

بررسی الگوی تجویز تجربی آنتی‌بیوتیک در اورژانس یک بیمارستان آموزشی

وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در سال ۱۳۸۵

دکتر مصطفی علوی مقدم^{۱*}، دکتر داوود یادگاری‌نیا^۲، دکتر سید امین ضمیری^۳

۱. استادیار، گروه طب اورژانس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. استاد، گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. استادیار، گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی بابل

چکیده

سابقه و هدف: ایجاد مقاومت در میکروارگانیسم‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها، یکی از مشکلات جدی در زمینه طب عفونی می‌باشد که علت عمده آن تجویز نامناسب آنتی‌بیوتیک توسط پزشکان است. از آنجایی که درباره الگوی تجویز تجربی (Empiric) آنتی‌بیوتیک در کشور اطلاعات چندانی وجود نداشت، این مطالعه با هدف بررسی الگوی تجویز تجربی آنتی‌بیوتیک در یکی از بیمارستان‌های تابعه دانشگاه شهید بهشتی، انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی-مقطعی، در سال ۱۳۸۵ در اورژانس بیمارستان مورد مطالعه، با بررسی پرونده ۲۰۰ نفر از بیمارانی که حداقل یک آنتی‌بیوتیک در اورژانس دریافت کرده بودند، انجام شد. پزشکان مجری طرح پس از گرفتن شرح حال و معاینه بیمار از فوق، فرم اطلاعاتی مطالعه را با توجه به مستندات پرونده بیماران در اورژانس، تکمیل کردند. در مورد ارزیابی مناسب بودن آنتی‌بیوتیک تجربی تجویز شده، مرجع، آخرین چاپ کتاب بیماری‌های عفونی مندل (سال ۲۰۰۵) و پروتکل مصوب کمیته کنترل عفونت بیمارستان محل مطالعه بود.

یافته‌ها: از بین ۲۰۰ پرونده بررسی شده که در آنها حداقل یک آنتی‌بیوتیک برای بیمار تجویز شده بود، در ۱۰۸ بیمار (۵۴٪)، آنتی‌بیوتیک تجویز شده اندیکاسیون نداشت و از ۹۲ موردی که تجویز آنتی‌بیوتیک اندیکاسیون نداشت، در ۵۵ مورد (۵۹/۸٪)، آنتی‌بیوتیک به صورت صحیح (از نظر مقدار، نوع و فاصله) تجویز شده بود.

نتیجه‌گیری: میزان تجویز آنتی‌بیوتیک بدون وجود اندیکاسیون و انتخاب نایب‌جای آنتی‌بیوتیک در اورژانس بیمارستان محل مطالعه زیاد بود. بنابراین، اقداماتی از قبیل آموزش دوره‌ای پزشکان و نظارت بر تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها لازم است.

واژگان کلیدی: آنتی‌بیوتیک، تجویز تجربی، اورژانس

مقدمه

افزایش بی‌رویه مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در آمریکا ۷ میلیارد دلار هزینه اضافی بر سیستم بهداشت و درمان تحمیل می‌کند و کنترل عفونت‌های مقاوم به وجود آمده ۴ میلیارد دلار هزینه اضافی دربردارد (۷). مقاومت میکروارگانیسم‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها، پدیده‌ای جهانی است و شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهند مصرف بیش از اندازه آنتی‌بیوتیک، باعث ایجاد سوش‌های مقاوم می‌شود (۸ و ۹-۱).

بروز و گسترش عفونت با سویه‌های مقاوم میکروبی‌هایی نظیر استافیلوکوک طلایی، آنتروکوک، آنتروباکتریاسه‌ها و پنوموکوک همگی ناشی از استراتژی مصرف غیر صحیح آنتی‌بیوتیک‌ها در دهه‌های اخیر بوده است (۱۴-۱۲).

ایجاد مقاومت در میکروارگانیسم‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها یکی از مشکلات جدی در زمینه طب عفونی می‌باشد که علت عمده آن تجویز نامناسب آنتی‌بیوتیک توسط پزشکان است. مطالعات نشان می‌دهند که حداقل یک‌سوم بیماران بستری شده در بیمارستان‌ها، یک دوره آنتی‌بیوتیک دریافت می‌کنند و تقریباً نیمی از این آنتی‌بیوتیک‌ها، بی‌مورد یا اشتباه تجویز می‌شوند (۶-۱). طبق بررسی‌های انجام شده،

*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مصطفی علوی مقدم؛ تهران، گروه طب اورژانس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ پست الکترونیکی: mosalavi@yahoo.com

ذریبط، می‌توان پیش‌نیازهای تدوین و اجرای این استراتژی را بنیان گذاشت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی-مقطعی، از مردادماه سال ۱۳۸۵ لغایت آبان ماه سال ۱۳۸۵ در بخش اورژانس یکی از بیمارستان‌های آموزشی درمانی زیرمجموعه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گرفت. این بیمارستان، دارای ۵۶۴ تخت بوده و به طور متوسط در سال، ۴۷۰۰۰ بیمار به بخش اورژانس آن مراجعه می‌کنند. تیم تحقیق در مدت زمان مطالعه با حضور در اورژانس بیمارستان مورد نظر، بیمارانی را که حداقل یک آنتی‌بیوتیک برای آنها تجویز شده بود، وارد مطالعه کردند و سپس آنها را ویزیت کردند تا با گرفتن شرح حال، معاینه فیزیکی آنها و بررسی آزمایش‌های اولیه انجام‌شده در اورژانس، تشخیص اولیه بیمار را با مستندات موجود در پرونده آنها، مورد ارزیابی قرار دهند. در مورد هر بیمار، موارد زیر بررسی شد:

آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده با اندیکاسیون، تشخیص اولیه بیمار در اورژانس یا به عبارت دیگر علت تجویز آنتی‌بیوتیک، انجام‌شدن یا نشدن نمونه‌گیری بالینی مناسب قبل از تجویز آنتی‌بیوتیک، فراوانی آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده بدون اندیکاسیون، فراوانی آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده بر اساس دستورالعمل توصیه‌شده درمان تجربی، تعداد مواردی که درمان ترکیبی (یعنی دریافت بیش از یک نوع آنتی‌بیوتیک) اندیکاسیون داشته است، تعداد مواردی که درمان ترکیبی انجام شده بود، موارد تجویز آنتی‌بیوتیک با دوز مناسب، فراوانی نوع آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده در بیمار، سرویس تجویزکننده آنتی‌بیوتیک (یعنی پزشکی که در اورژانس برای بیمار آنتی‌بیوتیک تجویز نموده بودند؛ که عمدتاً از دستیاران مقیم رشته‌های داخلی، عفونی و طب اورژانس این بیمارستان بودند). در مورد ارزیابی مناسب بودن آنتی‌بیوتیک تجربی تجویز شده، مرجع، آخرین چاپ کتاب بیماری‌های عفونی مندل ۲۰۰۵ و پروتکل مصوب کمیته کنترل عفونت بیمارستان محل مطالعه بود. اطلاعات به دست آمده، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۳ تجزیه و تحلیل شد. مقدار p کمتر از ۰/۰۵، معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از بین ۲۰۰ پرونده بررسی‌شده که در آنها حداقل یک آنتی‌بیوتیک تجویز شده بود، در ۱۰۸ بیمار (۵۴٪)،

در مطالعه‌ای که در تایلند در سال ۲۰۰۰ توسط Ayuthya و همکاران درباره آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده در بیمارستان به علت عفونت‌های بیمارستانی انجام شد، تجویز آنتی‌بیوتیک فقط در ۷۴٪ موارد از ۴۳۰ مورد بررسی‌شده، صحیح بوده است. در این مطالعه نتیجه‌گیری شد که استفاده بیش از اندازه از آنتی‌بیوتیک، یک مشکل حل‌نشده است و کنترل بهتر و شدیدتر تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها به منظور جلوگیری از مقاوم‌شدن میکروارگانیسم‌ها، ضروری است (۱۵).

در بعضی مطالعات نشان داده شده است که تجویز آنتی‌بیوتیک نامناسب می‌تواند به علت توقع بیماران یا درخواست والدین کودکان بیمار باشد (۱۶ و ۱۷). یکی دیگر از علل تجویز نابجای آنتی‌بیوتیک، عدم آگاهی پزشکان از اندیکاسیون‌های صحیح تجویز آنتی‌بیوتیک می‌باشد. در مطالعات انجام شده نشان داده شده است که هرچه پایداری پزشکان به آموزش‌های دوره‌ای بعد از فارغ‌التحصیلی و تجربه کاری بیشتر بوده، تجویز بی‌مورد آنتی‌بیوتیک هم کمتر صورت گرفته است و به همان نسبت، تجویز نابجای آنتی‌بیوتیک در بین پزشکان متخصص نسبت به پزشکان عمومی کمتر بوده است (۱۸).

امروزه برای کاهش مقاومت میکروارگانیسم‌ها به انواع آنتی‌بیوتیک‌ها، توصیه می‌شود که این داروها فقط در مواردی که اندیکاسیون دارند، مصرف شوند؛ یعنی تجویز آنتی‌بیوتیک، یا بر اساس کشت و آنتی‌بیوگرام صورت گیرد و یا در موارد اورژانس تجویز آنتی‌بیوتیک، بر اساس معیارهای تجویز تجربی (Empiric) آنتی‌بیوتیک، صورت گیرد. در این میان، عمده‌ترین مکانیزم توصیه شده برای کاهش مصرف بی‌مورد آنتی‌بیوتیک‌ها، افزایش آگاهی پزشکان از اندیکاسیون‌ها و روش‌های صحیح تجویز این داروها است (۱۸). طبق مطالعات انجام شده، با محدود کردن تجویز بی‌مورد آنتی‌بیوتیک‌ها، می‌توان تا ۳۵۰۰ دلار در ماه صرفه‌جویی در هزینه مربوطه به عمل آورد (۱۹).

از آنجا که اطلاع دقیقی از نحوه تجویز تجربی آنتی‌بیوتیک‌ها در اورژانس بیمارستان‌های ایران در دسترس نبود، این مطالعه با هدف بررسی الگوی تجویز تجربی آنتی‌بیوتیک، در اورژانس یکی از بیمارستان‌های تابعه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد. با توجه به این که تدوین استراتژی صحیح تجویز آنتی‌بیوتیک در بیمارستان‌های ایران نیازمند مشارکت فعال متخصصین رشته بیماری‌های عفونی و گرمسیری در این طرح می‌باشد، با بازخواند نتایج این تحقیق به مسئولین

بحث

استفاده بیش از اندازه آنتی بیوتیک‌ها در سراسر جهان، هم در بیمارستان‌ها و هم به صورت سرپایی رخ می‌دهد (۲۴-۲۰). استفاده نامناسب از آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند منجر به مشکلاتی از قبیل مقاومت آنتی بیوتیکی و تحمیل هزینه اضافی بر بیمار و سیستم بهداشتی شود (۲۳ و ۲۵). این مسأله در کشورهای در حال توسعه که برنامه کنترل تجویز آنتی بیوتیک وجود ندارد و آنتی بیوتیک‌ها بدون نسخه پزشک در دسترس هستند، بیشتر مشکل آفرین می‌شود (۲۶). در مطالعاتی که در ایران و سایر نقاط جهان انجام شده، افزایش مقاومت میکروارگانیزم‌های بیمارستانی نسبت به انواع آنتی بیوتیک‌ها نشان داده شده است (۲۷-۲۹). محققین متعددی نشان داده‌اند که ارتباط نزدیکی بین مصرف آنتی بیوتیک و به وجود آمدن سوش‌های مقاوم به آنتی بیوتیک وجود دارد (۳۶-۳۰). چون اطلاع درستی از نحوه تجویز آنتی بیوتیک در ایران وجود نداشت، این مطالعه انجام شد و از آنجایی که اورژانس، اولین محل مراجعه بیماران بدحال می‌باشد و معمولاً بیشترین میزان تجویز تجربی آنتی بیوتیک در اورژانس صورت می‌گیرد، لذا اورژانس به عنوان محل انجام این تحقیق، انتخاب شد.

در این مطالعه مشخص شد که در ۲۰۰ بیمار مطالعه شده، در ۵۵ مورد (۲۷/۵٪ کل بیماران) آنتی بیوتیک به صورت صحیح تجویز شده بود. در یک بررسی انجام شده در تایلند، آنتی بیوتیک تجویز شده در ۷۴٪ موارد صحیح بوده است (۱۵). همچنین در مطالعه حاضر، ۵۴٪ از آنتی بیوتیک‌های تجویز شده بدون اندیکاسیون بوده‌اند، در حالی که در مطالعه انجام شده در تایلند، شایعترین علت تجویز نابجای آنتی بیوتیک، تجویز با اندیکاسیون نامناسب بوده است. در مطالعه حاضر، از ۹۲ موردی هم که درمان، اندیکاسیون داشته است، در ۱۳ مورد (۱۴/۱٪) دوز نامناسب تجویز شده بود. در مطالعه انجام شده، فقط در ۴۷ مورد (۲۳/۵٪) قبل از تجویز تجربی آنتی بیوتیک، نمونه مناسب بالینی تهیه شده بود. با توجه به این که در این مطالعه شایعترین علت تجویز آنتی بیوتیک به ترتیب سپسیس، پنومونی و عفونت سیستم عصبی مرکزی بوده است، نگرفتن نمونه بالینی در این موارد خطای آشکار تلقی می‌شود.

در مطالعه حاضر، سفتریاکسون شایعترین آنتی بیوتیک تجویز شده بود. در گروهی که آنتی بیوتیک بدون اندیکاسیون تجویز شده بود، به ترتیب سفتریاکسون (۴۹٪)، سفازولین (۲۲/۸٪) و کلیندامایسین (۱۱٪) شایعترین آنتی بیوتیک‌هایی بودند که تجویز شده بودند.

آنتی بیوتیک تجویز شده اندیکاسیون نداشت. در ۹۲ بیماری که تجویز آنتی بیوتیک برای آنها اندیکاسیون داشت، علل تجویز آنتی بیوتیک عبارت بودند از: سپسیس (۲۹/۳٪)، پنومونی (۲۸/۳٪)، عفونت سیستم عصبی مرکزی (۲۵٪)، عفونت سیستم ادراری (۱۳٪) و نئوتروپنی (۴/۳٪). در ۵۵ مورد (۵۹/۸٪)، آنتی بیوتیک تجویز شده با دستورالعمل توصیه شده برای مصرف آنتی بیوتیک به روش تجربی مطابقت داشت.

در ۵۸ مورد (۶۳٪)، درمان ترکیبی انجام شده بود. در ۶۵ مورد (۷۰/۷٪) درمان ترکیبی اندیکاسیون داشت. در ۷۹ مورد (۸۵/۹٪) آنتی بیوتیک با دوز مناسب تجویز شده بود. از بین ۲۰۰ مورد بررسی شده، در ۴۷ مورد (۲۳/۵٪) قبل از تجویز آنتی بیوتیک، نمونه بالینی مناسب تهیه شده بود. از مجموع آنتی بیوتیک‌های تجویز شده با اندیکاسیون و بدون اندیکاسیون، سفتریاکسون (۶۲/۵٪)، سفازولین (۱۶/۵٪) و کلیندامایسین (۱۴/۵٪) بیشترین آنتی بیوتیک‌های تجویز شده بودند (جدول ۱). بیشترین آنتی بیوتیک‌ها توسط پزشکان سرویس‌های طب اورژانس (۳۶٪)، عفونی (۲۹٪) و داخلی (۲۲٪) تجویز شده بودند. از بین گروه‌های تجویز کننده آنتی بیوتیک، گروه تخصصی عفونی بیشترین آنتی بیوتیک مناسب را تجویز کرده بودند که با استفاده از آزمون مجذور کای، اختلاف معنی‌داری ($p < 0/005$) با سایر گروه‌ها داشت.

جدول ۱- فراوانی آنتی بیوتیک‌های تجویز شده

نوع آنتی بیوتیک	تعداد	درصد
سفازولین	۳۳	۱۶/۵٪
آمیکاسین	۱۰	۵٪
سفنازیدیم	۳	۱/۵٪
سفتریاکسون	۱۲۵	۶۲/۵٪
آزیترومایسین	۲۳	۱۱/۵٪
سفتی‌زوکسیم	۴	۲٪
سیپروفلوکساسین	۷	۳/۵٪
آسیکلوویر	۷	۳/۵٪
امپی‌سیلین	۴	۲٪
وانکومایسین	۱۴	۷٪
کلیندامایسین	۲۹	۱۴/۵٪
مترونیدازول	۱۰	۵٪
کلوگزاسیلین	۱	۰/۵٪
تتراسیکلین	۱	۰/۵٪
داکسی‌سیکلین	۴	۲٪
جنتامایسین	۹	۴/۵٪
سفالکسین	۱۰	۵٪
پنی‌سیلین	۳	۱/۵٪
آموکسی‌سیلین	۲	۱٪
یدوکیپول	۱	۰/۵٪
اریترومایسین	۱	۰/۵٪

در مطالعه Anucha و همکاران، بیشترین آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده به ترتیب عبارت بودند از سفالوسپورین‌های نسل سوم و آمینوگلیکوزیدها (۳۷). در مطالعه حاضر بیشترین آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی عبارت بودند از: سفتریاکسون (سفالوسپورین نسل سوم) و سفازولین (سفالوسپورین نسل اول). Anucha و همکاران، مطالعه خود را یک بار دیگر پس از آموزش پزشکان تجویز کننده آنتی‌بیوتیک تکرار کردند که طی آن توانستند نشان دهند که میزان کلی مصرف آنتی‌بیوتیک، هزینه درمان و حتی مقاومت به انواع آنتی‌بیوتیک‌ها کاهش پیدا کرده است (۳۷). محدودیت‌های مطالعه حاضر شامل محدودیت‌های زمانی و بودجه‌ای بود که سبب عدم امکان بررسی تأثیر آموزش شد.

نتیجه‌گیری

در حال حاضر در دنیا در بیمارستان‌های معتبر، جهت جلوگیری از تجویز بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها و در نتیجه کاهش هزینه‌های بیمارستانی و به وجود آمدن گونه‌های مقاوم، اقدامات مختلفی از قبیل برنامه‌های آموزشی، فرم‌های تجویز آنتی‌بیوتیک، راهنماهای بالینی تجویز آنتی‌بیوتیک، مشاوره‌های مستقیم یا تلفنی با متخصصین عفونی به منظور محدود کردن تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها صورت می‌گیرد (۲۹). با توجه به یافته‌های این پژوهش، مشخص شد که استفاده بیش از اندازه و نامناسب از آنتی‌بیوتیک‌ها در بیمارستان محل مطالعه زیاد بوده است، لذا توصیه می‌شود برنامه بازآموزی پزشکان درباره آنتی‌بیوتیک‌ها به طور جدی و فعال پیگیری شود و کمیته‌های نظارت بر تجویز آنتی‌بیوتیک و کمیته‌های کنترل عفونت در بیمارستان‌ها، به طور فعال، انجام وظیفه کنند.

در میان آنتی‌بیوتیک‌های تجویز شده در ۲۰۰ بیمار بررسی شده در این مطالعه، سفتریاکسون با ۶۲/۵٪، سفازولین با ۱۶/۵٪ و کلیندامایسین با ۱۴/۵٪ شایعترین آنتی‌بیوتیک‌هایی بودند که تجویز شده بودند. در مطالعه Ayuthya فراوانترین آنتی‌بیوتیک استفاده شده ایمی‌پنم بوده است؛ هر چند در آن مطالعه فراوانی آنتی‌بیوتیک‌های مصرف شده در دو گروه با اندیکاسیون و بدون اندیکاسیون مقایسه نشده بود (۱۵). با توجه به مصرف زیاد سفتریاکسون در این مرکز به نظر می‌رسد استفاده از سایر سفالوسپورین‌های نسل سوم به جای سفتریاکسون جهت جلوگیری از ایجاد مقاومت نسبت به سفتریاکسون مناسب باشد (۳۵).

در مطالعه دیگری که در تایلند انجام شد، شایعترین علل تجویز آنتی‌بیوتیک عبارت بودند از عفونت‌های ریوی، عفونت‌های دستگاه ادراری و عفونت‌های دستگاه گوارشی (۲۶). ولی در مطالعه حاضر شایعترین علل تجویز آنتی‌بیوتیک به ترتیب عبارتند از سپسیس، پنومونی و عفونت سیستم عصبی مرکزی.

در مطالعه انجام شده در تایلند، شایعترین علت تجویز اشتباه آنتی‌بیوتیک، پروفیلاکسی نابجای جراحی بود (۲۶)؛ ولی در مطالعه حاضر، شایعترین علت تجویز نابجای آنتی‌بیوتیک، تجویز آن بدون وجود شواهد عفونت بود.

در مطالعه‌ای بیشترین آنتی‌بیوتیک توسط سرویس عفونی و پس از آن زنان و زایمان، و پس از آن سرویس داخلی تجویز شده بود. هر چند این که کدام تخصص آنتی‌بیوتیک را صحیح‌تر مصرف کرده است، بررسی نشده بود (۳۶)؛ ولی در مطالعه حاضر، بیشترین آنتی‌بیوتیک‌ها به ترتیب توسط متخصصین طب اورژانس، عفونی و داخلی تجویز شده بود.

REFERENCES

1. Achong MR, Hauser BA, Krusky JL. Rational and irrational use of antibiotics in Canadian teaching hospital. *Can Med Assoc J* 1977;116(3):256-9.
2. Maki DG, Schuna AA. A study of antimicrobial misuse in a university hospital. *Am J Med Sci* 1978;275(3):271-82.
3. Roberts AW, Visconti JA. The rational and irrational use of systemic antimicrobial drugs. *Am J Hosp Pharm* 1972;29(10):828-34.
4. Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic use in seven community hospitals. *JAMA* 1970;213(2):264-7.
5. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehman MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Int Med* 2003;163(8):972-8.
6. Vogtlander NPJ, Van Kasteren ME, Natsch S, Kullberg BJ, Hekster YA, Van Der Meer JW. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: Interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med* 2004;164(11):1206-12.

7. Office of Technology Assessment USC. Impacts of Antibiotic-Resistant Bacteria. Washington, DC: Government Printing Office; 1995.
8. Monroe S, Polk R. Antimicrobial use and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol* 2000;3(5):496–501.
9. Roumie CL, Halasa NB, Grijalva CG, Edwards KM, Zhu Y, Dittus RS, et al. Trends in antibiotic prescribing for adults in the United States-1995 to 2002. *J Gen Intern Med* 2005;20(8):697-702.
10. Larsson M, Falkenberg T, Dardashti A, Ekman T, Tornquist S, Kim Chuc NT, et al. Overprescribing of antibiotics to children in rural Vietnam. *Scand J Infect Dis* 2005;37(6-7):442-8.
11. Gagliotti C, Morsillo F, Resi D, Milandri M, Moro ML. A three-year population-based study of antibiotic treatments for children. *Acta Paediatr* 2005;94(10):1502-4.
12. McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983;5(6): 1033-48.
13. McGowan JE Jr. Changing etiology of nosocomial bacteremia and fungemia and other hospital-acquired infections. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl 3):S357-70.
14. Archibald L, Phillips L, Monnel D, Mc Gowan JE Jr, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: Increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997;24(2):211-5.
15. Ayuthya SK, Matangkasombut OP, Sirinavin S, Malathum K, Sathapatayavongs B. Utilization of restricted antibiotics in a university hospital in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(1):179-86.
16. Nojourni M, Kafashi A, Rangiani F. Pediatricians, antibiotic and parents request. *J Iran Univ Med Sci* 2003;10(33):123-32. (Full text in Persian)
17. Holmes JH, Metlay J, Holmes WC, Mikanatha N. Developing a patient intervention to reduce antibiotic overuse. *AMIA Annu Symp Proc* 2003;864.
18. Bharathiraja R, Sridharan S, Chelliah LR, Suresh S, Senguttuvan M. Factors affecting antibiotic prescribing pattern in pediatric practice. *Indian J Pediatr* 2005;72(10):877-9.
19. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and practice of Infectious Disease. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 612-17.
20. Polk R. Optimal use of modern antibiotics: emerging trends. *Clin Infect Dis* 1999;29(2):264–74.
21. Guillemot D, Maison P, Carbon C, Balkau B, Vauzelle-Kervroëdan F, Sermet C, et al. Trends in antimicrobial use in the community-France, 1981–1992. *J Infect Dis* 1998;177(2):492–7.
22. Gonzalez R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infection and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997;278(11):901–4.
23. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE Jr, Archibald LK, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project intensive care antimicrobial resistance epidemiology (icare) hospitals. *Clin Infect Dis* 1999;29(2):245–52.
24. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saul M, Salamone F. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 2003;37(2):180–6.
25. Shales DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Dunkan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997;25(3):584–99.
26. Thamlikitkul V. Antibiotic dispensing by drug store personnel in Bangkok, Thailand. *J Antimicrob Chemother* 1988;21(1):125–31.
27. Wilson R, Dowling R. *Pseudomonas aeruginosa* and other related species. *Thorax* 1998;53(3):213-19.
28. Yousefi Mashouf R. Assessing the frequency of bacterial agents of newborn septicemia and detection of their resistance to antibiotics in Hamadan during 1998-1999. *J Babol Univ Med Sci* 2000;2(4):34-40. (Full text in Persian)
29. Japoni A, Farshad SH, Alborzi A, Kalani M, Razaatpour N, Oboodi B, et al. Epidemiology and antibacterial susceptibility patterns of bloodstream infections, 2001-2004: An experience with BACTEC 9240 in Southern Iran. *Pak J Biol Sci.* 2008;11(3):422-7.

30. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(4):877-84.
31. Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ, Wald ER, Arditì M, Tan TQ, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):538-45.
32. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, Wenzel RP. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995;20(50):1126-33.
33. Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, Stoller JK, et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. *Chest* 1999;115(5):1378-82.
34. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993;270(16):1965-70.
35. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, Hill H, Tenover FC, Lawton R, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann Intern Med* 2001;135(3):175-83.
36. Schwartz B. Preventing the spread of antimicrobial resistance among bacterial respiratory pathogens in industrialized countries: the case for judicious antimicrobial use. *Clin Infect Dis*. 1999;28(2):211-3.
37. Apisarnthanarak A, Danchaivijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey TC et al. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clinical Infectious Diseases* 2006;42(6):768-75.