

ARTICOL DE CERCETARE

Antibioticorezistența microbiană în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil ortopedie și traumatologie: studiu epidemiologic, descriptiv, transversal

Diana Spătaru¹, Viorel Prisacari^{1*}

¹*Catedra de epidemiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 17.02.2017
Data acceptării spre publicare: 20.03.2017

Autor corespondent:

Viorel Prisacari, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Catedra de epidemiologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: viorel.prisacari@usmf.md

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Nu a fost determinat spectrul de antibioticorezistență/sensibilitate a agenților cauzali în infecțiile septico-purulente de profil ortopedie și traumatologie, în funcție de specia microorganismului, tipul antibioticului, tulpinile izolate în monocultură și asocieri.

Ipoteza de cercetare

Gradul antibioticorezistenței microbiene diferă în funcție de profilul staționarului medical, specia microorganismului și tipul antibioticului utilizat, nivelul de asocieri al agenților cauzali în focarul patologic.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost determinat gradul de sensibilitate/rezistență al agenților cauzali la antibiotice, în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil ortopedie și traumatologie, în funcție de specia microorganismului, tipul/grupul antibioticului, numărul de tulpini izolate din focarul patologic, cât și de achiziționarea și utilizarea rațională a preparatelor antibacteriene.

Rezumat

Introducere. Utilizarea pe scară largă a preparatelor antimicrobiene în profilaxia și tratamentul infecțiilor septico-purulente nosocomiale (ISPN) a condus la apariția tulpinilor polirezistente la antibiotice. Infecțiile produse de microor-

RESEARCH ARTICLE

Microbial antibiotic resistance in nosocomial septic-purulent infections in orthopedics and traumatology: epidemiological, descriptive, transversal study

Diana Spataru¹, Viorel Prisacari^{1*}

¹*Chair of epidemiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 17.02.2017
Accepted for publication on: 20.03.2017

Corresponding author:

Viorel Prisacari, PhD, university professor
Chair of epidemiology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: viorel.prisacari@usmf.md

What is not known yet, about the topic

It was not determined the antibiotic resistance/susceptibility spectrum of the causative agents in orthopedic and traumatic septic purulent infections, depending on the species of the microorganisms, antibiotics type, isolated strains in monoculture and associations.

Research hypothesis

The microbial antibiotics resistance degree depends on the medical station profile, the microorganism species and the type of antibiotic used, the causative agent associations' level in the pathologic focus.

Article's added novelty on this scientific topic

It was determined the level of sensitivity/resistance of the causative agents to antibiotics in orthopedic and traumatic nosocomial septic-purulent infections was, depending on the species of the microorganism, type/group of antibiotic, number of isolated strains from pathological focus, and the acquisition and rational use of antibacterial preparations.

Abstract

Introduction. The widespread use of antimicrobial drugs in the prophylaxis and treatment of septic-purulent nosocomial infections (SPNI) led to the appearance of poly resistant strains to antibiotics. Infections caused by resistant micro-

ganisme rezistente reprezintă o problemă majoră pentru sănătatea publică, determinând un nivel înalt de morbiditate și mortalitate, eșecuri terapeutice.

Material și metode. Cercetarea dată reprezintă un studiu epidemiologic descriptiv, transversal, care se bazează pe metoda de analiză retrospectivă a 2013 tulpini, izolate de la pacienții cu ISPN în Spitalului Clinic de Traumatologie și Ortopedie, examinate pe parcursul anilor 2009-2010 și 2013-2014. Studiul antibioticorezistenței/sensibilității microorganismelor a fost realizată în laboratorul bacteriologic al Spitalului Clinic de Traumatologie și Ortopedie prin metoda disc difuzimetrică.

Rezultate. Sensibilitatea/rezistența agenților cauzali în infecțiile septico-purulente de profil ortopedie și traumatologie este variată, iar valorile acestor parametri diferă în funcție de grupul antibioticului, variind de la 29,0 până la 97,0% de probe sensibile și viceversa, de la 26,0 până la 98% de probe rezistente. O pondere mai înaltă a antibioticorezistenței a fost înregistrată la microorganismele gramnegative (57,72%), precum și la tulpinile izolate în asocieri de microorganismele (67,0%), mai cu seamă, față de grupurile preparatelor antimicrobiene larg utilizate în practica medicală – cefalosporine (66,15%), peniciline (63,95%) și sulfamide (70,77%).

Concluzii. Agenții cauzali în patologia septico-purulentă de profil ortopedie și traumatologie, poartă un caracter poli-etologic și manifestă rezistență înaltă față de antibiotice, iar evitarea eșecurilor terapeutice pot fi prevenite, doar luând în calcul rezultatele antibioticogramei. Rezultatele studiului confirmă necesitatea elaborării și implementării programului de achiziționare și utilizare rațională a preparatelor antibacteriene, supraveghere și control a antibioticorezistenței microbiene, adecvat staționarului medical.

Cuvinte cheie: infecții septico-purulente, microorganismele, antibioticorezistență.

Introducere

Rezistența alarmantă a bacteriilor la antibiotice este cel mai discutat subiect al actualelor reuniuni științifice [1-8]. Infecțiile cauzate de bacterii rezistente la antibiotice devin tot mai frecvente, iar mai mulți agenți patogeni au devenit polirezistenți la chimiopreparatele pe larg utilizate în practica medicală. Fenomen, care diminuează capacitatea de luptă cu bolile infecțioase, inclusiv nosocomiale [9, 10].

Deseori, antibioticele sunt administrate nerațional, fără scontarea antibioticogramei agenților cauzali [11-13]. Pe lângă tratamentul ineficient, administrarea nerațională a antibioticelor conduce la creșterea rezistenței microorganismelor la tot mai multe molecule, inclusiv la cele cu spectru larg de acțiune, dictând necesitatea lărgirii permanente a arsenalului de preparate antimicrobiene [13].

În Republica Moldova, nu există un sistem practic de monitorizare a antibioticorezistenței microbiene. Totodată, există studii, efectuate în acest context, care reflectă, în mare măsură, situația creată. De exemplu, un studiu recent (V. Prisacari, I. Berdeu, 2015), efectuat pe baza unui spital poliprofil, a constatat că tulpinile izolate de la pacienții cu ISP au ma-

organisms are a major public health problem, determining a high level of morbidity and mortality treatment failures.

Material and methods. This research is an epidemiological, descriptive, transversal study, based on retrospective analysis method of the 2013 strains, isolated from patients with SPNI in Clinical Hospital of Orthopedy and Traumatology, examined in 2009-2010 and 2013-2014. Antibiotics resistance/sensitivity of the microorganisms study has been achieved in the bacteriological laboratory of the Clinical Hospital of Orthopedy and Traumatology, using disk diffusion method.

Results. Sensitivity/resistance of the causative agents in septic purulent orthopedic and traumatic infections is varied, and the values of these parameters vary depending on the antibiotic group, ranging from 29.0 up to 97.0% – sensitive samples, and vice versa, from 26.0 to 98% – resistant samples. A higher share of antibiotics resistance was recorded in gram-negative microorganisms (57.72%), as well as – in isolated strains microorganisms associations (67.0%), especially the groups of antimicrobial preparations. widely used in medical practice – cephalosporin (66.15%), penicillin (63.95%) and sulfamide (70.77%).

Conclusions. Causative agents in orthopedic and traumatic septic-purulent pathology has a polyetiologic character and exhibit high resistance to antibiotics and avoidance of treatment failures can be prevented, only taking into account the results of antibiotic resistance. The study results confirm the necessity to develop and implement the program of acquisition and rational use of antibacterial drugs, supervision and control of microbial antibiotics resistance, appropriate to the medical station.

Key words: septic-purulent infections, microorganisms, antibiotic resistance.

Introduction

The alarming resistance of bacteria to antibiotics is the most of all discussed actual scientific meetings subject [1-8]. Infections caused by antibiotic-resistant bacteria are becoming more frequent, and several pathogenic agents became poly resistant to widely used chemo preparations in medical practice. The phenomenon that affects the ability to fight against infectious diseases, including nosocomial [9, 10].

Often, antibiotics are administered unreasonably, without discounting antibiotic resistance of the causative agents [11-13]. In addition to the inefficient treatment, irrational administration of antibiotics leads to increased microorganisms resistance to more and more antibiotics, including broad-spectrum antibiotics, dictating the necessity of constant expansion of the arsenal of antimicrobial preparations [13].

In the Republic of Moldova there is no a practical monitoring system of microbial antibiotics resistance. However, there are studies carried out in this context that largely reflect the situation. For example, a recent study (V. Prisacari, I. Berdeu, 2015) carried out on the basis of a poly profile hospital found out that strains, isolated from patients with SPI, showed resistance to antibiotics in 51.44%; more frequently to peni-

nifestat rezistență față de antibiotice în 51,44%; mai frecvent față de peniciline (65,40%), cefalosporine (79,40%), inclusiv, cefalosporinele de primă generație (74,76%), de generația a doua (93,30%), generația a treia (73,80%) și de generația a patra (85,50%) [8, 18].

Stabilirea diagnosticului microbiologic și tratamentul antibacterian adecvat, conform antibioticogramei, sunt acțiuni absolut necesare atât pentru un tratament eficient al ISPN, cât și în studierea diferitor aspecte ale procesului epidemic [14-16]. Monitorizarea rezistenței antimicrobiene poate servi drept bază, nu numai pentru o terapie rațională, dar și în achiziționarea selectivă a antibioticelor [17, 18].

Material și metode

Studiul a fost realizat în baza investigațiilor bacteriologice, efectuate în laboratorul microbiologic al Spitalului Clinic de Traumatologie și Ortopedie (SCTO). Pentru a determina modificările evolutive în antibioticorezistența microbiană, a fost efectuată analiza comparativă a antibiogramelor tulpinilor de microorganisme, izolate de la pacienții cu ISPN în diferite perioade, prima – anii 2009-2010, care include studiul de bază, și cea de-a doua perioadă – anii 2013-2014.

Tulpinile de microorganisme cercetate au fost izolate de la pacienții cu ISP, internați în cadrul următoarelor secții profilizate ale SCTO: Traumatisme multiple, Traumatisme și ortopedie pentru copii și adulți, Chirurgie septică, Chirurgia mâinii și microchirurgie, Patologia coloanei vertebrale, Patologia articulațiilor mari și endoprotezare, Reanimare, Leziuni termice.

În total, au fost analizate 3860 de tulpini de microorganisme, izolate de la pacienții cu ISP, inclusiv, 2013 tulpini – în prima perioadă și 1857 de tulpini – în a doua perioadă. Antibiograma tulpinilor izolate a fost determinată prin metoda disc-difuzimetrică (Kirby-Bauer).

Proiectul de cercetare și protocolul de studiu au fost aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil nr. 12 din 24.03.2014, președinte CEC – Mihail Gavriiliuc, dr. hab. șt. med., prof. univ.). Luând în considerație faptul că studiul a fost efectuat în baza investigațiilor bacteriologice (registru de determinare a sensibilității microorganismelor față de antibiotice, formularul F nr. 396-1/e, registrul investigațiilor și evidenței rezultatelor privind stabilirea sensibilității microorganismelor la preparatele chimico-terapeutice, formularul F nr. 254/e), acordul informat pentru efectuarea studiului a fost obținut de la administrația spitalului.

Pentru prelucrarea informației obținute, a fost utilizată metoda epidemiologică de analiză descriptivă, a fost calculată ponderea și tendințele antibioticorezistenței microbiene, în funcție de specia și grupul microorganismelor, tipul și grupul antibioticelor. Studiul dat se referă la studiile epidemiologice transversale.

Rezultatele obținute au fost introduse în baze de date electronice și prelucrate statistic cu ajutorul programelor computerizate WHONET 5.6 și Microsoft Office Excel 2010.

Testele statistice folosite au fost: intervalul de încredere (CI 95%), criteriul t-Student.

cillin (65.40%), cephalosporin (79.40%), including the first-generation cephalosporin (74.76%), the second-generation (93.30%), the third generation (73.80 %) and fourth generation (85.50%) [8, 18].

Establishment of microbiological diagnosis and appropriate antibacterial treatment, according to antibiotic resistance are absolutely necessary actions for an effective treatment of SPNI and in the study of different aspects of the epidemic process [14-16]. Monitoring the antimicrobial resistance may serve as base not only for rational therapy, but also for selective acquisition of antibiotics [17, 18].

Material and methods

The study was performed on the basis of microbiological investigations, performed in bacteriologic laboratory of the Clinical Hospital of Orthopedics and Traumatology (CHOT). To determine evolutionary changes in microbial antibiotics resistance, was performed a comparative analysis of antibiotic resistance of the microorganisms strains isolated in patients with SPNI at different times, the first – 2009-2010, which includes the basic study and the second period – 2013-2014.

Strains of the studied microorganisms were isolated in patients with SPI admitted in the following profiled sections of CHOT: Multiple trauma, Trauma and orthopedics for children and adults, Septic surgery, Hand surgery and microsurgery, Spinal canal pathology, Pathology of large joints and endoprosthesis, Resuscitation, Thermal injuries.

Were analyzed a totality of 3860 microorganisms strains, which were isolated in patients with SPI, including 2013 strains in the first period and 1857 strains in the second period. Antibiotic resistance of the isolated strains was determined by disk diffusion metric method (Kirby-Bauer).

The research project and the study protocol were approved by the Research Ethics Committee of the State University of Medicine and Pharmacy *Nicolae Testemitanu* (favorable opinion of the Ethics Committee of Research no. 12 from 24.03.2014, president of CEC – Mihail Gavriiliuc, PhD, university professor). Taking into consideration the fact that the study was carried out on the basis of bacteriological investigations (the registry for determining the sensitivity of microorganisms to antibiotics *F no. 396-1/e*, the registry of the results of investigations and determining the sensitivity of microorganisms to chemical and therapeutic preparations *F no. 254/e*), was obtained an informed consent from hospital administration.

For the processing of obtained information, was used the epidemiological descriptive analysis, was calculated the importance and microbial antibiotics resistance, depending on the microorganisms' species and group, the antibiotics type and group. This study relates to the transversal epidemiological studies.

The obtained results were introduced into electronic databases and statistically analyzed, using the computer programs WHONET 5.6 and Microsoft Office Excel 2010.

The used statistical tests were the confidence interval (CI 95%), the t-Student

Rezultate

În rezultatul unui studiu recent [19], s-a determinat că patologia septico-purulentă în staționarele de profil ortopedie și traumatologie poartă un caracter poli etiologic, atât la general, cât și în focarele de infecție, la pacienți. Predomină microorganismele gram pozitive (63,19%), în raport cu cele gram negative (35,56%).

Studiul antibioticogramelor tulpinilor de microorganisme, izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente (ISP), a stabilit prevalența tulpinilor rezistente față de antibiotice (50,16%), în comparație cu cele sensibile (49,84%).

Un grad mai înalt al antibioretistenței a fost stabilit pentru grupul microorganismelor gram negative, în 57,72% din probe, și fungi (*C. albicans*), care au manifestat rezistență față de antibiotice în 93,33% din probe (Tabelul 1, Figura 1).

În grupul de microorganisme gram pozitive, o rezistență sporită față de antibiotice manifestă *S. epidermidis* (51,18%), *E. faecalis* (54,7%) și *E. faecium* (76,20%) din probe.

Speciile de microorganisme gram negative au prezentat o rezistență sporită față de majoritatea antibioticelor și, invers, o sensibilitate redusă. Tulpinile de *C. diversus* au manifestat rezistență față de antibiotice în 64,78% din probe, cele de *K. pneumoniae* – în 64,54%, *P. aeruginosa* – 62,78%, *E. aerogenes* – 56,76%, *P. mirabilis* – 54,78%, *P. vulgaris* – 52,25%, *E. coli* – 46,98% (Tabelul 1).

Reieșind din faptul că polirezistente la antibiotice sunt definite microorganismele rezistente la 6 și mai multe antibiotice (V. Prisacari, 2009), 60,15% din totalul de tulpini izolate de

Results

As a result of a recent study [19], it was determined that the septic-purulent pathology in Orthopedics and Traumatology has a poly etiologic character, both generally and outbreaks of infection in patients. The Gram-positive microorganisms (63.19%) prevail, compared to the gram-negative bacteria (35.56%).

A study with antibiotic resistance of microorganisms' strains, isolated in patients with septic-purulent infection (SPI), determined the prevalence of antibiotic-resistant strains to 50.16% antibiotics compared to 49.84% sensitive ones.

A higher degree of antibiotics resistance was established in Gram-negative microorganisms group, in 57.72% of the samples, and fungi (*C. albicans*), which developed resistance to antibiotics in 93.33% of the samples (Table 1, Figure 1).

In the group of Gram-positive microorganisms an increased resistance to antibiotics exhibit *S. epidermidis* (51.18%) *E. faecalis* (54.7%) and *E. faecium* – 76.20% samples.

The species of gram-negative microorganisms have shown increased resistance to most antibiotics, and vice versa, a reduced sensitivity. The strains of *C. diversus* have shown resistance to antibiotics in 64.78% of the samples, those of *K. pneumoniae* – in 64.54%, *P. aeruginosa* – 62.78%, *E. aerogenes* – 56.76%, *P. mirabilis* – 54.78%, *P. vulgaris* – 52.25%, *E. coli* – 46.98% (Table 1).

Poly resistant antibiotics are defined as the microorganisms resistant to 6 and more antibiotics (V. Prisacari, 2009), 60.15% of the total strains, isolated in patients with SPI of Or-

Tabelul 1. Antibioticosensibilitatea/rezistența microorganismelor izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente de profil ortopedie și traumatologie.

Table 1. Antibiotics sensibility/resistance of the microorganisms isolated from patients with septic-purulent infections of orthopedic and trauma profile.

Specia / species	nr. tulpini izolate / no. of isolated strains	nr. testări la antibiotic / no. of antibiotic tests	Inclusiv / inclusively			
			Sensibile / sensible		Rezistente / resistant	
			abs	%	abs	% (95% CI)
<i>S. aureus</i>	789	11660	6820	58,50	4840	41,50 (40,61–40,62)
<i>S. epidermidis</i>	191	2775	1355	48,82	1420	51,18 (49,29–49,32)
<i>S. saprophyticus</i>	14	171	84	49,12	87	50,88 (43,13–43,71)
<i>E. faecalis</i>	257	3682	1668	45,30	2014	54,70 (53,07–53,10)
<i>E. faecium</i>	20	374	89	23,80	285	76,20 (71,55–71,83)
<i>S. pyogenes</i>	1	13	9	69,24	4	69,24 (9,09–13,85)
Total, gram pozitive	1272	18586	10020	53,91	8566	46,09 (45,36–45,37)
<i>E. coli</i>	88	1192	632	53,02	560	46,98 (44,11–44,19)
<i>E. aerogenes</i>	174	2329	1007	43,24	1322	56,76 (54,72–54,76)
<i>E. cloacae</i>	1	14	4	28,57	10	71,43 (41,89–49,20)
<i>Kl. pneumonie</i>	31	423	150	35,46	273	64,54 (59,77–60,01)
<i>Ps. aeruginosa</i>	215	2823	1051	37,22	1772	62,78 (60,95–60,99)
<i>P. vulgaris</i>	52	668	319	47,75	349	52,25 (48,38–48,52)
<i>P. mirabilis</i>	20	261	118	45,22	143	54,78 (48,53–48,91)
<i>C. freundii</i>	39	518	280	54,05	238	45,95 (41,59–41,78)
<i>C. diversus</i>	87	1221	430	35,22	791	64,78 (62,02–62,11)
<i>Kl. oxytoca</i>	7	94	52	55,32	42	44,68 (34,41–35,42)
<i>Acinetobacter</i>	2	28	4	14,28	24	85,72 (67,33–71,77)
Total, gram negative	716	9571	4047	42,28	5524	57,72 (56,71–56,72)
<i>C. albicans</i>	25	75	5	6,67	70	93,33 (85,12–86,90)
Total	2013	28232	14072	49,84	14160	50,16 (49,57–49,58)

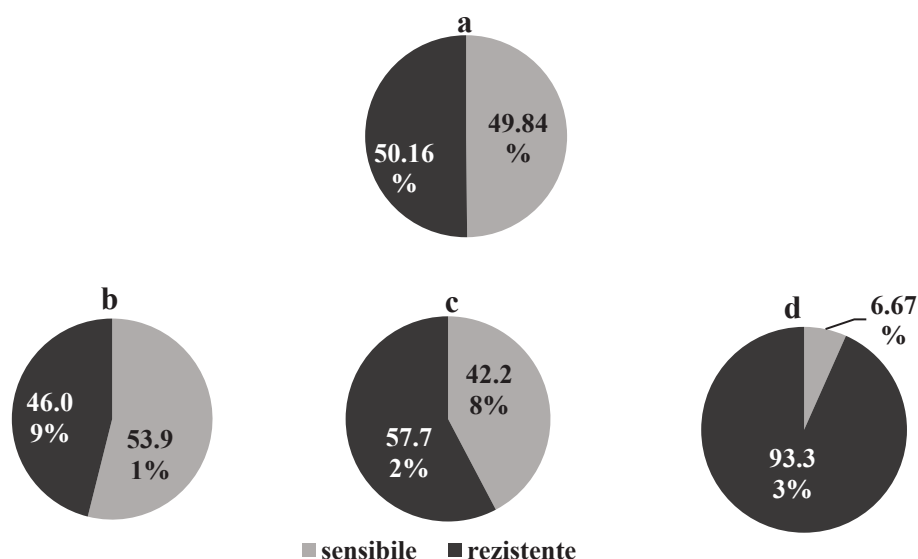


Fig. 1 Sensibilitatea/rezistența tulpinilor decelate de la pacienții cu ISP în staționările de profil ortopedie și traumatologie: (a) generală; (b) microorganisme grampozitive; (c) microorganisme gramnegative; (d) fungi.

Fig. 1 Sensitivity/resistance of the strains detected in patients with SPI at Orthopedic and Traumatology hospitals: (a) general; (b) Gram-positive microorganisms; (c) Gram-negative microorganisms; (d) fungi.

la pacienții cu ISP de profil ortopedie și traumatologie pot fi considerate polirezistente și numai 39,8% – sensibile la antibiotice (Figura 2).

O polirezistență mai semnificativă este caracteristică pentru microorganismele gramnegative (67,73%) și mai joasă – pentru grupul de microorganisme grampozitive (55,34%) (Figura 2). Dintre microorganismele grampozitive, o polirezistență sporită s-a constatat la tulpinile de *E. faecium* (80,0%), *E. fecalis* (73,34%) și *S. epidermidis* (62,82%), pe când dintre cele gramnegative, o polirezistență ridicată manifestă, practic, toate tulpinile de microorganisme, în special, *C. diversus* (75,86%), *P. aeruginosa* (74,88%), *K. pneumoniae* (74,19%) și *P. mirabilis* (70,0%) (Figura 2).

S-a stabilit că, 39,9% dintre tulpini au manifestat rezistență la 1-5 antibiotice, prin urmare, ele pot fi clasate ca și habituale; 34,27% dintre ele s-au dovedit a fi rezistente la 6-10 antibiotice – tulpini potențial spitalicești și 25,83% – rezistente la 12-32 antibiotice (tulpini spitalicești), Tabelul 2.

thopedics and Traumatology, that can be considered poly resistant, and only 39.8% - susceptible to antibiotics (Figure 2).

A more significant poly resistance, is characteristic for the gramnegative microorganisms – 67.73%, and the lower for gram-positive microorganisms – 55.34% (Figure 2). From the Gram-positive, an increased poly resistance was found in strains of *E. faecium* (80.0%), *E. fecalis* (73.34%) and *S. epidermidis* (62.82%), while the Gram-negative bacteria exhibit high poly resistancy in all strains of microorganisms, in particular *C. diversus* (75.86%), *P. aeruginosa* (74.88%), *K. pneumoniae* (74.19%) and *P. mirabilis* (70.0%) (Figure 2).

It was determined that 39.9% of the strains showed resistance to 1-5 antibiotics, so that they can be classed as habitual, 34.27% - were resistant to 6-10 antibiotics – potentially hospital strains and 25.83% - resistant to 12-32 antibiotics – hospital strains (Table 2).

Depending on the group of antibiotics, generally, it has been found that the sensitivity / resistance to antibiotics is

Tabelul 2. Clasificarea tulpinilor de microorganisme izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente.

Table 2. Microorganisms strains classification isolated from patients with SPI.

Indicii / Index	Tulpini sensibile la toate antibioticele / Strains sensible to all antibiotics	Tulpini ce au manifestat rezistență față de / Strains which manifested resistancy to:			Total
		1-5 antibiotice / antibiotics	6-10 antibiotice / antibiotics	11-32 antibiotice / antibiotics	
abs	56	747	690	520	2013
%	2,80	37,10	34,27	25,83	100,0
Clasificarea tulpinilor / Strains classification	habituale / habitual	habituale / habitual	potențial spitalicești / potentially hospital	spitalicești / hospital	

În funcție de grupul de antibiotice, în general, s-a constatat că sensibilitatea/rezistența față de antibiotice este

varied and is from 29.0% to 97.0% – sensitive samples, and vice versa, from 26.0% to 98.0% – resistant samples, with a

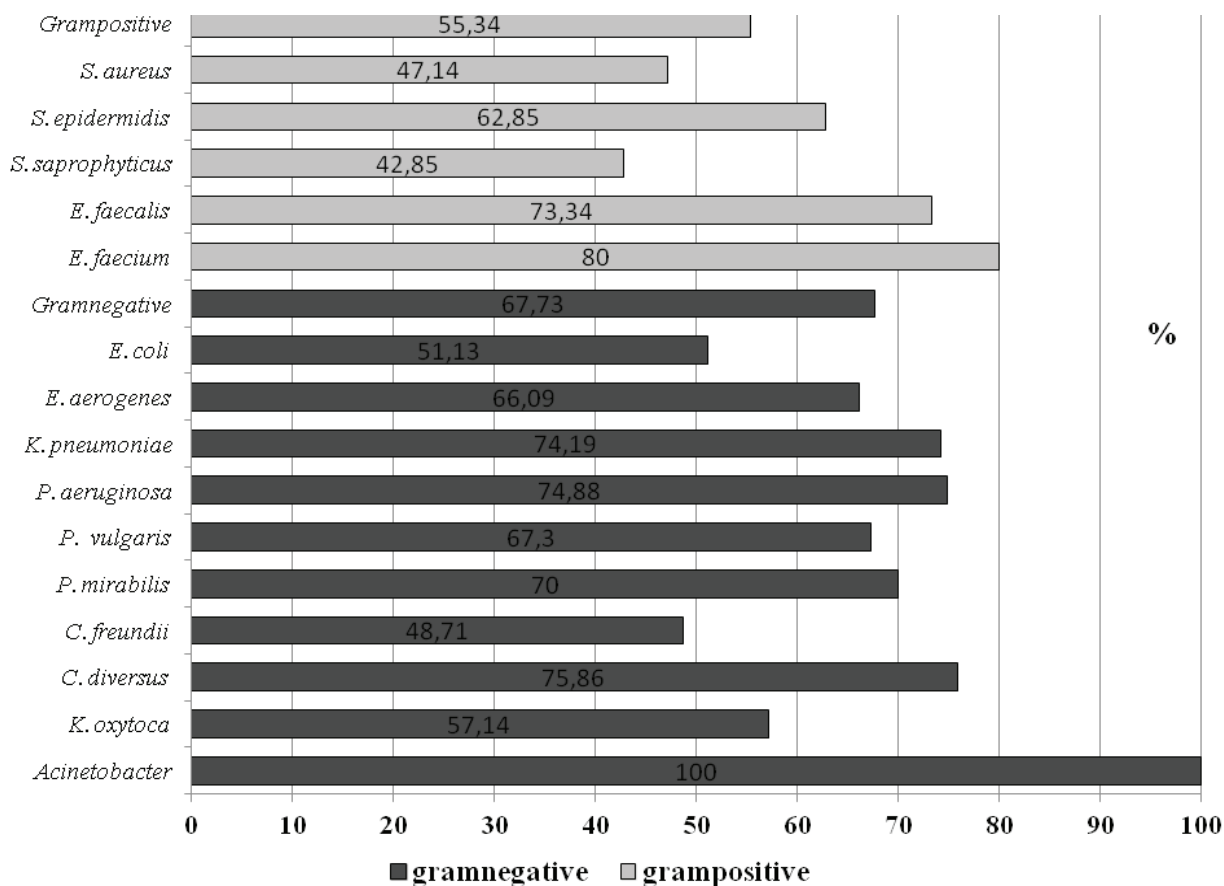


Fig. 2 Polirezistența față de antibiotice la diferite specii de microorganisme – principalii agenți cauzali în ISP de profil ortopedie și traumatologie.

Fig. 2 Polyresistance to antibiotics in different species of microorganisms – the main causative agents in SPI are of orthopedic and trauma profile.

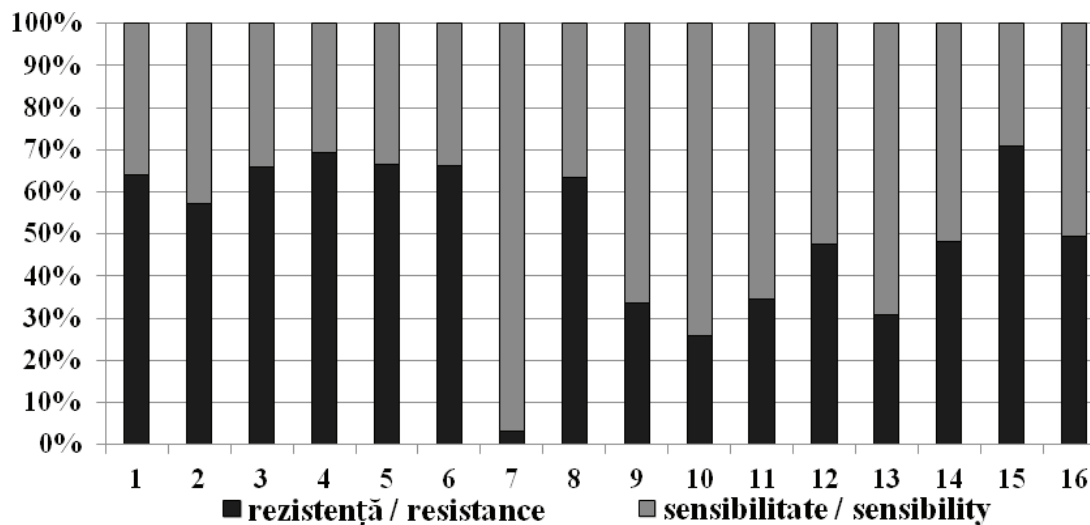


Fig. 3 Sensibilitatea/rezistența tulpinilor de microorganisme izolate față de diverse grupe de antibiotice: (1) peniciline; (2) cefalosporine I generație; (3) cefalosporine II generație; (4) cefalosporine III generație; (5) cefalosporine IV generație; (6) total cefalosporine; (7) carbapeneme; (8) macrolide; (9) aminoglicozide; (10) glicopeptide; (11) chinolone; (12) fluorochinolone; (13) tetracicline; (14) fenicoli; (15) sulfamide; (16) rifampicină.

Fig. 3 Sensitivity/resistance of microorganisms strains isolated from different groups of antibiotics: (1) penicillin; (2) 1st generation cephalosporin; (3) cephalosporin of the IInd generation; (4) cephalosporin of the IIIrd generation; (5) IVth generation cephalosporin; (6) total cephalosporin; (7) carbapenems; (8) macrolides; (9) aminoglycosides; (10) glycopeptides; (11) quinolones; (12) fluor quinolones; (13) tetracyclines; (14) phenicols; (15) sulfonamides; (16) rifampicin.

variată și constituie de la 29,0% până la 97,0% – probe sensibile și, invers, de la 26,0% până la 98,0% – probe rezistente, cu o medie de $50,11 \pm 20,17\%$ – sensibilitate și $49,89 \pm 20,17\%$ – rezistență.

O pondere mai înaltă a rezistenței microorganismele izolate au manifestat față de sulfamide (70,77%), cefalosporine de generația a III-a (69,35%), cefalosporine de generația a IV-a (66,55%), cefalosporine de generația a II-a (65,89%), cefalosporine de generația întâi (57,25%), peniciline (63,95%), macrolide (63,33%). Și invers, o rată mai înaltă a sensibilității, culturile izolate au prezentat față de carbapeneme (97,0%), glicopeptide (74,12%), tetraciline (69,35%), aminoglicozide (66,58%), chinolone (65,92%), fluoroquinolone (52,44%), fenicoli (51,76%) (Figura 3).

Microorganismele grampozitive au manifestat rezistență sporită față de sulfamide (71,05%), macrolide (63,20%), cefalosporine de generația a II-a, a III-a și a IV-a (53,97%, 60,32%

sensitivity average of $50,11 \pm 20,17\%$ – and $49,89 \pm 20,17\%$ – resistance.

A higher resistance, the isolated microorganisms manifested to sulfonamides (70.77%), the third generation of cephalosporins (69.35%), the fourth generation of cephalosporin (66.55%), cephalosporins of the second generation (65.89%), the first generation of cephalosporins (57.25%), penicillin (63.95%), macrolides (63.33%). Conversely, a higher rate of sensitivity, the isolated cultures exhibited to the carbapenems (97.0%), glycopeptides (74.12%), tetracyclines (69.35%), aminoglycosides (66.58%), quinolones (65.92%), fluoroquinolones (52.44%), phenicols (51.76%) (Figure 3).

Gram-positive microorganisms showed increased resistance to sulfonamides (71.05%), macrolides (63.20%), and cephalosporin of II, III and IV generation (53.97%, 60.32% and 54.54%, respectively), penicillin (54.95%), and fluoroquinolones (52.66%) (Figure 4A).

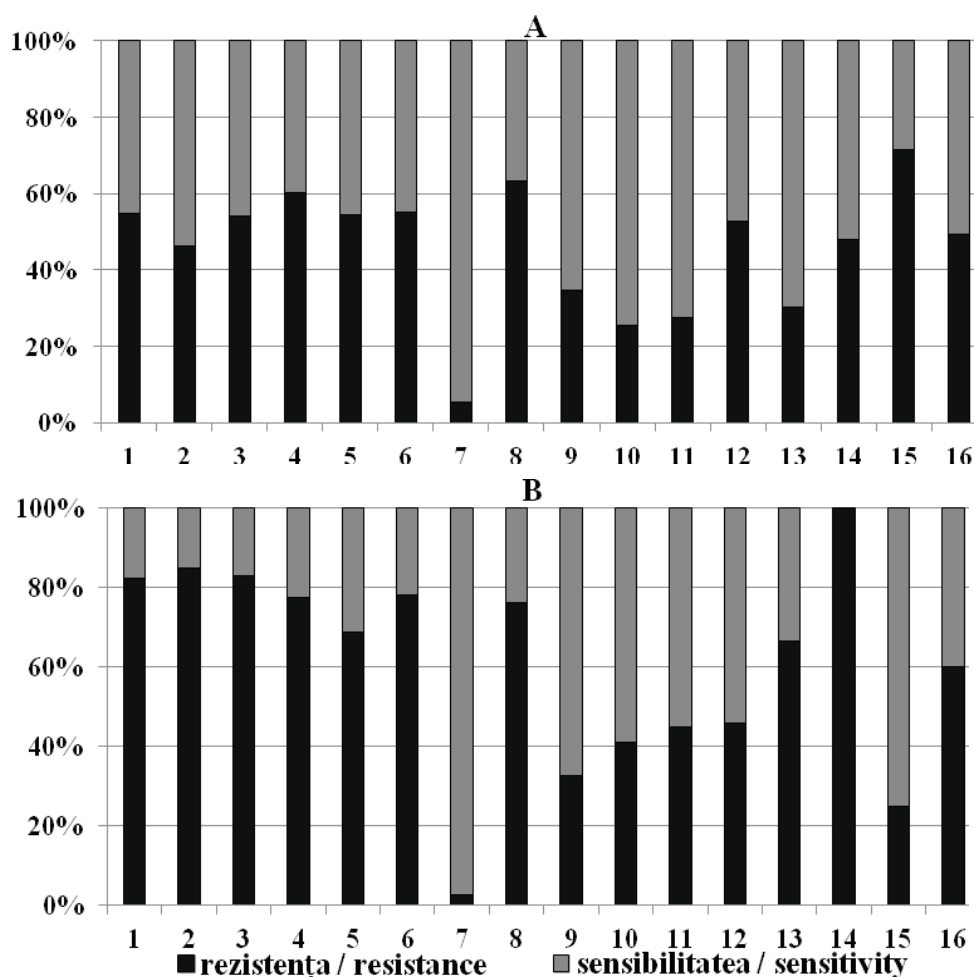


Fig. 4 Sensibilitatea/rezistența tulpinilor izolate față de diferite grupe de antibiotice: (A) grampozitive; (B) gramnegative. (1) peniciline; (2) cefalosporine I generație; (3) cefalosporine II generație; (4) cefalosporine III generație; (5) cefalosporine IV generație; (6) total cefalosporine; (7) carbapeneme; (8) macrolide; (9) aminoglicozide; (10) glicopeptide; (11) chinolone; (12) fluoroquinolone; (13) tetraciline; (14) fenicoli; (15) sulfamide; (16) rifampicină.

Fig. 4 Sensitivity/resistance of the strains isolated from different groups of antibiotics (A) Gram-positive; (B) Gram-negative. (1) penicillin; (2) Ist generation cephalosporin; (3) cephalosporin of the IIrd generation; (4) cephalosporin of the IIIrd generation; (5) IVth generation cephalosporin; (6) total cephalosporin; (7) carbapenem; (8) macrolides; (9) aminoglycosides; (10) glycopeptides; (11) quinolones; (12) flour quinolones; (13) tetracyclines; (14) phenicols; (15) sulfonamides; (16) rifampicin.

și 54,54%, respectiv), peniciline (54,95%), fluorochinolone (52,66%) (Figura 4A).

Microorganismele gramnegative au manifestat un grad de rezistență înalt față de cefalosporine de generația I, a II-a și a III-a (84,90%, 82,95% și 77,65%, respectiv), peniciline (82,53%), macrolide (76,20%), tetraciclone (66,67%) (Figura 4B).

Analiza antibioticosensibilității/polirezistenței microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP, în funcție de numărul de tulpini izolate din focarul patologic, a constatat că speciile de microorganisme, izolate în monoculturi, au prezentat o sensibilitate mai înaltă față de antibiotice (52,0%), în raport cu tulpinile izolate în asocieri (33,0%), diferența fiind confirmată statistic ($t=5,52$, $p<0,001$). Referitor la polirezistența tulpinilor izolate de la pacienții cu ISP, invers, a reflectat valori

Gram-negative microorganisms have shown a high degree of resistance to cephalosporin of I, II and III generation (84.90%, 82.95% and 77.65%, respectively), penicillin (82.53%), macrolide (76.20%), tetracycline (66.67%) (Figure 4B).

Antibiotic sensitivity/poly resistance analysis of the microorganisms, isolated from patients with SPI, depending on the number of strains isolated from pathologic focus, established that species of microorganisms isolated in monocultures exhibited a higher sensitivity to antibiotics (52.0%) compared with the strains isolated in combinations (33.0%), the difference being statistically confirmed ($t=5.52$, $p<0.001$). What is poly resistance of the isolated strains from patients with SPI, conversely, reflected in higher values among the microorgan-

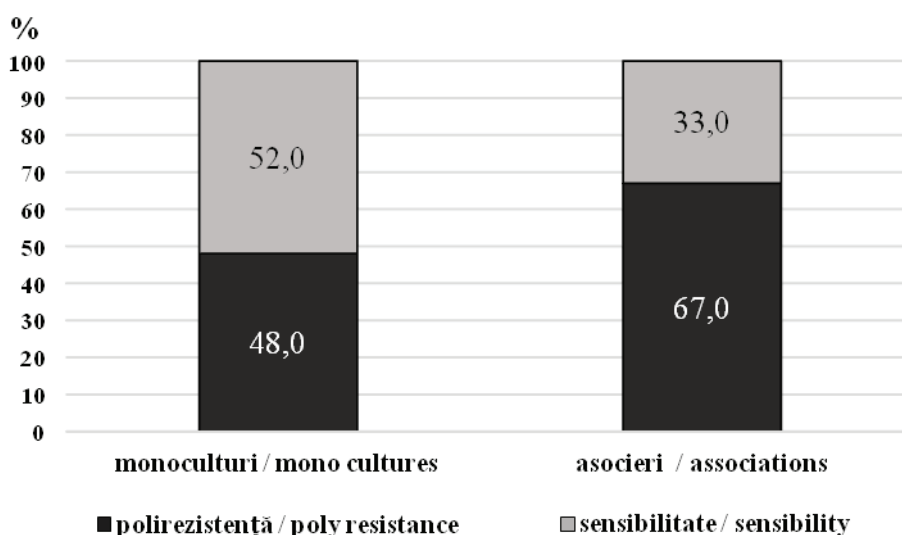


Fig. 5 Antibioticosensibilitatea/polirezistența generală a tulpinilor izolate din monoculturi și asocieri de microorganisme.

Fig. 5 Antibiotics general sensibility/polyresistance of isolated strains from monocultures and microorganisms association.

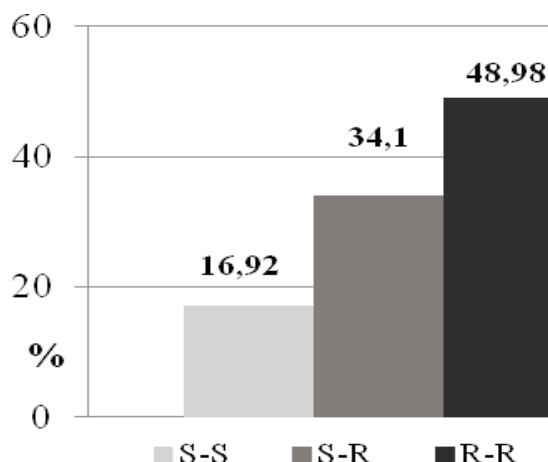


Fig. 6 Distribuția tulpinilor sensibile/rezistente, izolate în asocierile cu 2 culturi.

Fig. 6 Distribution of susceptible/resistant strains, isolated in association with 2 cultures.

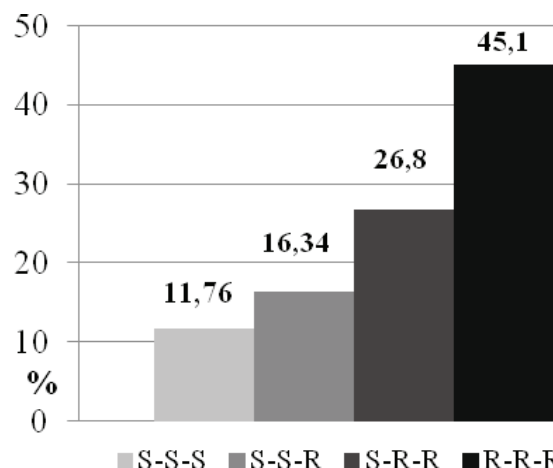


Fig. 7 Distribuția tulpinilor sensibile/rezistente, izolate în asocierile cu 3 culturi.

Fig. 7 Distribution of susceptible/resistant strains, isolated in association with 3 cultures.

mai înalte în rândul microorganismelor din asocieri (67,0%), și valori mai scăzute – la microorganismele izolate din focarele patologice în monoculturi (48,0%), diferența fiind confirmată statistic ($t=6,08$, $p<0,001$) (Figura 5).

O altă particularitate studiată, a fost sensibilitatea/rezistența tulpinilor ca parte componentă a asocierilor de microorganisme. Astfel, din cele 390 de asocieri cu 2 culturi, la 16,92% din ele – ambele tulpini din asocierie au fost clasate ca fiind sensibile, în 34,10% de asocieri au fost identificate o tulpină sensibilă și alta rezistentă, și în 48,98% din cazuri, ambele microorganisme au fost rezistente la antibioticele testate (Figura 6).

În cadrul asocierilor din 3 culturi ($n=153$), doar în 11,76% din cazuri au fost sensibile toate cele 3 specii de microorganisme izolate în acel focar patologic. La 16,34% din asocieri, au fost identificate 2 tulpini sensibile și una rezistentă. La 26,80% din asocieri, din totalul acestora, au fost stabilite o tulpină sensibilă și două rezistente la antibiotice (Figura 7). Iar în 45,1% din asocieri, toate cele 3 tulpini au fost rezistente la antibiotice. Deci, putem constata că polirezistența tulpinilor din asocierile cu 3 culturi este foarte înaltă.

O situație similară a fost înregistrată și în rândul asocierilor de microorganisme din 4 culturi (Figura 8). Astfel, doar una dintre cele 11 asocieri cu 4 culturi, a fost identificată cu toate 4 culturi sensibile, ceea ce reprezintă 9,09% din totalul acestora. La 18,18% din asocierile de acest tip, au fost înregistrate trei tulpini sensibile, iar una a fost rezistentă. La 27,27% din asocieri – două tulpini sensibile și două rezistente; la 18,18% din asocieri – o tulpină a fost sensibilă, restul 3 rezistente. Și 27,27% din asocierile cu 4 tulpini – toate au fost rezistente.

Studiul a inclus și determinarea sensibilității/rezistenței asocierilor de microorganisme per ansamblu, ca unitate integrală, care a fost efectuat în baza probelor de testare la antibiotice a tuturor tulpinilor din cadrul unei asocieri, prin calcularea numărului de probe sensibile și rezistente din totalul acestora. Prin urmare, asocierile cu un număr de până la 6 probe rezistente, celelate sensibile, au fost clasate în categoria asocieri sensibile și viceversa, cele cu un număr de probe rezistente mai mare și egal cu 6 – au fost catalogate ca fiind

isms in combinations (67.0%), and lower values – microorganisms isolated from pathological focus in monocultures (48.0%), the difference being statistically confirmed ($t=6.08$, $p<0.001$) (Figure 5).

Another studied feature, was sensitivity/resistance of strains as a component part of microorganisms associations. Thus, among those 390 combinations with 2 cultures, 16.92% of them – both association strains have been classified as sensitive, 34.10% associations a sensitive and a resistant strain were identified, and in 48.98% cases, the microorganisms were resistant to the tested antibiotics (Figure 6).

Concerning the three cultures ($n=153$) only 11.76% of these all the three species of microorganisms, isolated in that pathologic focus, were sensitive. In 16.34% associations, were identified two sensitive strains and one resistant strain. In 26.80% association of the total, a sensitive strain and two with antibiotic resistance were set (Figure 7).

In 45.1% association – all the three strains were resistant to antibiotics. So we find that poly resistance strains from the associations with 3 cultures is very high.

A similar situation has been recorded among microorganism associations from 4 cultures (Figure 8). Thus, only one, of the 11 associations of 4 cultures, was identified with all four sensitive cultures, which is 9.09% of the total. In 18.18% of the associations of this type, there were three sensitive strains, and one was resistant. In 27.27% associations one strain was susceptible and two resistant strains; in 18.18% of the associations – a strain was sensitive, the remaining 3 were resistant. And 27.27% associations with 4 strains – all were resistant.

The study include and the determining of the susceptibility/resistance of microorganisms associations overall, as integral unit, which was carried out on the basis of antibiotic test samples of all strains in a combination by calculating the number of sensitive and resistant samples in total. Therefore, the associations with a number of up to 6 resistant samples, the sensible ones were placed in the category of sensitive association, and vice versa, those with a number of resistance greater and equal to 6 samples – were classified as being poly resistant associations to

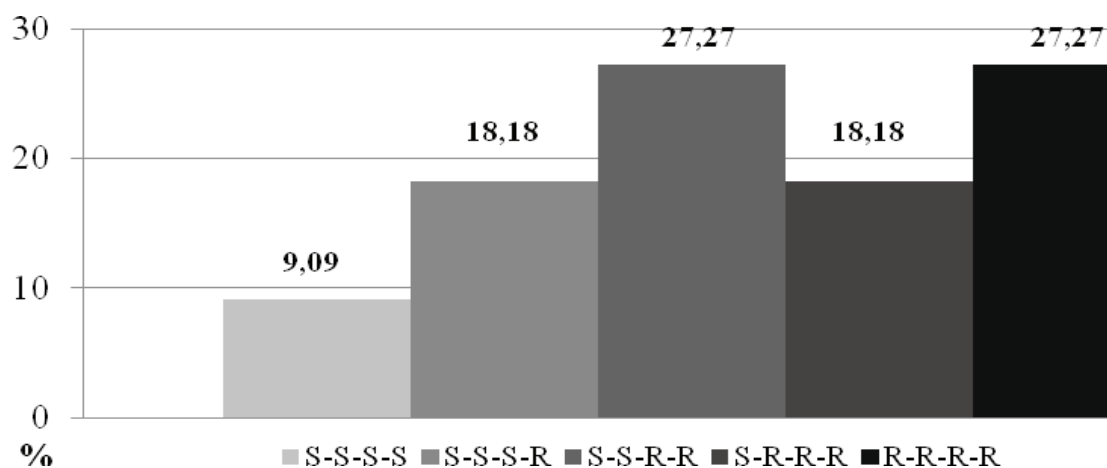


Fig. 8 Distribuția tulpinilor sensibile/rezistente, izolate în asocierile cu 4 culturi.

Fig. 8 Distribution of susceptible/resistant, strains isolated in association with 4 cultures.

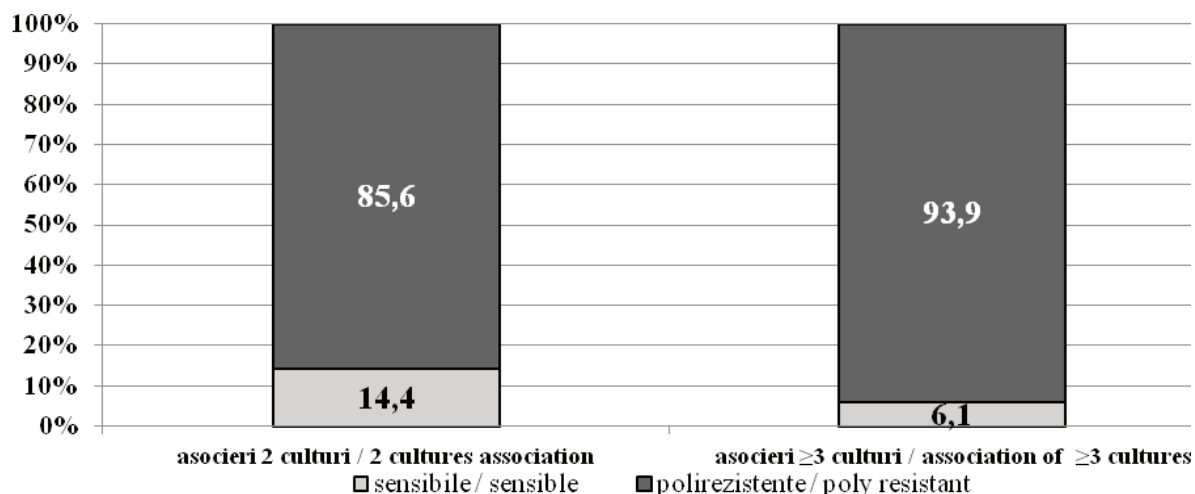


Fig. 9 Spectrul de sensibilitate/polirezistență al asocierilor de microorganisme.

Fig. 9 Spectrum of sensitivity/poly resistance of microorganisms associations.

Tablel 3. Sensibilitatea/rezistența microorganismelor față de diverse clase de antibiotice, pe perioade.

Table 3. Sensitivity/resistance of microorganisms to antibiotics of different classes, per periods.

Clase de antibiotice Antibiotics groups	I perioadă (2009-2010) Ist period (2009-2010)		II perioadă (2013-2014) IInd period (2013-2014)		t	p
	S, %	R, % (95CI)	S, %	R, % (95CI)		
Peniciline Penicilline	36,05	63,95 (62,26-65,61)	34,8	65,2 (62,78-67,54)	0,54	>0,05
β-lactamaze + inhibitor β-lactamase + inhibitor	-	-	50,72	49,28 (46,62-51,94)	25,81	<0,001
Cefalosporine gen. I Cephalosporines Ist gen.	42,75	57,25 (54,89-59,59)	43,42	56,58 (54,70-58,43)	0,33	>0,05
Cefalosporine gen. II Cephalosporines IInd gen.	34,11	65,89 (63,07-68,62)	37,31	62,69 (60,55-64,80)	1,46	>0,05
Cefalosporine gen. III Cephalosporines IIIrd gen.	30,65	69,35 (68,02-70,64)	29,57	70,43 (69,08-71,75)	0,73	>0,05
Cefalosporine gen. IV Cephalosporines IVth gen.	33,45	66,55 (62,50-70,42)	29,7	70,3 (66,38-73,84)	1,13	>0,05
Cefalosporine Cephalosporines	33,85	66,15 (65,11-67,15)	35,0	65,0 (64,05-65,93)	1,32	>0,05
Monobactame Monobactams	1,85	98,15 (90,10-99,95)	9,45	90,55 (84,07-95,02)	0,84	>0,05
Carbapeneme Carbapenems	97	3 (1,86-4,54)	79,19	20,63 (17,28-24,30)	3,25	<0,001
Aminoglicozide Aminoglycosides	66,59	33,41 (31,98-34,86)	63,24	36,76 (35,39-38,13)	1,96	<0,05
Ansamicine Ansamicines	50,61	49,39 (46,07-52,70)	61,95	38,05 (34,12-40,33)	3,24	<0,001
Chinolone Quinolones	65,65	34,35 (32,88-35,84)	66,87	33,13 (31,65-34,64)	0,66	>0,05
Inhibitori de folati Folate inhibitors	-	-	73,92	26,08 (22,47-29,93)	7,15	<0,001
Lincosamide Lincosamides	35,65	64,35 (61,66-66,96)	51,53	48,47(45,24-51,70)	5,54	<0,001
Macrolide Macrolides	38,26	61,74 (58,33-65,07)	23,7	76,3 (75,17-81,14)	5,26	<0,001
Glicopeptide Glycopeptides	74,13	25,87 (23,18-28,70)	99,12	0,88 (0,42-1,60)	6,04	<0,001
Fenicoli Phenicol	51,76	48,24 (44,84-51,65)	54,25	45,75 (42,15-49,73)	0,66	>0,05
Tetraciclina Tetracyclines	69,35	30,65 (28,42-32,94)	69,0	31,0 (29,02-33,02)	0,12	>0,05
Sulfamide Sulfamides	29,23	70,77 (66,65-74,64)	-	-	29,84	<0,001
Total / total	50,11	49,89 (49,29-50,47)	52,40	47,60 (47,03-48,17)	3,81	<0,001

asocieri polirezistente la antibiotice. În contextul celor expuse anterior, am determinat că în rândul asocierilor cu 2 culturi, doar 56 din ele au fost sensibile, ceea ce prezintă 14,40% din totalul asocierilor din 2 tulpini, iar 85,60% din asocieri au fost polirezistente față de antibioticele testate (Figura 9).

Asocierile din 3 și mai multe tulpini ($n=165$), au manifestat un spectru de polirezistență și mai înalt. Doar 6,10% din asocierile cu 3 culturi au fost estimate ca sensibile, iar 93,90%, – ca polirezistente față de antibioticele testate (Figura 9).

Aceste rezultate confirmă, odată în plus, masivitatea fenomenului de polirezistență, iar antibioticograma fiind indispensabilă, mai cu seamă, în cazul pacienților afectați de ISPN cu asocieri de microorganisme.

În rezultatul analizei comparative a antibiogramelor tulpinilor de microorganisme izolate de la pacienții cu ISPN în diferite perioade, anii 2009-2010 și, respectiv, 2013-2014, au fost remarcate unele modificări ale antibioticorezistenței microbiene (Tabelul 3).

Cea de-a doua perioadă cuprinde investigațiile antibioticogramelor a 1857 de tulpini de microorganisme, cu un număr total de probe de testare la antibiotice de 29.466, dintre care, în 15.439 de probe, ce constituie 52,40%, tulpinile izolate au prezentat sensibilitate, iar în 14.027 de probe, ce constituie 47,60% – rezistență față de antibiotice. Astfel, în comparație cu perioada precedentă, gradul de sensibilitate a agenților cauzali ai ISP s-a majorat de la 50,11% la 52,40%, adică cu

antibiotice. În contextul de mai sus menționate, am determinat că printre asocierile cu două culturi, doar 56 din ele au fost sensibile, ceea ce reprezintă 14,40% din asocierile de două tulpini, iar 85,60% din asocieri – au fost polirezistente față de antibioticele testate (Figura 9).

Asocierile din 3 și mai multe tulpini ($n=165$), au manifestat un spectru de polirezistență și mai înalt. Doar 6,10% din asocierile cu 3 culturi au fost estimate ca sensibile, iar 93,90% – ca polirezistente față de antibioticele testate (Figura 9).

These results confirm, once again, the massive poly resistant phenomenon and antibiotics resistance is indispensable, especially in patients affected by SPNI with microorganisms associations.

As a result of comparative analysis of antibiogram of microorganisms' strains, isolated from patients with SPNI at different times, in 2009-2010, respectively, 2013-2014, were observed some microbial antibiotics resistance changes (Table 3).

The second period comprises antibioticogram investigations of 1857 microorganism strains, with a total number of test antibiotic samples of 29466, from which in 15439 samples, which is 52.40%, the isolated strains showed sensitivity, and in 14027 samples, which is 47.60% – resistance to antibiotics. Thus, compared with the previous period, the sensitivity degree of the causative agent of SPI, increased from 50.11% to 52.40%, per 2.29%. Accordingly, the overall resistance of

Tabelul 4. Sensibilitatea/rezistența generală a tulpinilor de microorganisme, izolate în Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie, pe perioade de studiu.

Table 4. General sensitivity/resistance of strains of microorganisms, isolated in Clinical Hospital of Traumatology and Orthopedy during study periods.

Microorganisme (specia) <i>Microorganisms (species)</i>	I perioadă (2009-2010) <i>Ist period (2009-2010)</i>		II perioadă (2013-2014) <i>IInd period (2013-2014)</i>		t	p
	S, %	R, % (95CI)	S,%	R, % (95CI)		
<i>S. aureus</i>	58,50	41,50 (40,61–42,41)	63,12	36,88 (35,95–37,79)	5,52	<0,001
<i>S. epidermidis</i>	48,82	51,18 (49,29–53,04)	57,15	42,85 (41,28–44,42)	4,85	<0,001
<i>S. saprophyticus</i>	49,12	50,88 (43,13–58,58)	100,0	0,0 (0–15,43)	9,32	<0,001
<i>E. faecalis</i>	45,30	54,70 (53,07–56,31)	45,15	54,85 (53,46–56,23)	0,09	>0,05
<i>E. faecium</i>	23,80	76,20 (71,55–80,43)	57,14	42,86 (35,09–50,88)	4,86	<0,001
<i>S. pyogenes</i>	69,24	30,76 (38,57–61,42)	33,87	53,23 (40,11–66,01)	0,1	>0,05
<i>E. coli</i>	53,02	46,98 (44,11–49,85)	54,35	45,65 (42,00–49,33)	0,41	>0,05
<i>E. aerogenes</i>	43,24	56,76 (54,72–58,78)	32,89	67,11 (65,32–68,86)	4,69	<0,001
<i>K. pneumoniae</i>	35,46	64,54 (59,77–69,10)	36,79	63,21 (55,98–70,02)	0,2	>0,05
<i>P. aeruginosa</i>	37,22	62,78 (60,95–64,55)	36,90	63,10 (61,25–64,92)	0,14	>0,05
<i>P. vulgaris</i>	47,75	52,25 (48,38–56,09)	52,24	47,76 (43,16–52,39)	1,05	>0,05
<i>P. mirabilis</i>	45,22	54,78 (48,53–60,93)	32,58	67,42 (64,13–70,58)	2,34	<0,05
<i>C. freundii</i>	54,05	45,95 (41,59–50,34)	54,36	45,64 (39,88–51,48)	0,05	>0,05
<i>C. diversus</i>	35,22	64,78 (62,02–67,46)	42,27	57,73 (54,95–60,45)	2,24	<0,05
<i>K. oxytoca</i>	55,32	44,68 (34,41–55,29)	32,32	67,68 (57,53–76,73)	2,13	<0,05
<i>C. albicans</i>	6,67	93,33 (85,12–97,80)	13,80	86,20 (68,33–96,11)	0,93	>0,05

2,29%. Respectiv, a diminuat rezistența generală a microorganismelor: de la 49,89% la 47,60%, diferența fiind semnificativă statistic ($t=3,81$, $p<0,001$).

Un element important constituit determinarea evoluției gradului de sensibilitate față de antibiotice, în funcție de specia microorganismelor (Tabelul 4).

Prin urmare, în grupul microorganismelor grampozitive, s-a constatat o creștere a gradului de sensibilitate la majoritatea tulpinilor din acest grup, inclusiv: *S. aureus* – de la 58,50%, în prima perioadă, până la 63,12%, în cea de-a doua perioadă, ceea ce constituie cu 4,62% mai mult, această diferență fiind confirmată statistic ($t=5,52$, $p<0,001$); tulpinile de *S. epidermidis* – de la 48,82% până la 57,12%, ceea ce reprezintă cu 8,3% mai mult în cea de-a doua perioadă, cu confirmarea statistică a diferenței ($t=4,85$, $p<0,001$); *S. saprophyticus* – de la 49,12% până la 100,0% ($t=9,32$, $p<0,001$); *E. faecium* – de la 23,80% până la 57,14% ($t=4,86$, $p<0,001$); *S. pyogenes* – de la 30,76% până la 33,87% ($t=0,1$, $p>0,05$). Doar tulpinile de *E. faecalis* au avut, aproximativ, același nivel de sensibilitate, de 45,30% și 45,15%, respectiv, iar veridicitatea diferenței nu a fost confirmată statistic ($t=0,09$, $p>0,05$).

Însă, în grupul microorganismelor gramnegative, s-a constatat o creștere a gradului de sensibilitate la speciile de *E. coli*, de la 53,02% până la 54,35% ($t=0,41$, $p>0,05$); *K. pneumoniae* – de la 35,46% până la 36,79 ($t=0,2$, $p>0,05$); *P. vulgaris* – de la 47,75% până la 52,24% ($t=1,05$, $p>0,05$); *C. diversus* – de la 35,22% până la 42,27% ($t=2,24$, $p<0,05$). Și invers, în rândul tulpinilor gramnegative, o sensibilitate mai mica, comparativ cu prima perioadă, au manifestat *E. aerogenes*, sensibilitatea cărora față de antibiotice a scăzut de la 43,24% până la 32,89% ($t=4,69$, $p<0,001$); *P. aeruginosa* – de la 37,22% până la 36,90% ($t=0,14$, $p>0,05$); *P. mirabilis* – de la 45,22% până la 32,58% ($t=2,34$, $p<0,05$); *K. oxytoca* – de la 55,32% până la 32,32% ($t=2,13$, $p<0,05$).

Discuții

Studiul realizat descrie situația reală referitoare la antibioticorezistența microbiană și confirmă odată în plus importanța cunoașterii acestei informații. Mai multe studii recente, efectuate atât în țară, cât și după hotare, au scos în evidență nivelul înalt al rezistenței agenților cauzali ai infecțiilor septico-purulente față de antibiotice [8, 10, 18], faptul dat fiind un flagel al medicinei contemporane.

În ultimii ani, agenții bacterieni, în special gramnegativi, polirezistenți la antibiotice, au devenit o amenințare serioasă la adresa sănătății publice, la nivel mondial [20]. Rezultatele obținute în studiul prezentat confirmă acest fenomen. Astfel, ponderea microorganismelor gramnegative rezistente constituie 57,72%, iar polirezistența acestora având valori și mai înalte (67,73%). S-au constatat valori înalte ale antibioticorezistenței microbiene față de peniciline și cefalosporine – grupe de antibiotice pe larg utilizate în practica medicală.

Actualmente, practic nu există date privind proprietățile biologice și rezistența la antibiotice în ce constă asocierile de culturi, agenți cauzali ai ISPN, caracteristicile lor calitative și cantitative, relațiile intermicrobiene. Nu au fost studiate particularitățile agenților cauzali în procesul infecțios poli-etio-

microorganismelor decreased from 49.89% to 47.60%, the difference being statistically confirmed ($t=3.81$, $p<0.001$).

An important element was the determination of the degree of sensitivity to antibiotics, depending on the species of microorganisms (Table 4).

Therefore, in the Gram-positive group, was observed an increase in the level of sensitivity to majority strains from this group, including *S. aureus* from 58.50% in the first period, up to 63.12% in the second period, which is more than 4.62%, this difference being statistically confirmed ($t=5.52$, $p<0.001$); *S. epidermidis* strains from 48.82% to 57.12%, which is 8.3% more in the second period, with statistics confirmation of the difference ($t=4.85$, $p<0.001$); *S. saprophyticus* from 49.12% to 100.0% ($t=9.32$, $p<0.001$), *E. faecium* from 23.80% to 57.14% ($t=4.86$, $p<0.001$); *S. pyogenes* from 30.76% to 33.87% ($t=0.1$, $p>0.05$). Only strains of *E. faecalis* had approximately the same level of sensitivity, 45.30 and 45.15%, but its difference was not confirmed statistical ($t=0.09$, $p>0.05$).

But in the group of Gram-negative microorganisms, there was an increase in the level of sensitivity of *E. coli* species from 53.02% to 54.35% ($t=0.41$, $p>0.05$), *K. pneumoniae* of from 35.46% to 36.79 ($t=0.2$, $p>0.05$); *P. vulgaris* from 47.75% to 52.24% ($t=1.05$, $p>0.05$); *C. diversus* from 35.22% to 42.27% ($t=2.24$, $p<0.05$). Conversely, among Gram-negative strains lower sensitivity compared to the first time, they showed that *E. aerogenes* sensitivity to antibiotics decreased from 43.24% to 32.89% ($t=4.69$, $p<0.001$) *P. aeruginosa* from 37.22% to 36.90% ($t=0.14$, $p>0.05$); *P. mirabilis* from 45.22% to 32.58% ($t=2.34$, $p<0.05$), *K. oxytoca* from 55.32% to 32.32% ($t=2.13$, $p<0.05$).

Discussions

The realised study, describes the real situation regarding microbial antibiotics resistance and confirms, once again, the importance of its knowledge. More recent studies, conducted both in the country and abroad, highlighted the high level of resistance of causal agents of septic-purulent infections to antibiotics [8, 10, 18], which is a scourge for the modern medicine.

Recent years, the bacterial pathogens, especially Gram-negative poly resistant antibiotics have become a serious threat to public health worldwide [20]. The obtained results in the present study confirm this phenomenon. Thus, resistant Gram-negative microorganisms constitute 57.72% and their poly resistance having higher values (67.73%). They have found high values of microbial antibiotics resistance to penicillin and cephalosporin – groups of antibiotics widely used in medical practice.

At present, practically there is no data on the biological properties and resistance to antibiotics on cultures associations of SPNI causative agents, their quantitative and qualitative characteristics, the intermicrobial relations. The peculiarities of causative agents in infectious poly etiologic process were not studied. The obtained data show that the proportion of poly resistant microorganisms' strains is much higher among the combinations compared to that in monocultures. Therefore, the treatment of patients, with culture combinations, beco-

gic. Datele obținute demonstrează că proporția tulpinilor de microorganisme polirezistente este mult mai înaltă printre cele din asocieri, comparativ cu cea în monoculturi. Așadar, tratamentul bolnavilor cu asocieri de culturi devine imposibil în lipsa antibioticogramei.

Organizarea monitoringului microbiologic asupra agenților cauzali ai ISPN este o parte componentă indispensabilă a supravegherii infecțiilor nosocomiale [3-5, 15, 18, 21], care, fiind implementată, va contribui la îmbunătățirea situației epidemiologice în acest domeniu.

Concluzii

1) Agenții cauzali în ISPN de profil ortopedie și traumatologie manifestă un grad înalt de rezistență față de antibiotice (50,16%). Un grad mai înalt al rezistenței se observă la grupul de microorganisme gramnegative (57,72%) și fungi (93,33%). Cote înalte ale antibioticorezistenței au fost constatate la tulpinile *E. faecium* (76,20%), *Acinetobacter* (85,72%), *K. pneumonia* (64,54%), *P. aeruginosa* (62,78%), *C. diversus* (64,78%).

2) O rezistență mai înaltă tulpinile izolate au manifestat față de sulfamide (70,77%), cefalosporine (66,15%), peniciline (63,95%) și macrolide (63,33%). Și invers, o sensibilitate sporită față de carbapeneme (97,0%), glicopeptide (74,12%), tetraciline (69,35%), aminoglicozide (66,58%), chinolone (65,92%) și fluorochinolone (52,44%).

3) Un nivel mai înalt al antibioticorezistenței s-a constatat la culturile de microorganisme izolate în asocieri (67,0%), în comparație cu cele izolate în monoculturi (48,0%), diferența fiind confirmată statistic ($t=6,08$, $p<0,001$).

4) În dinamică multianuală, s-a constatat o ușoară diminuare a antibioticorezistenței microbiene, de la 49,89% la 47,60%, diferența fiind confirmată statistic ($t=3,81$, $p<0,001$).

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

VP, DS au conceput studiul, au participat la realizarea design-ului studiului, la colectarea și procesarea datelor, au efectuat analiza statistică, scrierea articolului și au contribuit la redactarea manuscrisului. Materialul a fost citit și aprobat de către ambii autori.

Referințe / references

1. Plugaru Șt. Particularități etiologice ale infecțiilor nosocomiale și caracteristica lor. În: *Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale*. Chișinău, 2009; ediția II: 27-31.
2. Ivan A. Antibioticorezistența antibacteriană – problemă majoră de sănătate populațională, mereu actuală. *Revista medico-chirurgicală*. Iași, 2002; 1: 31-32.
3. Prisacari V., Berdeu I., Spătaru D., Nastas A. Rezultatele studiului de evaluare a antibioticorezistenței microbiene în condițiile Republicii Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2016; 2 (51): 53-68.
4. Prisacari V., Leu E. Antibioticorezistența microorganismelor în

mes impossible without antibioticogram.

Microbiological monitoring organization on the causal agents of SPNI is an indispensable component surveillance part in nosocomial infections [3-5, 15, 18, 21], which being implemented, will improve the epidemiological situation in this area.

Conclusions

1) The causative agents in Orthopedics and Traumatology SPNI profile exhibits a high degree of resistance to antibiotics (50.16%). A high degree of resistance is observed in the group of Gram-negative microorganisms (57.72%) and fungi (93.33%). Antibiotics resistance high levels were found in the *E. faecium* strains – 76.20%, *Acinetobacter* – 85.72%, *K. pneumonia* – 64.54%, *P. aeruginosa* – 62.78%, 64.78% *C. diversus*.

2) The highest resistance of isolated strains were shown to sulfonamides (70.77%), cephalosporin (66.15%), penicillin (63.95%), and macrolides (63.33%). And vice versa – the increased sensitivity to the carbapenem (97.0%), glycopeptides (74.12%), tetracyclines (69.35%), aminoglycosides (66.58%), quinolones (65.92%) and fluoroquinolones (52.44%).

3) A high level of antibiotics resistance was found in cultures of microorganisms, isolated in association – 67.0% in comparison with those isolated monocultures in 48.0%, the difference being statistically confirmed ($t=6.08$, $p<0.001$).

4) In the multiannual dynamic, it was manifested a slight reduction of microbial antibiotics resistance, from 49.89% to 47.60%, the difference being statistically confirmed ($t=3.81$, $p<0.001$).

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

VP, DS elaborated the study, participated in realization of the study design, to data collection and processing, performed statistical analysis, writing the article and helped draft up the manuscript. The material was read and approved by both authors.

infecțiile septico-purulente de profil neurochirurgical. *Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 2008; vol. 2: 23-29.

5. Присакаръ В. И., Запужлых Г. В., Леу Е. Л. Эпидемиологические особенности внутрибольничных нейрохирургических инфекций. *Медицинский альманах*, 2009; 2: 63-68.
6. Титов Л. П. Антибиотикорезистентность бактерий: Потребление антимикробных препаратов, ассоциация с резистентностью и вирулентностью. Матер. Респ. науч.-практич. конф. «Профилактика и лечение госпитальных инфекций. Резис-

- тентность микроорганизмов к химиопрепаратам. Минск, 2006, с. 7-17.
7. Akke K. *et al.* The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012; 67 (9): 2090-2100.
 8. Prisacari V., Berdeu I. Antimicrobial resistance in septic-purulent infections. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.*, 2013; 117 (22): 457-464.
 9. Antibiotic Resistance Threats in the United States. CDC, 2013: 5.
 10. Purghel F., Badea R., Ciuvica R., Anastasiu A. The use of antibiotics in traumatology and orthopaedic surgery. *J. Clin. Med.*, 2006; 1 (3): 58-64.
 11. Prisacari V. Problema infecțiilor nosocomiale. *Curierul medical*, 2005; 3: 47-52.
 12. Prisacari V. Rolul diagnosticului bacteriologic în supravegherea infecțiilor septico-purulente nosocomiale. Materialele Simpozionului Sanofi Diagnostics Pasteur Chișinău, 1999: 39-40.
 13. Практическое руководство „Основы эпидемиологического контроля”. АМСЗ, 2003; р. 245-259.
 14. Ețco L., Marin S., Railean L., Anton L., Marin A. Bazele supravegherii rezistenței la antibiotice a microorganismelor și organizarea sistemului conceptual de utilizare a preparatelor antibacteriene. *Sănătate publică și management în medicină*, 2008; 2 (24) 41-45.
 15. Prisacari V. Conceptul cu privire la supravegherea și controlul infecțiilor nosocomiale în cadrul instituțiilor medico-sanitare din Republica Moldova. *Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale*. Chișinău, 2009; Ediția II: 9-16.
 16. Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И., Брусина Е. Б., Захарова Ю. А., Зуева Л. П., Ковалишена О. В., Стасенко В. Л., Тютельян А. В., Фельдблюм И. В., Шкарин В. В. Пути совершенствования лабораторной диагностики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Медицинский альманах*, 2012; 2 (21): 12-16.
 17. Hawser S. Surveillance programmes and antibiotic resistance: Worldwide and regional monitoring of antibiotic resistance trends. *Antibiotic Resist.*, 2012; 211: 31-43.
 18. Berdeu I. Optimizarea monitoringului antibioticorezistenței microbiene în infecțiile septico-purulente la nivel de instituție medicală. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2015.
 19. Spătaru D., Prisacari V. Particularities of the etiological structure of nosocomial infections in hospitals of orthopedics and traumatology profile. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.*, 2017; 121 (1): 178-184.
 20. Cerceo E., Deitelzweig S., Sherman B. *et al.* Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections in the hospital setting: overview, implications for clinical practice, and emerging treatment options. *Microb. Drug Resist.*, 2016; 22: 412-31.
 21. Митрофанова Н. Н., Мельников В. Л. Особенности микробных ассоциаций при гнойно-септических инфекциях в отделении раневой инфекции многопрофильного стационара. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*, 2013; 3 (27): 154-163.