

CERCETĂRI PRIVIND  
SENSIBILITATEA ACTUALĂ LA ANTIBIOTICE A  
TULPINILOR DE *SALMONELLA* SPP. NETIFOIDICE

Olga BURDUNIUC<sup>1</sup>,  
Radu COJOCARU<sup>1</sup>, Greta BALAN<sup>2</sup>, Vasile EVTODIENCO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrul Național de Sănătate Publică,

<sup>2</sup>USMF Nicolae Testemițanu

### Summary

#### Research on current antibiotic sensitivity strains of nontyphoid *Salmonella*

A correct choice of antibacterial treatment must be based on real knowledge of the bacterial sensibility/resistance to antibiotics. The aim of this study was evaluation of the present sensibility to antibiotics of *Salmonella* spp. involved in etiology of acute diarrheas in Moldova. The results of the study show a high sensibility to ciprofloxacin, tobramycin, meropenem and cefamandole and the decrease of sensibility to furazolidone and nalidixic acid, usually used in first treatment of acute diarrhea.

**Key words:** *Salmonella* spp., sensibility, antibiotics.

### Резюме

#### Исследования по чувствительности к антибиотикам нетифоидных штаммов сальмонеллы

Правильность выбора антибактериального лечения должна основываться на реальных знаниях о бактериальной чувствительности / устойчивости к антибиотикам. Целью исследования была оценка чувствительности бактерии *Salmonella* spp. к антибиотикам, выделенной при острых кишечных инфекциях в Молдове. Результаты исследования показывают высокую чувствительность к ципрофлоксацину, тобрамицину, меропенему и цефамандолу и снижение чувствительности к фуразолидону и налидиксовой кислоте, которые, как правило, используются в первую очередь в лечении острой диареи.

**Ключевые слова:** *Salmonella* spp., чувствительность, антибиотики.

### Actualitatea temei

În ciuda progreselor evidente înregistrate în ultimul timp atât în domeniul medical, cât și în cel al tehnologiilor alimentare, toxiinfecțiile alimentare, definite ca boli consecutive consumului de alimente sau apă contaminată, continuă să reprezinte o problemă de sănătate publică majoră.

Infecțiile cu *Salmonella* spp. sunt printre cele mai răspândite boli de tip alimentar, contaminând omul prin ingestia de alimente sau apa infectată. Categoriile cele mai expuse la riscul de a dezvolta o infecție cu *Salmonella* spp. sunt copiii, vârstnicii și persoanele cu probleme ale sistemului imunitar. În plus, și persoanele care au un pH gastric mai bazic pot fi mai predispuși la infecție [4].

Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC) și Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA) au raportat în 2007, în cele 27 de state-membre ale Uniunii Europene (UE), un număr de 151 995 de cazuri de salmoneloză la om, reprezentând o incidență de 31,1 cazuri la 100 000 de locuitori. Totuși, este evident că numărul cazurilor la om este puternic subestimat și subraportat [1].

În anii '80 ai sec. XX, salmonelele erau încă bacterii sensibile la antibiotice, pentru ca o decadă mai târziu să se înregistreze deja foarte multe tulpini rezistente la ampicilină, cloramfenicol sau asocierea trimethoprim +sulfametoxazol [2, 7].

Rezistența la fluoroquinolone apare, de regulă, ca urmare al unor mutații în genomul bacterian. Nu s-a constatat un fenomen semnificativ de rezistență al salmonelelor la fluoroquinolone, când acestea au fost introduse în terapia umană. Fenomenul însă a atins proporții odată cu introducerea pe piață a fluoroquinolonelor de uz veterinar, semnalându-se întâi rezistența salmonelelor izolate de la animalele de consum și din alimente, apoi și a tulpinilor izolate de la om [3].

În prezent, tulpinile multirezistente sunt frecvent izolate, înregistrându-se și cazuri de tulpini de *Salmonella* cu un tip de rezistență care se menține chiar și atunci când antibioticele la care s-a dezvoltat rezistența sunt scoase din uz. Emergența tulpinilor multirezistente, incluzând aici rezistența atât la fluoroquinolone, cât și la cefalosporine de generația a treia, limitează în mod considerabil posibilitățile de tratament [5].

O problemă potențial serioasă este selecția tulpinilor de salmonele rezistente la antibiotice, datorată utilizării nesistematizate în medicina veterinară.

Literatura actuală de specialitate privind rezistența bacteriană multiplă la antibiotice subliniază importanța testării cu acuratețe a sensibilității la antibiotice și faptul că rolul de santinelă pentru detectarea microorganismelor rezistente revine laboratorului de microbiologie clinică. Astfel, testarea sensibilității antimicrobiene este una dintre cele mai importante proceduri de laborator în ceea ce privește

managementul bolilor infecțioase. Totodată, supravegherea globală a rezistenței la antibiotice, prin intermediul unor programe precum ICARE, SENTRY, MYSTIC, EARSS, atenționează asupra importanței implementării unor studii locale sau programe naționale de supraveghere pentru a evidenția fenotipurile circulante, în scopul ghidării terapiei antibacteriene empirice în situațiile clinice care, impun inițierea unei terapii antibacteriene timpurii [6].

Sensibilitatea la antibiotice a salmonelelor nu este uniformă; ea diferă în funcție de: antibioticele anterioare administrate pacientului (pentru infecții cu germeni endogeni); internările pacientului în antecedentele recente (colonizări cu germeni exogeni, eventual cu multirezistență – tulpini „de spital”).

În ansamblu, rezistența bacteriilor la antibiotice este un indicator indirect destul de fidel al modului de utilizare a antibioticelor în arealul respectiv.

**Obiectivele lucrării** au vizat caracterizarea sensibilității la antibiotice a tulpinilor de *Salmonella* spp. izolate și stabilirea alternativelor terapeutice utile în tratamentul infecțiilor provocate de aceste microorganisme.

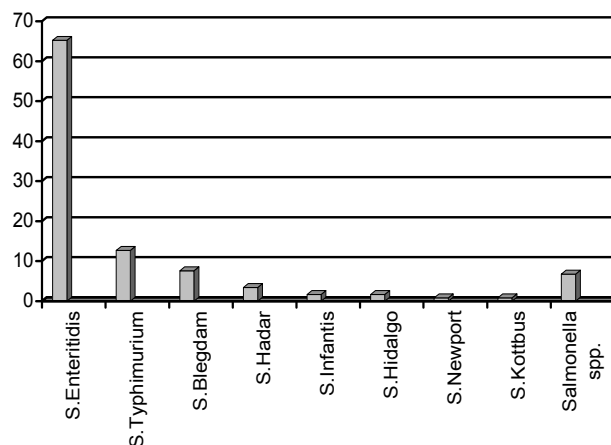
### Material și metode

În perioada ianuarie – decembrie 2011, în laboratorul CNSP s-a realizat identificarea și testarea sensibilității la antibiotice a 118 tulpini de *Salmonella* spp., izolate în Republica Moldova. Izolarea s-a făcut pe medii de diferențiere diagnosticului, selective și neselective adecvate, iar identificarea tulpinilor de *Salmonella* spp. izolate s-a făcut prin metode convenționale. Testarea sensibilității la antibiotice s-a realizat prin tehnica Kirby-Bauer, conform standardului NCCLS. Rezultatele au fost interpretate conform criteriilor recomandate de NCCLS. Pentru controlul de calitate al determinării sensibilității s-au utilizat tulpinile *E.coli* ATCC 25922. Tulpinile izolate au fost testate la următoarele chimioterapice: ampicilină, gentamicină, tetraciclină, ciprofloxacina, cefotaxim, piperacilin/tazobactam, cefalotină, cefazolină, cefoperazon, cefamandol, ceftazidimă, cefepim, meropenem, amikacină, kanamicină, netilmicină, tobramicină, acid nalidixic, trimetoprim/sulfametoxazol, cloramfenicol.

### Rezultate obținute și discuții

În cadrul studiului au fost prelucrate, în perioada ianuarie – decembrie 2011, 118 tulpini de *Salmonella* izolate de la persoane bolnave sau sănătoase clinic. Salmonelele au fost izolate și identificate până la nivel de gen prin metode microbiologice clasice și tipizate serologic până la nivel de serovariantă.

Proporția serovariantei *S. Enteritidis* a fost de 65,25%, a serovariantei *S. Typhimurium* – de 12,71%, a serovariantelor *S. Blegdam* și *S. Hadar* – de 7,63% și, respectiv, 3,39%, *S. Infantis* – 1,69%, 11 dintre tulpini aparținând altor serovariante. Rezultatele obținute coincid cu datele din literatură, fiind cunoscut faptul că *S. Enteritidis* și *S. Typhimurium* sunt serovariantele cel mai frecvent întâlnite în populația umană, reprezentând cauza cea mai frecventă a toxiinfecțiilor alimentare (vezi figura).



Structura etiologică a salmonelelor, a. 2011

Testarea sensibilității s-a realizat față de mai multe antibiotice încadrate în 8 grupe (clase) principale, cuprinzând beta-lactamine (peniciline și cefalosporine de prima (C1G), a treia (C3G), și a patra generație (C4G)), aminoglicozide, chinolone și fluorochinolone, nitrofurani, tetraciline, sulfamide și fenicoli.

Dintre antibioticele testate, tulpinile de *Salmonella* au prezentat o sensibilitate constantă la cefamandol, cefotaxim, meropenem, ampicilină, amikacină, tobramicină, ciprofloxacina și cloramfenicol. În ceea ce privește rezistența la antibiotice, procentul cel mai mare de rezistență a fost în cazul furazolidonei (28,8%), acidului nalidixic (25,4%), piperacilină/tazobactamului (3,4%) și ceftazidimei (2,5%) (vezi tabelul). Numărul tulpinilor de *Salmonella* rezistente la un agent antimicrobian a fost de 44 (37,3%) tulpini, 17 (14,4%) tulpini fiind rezistente la  $\geq 2$  agenți antimicrobieni, confirmându-se astfel circulația tulpinilor polirezistente în populația umană.

Profilul de rezistență pentru cele 77 tulpini de *S. Enteritidis*, arată că 16,95% dintre tulpini au fost rezistente la mai mult de un agent antimicrobian, iar la 1 tulpină a fost evidențiată rezistența față de patru antibiotice, confirmând astfel prezența multi-rezistenței la această serovariantă.

Rezistența la furazolidonă și acidul nalidixic a constituit profilul de rezistență cel mai frecvent întâlnit la tulpinile de *Salmonella*. Rezistența tulpinilor

*Sensibilitatea tulpinilor de Salmonella spp. față de antibiotice*

Nr.	Antibioticul testat	Nr. total tulpini	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	N.	%
1.	Cefazolină	118	113	95,76	3	2,54	2	1,70
2.	Cefamandol	118	118	100	-	-	-	-
3.	Cefoperazon	118	109	92,37	8	6,78	1	0,85
4.	Ceftazidim	118	85	72,03	30	25,42	3	2,54
5.	Cefotaxim	118	111	94,07	7	5,93	-	-
6.	Cefepim	118	114	96,60	2	1,70	2	1,70
7.	Piperacilină/ Tazobactam	118	89	75,42	25	21,19	4	3,39
8.	Ampicilină	118	116	98,30	2	1,70	-	-
9.	Cefalotină	118	70	59,32	48	40,68	-	-
10.	Meropenem	118	117	99,15	1	0,85	-	-
11.	Gentamicină	118	116	98,30	1	0,85	1	0,85
12.	Amikacină	118	110	93,22	8	6,78	-	-
13.	Kanamicină	118	98	83,05	19	16,10	1	0,85
14.	Netilmicină	118	117	99,15	-	-	1	0,85
15.	Tobramicină	118	117	99,15	1	0,85	-	-
16.	Tetraciclină	118	117	99,15	-	-	1	0,85
17.	Ciprofloxacina	118	116	98,30	2	1,70	-	-
18.	Acid Nalidixic	118	84	71,19	4	3,39	30	25,42
19.	Trimetoprim/ Sulfametoxazol	118	114	96,60	2	1,70	2	1,70
20.	Cloramfenicol	118	113	95,76	5	4,24	-	-
21.	Furazolidonă	118	39	33,05	45	38,14	34	28,81

umane la acidul nalidixic corespunde cu procentul crescut de rezistență semnalat la tulpinile aviare și poate fi asociată cu utilizarea chinolonelor pe scară largă la animalele de fermă în Republica Moldova, precum utilizarea abuzivă a enrofloxacinei la păsări, suine și bovine.

Sensibilitatea crescută semnalată față de fluorochinolone (ciprofloxacina) și față de cefalosporine de generația a treia sunt constatări încurajatoare din perspectiva sănătății publice. În același timp, depistarea unor tulpini de *Salmonella* rezistente la ceftazidim (2,5%), cefalosporine de generația a treia subliniază importanța monitorizării rezistenței antimicrobiene, cu scopul de a detecta noi tendințe și urgențe de rezistență.

**Concluzii**

Actualmente este important să diminuăm impactul social al fenomenului de rezistență multiplă la chimioterapicele antiinfecțioase, prin optimizarea utilizării antibioticelor existente, formularea strategiilor de reducere până la dispariție a tulpinelor bacteriene cu rezistență multiplă la acțiunea antibioticelor. Elaborarea și aplicarea acestora ar duce, în timp, la modificarea biocenozei bacteriene nosocomiale și comunitare, cu reducerea tulpinilor rezistente.

**Bibliografie**

1. Comunicare a Comisiei către Parlamentul European și către Consiliu referitoare la situația actuală privind toxiinfecția alimentară cu *Salmonella* în UE. Bruxelles, 29.5.2009.
2. Chiu C., Lin T., Ou J., *In vitro* evaluation of intracellular activity of antibiotics against non-typhoid *Salmonella*. Int. J. Antimicrob. Agents, 1999, nr. 12, p. 47-52.
3. Flonta M., Rebreanu C., Alexandru A., *Antibiotic resistance of Salmonella and Shigella from January 1st 2002 to october 1st 2004*. Al 4-lea Simpozion Național de Medicină de Laborator, Al 2-lea Simpozion de Asigurare a Calității în Medicina de Laborator. Cluj-Napoca, 18-21 noiembrie, 2004.
4. Nataro J.P., et al. *Escherichia, Shigella and Salmonella*. Manual of Clinical Microbiology. 9-th ed., Washington DC: ASM Press., 2007, p. 670-687.
5. Parry C.M., *Management of multiple drug-resistant Salmonella infections*. Management of Multiple Drug-Resistance Infections. Humana Press Inc., Totowa. 2004, p. 189-208.
6. Slavcovici A., Lupse M., Flonta M., Zanc V., Tașulescu D., Almaș A., Carstina D., *Antimicrobial resistance of major Gram-negative bacterial pathogens during a 7-year period*. 16-th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Nice, 2006.
7. Threlfall E.J. et al. *Antimicrobial drug resistance in isolated of Salmonella enterica from cases of salmonellosis in humanus in Europe in 2000: results of international multi-centre surveillance*. Euro Surveill, 2003, p. 41-45.