

Ciprofloxacin 약제에 내성을 보이는 대장균에 의한 소아 요로감염: 위험 인자 분석

Risk Factors for Ciprofloxacin-Resistant *Escherichia coli* Strains in Pediatric Patients with Acute Urinary Tract Infection

Joo-Hyung Hong, Jeesuk Yu¹, Gilho Lee

From the Departments of Urology and ¹Pediatrics, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

Purpose: Previous exposure to fluoroquinolone is an important risk factor for acquiring resistant strains of microorganisms. However, the mechanisms of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* from pediatric patients with urinary tract infection (UTI) are not well defined because fluoroquinolone prescription for children is not permitted around the world. We investigated the risk factors for ciprofloxacin-resistant *E. coli* isolates from the urine of pediatric patients with UTI.

Materials and Methods: Data from 72 patients who showed $\geq 10^5$ *E. coli* colony-forming units in urine culture were retrospectively collected from a university hospital between June 2006 and June 2009. The minimum inhibitory concentration of ciprofloxacin resistance was determined by the agar dilution method on Mueller-Hinton agar.

Results: The rates of *E. coli* resistance to ciprofloxacin, cefazolin, ampicillin, co-trimoxazole, and fosfomycin were 8.3%, 20.8%, 77.7%, 25%, and 0%, respectively. Differences in sex, age intervals, and previous antimicrobial use in recent years were significantly associated with ciprofloxacin resistance, whereas admission level, the presence of fever, and the type of UTI were not. In addition, female gender, previous antimicrobial use, and older age significantly increased the risk for ciprofloxacin resistance in a univariate analysis. Only co-trimoxazole resistance was positively associated with ciprofloxacin resistance, whereas resistance to other antimicrobials was not.

Conclusions: Even though the incidence was not high, ciprofloxacin resistance was found in *E. coli* from pediatric UTIs. Because the characteristics of ciprofloxacin resistance in pediatric patients are not well defined, further study of the mechanism of acquiring ciprofloxacin resistance in children is needed. (Korean J Urol 2009;50:1219-1224)

Key Words: Ciprofloxacin, Urinary tract infections, Pediatrics, *Escherichia coli*

Korean Journal of Urology
Vol. 50 No. 12: 1219-1224,
December 2009

DOI: 10.4111/kju.2009.50.12.1219

단국대학교 의과대학
비뇨기과학교실,
¹소아청소년과학교실

홍주형 · 유지숙¹ · 이길호

Received : September 10, 2009
Accepted : November 27, 2009

Correspondence to: Gilho Lee
Department of Urology, College of
Medicine, Dankook University,
16-5, Anseo-dong, Cheonan
330-715, Korea
TEL: 041-550-6630
FAX: 041-551-6630
E-mail: multiorigins@yahoo.com

© The Korean Urological Association, 2009

서 론

요로감염의 주요 감염균은 대장균으로서 전 세계적으로 co-trimoxazole이나 혹은 co-trimoxazole에 내성이 높은 국가인 경우 fluoroquinolone를 이용한 경험적 항생제 치료를 원

칙적으로 하고 있다 [1-3]. 우리나라도 20-30년 전부터 단순
요로감염 치료로 fluoroquinolone이 소개된 이후로 지금까지
표준 치료로 사용되고 있다. 하지만 지속적인 fluoroqui-
nolone 약제 사용으로 우리나라를 포함한 동남 아시아에서
는 fluoroquinolone 약제의 내성 균주가 해마다 증가하여 일
부의 국가에서는 경험적 1차 치료제를 fluoroquinolone 이의

의 다른 약물로 대체하려는 시도가 있다 [4,5]. 대장균이 fluoroquinolone 약제의 내성을 획득하는 기전으로는 반복적이고, 부적절한 약제 사용으로 대장균이 약제에 목표가 되는 유전자 돌연변이와 이어서 “선택적 압력 (selective pressure)” 기전으로 생존하는 모든 대장균이 fluoroquinolone에 내성을 가지게 된다 [6].

하지만 어린 동물을 대상으로 한 fluoroquinolone 안전성 실험에서 fluoroquinolone에 의한 연골 손상이 관찰된 이후 소아에서 fluoroquinolone은 사용 금지 약물로 등록되어 국가가 그 사용을 엄격하게 규제하고 있다.

이러한 이유로 성인에서 관찰되는 것과 같이 fluoroquinolone 항생제 사용이 중요한 내성 발생 기전이라면 소아, 특히 신생아의 경우 fluoroquinolone 내성은 극소수 이거나 이론적으로 발생하지 않을 것으로 추정된다.

하지만 최근에 발표되는 논문에 의하면 fluoroquinolone에 노출이 없는 고립지역에서의 fluoroquinolone에 내성을 보이는 대장균 출현과 fluoroquinolone 약제를 처방 받은 적이 없는 소아에서 fluoroquinolone 내성 균주의 출현이 보고되고 있다 [7,8]. 우리나라에서는 Koh 등에 의해 소아에서 관찰되는 항생제 내성 연구가 발표 [9]되었지만 fluoroquinolone 내성에 대한 언급은 제한적이었다.

이에 저자는 우리나라의 일개 대학병원에 내원한 소아 중 요 배양 검사에서 대장균에 의한 요로감염으로 확진된 환자를 대상으로 항생제 내성 검사를 시행하였고, fluoroquinolone의 대표적 약제인 ciprofloxacin의 내성을 가진 환자를 대상으로 그 내성에 관여하는 위험 인자를 분석하여 소아에서 fluoroquinolone 내성 발생 기전을 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 후향적 연구로 2006년 6월부터 2009년 6월까지 3년 동안 단국대학교 부속병원에 내원한 환자 중에서 만 12세 이하의 소아를 대상으로 하였다.

요검사는 요도카테터 삽입법이나 방광 천자 등의 방법을 이용하여 요를 채취하여 시행하였으며, 단순 요검사와 배양검사 및 항생제 내성검사를 시행하였다. 오염의 가능성을 줄이기 위해 대장균이 10^5 colony forming unit/ml 이상 배양되고, 단순 요검사에서 농도가 관찰될 때를 진성 요로감염으로 진단하고 본 연구에 포함시켰다.

약제 내성은 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 기준을 참조하여 Mueller-Hinton agar (Becton Dickinson, USA)에 agar 확산 방법을 이용하여 항생제 최소억제농도 (minimum inhibitory concentration; MIC)를

계산하였다 [5].

위험 인자로는 환자의 성별, 나이, 입원 혹은 외래, 단순 감염 (simple urinary tract infection; simple UTI)과 복잡감염 (complicated UTI), 발열의 유무, 최근 1년 이내 항생제 투여 기왕력의 유무 등을 포함시켰다.

통계학적 검증은 기본적인 통계량 분석과 Fisher's exact 검증법, chi-square 검증법, Mann-Whitney U 검증을 시행하였으며, 단변량 분석법 (univariate analysis)을 이용하여 각 위험인자에 대한 위험 정도를 계산하였다. 모든 통계값은 p값이 0.05 미만일 때를 의미가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

진성 요로감염으로 진단된 환아는 72명으로 검체는 72개였다. 66례의 검체는 ciprofloxacin 약제에 민감성 (sensitive)을 보였으나 6례는 약제에 대해 내성 (resistant)을 보였다. 이 중 남아는 53명이었으며, 여아는 19명이었다. 남아는 53명 중 단 1명의 검체에서만 ciprofloxacin 약제에 내성이 관찰되었지만 여아 19명 중 5명의 검체에서 ciprofloxacin 약제 내성이 관찰되어 여아에서 남아보다 더욱 빈발하게 ciprofloxacin 약제 내성이 관찰되었다 (Table 1).

환자 연령분포는 1세 미만의 신생아가 62명, 1세 이상이 10명이었으며, 평균 연령은 0.611 ± 1.83 세였다. Ciprofloxacin 약제에 민감한 소아의 연령 분포는 0.37 ± 1.26 세였으며, 내성을 보이는 소아는 3.16 ± 4.30 세였다. 1세 미만의 신생아 62명 중 3명에서, 그리고 1세 이상의 소아 10명 중 3명에서 ciprofloxacin 약제에 내성이 관찰되어 1세 이상의 소아에서 통계적으로 유의하게 ciprofloxacin 약제의 내성이 많았다 (Table 1).

내원 1년 안에 입원 혹은 외래에서 항생제 치료를 받았던 환자 16명 중 4명에서, 치료 받은 기왕력이 없었던 56명 중 2명에서 ciprofloxacin 약제 내성이 관찰되어 항생제에 노출된 환자의 경우 ciprofloxacin 내성은 통계적으로 유의하게 높게 관찰되었다 (Table 1). 하지만 다른 인자, 즉 발열의 유무나 검사 장소의 차이 (입원 혹은 외래), 복잡성 혹은 단순 요로감염 등에 따라서는 ciprofloxacin 내성은 통계적으로 차이가 없었다 (Table 1).

Ciprofloxacin 내성과 관련된 다른 항생제의 내성은 다양하게 관찰되었다 (Table 2). 특히하게도 ciprofloxacin에 내성을 보이는 대장균은 통계적으로 유의하게 co-trimoxazole 약제에도 내성이 높게 관찰되었지만 그 외 다른 약제와는 통계적인 상관관계는 관찰할 수 없었다 (Table 3).

단변량분석 (univariate analysis)을 통한 위험 인자 분석은 다음과 같다 (Table 4). 여아의 경우 남아와 비교하여 cipro-

Table 1. Correlations between ciprofloxacin resistance and risk factors

Risk factors	Ciprofloxacin		p-value
	Sensitive (n)	Resistant (n)	
Sex			
Male	52	1	0.004
Female	14	5	
Age (year)			
< 1	59	3	0.032
≥ 1	7	3	
Admission			
Out patient	34	1	0.200
In patient	32	5	
Fever			
No	6	2	0.130
Yes	60	4	
Previous antibiotics use			
No	54	2	0.020
Yes	12	4	
Urinary tract infection			
Uncomplicated	54	4	0.330
Complicated	12	2	

Table 2. Antibiotics sensitivities of *E. coli* isolates in pediatric urinary tract infections

Drugs	Drug resistance rate (%)
Ampicillin	77.7
Amoxycillin	59.7
Amikacin	2.7
Azithromycin	12.5
Ceftriaxone	12.5
Cefazolin	20.8
Cefepime	12.5
Cefoxitin	0
Imipenem	0
Gentamicin	20.8
Co-trimoxazole	25
Tobramycin	18
Ciprofloxacin	8.3

floxacin 약제 내성균 출현 위험도가 약 18배 높았으며, 1세 이상의 소아는 1세 미만의 신생아에 비해 약 8.4배 높고, 내원 1년 이내에 항생제를 처방 받은 환자의 경우 약 9배의 위험도로 ciprofloxacin 내성을 통계학적으로 유의하게 가짐을 알 수 있었다. 하지만 발열과 같은 다른 인자는 통계적으로 유의하게 위험도를 증가 시키지는 못하였다.

Table 3. Correlations between ciprofloxacin resistance and resistance to other antimicrobials

Antibiotics	Ciprofloxacin		p-value
	Sensitive (n)	Resistant (n)	
Ampicillin			
Sensitive (n)	15	1	1
Resistant (n)	51	5	
Amoxycillin			
Sensitive (n)	28	1	0.391
Resistant (n)	38	5	
Amikacin			
Sensitive (n)	65	5	0.161
Resistant (n)	1	1	
Azithromycin			
Sensitive (n)	59	4	0.161
Resistant (n)	7	2	
Ceftriaxone			
Sensitive (n)	59	4	0.161
Resistant (n)	7	2	
Cefazolin			
Sensitive (n)	54	3	0.1
Resistant (n)	12	3	
Cefepime			
Sensitive (n)	59	4	0.160
Resistant (n)	7	2	
Gentamicin			
Sensitive (n)	53	4	0.598
Resistant (n)	13	2	
Co-trimoxazole			
Sensitive (n)	53	1	0.003
Resistant (n)	13	5	
Tobramycin			
Sensitive (n)	55	4	0.295
Resistant (n)	11	2	

고 찰

저자의 ciprofloxacin 약제 내성 빈도 8.3%는 우리나라 성인의 요로감염에서 내성률 20-30%인 점과 비교하면 낮고 [4,5,10], Koh 등이 보고 [9]한 소아 환자 11.2%보다도 낮았다. 하지만 소아에서 ciprofloxacin 내성 연구는 전 세계적으로 적어 성인에서 관찰되는 ciprofloxacin 내성의 특징을 먼저 살펴 보는 것이 소아 내성을 이해하는 데 중요할 것이다. 성인에서 fluoroquinolone 약제 내성은 비교적 많이 연구되었다 [5,10-12]. 약제 내성의 발생 기전으로는 저용량의 fluoroquinolone 약물 치료나 필요 이상으로 장기간 약제를 사용하거나, 또는 지속감염 (persistent infection) 환자에 부

Table 4. Univariate analysis of risk factors for *E. coli* resistance to ciprofloxacin in pediatric urinary tract infections

Risk factor	OR	Ciprofloxacin 95% CI (lower-upper limit)	p-value
Sex			
Male		1	
Female	18.571	2.004-172.136	0.010
Age (year)			
< 1		1	
≥ 1	8.429	1.419-50.071	0.019
Admission			
In patient		1	
Out patient	0.188	0.021-1.700	0.137
Fever			
Yes		1	
No	5.000	0.753-33.213	0.096
Previous antibiotics use			
No		1	
Yes	9.000	1.474-54.937	0.017
Urinary tract infection			
Complicated		1	
Uncomplicated	0.444	0.073-2.713	0.380

OR: odds ratio, CI: confidence interval

적절한 사용 등으로 병원균이 죽지 않고 남아있는 일부가 약물의 목표가 되는 병원균의 단백질을 돌연변이시켜 약제 내성을 유도한다고 알려져 있다 [12]. 일단 약제 내성이 생기면 fluoroquinolone 약제에 대장균은 죽지 않고 번식하여 환자에게 증상을 유발한다. 또한 일부의 내성에 관계되는 유전자를 접합 (conjugation) 기전 등을 통해 주위 세균에게 전파하여 다른 약제에 대한 내성 또한 발생시킨다 [13].

Fluoroquinolone은 광범위한 살균력을 가지고 있으며 구강으로 섭취하기에 용이하고, 부작용이 적어 전세계적으로 광범위하게 사용되고 있으며, 우리나라에서는 세균성 요로 감염 특히 여자에서의 단순 방광염인 경우 요 배양검사 없이 경험적 1차 약물 요법으로 약 20-30년 동안 사용되어왔다 [1]. 하지만 최근 우리나라에서 발견되는 거의 모든 병원성 세균에서 fluoroquinolone 약제 내성이 매우 빠르게 증가하고 있으며, 이는 동남 아시아에서나 유럽 등지에서도 매우 흔하게 발견되고 있다 [4,5,11].

이에 반하여 소아의 경우 fluoroquinolone은 성장기에 있는 실험동물에서 연골 손상이 관찰되어 전 세계적으로 그 사용을 억제 하였으며, 우리나라의 경우 소아에게 처방할 수 없는 금지 약물로 고시하여 법률적으로 사용을 금지하였다 [14]. 이론적으로 우리나라에서 성장하는 소아의 경우 fluoroquinolone 약제의 노출은 없을 것으로 추정이 가능하

고 성인에서 관찰되고 있는 fluoroquinolone의 내성은 소아에선 관찰되지 않을 것으로 추정 가능하다. 하지만 최근에 발표된 보고에 따르면 문명 세계로부터 고립되고, 약제나 음용수를 통해 fluoroquinolone이 노출된 적이 없는 남미 열대지역에 거주하는 주민 4.8%의 직장 검체에서 ciprofloxacin 약제에 내성을 보인 그람 음성균이 발견되었다 [7]. 이러한 내성은 그 지역에서 말라리아 치료제로 사용된 chloroquine을 사용한 집단에서 빈발하게 관찰되어 fluoroquinolone 노출 없이도 유사약제 혹은 관련성 없는 다른 약제에 의해 이해할 수 없는 기전을 통해 약제 내성이 발생함을 추정할 수 있다. 또한, 최근에 발표된 Wang 등의 발표에 따르면 우리나라와 같이 fluoroquinolone 사용이 엄격하게 제한된 중국 소아 213명에서 동정한 ciprofloxacin에 내성을 보이는 대장균이나 *K. pneumoniae*를 대상으로 ciprofloxacin 내성을 가지는 기전을 연구하였다 [8]. 그들은 비 병원균인 다른 균에서 유래된 plasmid mediated quinolone 유전자인 'qnr'이 병원균인 대장균이나 *K. pneumoniae*로 접합 (conjugation)되는 것이 소아 fluoroquinolone 약제 내성에 중요한 기전이라 주장하였다. 저자의 경우와 Koh 등의 경우와 같이 우리나라에서도 무시하지 못할 빈도로 소아에서 fluoroquinolone 내성이 발견되고 있으며 [9], 성인에서 fluoroquinolone 내성이 전 세계적으로 매우 높게 관찰된다는 점을 고려하면 앞으로 주의 깊고, 주기적인 역학 조사와 연구가 필요할 것으로 생각한다.

Fluoroquinolone에 내성을 보이는 환자의 특성이나 소아에서 기존의 성인에서 많이 관찰되는 다른 약제와의 동반된 약제 저항 연구는 전세계적으로 잘 알려져 있지 않다. 저자의 연구에 따르면 여아는 남아에 비해 대장균에 의한 요로감염의 빈도는 낮지만 일단 감염되면 통계적으로 유의하게 ciprofloxacin 내성이 높음을 알 수 있었다. Koh 등의 보고 [9]와 같이 저자의 연구도 남아가 여아보다 요로감염의 빈도는 높지만, 여아의 경우 ciprofloxacin 내성이 높은 이유에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

Ciprofloxacin에 내성을 보인 환자의 평균 나이는 3.16 ± 4.3 세로 이는 약제에 민감한 환자 0.37 ± 1.26 세에 비해 통계학적으로 높았다. 아직 정확한 이유를 알 수는 없지만 ciprofloxacin 내성 유발에 관여하는 인자의 폭로 (exposure)가 나이가 먹음에 따라 증가하는 것을 원인으로 추정할 수 있다 [15].

성인에서와 같이 내원 1년 이내 다양한 항생제 노출이 ciprofloxacin 내성과 통계학적으로 유의하게 관련이 있었다 [16]. 하지만 성인에서 관찰되는 입원환자에서 혹은 복잡성 요로감염 환자에서 높게 관찰되는 ciprofloxacin 내성 발현

경향은 소아에서는 관찰되지 않았다.

성인에서 관찰되는 fluoroquinolone 내성을 가진 병원균은 다제약물내성 (multi-drugs resistance) 기전을 이용하여 다른 항생제에도 내성을 가진다고 알려지고 있다 [17]. 하지만 저자의 경우 co-trimoxazole만 ciprofloxacin의 약제 내성과 관련이 있고, 성인에서 빈발하게 관찰되는 ampicillin, cefazolin, gentamicin 등의 내성과는 통계적으로 연관이 없었다. 저자의 결과가 소아에서 발견되는 특징적인 소견인지는 더 많은 후속 연구가 필요할 것으로 생각한다.

Co-trimoxazole의 내성과 ciprofloxacin 내성과 상관관계가 있음은 매우 흥미로운 일이다. 소아의 경우 개인 병원이나 소아과에서 요로감염 환자에게 co-trimoxazole이 광범위하게 사용됨을 고려한다면 특이한 소견이 아닐 수도 있지만 전술한 chloroquine 사례를 비추어 본다면 co-trimoxazole과 ciprofloxacin 내성과의 연구가 추후 더욱 필요할 것으로 생각한다.

저자의 연구는 우리나라 소아의 ciprofloxacin 내성에 관한 연구를 대변하기에는 많은 문제점을 가지고 있다. 먼저 3년 동안 환자를 모았지만 대상군에 속하는 환자가 적다. 또한 본 연구는 후향적 연구로 많은 편견이 개입할 여지가 있으며, 마지막으로 한 대학병원에서 시행한 연구로 개업가의 실정과 다를 수 있고, 다른 지역의 결과와 다를 수가 있다. 하지만 본 연구는 전세계적으로 성인에서 ciprofloxacin 내성이 매우 높은 우리나라에서 지금까지 거의 다루어 보지 못한 소아에서 발견되는 ciprofloxacin 내성에 관한 첫 연구이며, 내성과 관련된 위험 인자 분석 또한 많지 않다는 점을 고려한다면 그 연구의 의의는 있을 것으로 생각한다.

결 론

우리나라 소아 요로감염을 유발하는 대장균의 일부에서 ciprofloxacin 내성이 관찰되었으며, 내성 발현을 보이는 소아 환자 특성은 성인에서 관찰되는 특성과 차이가 있었다. 향후 우리나라 전체로 하는 전향적인 연구, 소아에서 내성을 가지는 기전 연구 등 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Park J, Min K, Kang D. The efficacy and safety of a once-daily extended-release ciprofloxacin tablet for the empirical treatment of symptomatic uncomplicated cystitis in Korean women. *Korean J Urol* 2007;48:35-9.
2. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
3. Cockerill FR, Edson RS. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mayo Clin Proc* 1991;66:1260-9.
4. Song HJ, Kim SJ. A study of antimicrobial sensitivity to the causative organism of urinary tract infection. *Korean J Urol* 2005;46:68-73.
5. Kim ME, Ha US, Cho YH. Prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in female outpatients in South Korea: a multicentre study in 2006. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(Suppl 1):S15-8.
6. Pallecchi L, Bartoloni A, Paradisi F, Rossolini GM. Antibiotic resistance in the absence of antimicrobial use: mechanisms and implications. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:725-32.
7. Davidson RJ, Davis I, Willey BM, Rizg K, Bolotin S, Porter V, et al. Antimalarial therapy selection for quinolone resistance among *Escherichia coli* in the absence of quinolone exposure, in tropical South America. *PLoS One* 2008;3:e2727.
8. Wang A, Yang Y, Lu Q, Wang Y, Chen Y, Deng L, et al. Presence of qnr gene in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* resistant to ciprofloxacin isolated from pediatric patients in China. *BMC Infect Dis* 2008;8:68.
9. Koh JI, Kim JM, Shin HB, Kim ME. Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* in pediatric urinary tract infections for 8 years from 2001 to 2008. *Korean J UTI* 2009;14:47-55.
10. Chang IH, Bang SH, Choi NY, Park SY, Han JH, Ahn SH. Trends in the emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* and the relationship with underlying diseases in patients with urinary tract infection. *Korean J Urol* 2008;49:66-71.
11. Lee SJ, Cho YH, Kim BW, Lee JG, Jung SI, Lee SD, et al. A multicenter study of antimicrobial susceptibility of uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in woman. *Korean J Urol* 2003;44:697-701.
12. Schaeffer AJ, Schaeffer EM. Infections of the urinary tract. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007;223-303.
13. Porter RD. Conjugation. In: Streips UN, Yasbin RE, editors. *Modern microbial genetics*. 2nd ed. New York: Wiley-Liss Inc; 2002;463-506.
14. Perry AC, Prpa B, Rouse MS, Piper KE, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Levofloxacin and trovafloxacin inhibition of experimental fracture-healing. *Clin Orthop Relat Res* 2003;414:95-100.
15. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, Garcia-Rey C, Dal-Ré R, García-de-Lomas J. Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: age-related differences. *Rev Esp Quimioter* 2007;20:206-10.
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;41:325-31.
17. Morgan-Linnell SK, Becnel Boyd L, Steffen D, Zechiedrich L. Mechanisms accounting for fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:235-41.
-