

**STUDIUL ASUPRA GERMENILOR IMPLICAȚI ÎN INFECȚIA ULCERULUI VENOS ȘI
PROBLEMELE TERAPIEI ETIOLOGICE DATORATE REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE****STUDY REGARDING THE GERMS IMPLICATED IN VENOUS ULCERS INFECTION AND
THE PROBLEMS OF ETHIOLOGICAL THERAPY DUE TO THE RESISTANCE TO
ANTIBIOTICS**

Tudorache Roxana, Mihaela Elena IDOMIR

Universitatea Transilvania din Brașov

Autor corespondent: Mihaela Elena IDOMIR, email midomir@yahoo.com

Abstract:

The aim of the study was to analyze the etiological spectrum and the antibiotic resistance of the germs involved in varicose ulcers infections. They were more often isolated *Staphylococcus aureus* (27%), *Pseudomonas aeruginosa* (23.33%), *Klebsiella* spp. (16.2%) and *Enterococcus* spp. (11.66%). *S. aureus* had high sensitivity to linezolid and amikacin. *Enterococcus* species were sensitive in large proportions to linezolid (100%), vancomycin (100%), teicoplanin (98.1%), ampicillin (94.4%) and penicillin (94.4%). *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. were sensitive 100% to imipenem and amikacin and had resistance in varying proportions to other tested antibiotics. *Proteus* species were sensitive 100% to meropenem, ciprofloxacin, chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole. *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* species have had varying levels of antibiotic resistance. The share of MRSA and HLAR strains was increased in the studied group. ESBL strains of Enterobacteriaceae have also been detected.

Key-words: *varicose ulcers, infections, antimicrobial resistance*

Introducere

Ulcerale venoase sunt pierderi de substanță de la nivelul tegumentului, des greu vindecabile, cu evoluție îndelungată fără tendință de vindecare spontană. Acestea sunt consecința deficitului de oxigenare locală datorat stazei venoase cronice. Pe aceste teren, traumatismele minore pot să cauzeze ulcerarea tegumentului (peste 70% din ulcerale venoase). Staza locală se poate asocia și cu tromboză capilară care conduce la necrozarea țesutului. Pe fondul acestor tulburări locale de irigare și de oxigenare se pot greșa infecții și pot apărea fenomene de hipersensibilizare care pot să agraveze evoluția. Localizarea mai frecventă este în regiunea gambei, în zona perimaleolară internă (84% din cazuri). Alte localizări sunt în treimea inferioară a gambei, în zona maleolară, în treimea medie a gambei și în zona dorsală a piciorului. [4, 7, 14]

Mecanismele fiziopatologice ale ulcerului venos se bazează pe edem, inflamație și tulburări trofice care pot fi declanșate pe fondul unor boli autoimune (lupus eritematos diseminat, sclerodermie), disproteinemii, (crioglobulinemii, macroglobulinemii), boli limfatice (leucemii, limfoame), traume (frig, arsuri), tumori maligne / metastaze cutanate, infecții bacteriene sau fungice. [1, 6]

Factori de risc ai bolii sunt sedentarismul/ imobilizarea prelungită, intervențiile chirurgicale, traumatismele, eforturile fizice mari, tratamente lungi cu estrogeni. [10]

Ulcerale venoase pot evolua favorabil, cu epitelizare sau nefavorabil cu extindere circulară, „în manșon” sau cronicizare. Modul de evoluție poate fi influențat de dimensiunea și vechimea ulcerului. Complicațiile pot fi infecția, hemoragia sau malignizarea. Acestea pot avea impact asupra calității vieții pacientului. [3, 9, 15]

Aceste boli afectează 1-2% din populația adultă din țările dezvoltate și reprezintă 15% din cazurile internate în secțiile de dermatologie. [2]

Ulcerale venoase sunt colonizate cu microorganismele, leziunile cutanate cronice fiind nișe ecologice ideale pentru multiplicarea microbiană.

Apariția infecției poate fi asimptomatică sau manifestă clinic (5-10% din cazuri). Local, pot apărea sfacelări, secreții purulente, leziunea devenind dureroasă și rapid extensibilă în suprafață. Se pot asocia febra și leucocitoza. [11]

Cel mai frecvent implicată în infecțiile ulcerelor venoase este specia *Staphylococcus aureus*. Ponderea tulpinilor MRSA (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*) înregistrează variații largi de la o țară la alta. [5, 8, 12, 16].

Alți germeni implicați în infecția ulcerelor venoase sunt *Pseudomonas aeruginosa*, specii de Enterobacteriaceae, streptococii β -hemolitici, enterococii. Uneori, de la nivelul acestor leziuni, poate fi izolată *Candida* spp. dar rolul patogen este discutabil. [13]

Secrețiile recoltate de la nivelul ulcerelor venoase nu sunt produse sterile, prin urmare este necesară interpretarea cu mult discernământ a semnificației etiopatogenice a izolatelor.

Studiul retrospectiv realizat a avut drept scop evaluarea spectrului etiologic al infecțiilor ulcerelor venoase precum și a rezistenței la antibioticele utilizate în mod curent în terapie a germenilor implicați.

Material și metodă

Lotul studiat a inclus 350 tulpini bacteriene izolate in vitro din secrețiile ulcerelor venoase ale pacienților internați în diverse departamente ale Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov în perioada 1.01.2016-31.12.2017.

Pentru izolarea bacteriilor din produsele patologice, în perioada studiului au fost utilizate medii de cultură solide Oxoid: Columbia Blood cu adaus de 5% sânge de berbec, Brilliance UTI Agar, Mac Conkey Agar, Mannitol Salt Agar.

Identificarea genului / speciei la bacilii gram negativi (Enterobacteriaceae sp., *Pseudomonas*, *Acinetobacter*) s-a realizat cu testele biochimice clasice (Triple Sugar Iron, Agar Urea Agar Base; Simmons Citrate Agar; SIM Medium).

În cazul speciei *Staphylococcus aureus*, identificarea s-a bazat pe prezența pigmentului carotenoid și a beta-hemolizei pe geloză-sânge, fermentarea manitei din Mannitol Salt Agar, reacția coagulazei pozitivă și aglutinare pozitivă folosind trusa comercială AVIPATH STAPH.

Stabilirea genului *Enterococcus* s-a bazat pe testul bilă-esculină pozitiv.

Pentru antibiogramă s-a utilizat metoda difuzimetrică. Pentru interpretarea rezultatelor a fost utilizat ghidul american CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) din anul 2016 și respectiv 2017.

Detecția tulpinilor producătoare de ESBL (Extended Spectrum β Lactamase) din familia Enterobacteriaceae s-a realizat prin testul de sinergie, cu microcomprimate de ceftazidime, ceftriaxone și amoxicilină-clavulanat. Selectarea MRSA (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*) s-a bazat pe rezistența la cefoxitin 30 μ g. Depistarea tulpinilor HLAR (High Level Aminoglycozid Resistance) din genul *Enterococcus* s-a bazat pe rezistența la gentamicină 120 μ g.

Rezultate și discuții

Am evaluat inițial spectrul de germeni izolați din secrețiile ulcerelor venoase infectate recoltate de la pacienți.

Am analizat rezultatele atât pentru perioada studiată cât și pentru fiecare an de studiu, așa cum ilustrează Figurile 1-3.

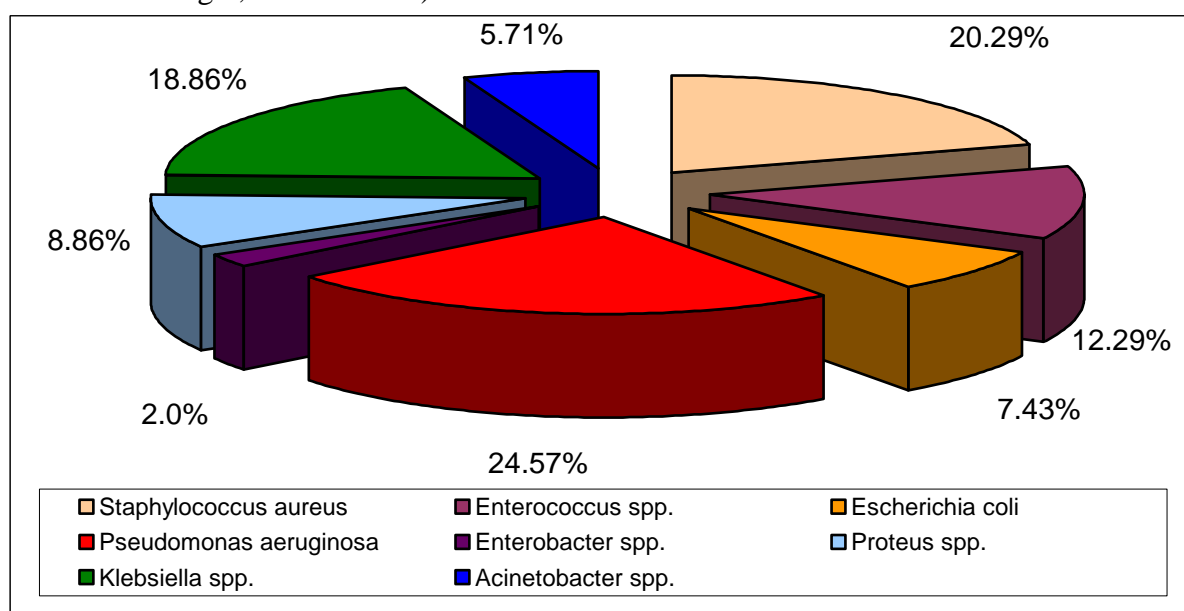


Figura 1 – Germeni izolați din secrețiile ulcerelor venoase infectate în 2016

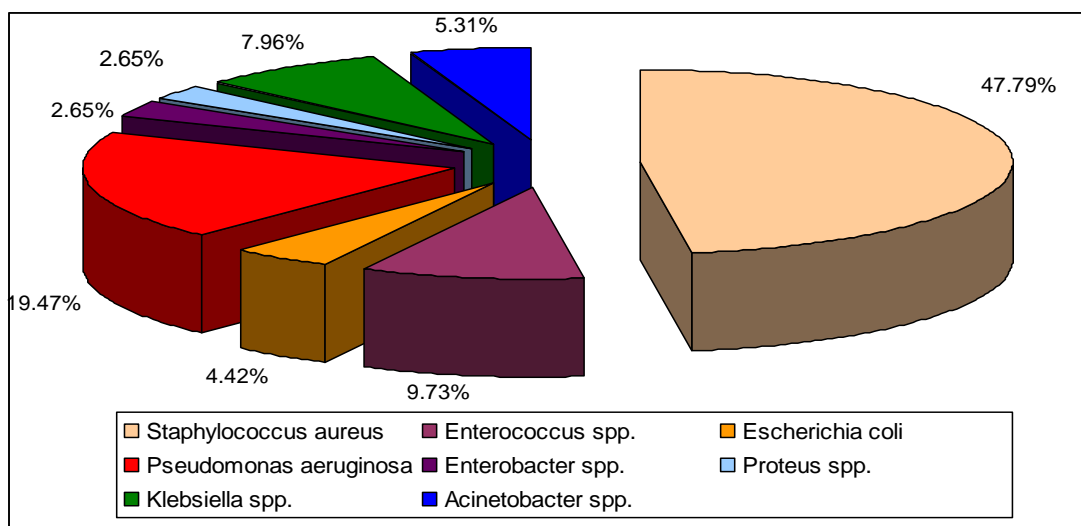


Figura 2 – Germeni izolați din secrețiile ulcerelor venoase infectate în 2017

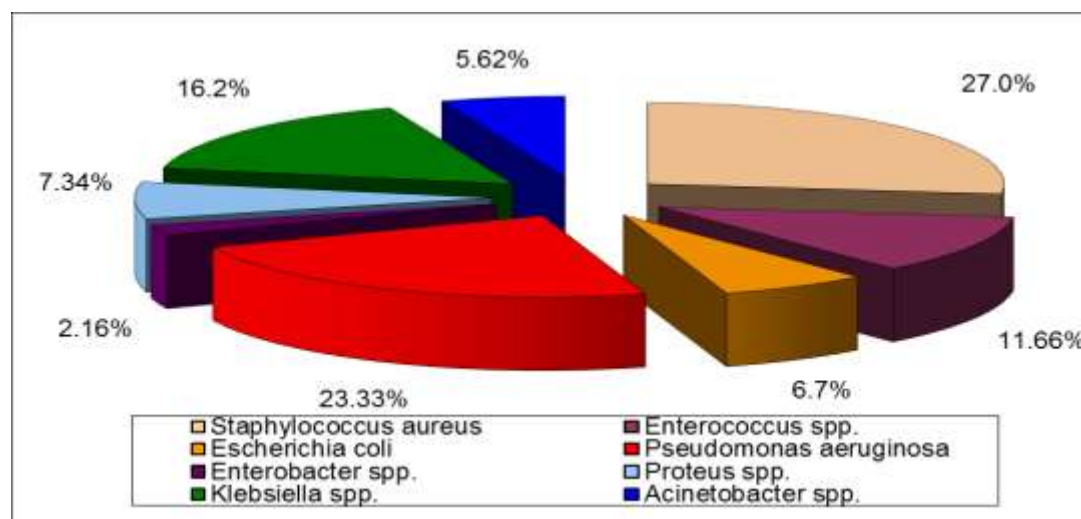


Figura 3 – Germeni izolați din secrețiile ulcerelor venoase infectate în 2016-2017

Se poate constata un spectru larg și similar de germeni implicați în infecțiile ulcerelor venoase în ambii ani studiați. Pentru perioada studiată, mai des izolați au fost Staphylococcus aureus (27%), Pseudomonas aeruginosa (23,33%),

Klebsiella spp. (16,2%) și Enterococcus spp. (11,66%).

De asemenea, am analizat sensibilitatea la antibiotice a germenilor izolați în perioada studiată, așa cum rezultă din Figurile 4-10.

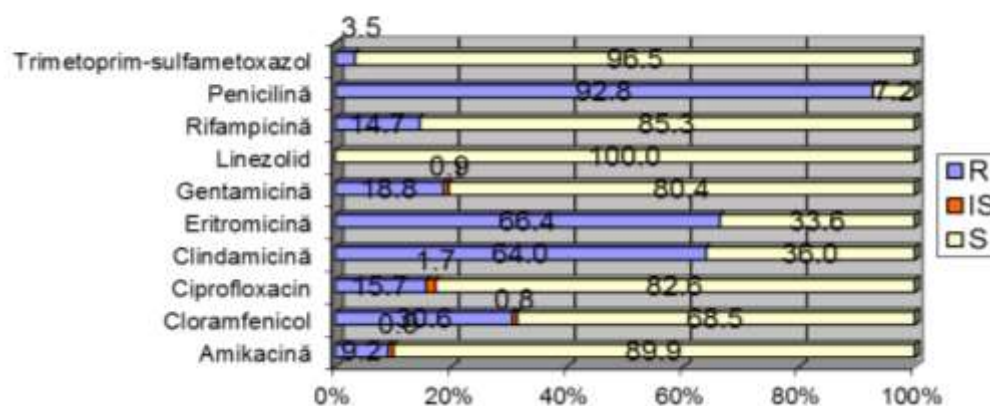


Figura 4 – Sensibilitatea la antibiotice a S. aureus în perioada studiată

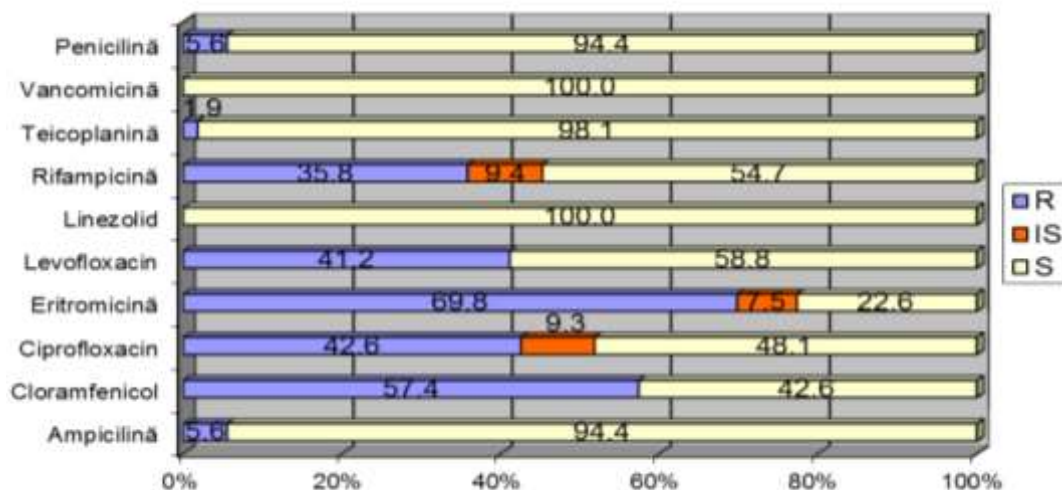


Figura 5 – Sensibilitatea la antibiotice a *Enterococcus spp.* în perioada studiată

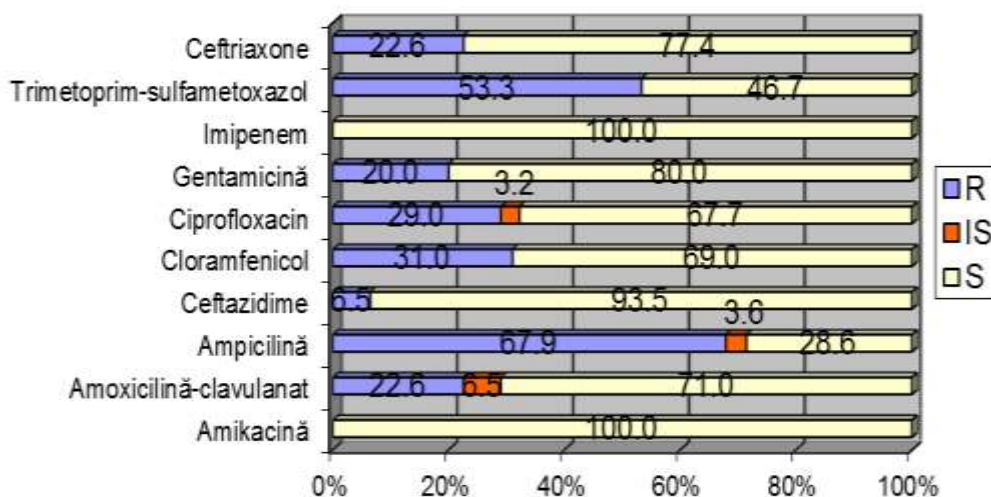


Figura 6 – Sensibilitatea la antibiotice a *Escherichia coli* în perioada studiată

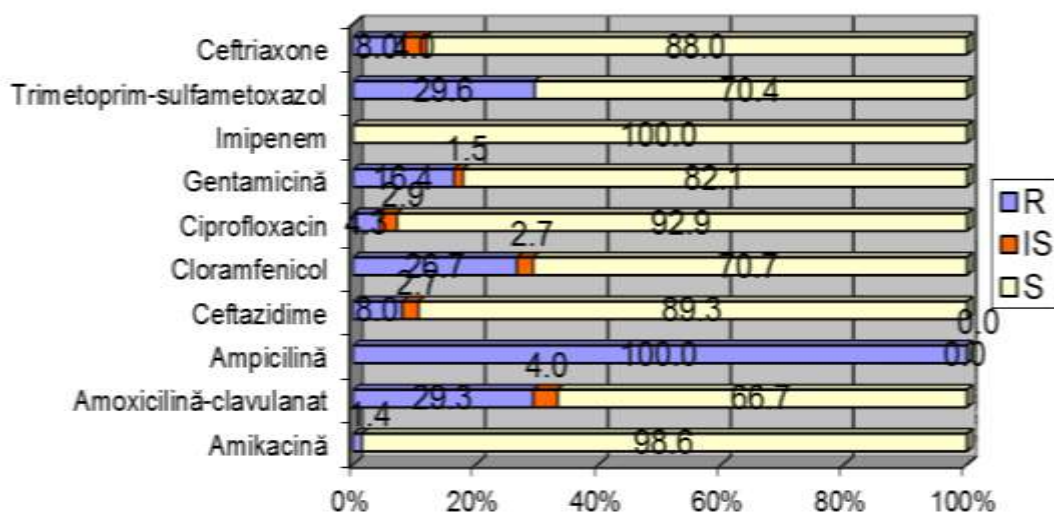


Figura 7 – Sensibilitatea la antibiotice a *Klebsiella spp.* în perioada studiată

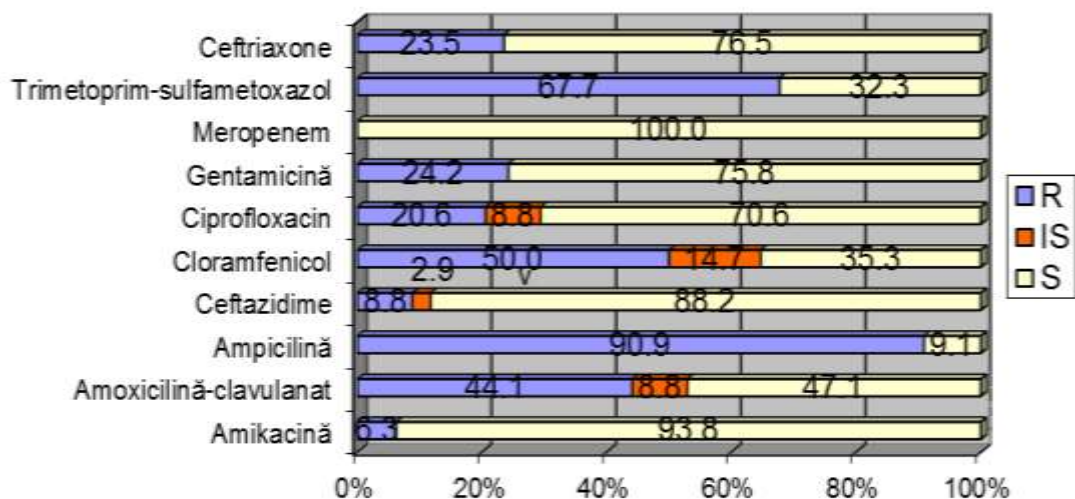


Figura 8 – Sensibilitatea la antibiotice a *Proteus spp.* în perioada studiată

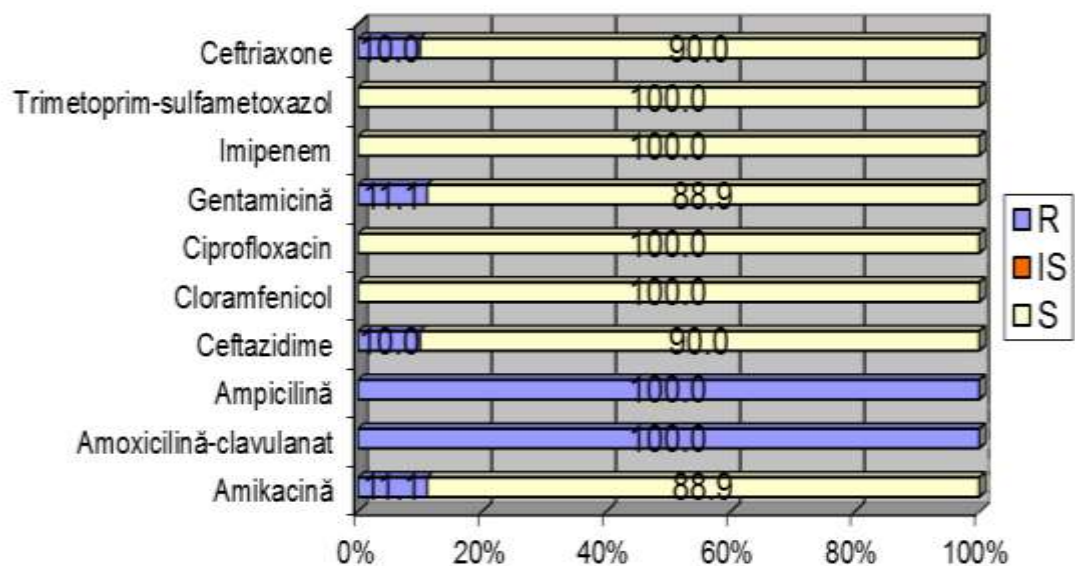


Figura 9 – Sensibilitatea la antibiotice a *Enterobacter spp.* în perioada studiată

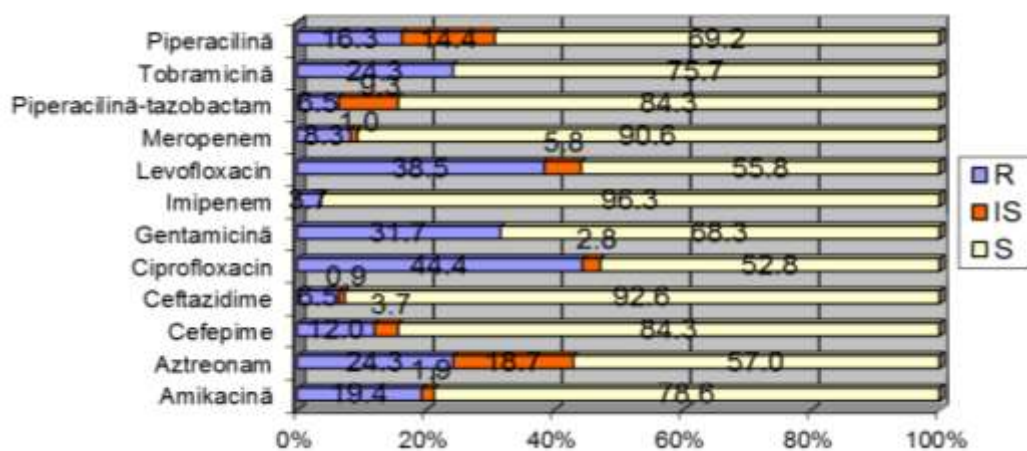


Figura 10 – Sensibilitatea la antibiotice a *P. aeruginosa* în perioada studiată

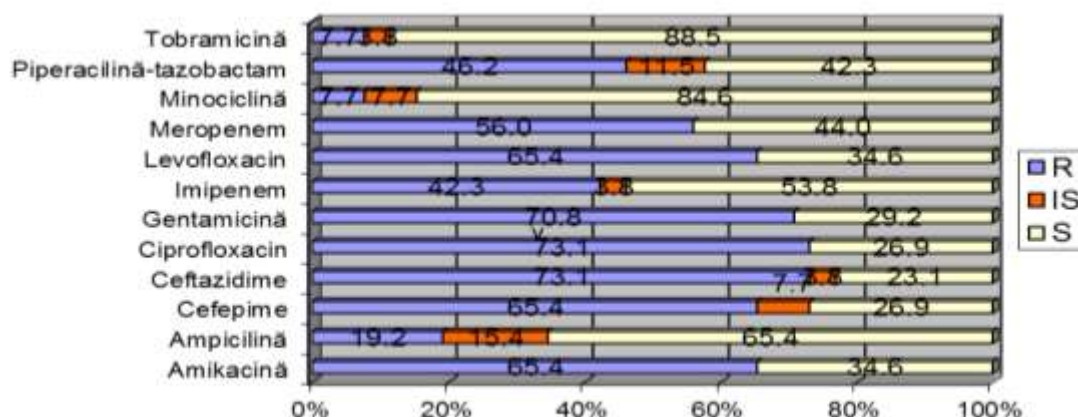


Figura 11 – Sensibilitatea la antibiotice a *Acinetobacter* spp. în perioada studiată

Am analizat și ponderea fenotipurilor de rezistență MRSA, HLAR și ESBL în perioada studiată, așa cum ilustrează Figurile 12-14 și Tabelul 1.

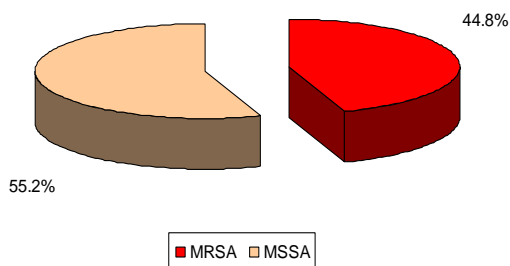


Figura 12 – Ponderea tulpinilor MRSA în perioada studiată

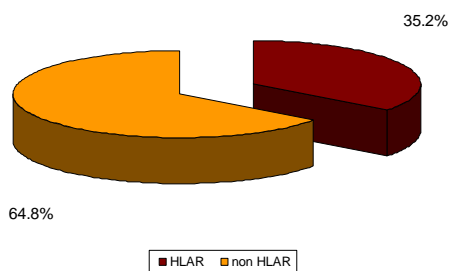


Figura 13 – Ponderea tulpinilor HLAR în perioada studiată

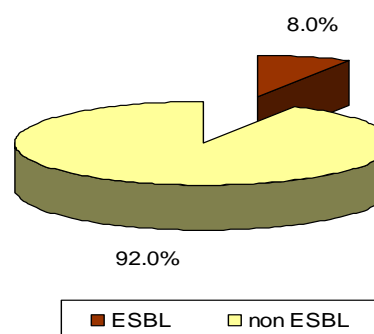


Figura 14 – Ponderea tulpinilor ESBL în perioada studiată

Genul	Nr. tulpini ESBL 2016	Nr. tulpini ESBL 2017
Escherichia coli	3	2
Klebsiella spp.	6	0
Enterobacter spp.	1	0
Proteus spp.	0	0

Tabelul 1. Distribuția tulpinilor ESBL în raport cu genul de Enterobacteriaceae

Concluzii

1. Se constată un spectru larg și similar de germeni implicați în infecțiile ulcerelor venoase în ambii ani studiați.
2. În perioada studiată, mai frecvent izolați au fost *Staphylococcus aureus* (27%), *Pseudomonas aeruginosa* (23,33%), *Klebsiella* spp. (16,2%) și *Enterococcus* spp. (11,66%).
3. Sensibilitatea *S. aureus* la linezolid a fost de 100%, nivele relativ ridicate obținându-se și la trimetoprim-sulfametoxazol (96,5%) și amikacină (89,9%).
4. Enterococii au fost sensibili în proporții ridicate la linezolid (100%), vancomicină (100%), teicoplanin (98,1%), ampicilină (94,4%) și penicilină (94,4%).
5. *Escherichia coli* și *Klebsiella* species au fost sensibile 100% la imipenem și amikacină și au avut grade variabile de rezistență la celelalte antibiotice. *Klebsiella* spp. și *Enterobacter* spp. au rezistență naturală la ampicilină. Tulpinile de *Proteus* spp. au fost sensibile 100% la meropenem, ciprofloxacin, cloramfenicol și trimetoprim-sulfametoxazol.

6. La *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter* species s-au înregistrat grade variabile de rezistență la antibioticele testate.
7. Ponderea tulpinilor MRSA și HLAR a fost crescută în lotul studiat. Au fost depistate și tulpini ESBL de Enterobacteriaceae.

Bibliografie:

1. Allen G. - Vascular Ulcers. MedScape. 2018 (Accesat în 27 august, 2018, la < <https://emedicine.medscape.com/article/1298345-overview>>).
2. Amantangelo L.E., Cummings M.E - Clinical Presentation of Venous Insufficiency. Current Management of Venous Diseases, 2017, 77-85.
3. Brajesh K.L. - Venous ulcers of the lower extremity: Definition, epidemiology, and economic and social burdens, Seminars in Vascular Surgery, 2015; 28(1); 3-5.
4. Bucur G. - Ulcerul varicos. Flebologie practică, Editura Info Medica, București, 2003, 338-348.
5. Djahmi N, Messad N., Nedjai S., et al - Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* strains isolated from inpatients with infected diabetic foot ulcers in an Algerian University Hospital, Clinical. Microbiology Infection, 2013, 19:398-404.
6. Laszlo F G, Laszlo F. - Chronic venous insufficiency of the skin. Basic dermatology and venereology for medical students, Editura University Press, Târgu-Mureș, 2015, 30-137-142.
7. Maloghin V. - Recurența maladiei varicoase: incidența și clasificare, Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, Chișinău, 2014, 3(44); 117-122.
8. Martins MA, Santos S L., et al - Prevalence of resistance phenotypes in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative isolates of venous ulcers of primary healthcare patients, Revista de Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2012, 45(6):717-22.
9. Minniti P C, Kato J G. - Critical Reviews: How we treat sickle cell patients with leg ulcers, American Journal of Hematology, 2015, 91(1); 22-30.
10. Muraru M R. - Varices, Romanian Medical Journal, 2017, 64(1); 49-70.
11. Pugliese D J. - Infection in venous leg ulcers: considerations for optimal management in the elderly, Drugs Aging, 2016, 33:87-96.
12. Remy D.C., Essebe N.C., et al - *Staphylococcus aureus* toxins and diabetic foot ulcers: Role in Pathogenesis and Interest in Diagnosis, Toxins, 2016, 8(7): 209.
13. Serra R., Grande R, et al - Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*, Journal Expert Review of Anti-infective Therapy, 2015, 13:605-606.
14. Vasudevan B. - Venous leg ulcers: pathophysiology and classification, Indian Dermatology, 2014, 5(3):366-367.
15. Walburn J, Weinman J, et al - Stress, illness perceptions, behaviors, and healing in venous leg ulcers. Findings From a Prospective Observational Study, Psychosom Medical, 2017, 79(5); 585-592.
16. Walter J., Noll J., et al - Decline in the proportion of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: an analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015, BMC Infectious Diseases, 17(1); 169.