

# Atsparumas antimikrobiniam vaistiniams preparatams: priežastys ir ateities perspektyvos

Antimicrobial resistance: causes and perspectives

Oleg Aliancevic<sup>1</sup>, Agnė Kirkliauskiene<sup>2</sup>, Birutė Zablockienė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Vilnius University Faculty of Medicine.

Oleg.Aliancevic@santa.lt

<sup>2</sup> Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University



**Gyd. Oleg Aliancevič**  
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika



**Doc. Agnė Kirkliauskiene**  
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra



**Doc. Birutė Zablockienė**  
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

## Santrauka

Antibiotikai laikomi vienu svarbiausių XX amžiaus išradimų, tačiau, gerėjant bakterinių infekcijų diagnostikai ir gydymui, iškilo nauja ir kasmet dėmesio sulaukianti problema – bakterijų atsparumas antibiotikams. Prognozuojama, kad atsparių infekcijų aukomis ateityje taps vis daugiau žmonių, o gydymo išlaidos tik didės. Pasaulyje, kaip ir Lietuvoje, vykdoma antimikrobinio atsparumo stebėseną ir kuriamos strategijos, padedančios sustabdyti atsparių padermių plitimą. Bene svarbiausios strategijos – infekcijų prevencijos ir kontrolės priemonių taikymas bei antimikrobinų vaistų vartojimo valdymas.

**Reikšminiai žodžiai:** antimikrobinis atsparumas, antibiotikai, infekcijų kontrolė, neracionalus antibiotikų vartojimas.

## Summary

Antibiotics are considered one of the most important inventions of the 20th century. However, as the diagnosis and treatment of bacterial infections improve, a new and increasingly pressing problem has emerged – bacterial resistance to antibiotics. It is predicted that in the future, more and more people will fall victim to resistant infections, and treatment costs will only continue to rise. Worldwide, including in Lithuania, antimicrobial resistance monitoring is being carried out, and strategies are being developed to prevent the spread of resistant strains. One of the most important aspects of these strategies is the implementation of infection prevention and control measures, as well as the management of antimicrobial drug use.

**Keywords:** antimicrobial resistance, antibiotics, infection control, irrational use of antibiotics.

## Įvadas

Su antimikrobinio atsparumu susiduriama visame pasaulyje. Siekiant įvertinti šios problemos mastą, dar 2014

metais Jungtinės Karalystės ministras pirmininkas Davidas Cameronas įpareigojo tyrėjų grupę, vadovaujamą ekonomisto Jimo O'Neillo, išanalizuoti pasaulinę didėjančio atsparumo vaistams problemą ir pasiūlyti konkrečių veiksmų

jai spręsti tarptautiniu mastu. Tyrėjai apskaičiavo, kad, neregėjant padėčiai dėl vaistams atsparių infekcijų plitimo, 2050 metais nuo šių infekcijų mirs 10 mln. žmonių per metus, o gydymo išlaidos padidės 100 trln. Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) dolerių. Jau šiandien 700 000 žmonių pasaulyje kasmet miršta nuo antimikrobiniam vaistams atsparių bakterijų sukeltų infekcijų. Antibiotikai šiuolaikinėje medicinoje yra labai svarbūs. Praradus jų veiksmingumą, įprastos medicininės procedūros (pavyzdžiui, žarnyno operacijos, cezario pjūvis, sąnarių endoprotezavimas, imuninę sistemą slopinantys gydymo būdai, tokie kaip chemoterapija) gali vėl tapti pavojingos gyvybei [1].

Norint priimti pagrįstus ir konkrečiam regionui ar šaliai pritaikytus politinius sprendimus, susijusius su infekcijų prevencijos ir kontrolės programomis, pagrindinių antibiotikų prieinamumu ir naujų vakcinų bei antibiotikų moksliniais tyrimais ir kūrimu, svarbu suprasti atsparumo antimikrobinėms medžiagoms našta ir pagrindinius ją sukeliančius patogenų bei vaistų derinius [2]. Sisteminėje literatūros apžvalgoje buvo išanalizuoti 88 sukėlėjo ir antibakterinio vaisto deriniai 204 šalyse. Nustatyta, kad tiesiogiai dėl bakterijų antimikrobinio atsparumo 2019 metais pasaulyje mirė 1,27 mln. žmonių, o 4,95 mln. mirčių buvo susijusių su antimikrobinio atsparumu. Mirčių sąsaja su antimikrobinio atsparumu įvairiuose regionuose skyrėsi. Mažiausia antimikrobinio atsparumo našta buvo Australijoje: 6,5 mirčių iš 100 000 (95 proc. PI 4,3–9,4) dėl antimikrobinio atsparumo ir 28,0 atvejų iš 100 000 (18,8–39,9), susijusių su antimikrobinio atsparumu. Daugiausiai mirčių registruota Vakarų ir Subsacharinėje Afrikoje: 27,3 mirčių atvejai iš 100 000 (20,9–35,3) nuo antimikrobinio atsparumo ir 114,8 mirčių iš 100 000 (90,4–145,3), susijusių su antimikrobinio atsparumu. 2019 metais tarp antimikrobiniam atsparumui priskiriamų ir susijusių mirčių dominavo apatinių kvėpavimo takų, kraujo ir intraabdominalinės infekcijos. Šios infekcijos 2019 metais sudarė 78,8 proc. (95 proc. PI 70,8–85,2) mirčių, susijusių su antimikrobinio atsparumu; vien apatinių kvėpavimo takų infekcijos sukėlė daugiau nei 400 000 priskirtinų mirčių ir 1,5 mln. susijusių mirčių. 2019 metais 6 bakterijų rūšys pasaulyje sukėlė daugiau nei 250 000 su antimikrobinio atsparumu susijusių mirčių: daugiausiai *E. coli*, toliau mažėjimo tvarka – *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii* ir *P. aeruginosa*. Įdomu, kad dažniausių sukėlėjų pasiskirstymas skyrėsi įvairiuose pasaulio regionuose, pavyzdžiui, didelės pajamos gaunančiose šalyse pirmavo *S. aureus*, centrinės ir rytų Europos šalyse – *E. coli*, o Subsacharinėje Afrikoje – *S. pneumoniae* ir *K. pneumoniae* [2].

## Padėtis Lietuvoje

Lietuvoje vykdoma mikroorganizmų atsparumo stebėseną nacionaliniu lygmeniu. Šią stebėseną reglamentuoja Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas Nr. V-1194 [3]. Vykdoma kraujo ar galvos ir (ar) nu-

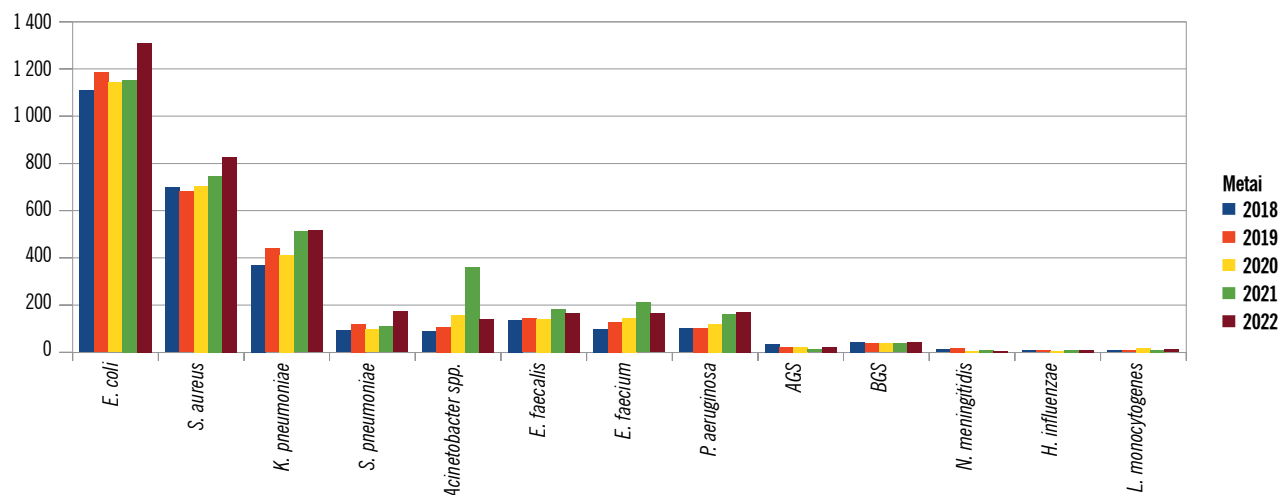
garos smegenų skysčio pasėliuose nustatytų bakterijų atsparumo antimikrobiniam vaistams, dauginiu atsparumu pasižyminčių bakterijų ir įvairiuose klinikinės tiriamosios medžiagos pasėliuose nustatytų bakterijų atsparumo antimikrobiniam vaistams stebėseną. Stebėseną koordinuoja Nacionalinė visuomenės sveikatos priežiūros laboratorija (NVSPL), o kartą per metus duomenis teikia Europos antimikrobinio atsparumo stebėsenos tinklui (angl. *EARS-Net*) ir Pasaulio antimikrobinio atsparumo stebėsenos sistemai (angl. *GLASS*).

Lietuvoje pagal NVSPL invazinių bakterijų atsparumo antimikrobiniam vaistams stebėsenos 2018–2022 metais ataskaitų duomenis, dažniausiai išauginti sukėlėjai buvo *E. coli* (2022 metais gerokai išaugo), *S. aureus* (per lyginamąjį laikotarpį 2022 metais jų išskirta daugiausiai) ir *K. pneumoniae* (*1 pav.*) [4]. Įdomu, kad 2021 metų COVID-19 pandemijos laikotarpiu stebėtas ryškus invazinių *Acinetobacter spp.* infekcijų padidėjimas (361 atvejis), o 2022 metais išaugintų kultūrų skaičius (156 atvejai) buvo panašus kaip ir iki pandemijos. Literatūros duomenimis, COVID-19 pandemijos metu Europos Sąjungos ir Europos ekonominės erdvės šalyse (ES / EEE) bent 57 proc. padaugėjo *Acinetobacter spp.* sukeltų bakteriemijos atvejų [5]. Dauguma padermių, išskirtų iš reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuose (RITS) gydytų ligonių, buvo atsparios karbapenemams. Šias bakterijas labai sunku pašalinti iš liginės aplinkos, jos dažnai kolonizuoja ligonius, medicininius prietaisus ir medicinos personalą, ypač RITS. 2021 metais *Acinetobacter spp.* sukeltų infekcijų skaičiaus padidėjimas, kaip spėjama, buvo susijęs su pandemijos metu gydytu dideliu sunkios būklės pacientų skaičiumi, dideliu RITS užimtumu bei personalo krūviu, mažesniu infekcijų kontrolės ir antimikrobinų vaistų vartojimo valdymo priemonių (angl. *antimicrobial stewardship* – AMS) taikymu [5].

2022 metais pirmą kartą visos ES / EEE šalys pateikė bakterijų antimikrobinio atsparumo duomenis *EARS-Net*. Palyginti su 2021 metais, užregistruotų bakterijų skaičius padidėjo nuo 366 794 iki 392 602. Antimikrobinio atsparumo dažnis ES / EEE išlieka didelis; susirūpinimą kelia nuolat didėjantis karbapenemui atsparių *K. pneumoniae* (10,9 proc. 2022 metais) ir vankomicinui atsparių *E. faecium* (17,6 proc. 2022 metais) dažnis. Palyginti su 2021 metais, sumažėjo atsparių *Acinetobacter spp.* procentinis dažnis, tačiau padaugėjo *S. pneumoniae* invazinių infekcijų (2022 metais grįžo į panašią padėtį kaip 2019-aisiais po sumažėjimo COVID-19 pandemijos metu). Antimikrobinio atsparumo padėtis įvairiose šalyse labai skyrėsi priklausomai nuo bakterijų rūšies, antimikrobinų medžiagų grupės ir geografinio regiono. Mažiausias antimikrobinio atsparumo paplitimas stebėtas šiaurės Europos šalyse, o didžiausias – pietų ir rytų Europos šalyse [6].

2022 metais nustatytas aktualiausių atsparių antimikrobiniam vaistams sukėlėjų, registruotų *EARS-Net*, paplitimas Europoje pavaizduotas *2 pav.* Lietuvoje labiausiai išsiskiria

1 pav. Užregistruotų invazinių sukėlėjų skaičius Lietuvoje 2018–2022 metais



Adaptuota pagal NVSPL duomenis (<https://nvspl.lt/>).

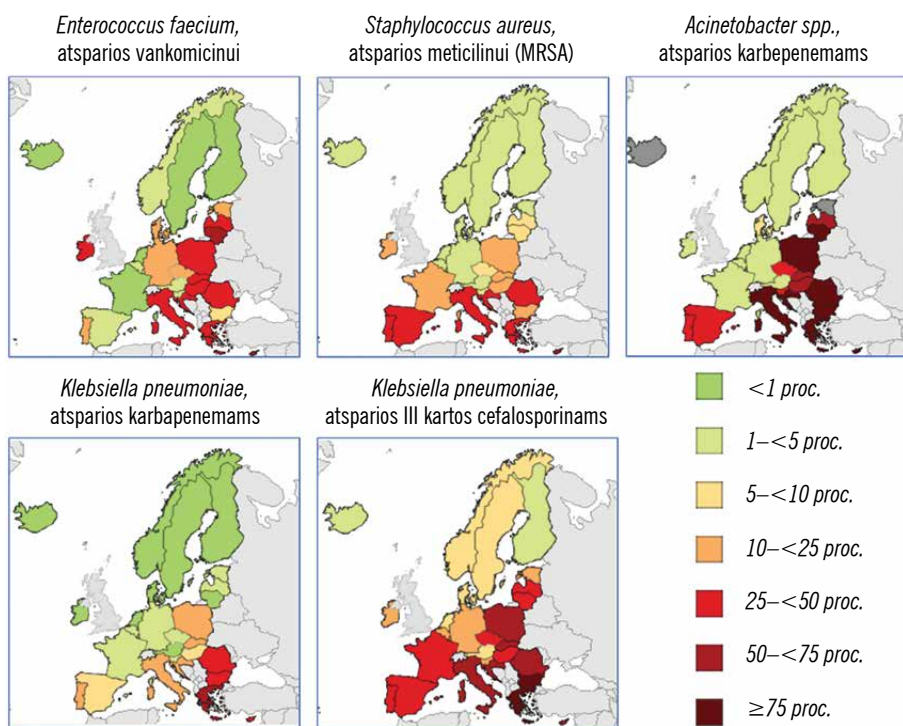
karbenemams atsparios *Acinetobacter spp.* (2022 metais Europoje atsparumo vidurkis buvo 36,3 proc., o Lietuvoje siekė 88,7 proc.) bei *E. faecium*, atsparios vankomicinui (2022 metais Europoje atsparumo vidurkis buvo 17,6 proc., o Lietuvoje – 67,7 proc.; buvo stebima didėjimo tendencija nuo 2015 metų tiek absoliučiais skaičiais, tiek procentais) [6].

Antimikrobinio atsparumo išsivystymo priežastys:

- netinkamas antimikrobinų vaistų vartojimas žmonių populiacijoje (3 pav., 4 pav.);
- netinkamas antibiotikų naudojimas veterinarijoje, žemės ūkyje;
- antimikrobinio atsparumo plitimas sveikatos priežiūros įstaigose;
- antimikrobinų vaistų kaupimasis aplinkoje;
- per mažas vakcinacijos mastas;
- kelionės;
- nepakankamai greita diagnostika.

Mikroorganizmų atsparumo antimikrobinėms medžiagoms atsiradimas yra natūralus reiškinys, tačiau antimikrobinio atsparumo atranką skatina antibiotikų naudojimas sveikatos priežiūroje, žemės ūkyje ir aplinkoje. Antimikrobinio atsparumo plitimui įtakos turi infekcijų kontrolės standartai, sanitarinės sąlygos, galimybė gauti švaraus vandens, greitos infekcinių ligų diagnostikos galimybės, kelionės ir žmonių migracija. Antimikrobiniai vaistai yra vieni dažniausiai skiriamų vaistų. Deja, tyrimų duomenimis, net iki 50 proc. visų žmonėms skiriamų anti-

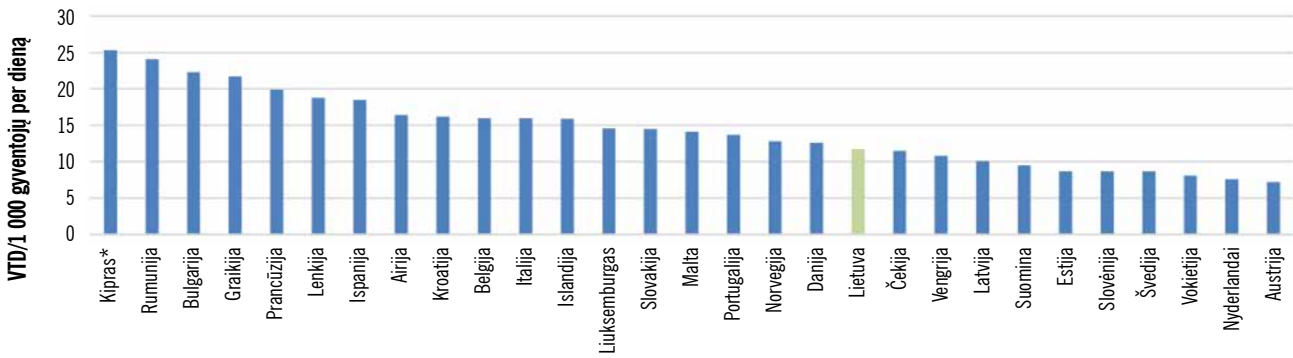
2 pav. Aktualiausi antimikrobiniam vaistams atsparūs sukėlėjai ES / EEE šalyse 2022 metais



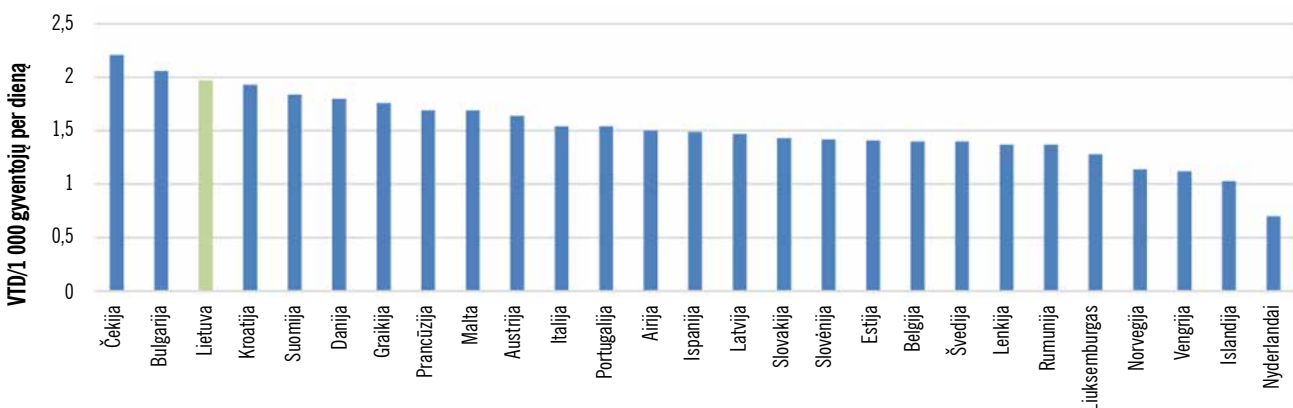
Adaptuota pagal EARS duomenis (<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>).

mikrobinų vaistų yra skiriami netinkamai [9, 22, 23]. Netinkamas ar perteklinis antimikrobinų vaistų vartojimas laikomas pagrindine antimikrobinio atsparumo varomąja jėga [10, 11]. Daugiausiai antibiotikų gydymui skiriama stacionaruose: Europos ligoninėse antibiotikus vartoja 30–40 proc. pacientų, tačiau bendras antimikrobinų vaistų suvartojimo skaičius yra didžiausias visuomenėje [8]. 3 pav. pavaizduotas antimikrobinų vaistinių preparatų suvartojimas Europoje 2021 metais [12]. Ambulatoriniame sektoriuje suvartota apie 85–90 proc., ligoninėse – apie 10–15 proc. visų antibiotikų. Lietuva tarp kitų Europos šalių pagal antimikrobinų vaistinių preparatų suvartojimą 2021 metais užėmė 3 vietą.

3 pav. Antimikrobinų vaistinių preparatų suvartojimas Europoje 2021 metais (VTD 1 000 gyventojų per dieną) ambulatoriniame sektoriuje (apie 85–90 proc. visų antibakterinių vaistų)



4 pav. Antimikrobinų vaistinių preparatų suvartojimas Europoje 2021 metais (VTD 1 000 gyventojų per dieną) ligoninėse (apie 10–15 proc. visų antibakterinių vaistų)



Labai daug antibiotikų sunaudojama gyvulininkystėje. Pavyzdžiui, JAV iš visų antibiotikų daugiau kaip 70 proc. (pagal svorį) parduodama gyvūnams [1]. Su gyvūnais susiję atsparumo antibiotikams išsivystymo ir plitimo veiksniai yra netinkamas ir perteklinis antimikrobinų medžiagų naudojimas profilaktikai, gydymui, pašarų priedams, su gyvūnų išskyromis į aplinką plintantys antibiotikams atsparūs mikroorganizmai ir atsparumo genai ar antibiotikai, patekę į gyvūninės kilmės maistą. Mūsų aplinkoje, be natūraliai egzistuojančių atsparumo genų, kaupiasi netinkamai sunaikinti nepanaudotų antimikrobinų vaistų likučiai, atliekos iš viešųjų įstaigų, gyvulininkystės, žemės ūkio ar farmacijos pramonės, o tai skatina antimikrobinio atsparumo vystymąsi ir plitimą [13].

### Siūlomos prevencinės priemonės

Antimikrobinio atsparumo problema skatina ieškoti prevencijos priemonių jai sumažinti. Kaip efektyviausios priemonės nurodomos [2]:

- infekcijų prevencija ir kontrolė ligoninėse bei visuomenėje;
- vakcinacija;
- su žmonių ligų gydymu nesusijusių antibiotikų (pavyzdžiui, žemės ūkyje) poveikio mažinimas;
- naujų antimikrobinio poveikio gydymo ir profilaktikos priemonių kūrimas;

- infrastruktūra tiksliai ir greitai infekcijų diagnostikai;
- antimikrobinų vaistų vartojimo valdymas.

Kertinis akmuo kovojant su antimikrobinio atsparumo plitimu yra infekcijų prevencijos ir kontrolės principų taikymas [2, 14]. Tai apima tiek ligoninėse vykdomas infekcijų prevencijos ir kontrolės programas, kuriomis siekiama užkirsti kelią infekcijoms, įgytoms sveikatos priežiūros įstaigose, tiek bendruomenės programas, skirtas vandeniui, sanitarinėms priemonėms ir higienai. Bendruomeninės programos labai svarbios mažas pajamas gaunančiose šalyse, kur antimikrobinio atsparumo našta yra didžiausia, o švaraus vandens ir sanitarinės priežiūros infrastruktūra silpna [2, 14].

Vakcinų įskiepijimas yra svarbus siekiant užkirsti kelią infekcijoms. Šiuo metu turime vakciną nuo 1 iš 6 dažniausių sukėlėjų (*S. pneumoniae*), be to, tiriamos ir kuriamos naujos vakcinos nuo *S. aureus*, *E. coli* ir kitų sukėlėjų [2, 15]. Kitos vakcinos, pavyzdžiui, nuo gripo ar rotaviruso, taip pat yra svarbios prevencijai, nes šiomis vakcinomis paskiepytų asmenų grupėse, sumažėjus karščiavimą sukeliančių ligų, vėliau mažiau paskiriama nereikalingo gydymo antibiotikais [15].

Labai svarbu investuoti į naujų antimikrobinų medžiagų kūrimą. Pastaraisiais dešimtmečiais investicijos buvo nedidelės, palyginti su investicijomis į kitas visuomenės sveikatos problemas, turinčias panašų ar mažesnę poveikį [2, 16]. Be įprastinių antibiotikų, kai kuriais atvejais galėtų pasitarnauti ir antimikrobiniai peptidai, bakteriofagai,

imunologiniai komponentai (serumai, antikūnai), išmatų mikrobiotos transplantacija ar naujosios nanotechnologijos [17–19].

Prioritetas yra kuo labiau sumažinti antibiotikų vartojimą tais atvejais, kai jie nėra būtini žmonių sveikatai gerinti, pavyzdžiui, gydant virusines infekcijas. Tam svarbi tinkama infrastruktūra, kuri leistų gydytojams tiksliai ir greitai diferencijuoti infekcines ligas, kad prireikus būtų galima sumažinti arba nutraukti antimikrobinų vaistų vartojimą [8].

Plintant antimikrobiniam atsparumui, atsirado poreikis taikyti standartizuotą požiūrį į antimikrobinų preparatų vartojimą, todėl įvairiose šalyse plačiau taikomos antimikrobinų vaistų vartojimo valdymo programos [20]. Jų veikla apibrėžiama kaip koordinuoti veiksmai, skirti įvertinti ir pagerinti tinkamą antimikrobinų vaistų vartojimą, skatinant tinkamiausio antimikrobinio vaisto skyrimą, įskaitant dozavimą, trukmę ir vartojimo būdą. Antimikrobinų vaistų vartojimo valdymo komiteto, susidedančio iš infekcinių ligų gydytojo, farmakologo, mikrobiologo, infekcijų kontrolės ir kitų sričių specialistų, tikslai yra pasiekti geriausias kliniškes baigtis, sumažinti vaistų toksiškumą ir kitus nepageidaujamus reiškinius, apriboti bakterijų anti-

krobinio atsparumo selekciją, skatinančią plisti atsparias padermes, ar sumažinti pernelyg dideles išlaidas, susijusias su netinkamu antimikrobinų medžiagų naudojimu [20, 21].

## Apibendrinimas

Antimikrobinis atsparumas yra aktuali Lietuvos ir pasaulio sveikatos priežiūros problema, kuriai sprendimo strategijų kūrimo reikia jau dabar. Sergamumas ir mirštamumas, susijęs su bakterijų antimikrobinu atsparumu, kasmet didėja.

Svarbiausios antimikrobinio atsparumo išsivystymo priežastys yra netinkamas ir perteklinis antibiotikų vartojimas žmonių populiacijoje, veterinarijoje bei žemės ūkyje, atsparių bakterijų plitimas sveikatos priežiūros įstaigose, nepakankamas vakcinacijos mastas, kelionės ir migracija, nepakankamai greita infekcinių ligų diagnostika. Siūlomi sudėtiniai antimikrobinio atsparumo problemos sprendimo būdai ir priemonės, įskaitant antimikrobinio atsparumo programos vykdymą.

*Straipsnis recenzuotas  
Gauta 2024 06 05  
Priimta 2024 06 09*

## LITERATŪRA

- O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance, London 2016.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399: 629–655.
- LR SAM Įsakymas Nr. V-1194 Dėl kliniškai ir epidemiologiškai svarbių mikroorganizmų atsparumo antimikrobiniais vaistams stebėsenos ir duomenų apie mikroorganizmų atsparumą antimikrobiniais vaistams rinkimo, kaupimo, analizės ir informacijos pateikimo tvarkos aprašo patvirtinimo, 2013 m. gruodžio 18 d. Nr. V-1194.
- NVSPL Antimikrobinio atsparumo stebėsenos ataskaitos 2018–2022 m.
- Kinross P, Gagliotti C, Merk H, et al. EARS-Net Study Group; EARS-Net Study Group participants. Large increase in bloodstream infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter* species during the first 2 years of the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020 and 2021. *Euro Surveill*. 2022.
- ECDC. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) Annual Epidemiological Report for 2022.
- Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens* 2021; 10: 1310.
- Alison H Holmes, Luke S P Moore, Arnfrid Sundsfjord, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 2016; 387: 176–87;
- Centres for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta.
- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C et al. Antibiotic resistance - the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 1057–1098
- The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. WHO. Date: 2012.
- European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net).
- Endale H, Mathewos M, Abdeta D. Potential Causes of Spread of Antimicrobial Resistance and Preventive Measures in One Health Perspective-A Review. *Infect Drug Resist*. 2023.
- Organisation for Economic Co-operation and Development. European Centre for Disease Prevention and Control Antimicrobial resistance: tackling the burden in the European Union. Briefing note for EU/EEA countries. OECD Publications, Paris 2019
- Jansen KU, Knirsch C, Anderson AS. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. *Nat Med*. 2018; 24: 10–19.
- WHO 2019 antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline. World Health Organization, Geneva 2019.
- Ioannou P, Baliou S, Kofteridis D P. Antimicrobial Peptides in Infectious Diseases and Beyond. A Narrative Review. *Life* 2023; 13: 1651.
- Ioannou P, Baliou S, Samonis G. Bacteriophages in Infectious Diseases and Beyond. A Narrative Review. *Antibiotics* 2023; 12: 1012.
- Parmanik A, Das S, Kar B, et al. Current Treatment Strategies Against Multidrug-Resistant Bacteria: A Review. *Curr Microbiol*. 2022 Nov 3; 79 (12): 388.
- Khadse SN, Ugemuge S, Singh C. Impact of Antimicrobial Stewardship on Reducing Antimicrobial Resistance. *Cureus*. 2023 Dec 4; 15 (12): e49935.
- Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Apr; 33 (4): 322–7.
- Richard V Milani, Jonathan K Wilt, Jonathan Entwisle, Jonathan Hand, Pedro Cazabon, and Jefferson G Bohan. Reducing inappropriate outpatient antibiotic prescribing: normative comparison using unblinded provider reports. *BMJ Open Qual*. 2019; 8 (1): 2019 Feb 13.
- Banan M Aiesh, Maisa A Nazzal, Aroub I Abdelhaq, et al. Impact of an antibiotic stewardship program on antibiotic utilization, bacterial susceptibilities, and cost of antibiotics. *Sci Rep* 2023 Mar 28; 13 (1): 5040.