

عوامل خطر مقاومت به سیپروفلوکساسین در عفونت ادراری اکتسابی از جامعه ناشی از اشریشیاکولی

محمود صادقی^{۱*}، معصومه بیانی^۱، محمد منتظری^۲، محمود منتظری^۲، شیما فلاحی نژاد^۳

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲. دانشجوی پزشکی و عضو کمیته پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳. پزشک عمومی و پژوهشگر

*نشانی برای مکاتبه: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، گروه عفونی و گرمسیریتلفن: ۰۱۱۱-۳۲۱۲۳۵۰، ۰۹۱۱۳۱۱۵۰۴۷

dr.sadeghi2000@gmail.com

پذیرش برای چاپ: تیر هشتاد و هشت

دریافت مقاله: بهمن هشتاد و هفت

چکیده

سابقه و هدف: افزایش مقاومت اشریشیاکولی عامل عفونت ادراری به سیپروفلوکساسین در سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته است. این مطالعه با هدف تعیین عوامل خطر مقاومت به سیپروفلوکساسین در اشریشیاکولی عامل عفونت ادراری اکتسابی از جامعه انجام گردید.

روش کار: این مطالعه تحلیلی مورد-شاهدی بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به عفونت ادراری با اشریشیاکولی مقاوم به سیپروفلوکساسین و ۸۰ بیمار حساس به سیپروفلوکساسین انجام شد. برای تمام بیماران پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک، علائم بالینی عفونت ادراری و عوامل خطر آن تکمیل گردید. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد. یافته‌ها: سابقه عفونت ادراری طی شش ماه اخیر ($p = 0.004$)، سابقه جراحی دستگاه ادراری-تناسلی طی یکسال اخیر ($p = 0.005$)، سابقه سونداژ طی یکسال اخیر ($p = 0.001$) و سابقه مصرف فلوروکینولون‌ها حداقل هفت روز طی شش ماه اخیر ($p = 0.001$) با مقاومت اشریشیاکولی به سیپروفلوکساسین در ارتباط بود. آنالیز چند متغیره نشان داد که سونداژ ادراری طی یکسال اخیر ($p = 0.009$) [OR ۲/۷۷ CI ۱/۲۶-۶/۰۸]; $p = 0.009$] و سابقه مصرف فلوروکینولون‌ها طی شش ماه اخیر ($p = 0.001$) [OR ۲۸/۱۴]; $p = 0.001$] عوامل خطر مستقل برای مقاومت به سیپروفلوکساسین در عفونت ادراری ناشی از اشریشیاکولی هستند. نتیجه‌گیری: در بیماران مبتلا به عفونت ادراری، سابقه مصرف فلوروکینولون‌ها و سونداژ ادراری با ریسک بالای اشریشیاکولی مقاوم به سیپروفلوکساسین همراه است که می‌تواند سبب شکست درمان تجربی گردد.

واژگان کلیدی: عفونت ادراری، سیپروفلوکساسین، اشریشیاکولی، حساسیت، مقاومت، ریسک فاکتور

مقدمه

بحث مقاومت به آن همیشه مورد توجه قرار گرفته است (۳ و ۴). از بین فلوروکینولون‌ها سیپروفلوکساسین خوراکی یا وریدی بخاطر جذب سریع و ترشح مناسب به داخل ادرار بیشترین کاربرد را جهت درمان عفونت ادراری دارد (۵ و ۳). در سال‌های اخیر میزان مقاومت میکروارگانیسم‌ها به فلوروکینولون‌ها افزوده شده است. در مطالعات انجام شده در اسپانیا (۷)، فرانسه (۸) و چین (۹) افزایش مقاومت به سیپروفلوکساسین در اشریشیاکولی مولد عفونت ادراری نشان داده شده است. لذا شناخت عوامل خطر مقاومت به سیپروفلوکساسین در اشریشیاکولی عامل عفونت ادراری ضروری به نظر می‌رسد. به این سبب بر آن شدیم تا با مطالعه بیماران مبتلا به عفونت ادراری با و بدون مقاومت به سیپروفلوکساسین مراجعه کننده به آزمایشگاه رازی شهرستان بابل (عفونت ادراری اکتسابی از جامعه) و مقایسه متغیرهای همراه آنان عوامل خطر مقاومت به سیپروفلوکساسین را تعیین نماییم.

عفونت ادراری دومین عفونت شایع جامعه و از علل عمده مراجعه بیماران به بیمارستان‌ها می‌باشد و سالیانه ۱۵۰ میلیون نفر به عفونت ادراری مبتلا و در آمریکا سالانه ۶ میلیارد دلار صرف آن می‌شود (۱). باکتریهای فراوانی قادر به ایجاد عفونت در سیستم ادراری هستند که در بین آنها اشریشیاکولی در اغلب موارد عامل عفونت ادراری است (۲). با توجه به عوارض عفونت‌های ادراری، درمان سریع آنها اهمیت خاصی دارد و این مسأله سبب گردیده که در اغلب موارد درمان عفونت بر اساس شایع‌ترین باکتری‌های پاتوژن صورت گیرد. اساس درمان مناسب در عفونت‌های ادراری، انتخاب یک آنتی‌بیوتیک با کارایی بالا، با کمترین مقاومت و بیشترین حساسیت می‌باشد. بزرگترین مشکل در درمان تجربی عفونت‌های ادراری مقاومت میکروارگانیسم‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های رایج است. فلوروکینولون‌ها آنتی‌بیوتیک ارجح در شروع درمان تجربی عفونت ادراری می‌باشند. به همین خاطر

روش کار

مطالعه‌ی حاضر به روش تحلیلی از نوع مورد-شاهدی انجام شد. ۴۰ بیمار مبتلا به عفونت ادراری مراجعه‌کننده به آزمایشگاه رازی شهرستان بابل که در تست تعیین حساسیت بعد از جدا شدن اشریشیا کولی مقاومت به سیپروفلوکساسین داشتند، به عنوان گروه مورد انتخاب گردیدند. همچنین تعداد ۸۰ بیمار مبتلا به عفونت ادراری مراجعه‌کننده به آزمایشگاه رازی شهرستان بابل که در تست تعیین حساسیت بعد از جدا شدن اشریشیا کولی حساسیت به سیپروفلوکساسین داشتند، در گروه شاهد قرار گرفتند. شرط ورود برای هر دو گروه پیوری (گلبول سفید برابر یا بیش از ۸ در هر فیلد میکروسکوپی ادراری) بود. برای تمامی افراد وارد شده به مطالعه، پرسشنامه‌ی از پیش طراحی شده توسط پرسشگر آموزش دیده تکمیل گردید. این پرسشنامه شامل سه قسمت بود. قسمت اول مشتمل بر اطلاعات دموگرافیک، قسمت دوم شامل علائم عفونت ادراری و قسمت سوم در مورد اطلاعاتی پیرامون شرح حال وجود سنگ ادراری، سونداژ یکسال قبلی، ابتلا به عفونت ادراری طی ۶ ماه گذشته، مصرف کینولون‌ها طی ۶ ماه گذشته، عمل جراحی دستگاه ادراری - تناسلی طی یکسال گذشته و سابقه دیابت بود.

پس از ثبت داده ها در جداول طراحی شده، وارد نسخه‌ی ۱۶ نرم‌افزار آماری SPSS شده و سپس مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. توصیف اطلاعات به دست آمده از طریق ارائه جداول فراوانی و نمودارهای مربوطه انجام شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی (دو یا چند حالتی) در دو گروه از آزمون chi-square و در مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه آزمون T استفاده شد. برای تعیین عوامل خطر مقاومت به سیپروفلوکساسین آنالیز چندمتغیره (multivariate) انجام شد. در رگرسیون لجستیک مقاومت به سیپروفلوکساسین متغیر وابسته بود. جنس، شرح حال وجود سنگ ادراری، دستکاری دستگاه ادراری، سونداژ یکسال قبلی، ابتلا به عفونت ادراری طی ۶ ماه گذشته، مصرف کینولون‌ها طی ۶ ماه گذشته، عمل جراحی دستگاه ادراری - تناسلی طی یکسال گذشته و سابقه دیابت سایر متغیرها در این مدل بودند. سطح معنی داری آماری در تمام آزمونها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سنی در گروه مقاوم به سیپروفلوکساسین ۳۹/۳۳±۱۱/۷۸ سال و در گروه حساس به سیپروفلوکساسین ۳۵/۷۸±۱۲/۸۸ سال بود. بین دو گروه از نظر سن اختلاف معنی داری وجود نداشت. همچنین از نظر جنس اختلاف در دو گروه معنی دار نبود.

سوزش ادرار در ۵۷ بیمار (۴۷/۵٪)، درد پهلو در ۶۰ بیمار (۵۰٪)، تکرر ادرار در ۵۷ بیمار (۴۷/۵٪)، تب و لرز در ۲۴ بیمار (۲۰٪)، درد زیر شکم در ۵۶ بیمار (۴۶/۷٪)، قطره قطره بودن در ۲۴ بیمار (۲۰٪) و فشار جهت رفتن به دستشویی (فوریت) در ۳۱ بیمار (۲۵/۸٪) دیده شد. در مقایسه‌ی علائم بین دو گروه مقاوم به سیپروفلوکساسین و حساس به سیپروفلوکساسین، سوزش ادرار، درد پهلو، تب و لرز و قطره قطره بودن ادرار در گروه مقاوم به سیپروفلوکساسین و تکرر ادرار، درد زیر شکم و فشار جهت رفتن به دستشویی در گروه حساس به سیپروفلوکساسین بیشتر بود. در سوزش ادرار، درد پهلو، تب و لرز و فشار جهت رفتن به دستشویی (فوریت) اختلاف در دو گروه از نظر آماری معنی دار بود (جدول ۱).

در بررسی عوامل خطر مقاومت به سیپروفلوکساسین، سابقه‌ی عفونت ادراری طی شش ماه اخیر در ۵۵ بیمار (۴۵/۸٪)، سابقه دفع یا داشتن سنگ ادراری در ۲۳ بیمار (۱۹/۲٪)، سابقه‌ی جراحی دستگاه ادراری تناسلی طی یکسال اخیر در ۲۷ بیمار (۲۲/۵٪)، سابقه‌ی سونداژ ادراری طی یکسال اخیر در ۲۰ بیمار (۱۶/۷٪)، سابقه‌ی مصرف حداقل هفت روز فلوروکینولون‌های خوراکی یا وریدی طی ۶ ماه اخیر در ۴۹ بیمار (۴۰/۸٪) و سابقه‌ی دیابت در ۳۰ بیمار (۲۵٪) وجود داشت. جدول ۲ این عوامل را به تفکیک دو گروه نشان می‌دهد.

سابقه‌ی عفونت ادراری طی شش ماه اخیر (p=۰/۰۰۴)، سابقه‌ی جراحی دستگاه ادراری تناسلی طی یکسال اخیر (p=۰/۰۰۵)، سابقه‌ی سونداژ طی یکسال اخیر (p=۰/۰۰۱) و سابقه‌ی مصرف فلوروکینولون‌ها حداقل هفت روز طی شش ماه

اخیر (p=۰/۰۰۱) با مقاومت اشریشیا کولی به سیپروفلوکساسین در ارتباط بود. در صورتیکه با جنس، سابقه‌ی دفع یا داشتن سنگ ادراری و ابتلا به دیابت ارتباطی نداشت.

آنالیز چند متغیره نشان داد که سونداژ ادراری طی یکسال اخیر (p=۰/۰۰۹) [OR ۲/۷۷ CI ۱/۲۶-۶/۰۸]; سابقه‌ی مصرف فلوروکینولون‌ها حداقل هفت روز طی شش ماه اخیر (p=۰/۰۰۱) [OR ۱۰/۴۲ CI ۳/۸۶-۲۸/۱۴]; عوامل خطر مستقل برای مقاومت به سیپروفلوکساسین در عفونت ادراری ناشی از اشریشیا کولی هستند.

جدول ۱: مقایسه علائم ادراری در بیماران مبتلا به عفونت

ادراری ناشی از اشریشیا کولی در دو گروه حساس به

سیپروفلوکساسین و مقاوم به سیپروفلوکساسین

P value	علائم	
	ندارد تعداد (درصد)	دارد تعداد (درصد)
۰/۰۱۶	سوزش ادرار	مقاوم ۲۵ (۶۲/۵٪) حساس ۴۸ (۶۰٪)
	درد پهلو	مقاوم ۲۵ (۶۲/۵٪) حساس ۴۵ (۵۶/۳٪)
۰/۴۲۳	تکرر ادرار	مقاوم ۲۰ (۵۰٪) حساس ۳۷ (۴۶/۲٪)
	تب و لرز	مقاوم ۱۵ (۳۷/۵٪) حساس ۹ (۱۱/۲٪)
۰/۰۰۱	درد زیر شکم	مقاوم ۱۵ (۳۷/۵٪) حساس ۴۱ (۵۱/۲٪)
	قطره قطره بودن ادرار	مقاوم ۱۵ (۳۷/۵٪) حساس ۹ (۱۱/۲٪)
۰/۵۳۴	فوریت	مقاوم ۱۰ (۲۵٪) حساس ۲۱ (۲۶/۲٪)

جدول ۲: عوامل خطر مقاومت به سیپروفلوکساسین در

بیماران مبتلا به عفونت ادراری ناشی از اشریشیا کولی در دو

گروه حساس به سیپروفلوکساسین و مقاوم به

P Value	سیپروفلوکساسین		ریسک فاکتورهای مقاومت به سیپروفلوکساسین
	مقاوم به سیپروفلوکساسین	حساس به سیپروفلوکساسین	
۰/۰۰۴	سابقه‌ی عفونت ادراری طی شش ماه اخیر	۲۴ (۳۰٪)	۲۱ (۵۲/۵٪)
	سابقه دفع یا داشتن سنگ ادراری	۱۶ (۲۰٪)	۷ (۱۷/۵٪)
۰/۰۰۵	سابقه‌ی جراحی دستگاه ادراری تناسلی طی یکسال اخیر	۱۵ (۱۸/۷٪)	۱۲ (۳۰٪)
	سابقه‌ی سونداژ ادراری طی یکسال اخیر	۶ (۷/۵٪)	۱۴ (۳۵٪)
۰/۰۰۰	سابقه‌ی مصرف حداقل هفت روز فلوروکینولون‌های خوراکی یا وریدی طی ۶ ماه اخیر	۲۱ (۲۶/۲٪)	۲۸ (۷۰٪)
	سابقه‌ی دیابت	۱۸ (۲۲/۵٪)	۱۲ (۳۰٪)
۰/۳۱۰	جنس زن	۴۹ (۶۱/۲٪)	۲۲ (۵۵٪)

بحث

در مطالعه‌ی ما سوزش ادرار، درد پهلو، تب و لرز و قطره قطره بودن ادرار به طور معنی‌داری در گروه مقاوم به سیپروفلوکساسین بیشتر از گروه حساس بود. درد زیر شکم و فشار جهت رفتن به دستشویی در گروه حساس به سیپروفلوکساسین بیشتر بود ولی این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود.

سابقه‌ی عفونت ادراری در طی شش ماه اخیر در ۵۵ بیمار (۴۵/۸٪)، سابقه دفع یا داشتن سنگ ادراری در ۲۳ بیمار (۱۹/۲٪)، سابقه‌ی جراحی دستگاه ادراری تناسلی طی یکسال اخیر در ۲۷ بیمار (۲۲/۵٪)، سابقه‌ی سونداژ ادراری طی یکسال اخیر در ۲۰ بیمار (۱۶/۷٪)، سابقه‌ی مصرف حداقل هفت روز فلوروکینولون‌های خوراکی یا وریدی طی ۶ ماه اخیر در ۴۹ بیمار (۴۰/۸٪) و سابقه‌ی دیابت در ۳۰ بیمار (۲۵٪) وجود داشت. سابقه‌ی عفونت ادراری طی شش ماه اخیر، سابقه‌ی جراحی دستگاه ادراری تناسلی طی یکسال اخیر، سابقه‌ی سونداژ طی یکسال اخیر و سابقه‌ی مصرف فلوروکینولون‌ها حداقل هفت روز طی شش ماه اخیر با مقاومت اشریشیاکولی به سیپروفلوکساسین در ارتباط بود. در صورتیکه با جنس، سابقه‌ی دفع یا داشتن سنگ ادراری و ابتلا به دیابت ارتباطی نداشت.

در مطالعه‌ی Colodner R و همکارانش ۳۰۰ بیمار مبتلا به عفونت ادراری ناشی از اشریشیاکولی مورد ارزیابی قرار گرفت که از این تعداد ۱۵۰ مورد به سیپروفلوکساسین مقاوم بودند. در این مطالعه جنس مذکر، سن بالا، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، ضعف ایمنی، عفونت ادراری مکرر، روش‌های ته‌اجمی، بستری شدن در بیمارستان و سابقه‌ی مصرف آنتی‌بیوتیک در شش ماه گذشته با مقاومت به سیپروفلوکساسین در ارتباط بود (۱۰). Kang CI و همکارانش در کره در مطالعه‌ی خود عنوان کردند که سابقه‌ی مصرف فلوروکینولون‌ها، داشتن سوند ادراری و استفاده از روش‌ها ته‌اجمی ۷۲ ساعت پیش از باکتری‌می ارتباط معنی‌داری با مقاومت اشریشیاکولی به سیپروفلوکساسین داشت. اما بین سن و جنس با مقاومت ارتباطی دیده نشد (۱۱). در مطالعه‌ی که در ترکیه انجام گرفت، بین مقاومت به سیپروفلوکساسین در اشریشیاکولی مصرف بیش از یکبار کینولون‌ها در یکسال گذشته، زندگی در روستا، داشتن سوند ادراری، اعمال جراحی ادراری-تناسلی، تولید بتلاکتاماز توسط اشریشیاکولی و سن بیش از ۵۰ سال ارتباط معنی‌داری وجود داشت اما با دفع یا وجود سنگ ادراری، بیماری‌های کلیه، حاملگی و مصرف رژیم آنتی‌بیوتیکی بغیر از سیپروفلوکساسین در ارتباط نبود (۱۲).

همچنین در مطالعات Meiland R و همکارانش در هلند (۱۳) و Bonadio M و همکارانش در ایتالیا (۱۴)، همانند مطالعه‌ی ما، نتیجه‌گیری شد که ارتباط معنی‌داری بین ابتلا به دیابت و مقاومت به سیپروفلوکساسین وجود ندارد. در مطالعه‌ی در اسپانیا میزان مقاومت در مردان به طور معنی‌داری بیشتر از زنان بود که با مطالعه‌ی ما متفاوت است (۱۵).

در مطالعه‌ی ما آنالیز چند متغیره نشان داد که سونداژ ادراری طی یکسال اخیر $p=0/009$ [OR ۲/۷۷ CI ۱/۲۶-۶/۰۸] و سابقه‌ی مصرف فلوروکینولون‌ها حداقل هفت روز طی شش ماه اخیر $p=0/000$ [OR ۱۰/۴۲ CI ۳/۸۶-۲۸/۱۴]؛ ریسک فاکتورهای مستقل برای

مقاومت به سیپروفلوکساسین در عفونت ادراری ناشی از اشریشیاکولی بوده است.

در مطالعات متعددی عوامل خطر مقاومت به سیپروفلوکساسین مورد بررسی قرار گرفته است. تقریباً در تمامی مطالعات، همانند مطالعه‌ی ما، سابقه‌ی مصرف کینولون‌ها طی یکسال گذشته، عامل خطر مستقل برای مقاومت به سیپروفلوکساسین بود (۸ و ۱۳-۱۱ و ۱۶). مشابه مطالعه‌ی ما، داشتن سوند ادراری در مطالعات Lin CY در تایوان (۱۶) و Kang CI در کره (۱۱) نیز به عنوان عامل خطر مستقل معرفی گردید. در مطالعات Colodner R (۱۰) و Killgore KM (۱۷) عفونت ادراری مکرر، در مطالعات Kang CI (۱۱) و Colodner R (۱۰) سابقه‌ی اعمال جراحی جزء عوامل خطر بودند.

از دیگر عوامل خطر مستقل مقاومت به سیپروفلوکساسین ارائه شده در سایر مطالعات برای اشریشیاکولی می‌توان به سابقه‌ی بستری در بیمارستان در مطالعه‌ی Colodner R (۱۰)، سن بالای ۵۰ سال در مطالعه‌ی Arslan H (۱۲) و ابتلا به بیماری زمینه‌ای در مطالعه‌ی Chaniotaky S (۱۸) اشاره کرد.

همانند مطالعه‌ی ما، ابتلا به دیابت در این مطالعات، عامل خطر نبود (۱۳ و ۱۴).

مقاومت آنتی‌بیوتیکی بار سنگینی را بر دوش سیستم بهداشتی وارد می‌کند. در مطالعه‌ی که با بررسی عفونت‌های ادراری ناشی از اشریشیاکولی در سال ۲۰۰۸ در انگلستان انجام شد، هزینه‌های درمانی در بیمارانی که حداقل به یک آنتی‌بیوتیک مقاوم بودند، به‌طور معنی‌داری بالاتر از بیمارانی که با عفونت ادراری حساس به آنتی‌بیوتیک بود. در این مطالعه بیان گردید که اگرچه هزینه‌ی درمان هر بیمار ممکن است به تنهایی اندک باشد و تفاوت هزینه‌ها در یک مورد مقاوم به آنتی‌بیوتیک با یک مورد حساس به آنتی‌بیوتیک تفاوت چندانی نداشته باشد، ولی با توجه به شیوع بالای عفونت ادراری، مجموع این هزینه‌ها فشار مالی هنگفتی را به مجموعه‌ی بهداشتی وارد می‌کند (۱۹).

نتیجه گیری

در مجموع به نظر می‌رسد با توجه به مقاومت اندک اشریشیاکولی مولد عفونت ادراری به سیپروفلوکساسین، این آنتی‌بیوتیک همچنان به عنوان خط اول درمان برای عفونت‌های ادراری مورد استفاده قرار گیرد ولی پیشنهاد می‌شود با نتیجه‌ی حاصل از مطالعه‌ی ما، در بیمارانی که سابقه‌ی مصرف کینولون‌ها را دارند و یا در شش ماه گذشته سوند ادراری داشته‌اند، بدلیل اینکه این موارد جزء ریسک فاکتورهای مقاومت به سیپروفلوکساسین محسوب می‌شوند، از درمان‌های آلت‌رنا‌تو نظیر نیتروفورانتوئین استفاده گردد.

تشکر و قدر دانی

از همکاران عزیز آزمایشگاه رازی شهرستان بابل خصوصاً سرکار خانم سوادکوهی که نقش مؤثری در اجرای این طرح داشتند، صمیمانه قدردانی و تشکر می‌گردد.

REFERENCES

1. Gonzalez C.M, Schaeffer A.J. Treatment of urinary tract infection: what's old, what's new, and what works. *World J Urol.* 1999;17(6):372–382.
2. Olson RP, Harrell LJ, Kaye KS. Antibiotic Resistance to *Escherichia coli* in Urinary Isolates from College Women with Urinary Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Dec 22.
3. Drago L, De Vecchi E, Mombelli B, Nicola L, Valli M, Gismondo M.R. Activity of levofloxacin and ciprofloxacin against urinary pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48(1):37–45.
4. Schaeffer A.J. The expanding role of fluoroquinolones. *Am J Med.* 2002;113(suppl 1A):45S–54S.
5. King D.E, Malone R, Lilley S.H. New classification and update on the quinolone antibiotics. *Am Fam Physician.* 2000;61(9):2741–2748.
6. Sánchez Merino JM, Guillán Maquieira C, Fuster Foz C, López Medrono R, González Pérez M, Raya Fernández C, et al. Evolution of *Escherichia coli* antibiotic resistances in urine samples from the community. *Arch Esp Urol.* 2008 Sep;61(7):776-80.
7. Javaloyas M, García-Somoza D, Gudíol F. Bacteremia due to *Escherichia coli*: epidemiological analysis and sensitivity to antibiotics in a county hospital. *Med Clin (Barc).* 2003 Feb 8;120(4):125-7.
8. Talon D, Lallemand-De-Conto S, Thouverez M, Bertrand X. *E. coli*: resistance to quinolones and beta-lactams of clinical strains isolated in the Franche-Comté region of France. *Pathol Biol (Paris).* 2004 Mar;52(2):76-81.
9. Li JB, Yu YS, Ma YL, Zhou WL, Yu XZ. Prevalence and analysis of risk factors for infections caused by resistant *Escherichia coli* strains in Anhui, China. *Infection.* 2001 Aug;29(4):228-31.
10. Colodner R, Kometiani I, Chazan B, Raz R. Risk factors for community-acquired urinary tract infection due to quinolone-resistant *E. coli*. *Infection.* 2008 Feb;36(1):41-5.
11. Kang CI, Kim SH, Kim DM, Park WB, Lee KD, Kim HB, et al. Risk Factors for Ciprofloxacin Resistance in Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist.* 2004 Spring;10(1):71-6.
12. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F; Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. : *J Antimicrob Chemother.* 2005 Nov;56(5):914-8.
13. Meiland R, Geerlings SE, De Neeling AJ, Hoepelman AI. Diabetes mellitus in itself is not a risk factor for antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolated from patients with bacteriuria. *Diabet Med.* 2004 Sep;21(9):1032-4.
14. Bonadio M, Costarelli S, Morelli G, Tartaglia T. The influence of diabetes mellitus on the spectrum of uropathogens and the antimicrobial resistance in elderly adult patients with urinary tract infection. *BMC Infect Dis.* 2006 Mar 17;6(1):54-6.
15. García MV, Gallardo MM, Rodríguez-Ortega R, Ropero F, Granados E, Viciano MI, et al. Distribution of patterns of sensitivity and associated phenotypes of resistance in nosocomial and community acquired *Escherichia coli* during 2005. *Rev Esp Quimioter.* 2008 Sep;21(3):157-65.

16. Lin CY, Huang SH, Chen TC, Lu PL, Lin WR, Chen YH. Risk factors of ciprofloxacin resistance in urinary *Escherichia coli* isolates. : J Microbiol Immunol Infect. 2008 Aug;41(4):325-31.
17. Killgore KM, March KL, Guglielmo BJ. Risk factors for community-acquired ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. Ann Pharmacother. 2004 Jul-Aug;38(7-8):1148-52.
18. Chaniotaki S, Giakouppi P, Tzouveleki LS, Panagiotakos D, Kozanitou M, Petrikos G, et al. Quinolone resistance among *Escherichia coli* strains from community-acquired urinary tract infections in Greece. Clin Microbiol Infect.
19. Alam MF, Cohen D, Butler C, Dunstan F, Roberts Z, Hillier S, Palmer S. The additional costs of antibiotics and re-consultations for antibiotic-resistant *Escherichia coli* urinary tract infections managed in general practice. Int J Antimicrob Agents. 2008 Dec 15. [Epub ahead of print]