

UNELE ASPECTE ALE REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE A TULPINILOR DE *SALMONELLA* IZOLATE LA COPII

¹Greta Bălan, ²Olga Burduniuc, ²Olivia Roman

¹Catedra Microbiologie, Virusologie, Imunologie USMF "Nicolae Testemițanu",

²Centrul Național de Sănătate Publică

Summary

Some aspects of antibiotic resistance of strains of salmonella isolated from children

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: resistance to antibiotics, *Salmonella* spp., food poisoning.

Rezumat

O alegere corectă a tratamentului antibacterian trebuie să se bazeze pe cunoașterea reală a sensibilității / rezistenței bacteriilor la antibiotice. Scopul acestui studiu a fost evaluarea sensibilității la antibiotice a *Salmonella* spp. implicate în etiologia diareelor acute în Republica Moldova. Rezultatele studiului arată o sensibilitate ridicată la ciprofloxacină, tobramicină, meropenem și cefamandol și scăderea sensibilității la acid nalidixic și furazolidonă, utilizate de obicei în tratamentul diareelor acute.

Cuvinte cheie: rezistența la antibiotice, *Salmonella* spp., toxiinfecții alimentare.

Actualitatea

Rezistența microbiană la antibiotice constituie o problemă complexă la nivel mondial, trans-frontalieră și inter-generații, care necesită intervenții în timp util având în vedere impactul potențial enorm asupra sănătății umane. Infecțiile produse de microorganisme rezistente determină un nivel înalt de morbiditate și mortalitate datorită eșecurilor terapeutice și costuri tot mai ridicate pentru îngrijirile medicale. Infecțiile cu *Salmonella* spp. sânt printre cele mai răspândite boli de tip alimentar, contaminând omul prin ingestia de alimente sau apa infectată [4].

În fiecare an, aproximativ 40000 de cazuri de salmoneloză sânt raportate în SUA. Deoarece cazurile ușoare nu sânt diagnosticate sau raportate, numarul real al infecțiilor poate fi de 30 de ori mai mare. Salmonelozele sânt mai frecvente vara decat iarna. Copiii sânt cei mai susceptibili să facă salmoneloză; copiii mici, varstnicii și persoanele cu deficiente ale sistemului imun fac formele cele mai grave ale infecției [5].

În prezent, tulpinile multirezistente sânt 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 limitează în mod considerabil posibilitățile de tratament [3].

O problemă potențial serioasă este selecția tulpinilor de salmonele rezistente la antibiotice, datorită utilizării nesistematizate a antibioticelor în medicina veterinară [2].

Salmonelozele animale constituie pentru majoritatea țărilor cu zootehnie dezvoltată în sistem intensiv, una dintre cele mai importante probleme sanitar veterinar datorită pierderilor economice, cât și implicațiilor lor în sănătatea omului prin declanșarea bolilor cu transmitere alimentară în urma consumului de produse contaminate [6].

Literatura actuală de specialitate asociată rezistenței bacteriene multiple 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 precoce [2, 9].

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

Obiectivele lucrării au vizat stabilirea prevalenței serotipurilor de *Salmonella* spp. și testarea sensibilității actuale la antibiotice a tulpinilor izolate.

Material și metode

În cadrul studiului, au fost prelucrate în perioada ianuarie 2011- mai 2012, 136 tulpini de *Salmonella* izolate de la persoane bolnave internate în secțiile Spitalului Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii. De la aceste persoane, salmonelele au fost izolate și identificate până la nivel de gen prin metode microbiologice clasice și tipizate serologic până la nivel de serovariantă. Testarea la antibiotice a tulpinilor izolate s-a realizat prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer, conform ghidurilor elaborate de CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) [1], s-au utilizat discuri de antibiotice produse de firma HiMedia (India). Interpretarea rezultatelor a fost efectuată conform criteriilor recomandate de CLSI. Pentru controlul de calitate a determinării sensibilității s-a utilizat tulpina de *E.coli* ATCC 25922. Tulpinele 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 și discuții

Am analizat inițial ponderea serovariantelor de *Salmonella* depistate la pacienții internați, așa cum rezultă din figura 1. Se poate constata că spectrul infecțiilor cu *Salmonella* a fost dominat de *S. Enteritidis* (54,4%), urmată de *S. Typhimurium* (33,1%), iar 12,5% 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 [7, 8].

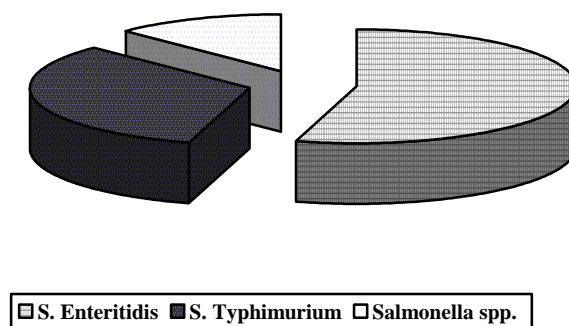


Figura 1. Spectrul etiologic al infecțiilor cu *Salmonella* spp.

Din cele 136 de tulpini luate în studiu, 128 de tulpini (94,1%) au fost izolate de la bolnavi cu BDA (boli diareice acute), 8 tulpini (5,9%) de la persoane cu TIA (toxiinfecții alimentare), confirmând astfel rolul important al salmonelelor în etiologia bolilor diareice.

De asemenea, am analizat sensibilitatea tulpinilor izolate la principalele substanțe antimicrobiene folosite în terapia salmonelozelor. La testarea *in vitro* a comportamentului lor față de antibiotic, au putut fi înregistrate grade diferite de rezistență, ceea ce subliniază importanța efectuării antibiogrammei pentru eficiența terapiei acestor infecții. Testarea sensibilității s-a realizat față de mai multe antibiotice încadrate în 7 grupe (clase) principale cuprinzând beta-lactamine (peniciline și cefalosporine de primă (C1G) și a treia generație (C3G), aminoglicozide, acid nalidixic și fluorochinolone, tetraciline, sulfamide și fenicoli. Tulpinile cu sensibilitate intermediară la antibiotice au fost atribuite la rezistente.

Tabel 1

Sensibilitatea tulpinilor de *Salmonella* spp. la antibioticele testate

Nr.	Antibioticul testat	Nr. total de tulpini	S		I		R	
			Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
1.	Cefazolină	136	100	73,5	19	14,0	17	12,5
2.	Cefamandol	136	131	96,3	2	1,5	3	2,2
3.	Cefoperazon	136	100	73,5	28	20,6	8	5,9
4.	Ceftazidim	136	110	80,9	17	12,5	9	6,6
5.	Cefotaxim	136	128	94,1	7	5,1	1	0,8
6.	Cefepim	136	128	94,2	4	2,9	4	2,9
7.	Piperacilină/Tazobactam	136	80	58,8	27	19,9	29	21,3
8.	Ampicilină	136	101	74,3	7	5,1	28	20,6
9.	Cefalotină	136	81	59,5	44	32,4	11	8,1
10.	Meropenem	136	136	100	-	-	-	-
11.	Gentamicină	136	130	95,6	2	1,5	4	2,9
12.	Amikacină	136	110	80,9	23	16,9	3	2,2
13.	Kanamycină	136	108	79,4	27	19,8	1	0,8
14.	Netilmicină	136	124	91,2	8	5,9	4	2,9
15.	Tobramicină	136	132	97,0	3	2,2	1	0,8
16.	Tetracilină	136	110	80,9	9	6,6	17	12,5
17.	Ciprofloxacina	136	135	99,2	-	-	1	0,8
18.	Acid Nalidixic	136	99	72,8	19	14,0	18	13,2
19.	Trimetoprim/Sulfametoxazol	136	127	93,4	3	2,2	6	4,4
20.	Cloramfenicol	136	125	91,9	5	3,6	6	4,4
21.	Furazolidonă	136	71	52,2	38	27,9	27	19,9

S = sensibil, I = intermediar, R = rezistent

Dintre antibioticele testate, tulpinile de *Salmonella* au prezentat o sensibilitate remarcată la cefamandol, cefotaxim, cefepim, meropenem, gentamicină, netilmicină, trimetoprim / sulfametoxazol, tobramicină, ciprofloxacina și cloramfenicol. În ceea ce privește rezistența la antibiotice, procentul cel mai mare de rezistență a fost în cazul furazolidonei (47,8%), piperacilină/tazobactam (41,2%), cefalotină (40,5%), și acidul nalidixic (27,2%) (tab.1). Numărul tulpinilor de *Salmonella* rezistente la un preparat antimicrobian a fost de 19 (14,0%) tulpini, 109 (80,1%) tulpini fiind rezistente la ≥ 2 preparate antimicrobiene, iar 11 (8,0%) tulpini au fost rezistente la ≥ 10 preparate, confirmându-se astfel circulația tulpinilor polirezistente în populația umană.

Profilul de rezistență pentru cele 45 tulpini de *S. Typhimurium* arată că 64,5% dintre tulpini au fost rezistente la mai mult de un preparat antimicrobian, iar la 21 tulpini a fost evidențiată rezistența față de cinci sau mai multe antibiotice, confirmând astfel prezența multirezistenței la acest serotip, semnalată în întreaga lume. Rezistența înaltă a tulpinilor umane la acidul nalidixic corespunde cu procentul crescut de rezistență semnalat la tulpinile aviare și

poate fi asociată cu utilizarea quinolonelor pe scară largă la animalele de fermă, precum utilizarea abuzivă a enrofloxacinii la păsări, suine și bovine.

Sensibilitatea crescută semnalată față de fluorquinolone (ciprofloxacin), cefalosporine de generația a patra și unele cefalosporine de generația a treia sânt constatări încurajatoare din perspectiva sănătății publice. În același timp, depistarea unor tulpini de *Salmonella* rezistente la cefoperazon (26,5%), ceftazidime (19,1%), cefalosporine de generația a treia, subliniază importanța monitorizării rezistenței antimicrobiene cu scopul de a detecta noi tendințe și emergente de rezistență.

Toate tulpinile testate au fost sensibile la meropenem, ceea ce indică această carbapenemă ca antibiotic de rezervă.

Concluzie

În condițiile studiului efectuat, spectrul etiologic al infecțiilor cu *Salmonella* spp. a fost dominat de *S. Enteritidis* (54,4%), urmată de *S. Typhimurium* (33,1%). Tulpinile izolate au prezentat nivele diferite de rezistență la antibioticele testate, rezistență mai înaltă a fost semnalată la furazolidonă, piperacilină/tazobactam, cefalotină, și acid nalidixic. Toate tulpinile au prezentat o sensibilitate constantă la meropenem. Actualmente este important să diminuăm impactul social al fenomenului de rezistență multiplă la antibiotice. Rezultatele obținute susțin importanța monitorizării rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *Salmonella* circulante pe teritoriul Republicii Moldova.

Bibliografie

1. Clinical and Laboratory Standards Institute Quality Manual; Third Edition, 2006.
2. Comunicare a Comisiei către Parlamentul European și către Consiliu referitoare la situația actuală privind toxiinfecția alimentară cu *Salmonella* în UE. Bruxelles, 29.5.2009.
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*. In: 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. In: Management of Multiple Drug-Resistance Infections. Humana Press Inc., Totowa. 2004, p. 189-208.
6. Rawagoe K., et al. Changes of multi-drug resistance pattern in *Salmonella* enterica subspecies enterica serovar Typhimurium isolates from food-producing animals in Japan. J.Vet. Med. Sci. 2007, p. 1211–1213.
7. Slavcovici A, Lupse M, Flonta M, Zanc V, Tațulescu 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.
8. Threlfall E., et al. Antimicrobial drug resistance in non-typhoidal *Salmonella* from humans in England and Wales in 1999: decrease in multiple resistance in *Salmonella* enterica serotypes Typhimurium, Virchow and Hadar. Microb. Drug Resist. 2000. Vol. 6, p. 319–325.
9. 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.