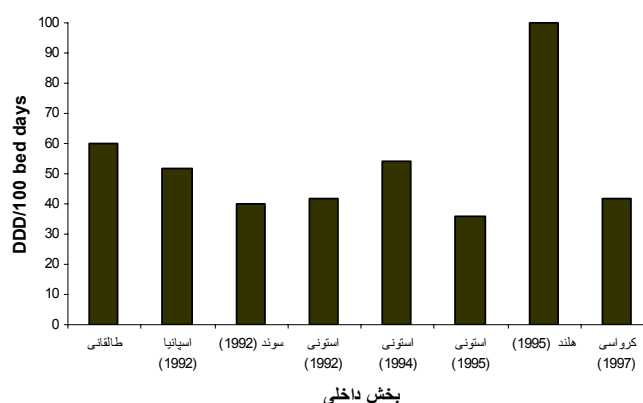
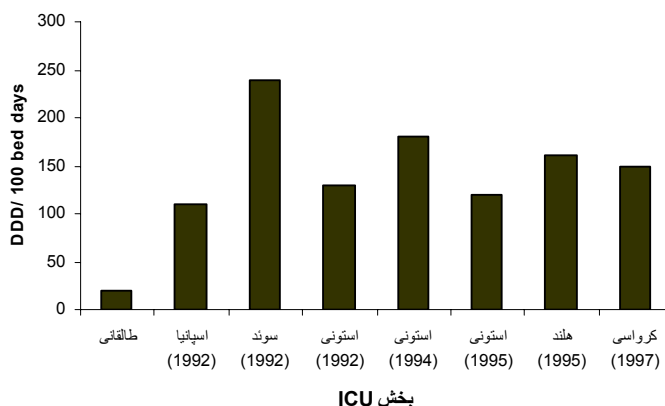
در نمودار ۳ مقدار آنتی بیوتیک مصرفی هر بخش (نسبت به تخت روز اشغالی) بر اساس واحد DDD/100 bed days یکدیگر مقایسه شده است.



نمودار ۴- مقدار آنتی بیوتیک مصرفی هر بخش (نسبت به تخت روز اشغالی) بر اساس واحد DDD/100 bed days در ماههای تیر و آذر ۱۳۸۰ در بیمارستان طالقانی

در نمودار ۴ الگوی مصرف آنتی بیوتیکها بر اساس واحد DDD/100 bed days به تفکیک بخش در بیمارستان طالقانی با مطالعات مشابه انجام شده در بیمارستانهای بوعلی در سال ۱۳۷۶ و شهداء در سال ۱۳۸۰ مقایسه شده است (این مقایسه بین بخشهای مشابه این مراکز انجام گرفته است).

در نمودار ۵ میزان مصرف آنتی بیوتیکها بر اساس واحد DDD/100 bed days به تفکیک بخش با مطالعات مشابه در بیمارستانهای اروپایی مقایسه شده است (این مقایسه بین بخشهای مشابه این مراکز انجام گرفته است) (۲۳-۱۲). نتایج نشان داد که بیشترین میزان مصرف مربوط به گروه سفالوسپورینها با DDD/100 bed days ۴۷/۸ و پس از آن



نمودار ۵- مقایسه مصرف آنتی‌بیوتیکها به تفکیک بخش در بیمارستان طالقانی با مطالعات مشابه در بیمارستانهای اروپایی

به مطالعات مشابه داخلی و خارجی، نمی توان بدون انجام مطالعات دقیقتر، درباره اینکه آیا این حجم مصرف منطقی بوده است یا خیر، اظهار نظر قطعی نمود. اما با استناد به برخی از یافته ها مانند تجویز آنتی بیوتیکها در ۴۹/۹٪ از موارد جراحیهایی که احتمال عفونت قبل از عمل در محل جراحی وجود نداشته است (جراحیهای انتخابی)، تا بیش از ۴۸ ساعت،

بیش از ۵٪ بیماران شده بود. نمونه هایی از این نوع مطالعات بر ناکافی بودن اقدامات انجام گرفته برای کاهش مصرف غیرمنطقی آنتی بیوتیکها دلالت دارند (۷،۲۸). در مقایسه مطالعات مشابه مصرف دارو باید به عوامل مداخله گر توجه کافی مبذول داشت. بنابراین، علیرغم بالا بودن مقدار مصرف آنتی بیوتیکها در بیمارستان طالقانی نسبت

شد و عدم وجود بعضی از اشکال خوراکی آنتی بیوتیکها نیز باعث افزایش مصرف بی رویه اشکال تزریقی آنتی بیوتیکها می گردد. بدون شک تدوین راهنماهای استاندارد درمانی و در صورت امکان تهیه اشکال خوراکی آنتی بیوتیکها می تواند در منطقی سازی مصرف اشکال تزریقی آنتی بیوتیکها موثر باشد. انتخاب آنتی بیوتیک یا تغییر آن بر پایه نتایج آزمایشگاهی و مشاوره با میکروبیولوژیست می تواند یکی از مطمئن ترین راههای تجویز آنتی بیوتیکها باشد که به روند منطقی سازی مصرف آنتی بیوتیکها منجر می شود. در بیمارستان طالقانی در مدت مطالعه تنها حدود ۲۳٪ از تجویزها بر پایه نتایج آزمایشگاهی بوده است که از این بین تجویز حدود ۲٪ نیز با توجه جواب کشت نامناسب بوده است (۳۲).

نکته ای که از مقایسه این مطالعه با مطالعات مشابه خارجی می توان به آن اشاره نمود تفاوت گروه آنتی بیوتیکهای پرمصرف در این مطالعات می باشد به طوری که در بیمارستان طالقانی و مطالعات داخلی مشابه، سفالوسپورینها بالاترین میزان مصرف را داشته اند، اما در مطالعات خارجی گروه پنی سیلینها دارای مصرف بیشتری می باشند. بدون شک دلایل مختلفی در ایجاد این تفاوت الگوی مصرف آنتی بیوتیکها دخیل می باشند به طور مثال می توان از سیاست اعمال محدودیت در تجویز سفالوسپورینهای نسل سوم در بیمارستانهای اروپایی نام برد. بنابراین برای ریشه یابی دقیق تر افزایش مصرف آنتی بیوتیکها و دلایل انتخاب نوع آنتی بیوتیکهای مصرفی نسبت به مطالعات خارجی احتیاج به مطالعات کیفی مصرف دارو می باشد. برای جلوگیری از مصرف غیرمنطقی آنتی بیوتیکها باید اقداماتی چه در سطح کلان و چه در سطوح پایینتر انجام گیرد. این اقدامات می تواند شامل روشهای ساده ای مانند انتشار راهنماهای استاندارد درمانی، برگه های آماده شامل دستور تجویز آنتی بیوتیکها به همراه دوز صحیح، و آموزش رو در روی تفصیلی (Academic detailing) پزشکان باشد (۳۳-۳۵).

علیرغم توصیه راهنماهای استاندارد درمانی مبنی بر کاهش دوره درمان پیشگیری آنتی بیوتیکی در جراحیها (به ویژه جراحیهای انتخابی) به کمتر از ۲۴ ساعت از سوی منابع معتبر و استفاده بدون محدودیت از برخی اشکال تزریقی موسوم به آنتی بیوتیکهای ذخیره (Reserve Antibiotics) مانند وانکومایسین، سفنازیدیم، سفتی زوکسیم و سفتریاکسون می توان نتیجه گرفت موارد بارزی از مصرف غیرمنطقی آنتی بیوتیکها در بیمارستان طالقانی طی مدت مطالعه رخ داده است (۳۱-۲۸).

هزینه آنتی بیوتیک درمانی در بیمارستان طالقانی در قیاس با دیگر مراکز مورد مقایسه در حد قابل قبولی قرار دارد. مطالعات مشابه این رقم را بین ۲۰ تا ۵۰ درصد برآورد نموده اند، اما از آنجائیکه عوامل متعددی مانند نوع خدمات درمانی ارائه شده در بیمارستانها در میزان و نوع مصرف آنتی بیوتیکها مؤثر است، برای مقایسه دقیقتر بین این مراکز احتیاج به اطلاعات بیشتری از وضعیت این بیمارستانها می باشد. تفاوت قیمت دارو به خصوص بین داروی ژنریک و تجاری که در بیمارستانهای خارجی استفاده می شوند و همچنین تجویز آنتی بیوتیکهای گرانتر در این افزایش قیمت مؤثر است. برای مثال یکی از تفاوتهای اصلی در اختلاف هزینه در بیمارستان طالقانی با بیمارستان شهدا تجویز بیشتر آنتی بیوتیکهای گرانتر مانند سفنازیدیم بوده است.

در طی مدت مطالعه در بیمارستان طالقانی بیش از ۷۹٪ از آنتی بیوتیکهای تجویزی، اشکال تزریقی بوده اند که این مقدار بیش از ۹۷٪ از کل هزینه آنتی بیوتیک درمانی بیمارستان را باعث شده است. با توجه به اینکه معمولاً بیماران بستری در بیمارستان، یا جراحی می شوند و یا از لحاظ نوع بیماری دارای عفونت شدید می باشند، ترجیحاً برای درمان، از اشکال تزریقی استفاده می شود که این امر باعث افزایش آمار مصرف اشکال تزریقی در بیمارستانها می شود اما مواردی همچون عدم محدودیت در تجویز برخی از اشکال تزریقی که بیشتر بیان

REFERENCES

1. Management sciences for health. Managing drug supply. West Hartford, Connecticut, USA: Kumarian Press, 1997.
2. Benko R, Bacskai T, Hajdu E, Matuz M, Soos G. Analysis of antibiotic consumption of five different clinical departments, especially considering the features of hematology departments. *Acta Pharm Hung* 2002; 72(4): 245-51.
3. Raveh D, Levy Y, Rudensky B, Yinnon, AM. Longitudinal surveillance of antibiotic use in the hospital. *QJ Med* 2001; 94: 141-51.
4. Beringer PM, Wong-Beringer A, Rho JP. Economic aspects of antibacterial adverse effects. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 35-49.
5. Liss RH, Batchelor FR. Economic evaluations of antibiotic use and resistance—a perspective: report of Task Force 6, *Rev Infect Dis* 1987; 9 (Suppl 3): S297-S312.

6. World Health Organization. Control of antibiotic-resistant bacteria: memorandum from a WHO meeting, WHO Scientific Working Group on Antimicrobial Resistance. *Am J Hosp Phar* 1984; 41: 1329-37.
7. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs—a worldwide calamity. *Ann Intern Med* 1993; 118: 557-61.
8. Loeffler JM, Garbino J, Lew D, Harbarth S, Rohner P. Antibiotic consumption, bacterial resistance and their correlation in a Swiss university hospital and its adult intensive care units. *Scand J Infect Dis* 2003; 35(11-12): 843-50.
۹. منتصری ع. جایگاه آنتی‌بیوتیکها در سبب دارویی ایران. مجله رازی، ۱۳۸۰؛ شماره ۵: صفحات ۶۲-۵۳.
۱۰. منتصری ع، محلاتی و. بررسی آماری صد داروی پر فروش سال ۱۳۷۵. مجله رازی، ۱۳۷۷؛ شماره ۴: صفحات ۶۲-۱۵۳.
11. Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations, 1994. Comprehensive accreditation manual for hospitals. Oakbrook Terrace (IL): Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations; 1994.
12. Natsch S, Hekster YA, de Jong R, Heerdink RM, van der Meer JW. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(1): 20-4.
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 4th edi. Oslo, Norway, 2001.
14. Antibiotic Consumption Calculator. Version 1.9, Statent Serum Institut, Copenhagen, Denmark, 2003. Also available at: www.esmid.org/sites/science/studygroups/news.
15. Bowman L. Drug use evaluation is DUE: Healthcare utilization evaluation is over-DUE. *Hosp Pharm* 1996; 31: 347-53.
16. U.S. Agency for International Development by the Rational Pharmaceutical Management Plus Program (USAID). How to investigate antimicrobial drug use in hospitals: selected indicators, Management Sciences for Health, Arlington, USA, 2001. Also available at: www.inrud.org/documents/How_to_Applied_Qualitative_Methods.
17. Craig WA, Uman SJ, Shaw WR, Ramgopal V, Eagan LL, Leopold ET. Hospital use of antimicrobial drugs: survey at 19 hospitals and results of antimicrobial control program. *Ann Intern Med* 1978; 89: 793-5.
18. Ansari, F. Utilization review of systemic anti-infective agents in a teaching hospital in Tehran, Iran. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 541-46.
19. Coleman RW, Rodondi LC, Kaubisch S, Granzella NB, O'Hanley PD. Cost-effectiveness of prospective and continuous parental antibiotic control: Experience of the Palo A1 to Veterans Affairs Medical Center from 1987 to 1989. *Am J Med* 1991; 90: 439-43.
20. Dunagan WC, Medoff G. Formulary control of antimicrobial usage, What price freedom? *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 16: 265-74.
۲۱. کازرونی زند آ. بررسی الگوی مصرف آنتی‌بیوتیکها در مرکز پزشکی شهداء تجریش در سال ۱۳۸۰. پایان نامه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده داروسازی، تهران، ۱۳۸۱.
22. Kiiivet RA, Dahl ML, Lierena A, Maimets M, Wettermark B, Berecz R. Antibiotic use in 3 European university hospitals. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 272-80.
23. Hall GA. The management of infections and antibiotic therapy: A European survey. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 985-1000.
24. Lew DP, Carbino J, Geber AU. Use of antimicrobials in Swiss hospitals. *Drugs* 1996; 52(Suppl.2): 88-91.
25. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 97-101.
26. Castro MS, Pilger D, Ferreira MB, Kopittke L. Trends in antimicrobial utilization in a university hospital, 1990-1996. *Rev Saude Publica* 2002; 36(5): 553-8.
27. Jan Kovio SM, Dejanovic SM. Drug utilization trends in clinical hospital center “KRAGUJEVAC” from 1994-1999. *Indian J Pharmacol* 2001; 33: 29-36.
28. Gorecki P, Schein M, Rucinski JC, Wise L. Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital: the chaos continues. *World J Surg* 1999; 23: 429-33.
29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN Guidelines: Antibiotic prophylaxis in surgery. Edinburgh, SIGN 2000. Also available at: www.sign.ac.uk.
30. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 1839-88.

31. WHO Expert Committee on the Use of Essential Drugs, Reserve Antimicrobials and Monitoring Resistance. WHO Technical Report Series, No. 825. Geneva, 1992.
32. Sturm AW. Rational use of antimicrobial agents and diagnostic microbiology facilities. *J Antimicrob Chem* 1988; 22: 257-60.
33. Avorn J, Soumerai SB. Improving drug-therapy decisions through educational outreach; A randomized controlled trial of academically based "detailing". *N Engl J Med* 1983; 308 (24): 1457-63.
34. Everitt DE, Soumerai SB, Avorn J, Klapholz H, Wessels M. Changing surgical antimicrobial prophylaxis practices through education targeted at senior department leaders. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11: 578-83.
35. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saul M, Salamone F, et al. A hospital-wide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost saving, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 37(2): 180-6.