

بررسی الگوی مصرف آنتی بیوتیکها 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 آنتی بیوتیکها به ویژه مصرف بی روحی آنها، باعث افزایش گونه های مقاوم باکتریایی در عفونتهای بیمارستانی و بروز عوارض خطرناک اما قابل اجتناب می شود که پیامد آنها تحمیل خسارات مالی و بالینی جبران ناپذیر بر سیستم بهداشتی می باشد.

مواد و روشها: این پژوهش با هدف بررسی الگوی مصرف آنتی بیوتیکها به تفکیک بیماریها در مرکز پزشکی، آموزشی، درمانی طالقانی تهران طی ماههای تیر و آذر سال ۱۳۸۰ با بهره گیری از سیستم استاندارد بین المللی ATC/DDD توصیه شده از سوی سازمان بهداشت جهانی (WHO)، در قالب یک مطالعه گذشته نگار ارزیابی مصرف دارو (DUE retrospective) طرح ریزی گردیده است. یافته ها در این مدت، ۲۱۳۷ پرونده مورد بررسی قرار گرفت که ۱۲۲۲ (۵۷٪) آنها آنتی بیوتیک دریافت کرده بودند. هزینه این آنتی بیوتیک درمانی نسبت به کل هزینه های دارویی بیمارستان در طی مدت مطالعه بالغ بر ۱۹/۴٪ بود. از کل پرونده هایی که آنتی بیوتیک دریافت کرده بودند، ۶۱٪ تحت جراحی قرار گرفته بودند که در ۴۹/۹٪ از جراحیها (جراحی های انتخابی) تجویز پیشگیری آنتی بیوتیکی در جراحی بیش از ۴۱ ساعت ادامه داشته است. میزان کل آنتی بیوتیک های 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 می شد. در بین گروه های اصلی بیماریها بالاترین میزان مصرف آنتی بیوتیکها مربوط به موارد ارتودوکی و جراحی ترمیمی (۲۳٪) بود. کل آنتی بیوتیک مصرفی مربوط به گروه های سفالوسپورینها (۴۹٪) و پنی سیلینهای (۲۷٪) بود و گروه های آمینو گلکوزیدها (۶٪)، مشتقات ایمیدازولی (۰٪)، فلورو کینولونها (۴٪) و سایر گروه های آنتی بیوتیکها (۹٪) سایر موارد مصرف آنتی بیوتیکها را تشکیل می دانند.

نتیجه گیری: مقایسه یافته های پژوهش با مطالعات مشابه داخلی تفاوت اندکی را نشان می دهد اما در مقایسه با اکثر مطالعات مشابه اروپایی بیانگر تفاوت چشمگیری می باشد. علیرغم اینکه برای یافتن دلایل این کثرت مصرف، احتیاج به مطالعات کیفی گسترده تری می باشد اما می توان مصرف چند روزه پیشگیری آنتی بیوتیکی در جراحیها (به ویژه در جراحی های انتخابی)، با توجه به توصیه های مکرر منابع معتبر مبنی بر کاهش زمان تجویز تا کمتر از ۲۴ ساعت، را مصدق مصرف غیر منطقی آنتی بیوتیکها دانست.

واژگان کلیدی: آنتی بیوتیک، الگوی مصرف دارو، دوز تعیین روزانه.

مقدمه

صرف منطقی دارو نیاز به استفاده از داروهای با اثر درمانی مناسب می باشد 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 می باشد (۲۱).

در بسیاری از کشورها، آنتی بیوتیکها در حدود ۳۰ تا ۵۰ درصد داروهای تجویزی در بین عوامل درمانی را شامل می شوند. علیرغم اینکه تجویز آنتی بیوتیک در بیشتر

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

ATC/DDD با استاندارد کردن گروههای دارویی شرایط لازم برای اندازه گیری مصرف دارو با موقعیت یکسان و همچنین مقایسه نتایج مصرف دارو بین مراکز پزشکی مناطق و کشورهای مختلف را فراهم می آورد. مهمترین کاربرد این سیستم جمع آوری اطلاعات آماری مصرف دارو از منابع مختلفی مانند فروش کشوری یا منطقه ای دارو، فروش در پایگاههای پزشکی-بیمارستانی و یا به طور مستقیم از نسخ می باشد.

برای مثال سیپروفولوكساسین براساس سیستم ATC و کدهای مربوطه به صورت زیر طبقه بندی می شود (۱۲).

J داروهای ضدغونه برای مصرف سیستمیک (سطح اول، گروه اصلی آناتومیک)

J.1 داروهای ضدباکتری برای مصرف سیستمیک (سطح دوم، گروه درمانی)

J.1 M داروهای ضدباکتری کینولونی (سطح سوم، گروه فارماکولوژیکی)

J.1 MA فلوروکینولونها (سطح چهارم، گروه شیمیایی)

J.1 MA.2 سیپروفولوكساسین (سطح پنجم، ماده شیمیایی)

فراوردهای 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).

طبقه یک قانون کلی DDD به فرآوردهای دارویی ساده تائید 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 درنظر 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 \times تعداد تخت بیمارستان \times مدت زمان 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

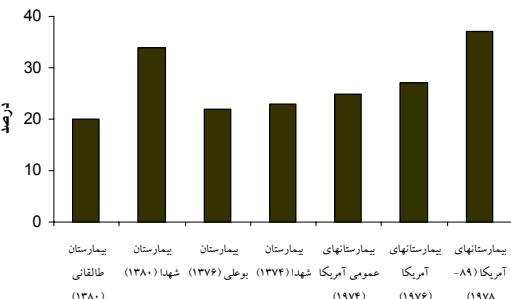
عfonتهای باکتریایی ضروری است و عدم مصرف آن باعث تهدید زندگی بیمار می شود، اما اغلب مطالعات نشان داده است ۳۰ تا ۶۰ درصد موارد تجویزی نادرست و نامناسب بوده است که معمولاً این اشتباهات توسط پزشک، توزیع کنندگان و یا خود درمانی صورت گرفته است (۴،۳). از نظر اقتصادی، هزینه آنتی بیوتیک درمانی در سال ۲۰۰۰ در 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 (۶).

در ایران به گواه آمار در طی دهه ۱۳۷۰ آنتی بیوتیکها همواره جزء پر فروش 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 داروهای می باشد (۱۱).

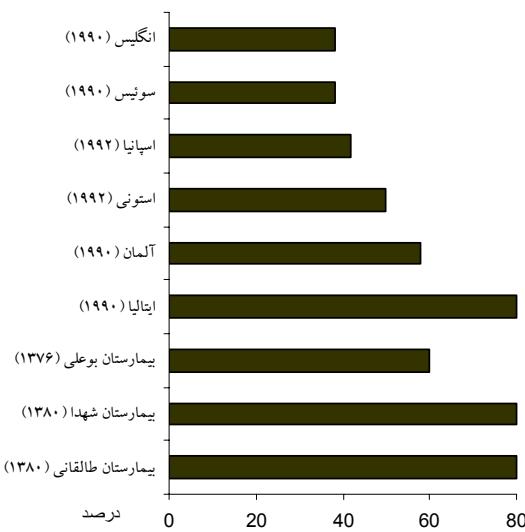
با توجه به اینکه در مطالعات مصرف دارو، وجود یک سیستم طبقه بندی با یک واحد اندازه گیری یکسان ضروری می باشد، از سیستم طبقه بندی آناتومیکی، درمانی، شیمیایی (The ATC) (Anatomical Therapeutic Chemical WHO Defined Daily Dose (DDD)) که توسط WHO تدوین گردیده است، استفاده شد.

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



نمودار ۱- مقایسه سهم هزینه آنتی‌بیوتیک به کل هزینه دارویی در بیمارستان طالقانی در ماههای تیر و آذر سال 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 (۲۱-۲۷).



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

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

دادن بازتاب عملکرد تجویزکنندگان به آنها باعث اصلاح تجویزکنندگان برای اصلاح و عادتهای 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.

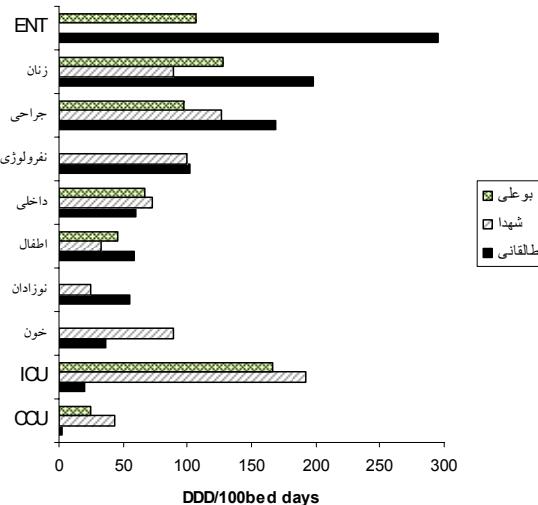
ابتدا فرم جمع آوری اطلاعات طراحی گردید ضمن اینکه هماهنگی‌های لازم با مسئولین محترم بیمارستان طالقانی و سپس واحدهای مربوطه انجام گرفت. لیست بیماران ترخیص شده طی ماههای تیر و آذرماه سال ۱۳۸۰ مرکز پزشکی طالقانی استخراج گردید. تعداد ۲۲۴۳ بیمار طی این دو ماه ترخیص شده بودند که پرونده تک تک آنها از جهت دریافت 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 پرونده‌های آنها در فرم‌های اطلاعاتی ثبت و سپس به نرم افزار SPSS جهت انجام محاسبات منتقل گردید (۱۶).

یافته‌های

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 (۲۰-۲۷). از نظر هزینه آنتی‌بیوتیک درمانی نیز از بین ۳۰ نوع آنتی‌بیوتیک مصرفی، هفت آنتی‌بیوتیک 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٪)، ونکومایسین (۱۰٪)، کلیندمایسین (۸٪)، مترونیدازول (۷٪) و آمپی سیلین (۵٪) قرار داشتند.

الگوی مصرف آنتی بیوتیک

پنی سیلینها با $26/9$ DDD/100 bed days 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 $26/9$ DDD/100 bed days بیشترین میزان مصرف را داشته است.



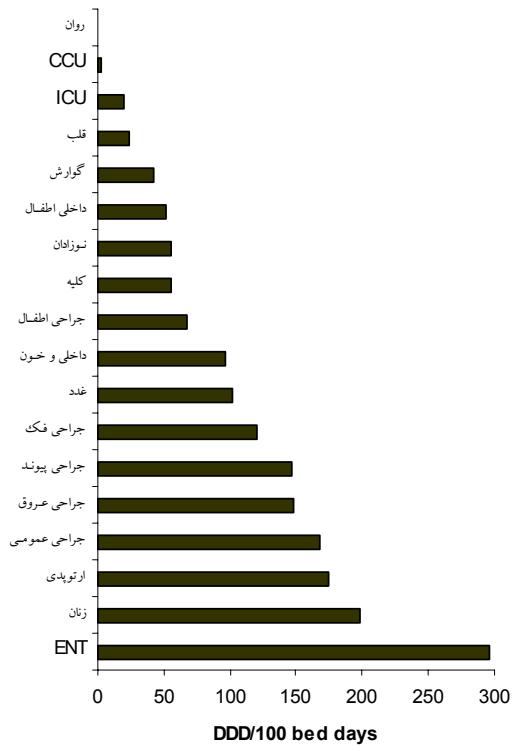
نمودار ۴ - مقایسه الگوی مصرف آنتی بیوتیکها به تفکیک بخش در بیمارستان طالقانی با مطالعات داخلی

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 بزریل طی سالهای ۱۹۹۰-۹۶ انجام گرفته است، افزایش مصرف آنتی بیوتیکها از مقدار $83/3$ DDD/100 bed days در سال 1990 به $124/58$ DDD/100 bed days در سال 1996 دست یافته است. بررسی دیگری که بر روی پروندهای جراحی در یک بیمارستان خصوصی تحت پوشش دانشگاه در سال 1996 در امریکا انجام گرفته است، نتایج نشان داد که 74% 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 $22/8$ DDD/100 bed days ($22/8$ ٪) بالاترین میزان مصرف را داشتند. پس از آنها گروه بیماریهای عفونی (19%)، گوارشی (17%)، زنان (15%)، قلبی-عروقی (5%) و ENT (5%) قرار داشتند.

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

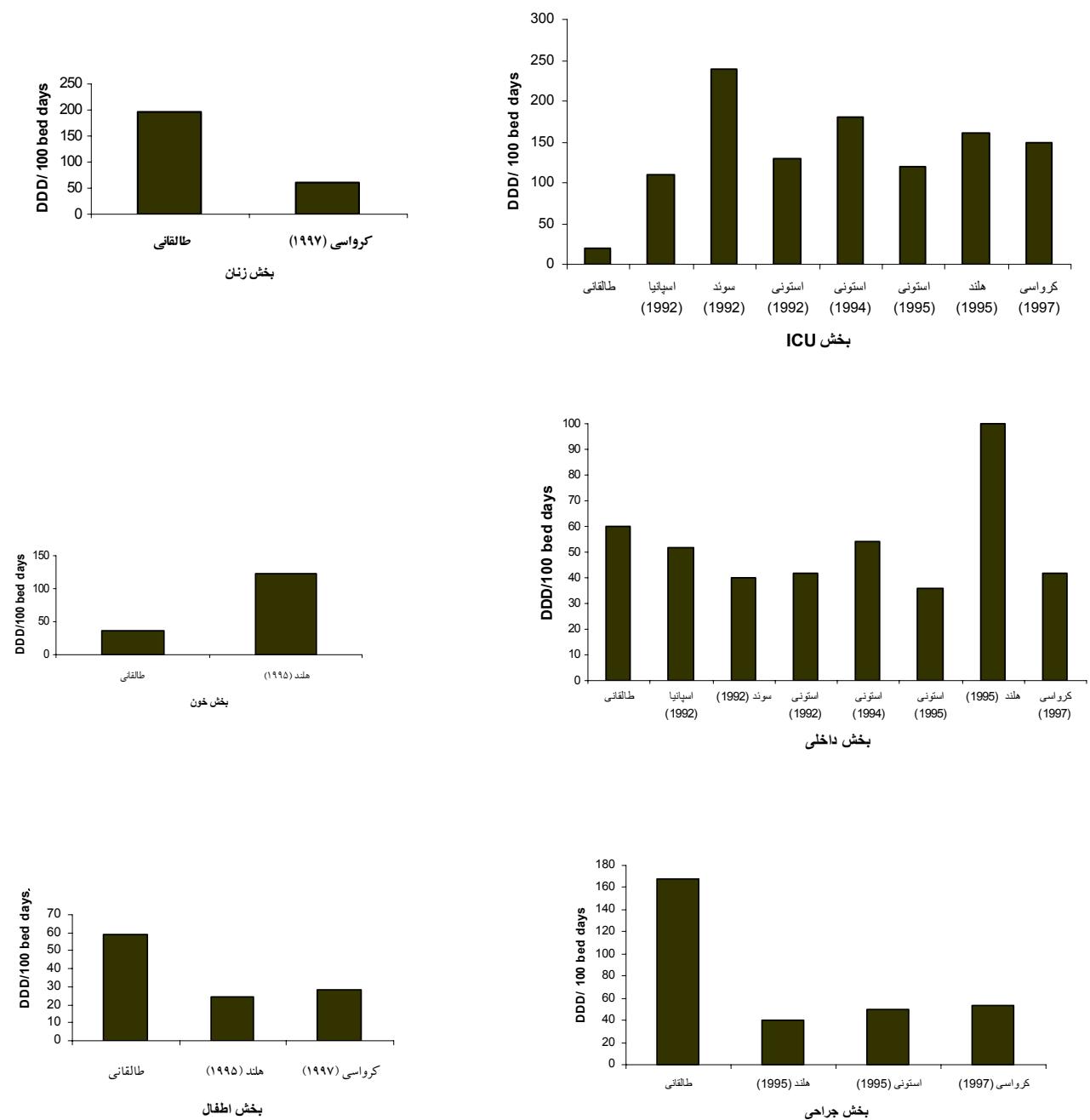


نمودار ۳ - مقدار آنتی بیوتیک مصرفی هر بخش (نسبت به تخت روز اشغالی) بر اساس واحد DDD/100 bed days در ماههای تیر و آذر ۱۳۸۰ در بیمارستان طالقانی

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 1376 و شهدا در سال 1380 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).^(۱۲-۲۳)

نتایج نشان داد که بیشترین میزان مصرف مربوط به گروه سفالوسپورینها با $47/8$ DDD/100 bed days و پس از آن



نمودار ۵- مقایسه مصرف آنتی بیوتیکها 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 ۴۹/۶٪ 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 راهنمای 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).

نکته‌ای که از مقایسه این مطالعه با مطالعات مشابه خارجی می توان به آن اشاره نمود تفاوت گروه آنتی بیوتیکها پر مصرف 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 سفالوسپورینها 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 غیر منطقی آنتی بیوتیکها باید اقداماتی چه در سطح کلان و چه در سطوح پایینتر انجام گیرد. این اقدامات می توانند شامل روش های ساده ای مانند انتشار راهنمای 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 راهنمای 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، سفتازیدیم، سفتی زوکسیم و سفتیاکسون می توان نتیجه گرفت موارد بارزی از مصرف غیر منطقی آنتی بیوتیکها در بیمارستان طالقانی طی مدت مطالعه رخداده است (۳۱-۳۲).

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 رائمه 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 تفاوت های اصلی در اختلاف هزینه در بیمارستان طالقانی با بیمارستان شهدا تجویز بیشتر آنتی بیوتیکهای گرانتر مانند سفتازیدیم 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 پیشتر بیان

REFERENCES

1. Management sciences for health. Managing drug supply. West Hartford, Connecticut, USA: Kumarian Press, 1997.
2. Benko R, Bacska 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 سبد دارویی ایران. مجله رازی، ۱۳۸۰؛ شماره ۵: صفحات ۵۳-۶۲.
۱۰. منتصری ع، محلاتی و. بررسی آماری صد داروی پر فروش سال ۱۳۷۵. مجله رازی، ۱۳۷۷؛ شماره ۴: صفحات ۱۵۳-۶۲.
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.escmid.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. Kiivet 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.