

## CONSIDERĂȚII PRIVIND IMPLICAREA ÎN INFECȚII LA PACIENȚI SPITALIZAȚI ȘI REZISTENȚA LA ANTIMICROBIENE A SERRATIA SPECIES

### CONSIDERATIONS ON INVOLVEMENT IN HOSPITALIZED PATIENTS AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF SERRATIA SPECIES

Mihaela Elena Idomir

<sup>1</sup> Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov

Autor corespondent: **Mihaela Elena Idomir**, e-mail midomir@yahoo.com

#### Abstract:

The purpose of this retrospective study was to dynamically analyze the spectrum of infections produced by *Serratia* spp. and resistance to antibiotic of the isolated strains. The study group included 259 *Serratia* strains isolated from various pathological products collected from patients hospitalized in the Clinical County Emergency Hospital of Brasov during a 3 year period (2014-2016). The results showed that these germs were more commonly involved in urinary infections (48.65%), infected varicose ulcers (16.22%), wound infections (16.22%) and low respiratory infections (10.81%). The resistance of *Serratia* strains to  $\beta$ -lactams was high, with the exception of imipenem (1.65%). For aminoglycosides, the resistance was higher for gentamicin (66.36%). For kinolones, the resistance was high in nalidixic acid (91.67%) and norfloxacin (62.5%). The share of ESBL strains was high during the study period (49.81%). The study reveals the involvement of *Serratia* in infections in hospitalized patients and the importance of monitoring multirezistente strains.

**Key-words:** *Serratia marcescens*, infection, antimicrobial resistance

#### Introducere

Genul *Serratia* include bacili gram negativi, aerobi facultativ anaerobi, mobili, necapsulați care se disting de alți germeni din familia Enterobacteriaceae prin capacitatea de a elabora trei enzime (lipază, gelatinază și DN-ază) și prin rezistența naturală la colistin și cefalotin. [1, 14]

Acești germeni sunt larg răspândiți în natură putând fi izolați din sol, apă, de pe plante. Pot face parte din flora intestinală la om și animale dar portajul fecal nu este comun. [2, 4]

Multă vreme, germenii din genul *Serratia* au fost considerați nepatogeni fiind utilizați ca markeri ai poluării aerului și în experimente militare privind răspândirea microorganismelor în mediu datorită pigmentului roșu pe care îl produc. Recunoașterea implicării în infecții umane s-a produs abia din a doua jumătate a secolului al XX-lea. [1, 8, 14]

Din cele 12 specii incluse în genul *Serratia*, 7 fost izolate din speciile clinice umane. Deși în comunitate frecvența de izolare este redusă, în spitale *Serratia marcescens* constituie în prezent un patogen strict extraintestinal, cu capacitate invazivă și cu o tendință de a dobândi rezistență la multe antibiotice. [2]

În mediul spitalicesc, *Serratia marcescens* și *Serratia liquefaciens* au fost izolate de pe / din

dispozitive medicale, recipiente, dezinfectanți și au putut fi implicate în izbucniri ale unor infecții cu caracter epidemic. Din speciile clinice sunt rar izolate *Serratia plymuthica*, *Serratia odorifera*, *Serratia ficaria*, *Serratia rubidaea* deoarece aceste specii nu pot fi identificate prin metodele utilizate curent în laboratoare. Neavând virulență înaltă, *Serratia* spp. sunt considerați germeni oportuniști, fiind implicați în infecții severe mai ales la imuno-compromiși (neoplazici, tratamente debilitante, splenectomizați, dializați), supuși unor proceduri medicale invazive (cateterizări, sondări urinare/ endotraheale, proteze). [1, 3, 9, 10] *Serratia* spp. au fost implicați în infecții de tract urinar, de tract respirator inferior, septicemii, endocardite, infecții cutanate, biliare, musculoscheletale, meningite. [4, 6, 8, 10, 16]

Infecțiile nosocomiale cu germeni oportuniști reprezintă o problemă majoră de sănătate publică și datorită rezistenței la antibiotice care se poate asocia cu prelungirea suferinței, creșterea riscului de deces și costuri crescute. [7, 11, 17]

Fenotipurile sălbatice au de obicei rezistență la aminopeniciline și cefalosporine de generația 1 și uneori 2 și sensibilitate la carboxi- și ureidopeniciline, cefalosporinele de generația 3 și 4 și carbapeneme. [5] *Serratia marcescens* posedă  $\beta$ -

lactamaze Ampc inductibile codificate cromozomic și pot dobândi și  $\beta$ -lactamaze cu spectru extins sau carbapemenaze codificate plasmidic având astfel capacitatea de a dezvolta rezistență la multe  $\beta$ -lactamine. [12] Mecanismele de rezistență sunt scăderea permeabilității membranare, modificarea țintei, hiperexpresia unor pompe de eflux, sinteza de enzime, alterări de porine GyrA. [15]

Carbapenemele sunt antibiotice de rezervă. [3,9,18] Selectarea tulpinilor ESBL cu rezistență la carbapeneme constituie o amenințare actuală putând duce la evoluții fatale datorită opțiunilor terapeutice reduse. [13]

### Material și metodă

Scopul studiului retrospectiv, descriptiv, a constat în analizarea în dinamică a spectrului de infecții produse de *Serratia* și a rezistenței la antibiotice a tulpinilor izolate în perioada de 3 ani studiată (1.01.2014-31.12.2016).

Lotul a conținut 259 tulpini bacteriene de *Serratia* species izolate din produse biologice ale pacienților internați în Spitalul Clinic Județean de Urgență din Brașov în perioada studiată. Au fost incluse în studiu prelevatele din țesuturile sau din cavitățile normal sterile sau cu microbioză dar cu caracter inflamator evident (aspect macroscopic purulent, frecvente polimorfonucleare neutrofile la examinarea microscopică și o bacterioscopie pozitivă pentru floră bacteriană cu semnificație clinico-etiotogenică).

Izolarea germenilor din genul *Serratia* s-a realizat pe medii agarizate (Oxoid: Columbia Blood Agar Base cu un adaus de 5% sânge de berbec, Brilliance UTI Agar, Mac Conkey Agar) iar pentru identificarea de gen au fost utilizate teste biochimice (Oxoid: Triple Sugar Iron, Agar Urea Agar Base, Simmons Citrate Agar, SIM Medium). S-a confirmat uneori specia pe sistemul automatizat VITEK 2 COMPACT (carduri GN).

Pentru testarea sensibilității la antibiotice a germenilor s-a efectuat de rutină o antibiogramă difuzimetrică, interpretată conform ghidului CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) din anii 2014-2016. Pentru confirmarea unor rezultate și pentru detecția unor mecanisme de rezistență s-a folosit VITEK 2 COMPACT.

Evidențierea tulpinilor producătoare de  $\beta$ -lactamaze cu spectru extins (ESBL = Extended Spectrum Beta Lactamase) s-a

făcut prin testul de sinergie cu discuri Oxoid de ceftazidime (30  $\mu$ g), amoxicilină - clavulanat (20+10  $\mu$ g) și ceftazidime (30  $\mu$ g).

### Rezultate și discuții

A fost analizat inițial în dinamică numărul de tulpini de *Serratia* species izolate în perioada studiată (în total 259 tulpini izolate), dinamica fiind prezentată în figura 1.

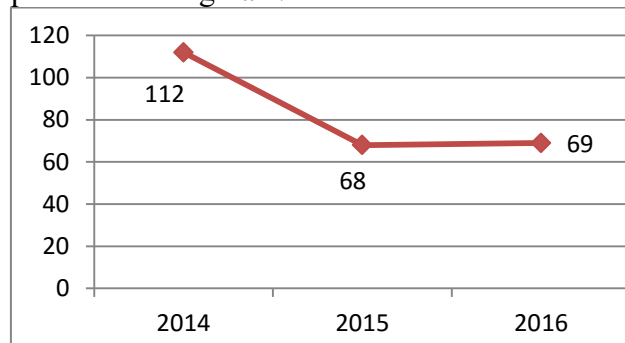


Figura 1 - Dinamica numărului de tulpini de *Serratia* în perioada studiată

În continuare, au fost analizate particularitățile spectrului de infecții produse de *Serratia* spp. pentru fiecare an calendaristic și pentru toată perioada studiată, așa cum rezultă din tabelul 1 și din figurile 2-5.

Produse patologice	2014	2015	2016
Urină	56	38	32
Secreții plagă	16	10	16
Ulcere varicoase	17	10	15
Secreții respiratorii	10	8	10
Puroi	5	1	3
Lichid peritoneal	1	0	3
Lichid sinovial	2	1	0
Lichid pleural	2	0	0
Sânge	3	0	0
Fragment de cateter	0	0	0
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>68</b>	<b>79</b>

Tabelul 1 – Distribuția pe produse patologice a tulpinilor de *Serratia* spp.

Se poate constata că în mod constant au fost izolate tulpini de *Serratia* species din diverse prelevate în perioada studiată ceea ce confirmă implicarea în infecții la bolnavi spitalizați.

Cel mai des aceste tulpini au fost implicate

în infecții urinare (48,65%), urmate de infecții ale ulcerelor varicoase (16,22%), plăgilor (16,22%) și tractului respirator inferior (10,81%). Mult mai

rar, acești germeni oportuniști au fost izolați din colecții purulente, lichidele recoltate din cavități seroase și sânge.

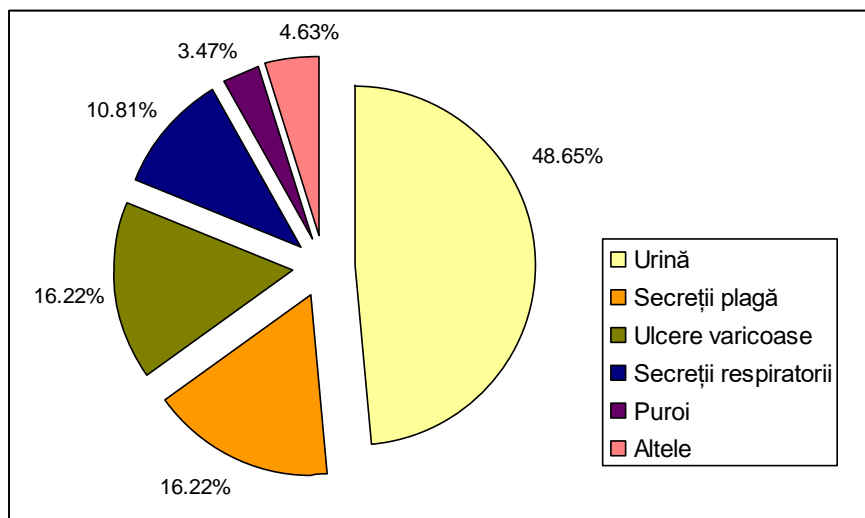


Figura 2 – Spectrul infecțiilor cu *Serratia* spp. în perioada 2014-2016

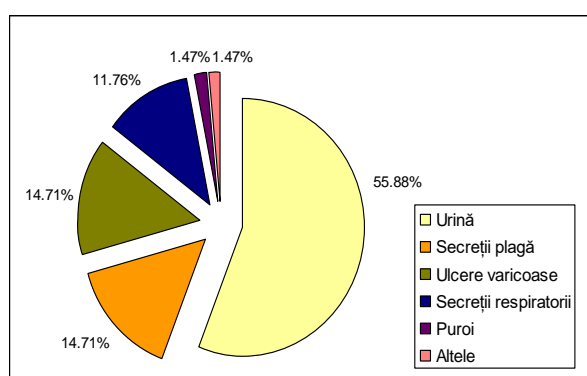
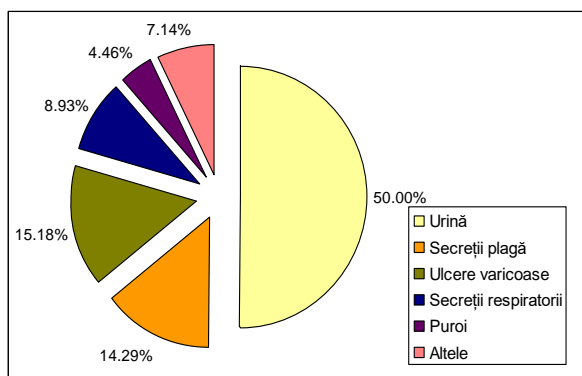


Figura 3 – Spectrul infecțiilor cu *Serratia* spp. în 2014      Figura 4 – Spectrul infecțiilor cu *Serratia* spp. în 2015

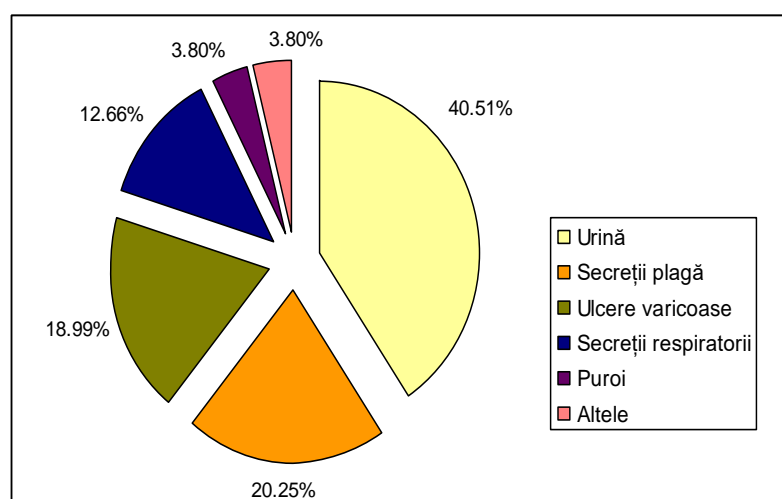


Figura 5 – Spectrul infecțiilor cu *Serratia* spp. în 2016

Se poate constata că spectrul infecțiilor cu *Serratia* spp. a fost relativ constant în perioada studiată fiind dominat în toți anii de infecțiile de

tract urinar (2014 – 50%, 2015 – 55,88%, 2016 – 40,51%). Nu a fost menționată existența unei sonde urinare la pacienții respectivi.

Dintre cele 43 de probe de secreții ale căilor respiratorii din care au putut fi izolate *Serratia* 22 au provenit de la pacienți cu sonde de intubație oro-traheală care erau internați în departamentul de Anestezie și Terapie intensivă.

De asemenea, a fost analizată în dinamică sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Serratia* monitorizate. Figura 6 ilustrează comportamentul tulpinilor de *Serratia* species la antibioticele din diverse clase care au fost testate.

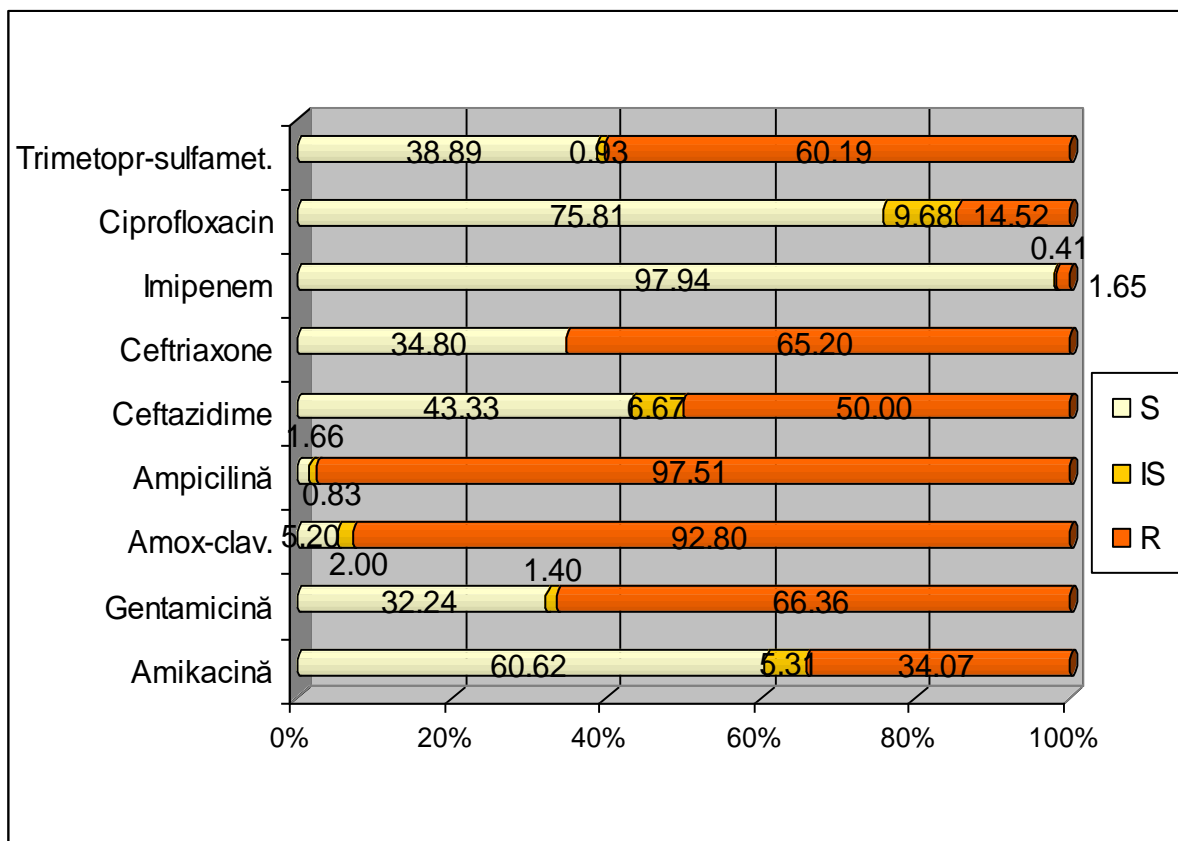


Figura 6 – Sensibilitatea la diverse antibiotice a tulpinilor de *Serratia* spp.

Tulpinile de *Serratia* spp. izolate din urină au mai fost testate la kinolonele utilizate pentru

terapia infecțiilor de tract urinar, așa cum rezultă din figura 7.

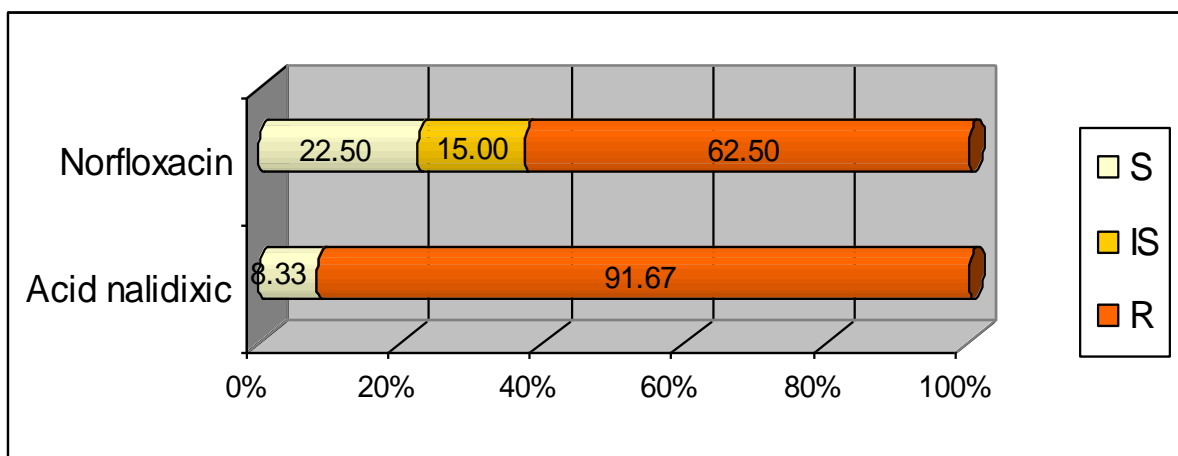


Figura 7 – Sensibilitatea la kinolonele de uz urinar a *Serratia* spp.

Dinamica rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *Serratia* species în perioada studiată este ilustrată de figurile 8-9.

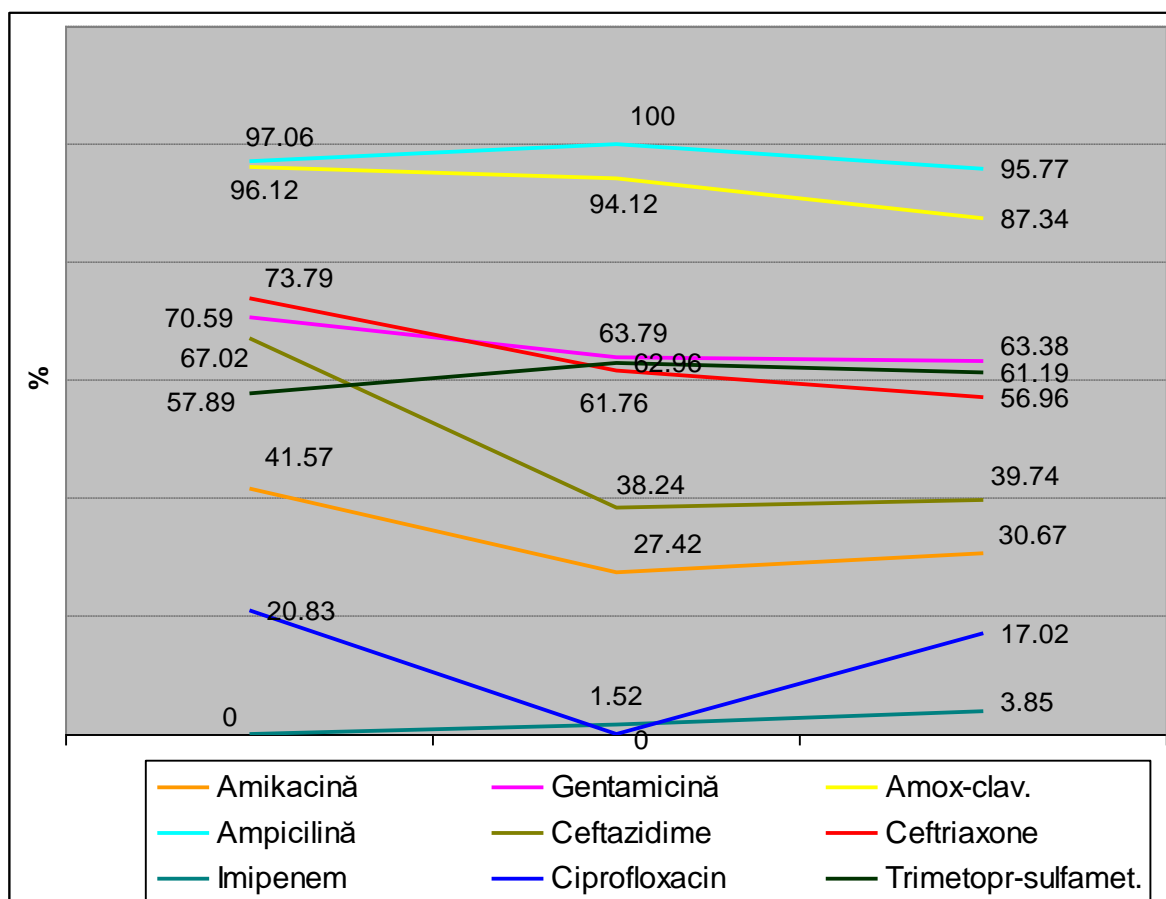


Figura 8 – Dinamica rezistenței la antibiotice a Serratia spp.

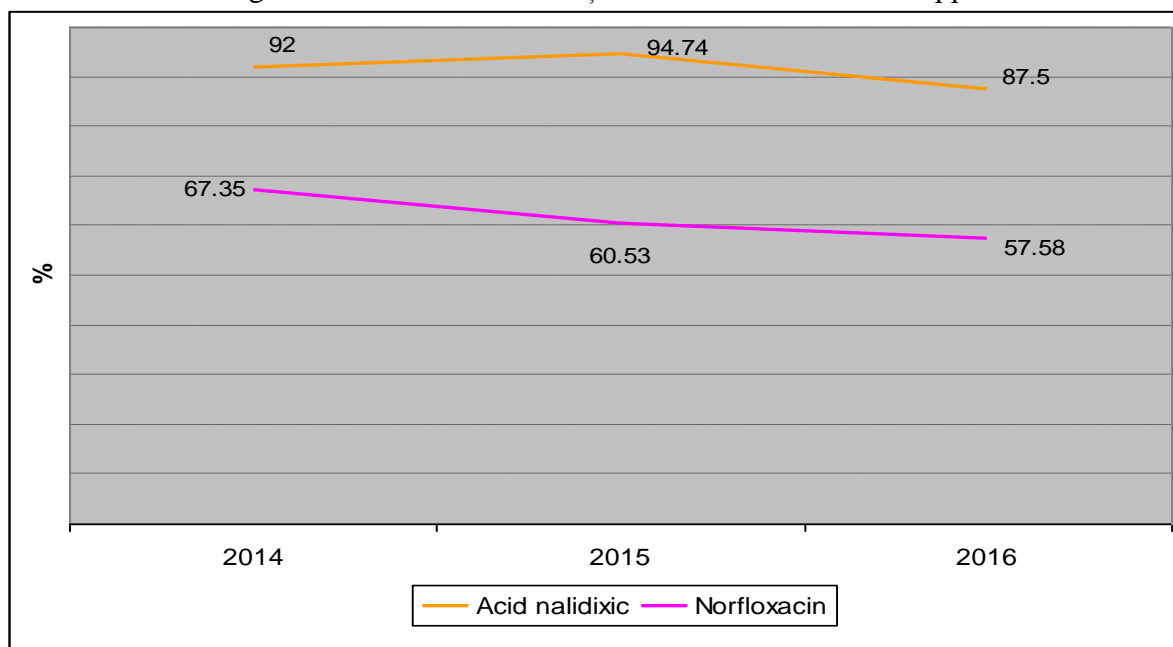


Figura 9 – Dinamica rezistenței Serratia spp. la kinolonele de uz urinar

Ponderea cea mai ridicată de tulpini din genul Serratia a fost înregistrată la ampicilină (97,51%) și amoxicilină-clavulanat (92,8%), la majoritatea speciilor rezistența la aminopeniciline fiind naturală. Rezistența a fost înaltă și în cazul acidului nalidixic (91,67%). Numărul de tulpini

de Serratia spp. rezistente a fost relativ ridicat și la gentamicină (66,36%), norfloxacin (62,5%) și trimetoprim-sulfametoxazol (60,19%), acest fapt datorându-se faptului că aceste antibiotice sunt folosite pe scară largă în terapia infecțiilor urinare. Îngrijorătoare este izolarea unei tulpini de Serratia

rezistente la imipenem, antibiotic de salvare. Nu au existat diferențe semnificative de la un an de studiu la altul în ceea ce privește pattern-urile de rezistență la antibiotice.

Am analizat și ponderea tulpinilor ESBL de *Serratia* sp. în lotul studiat, așa cum ilustrează figurile 10-11.

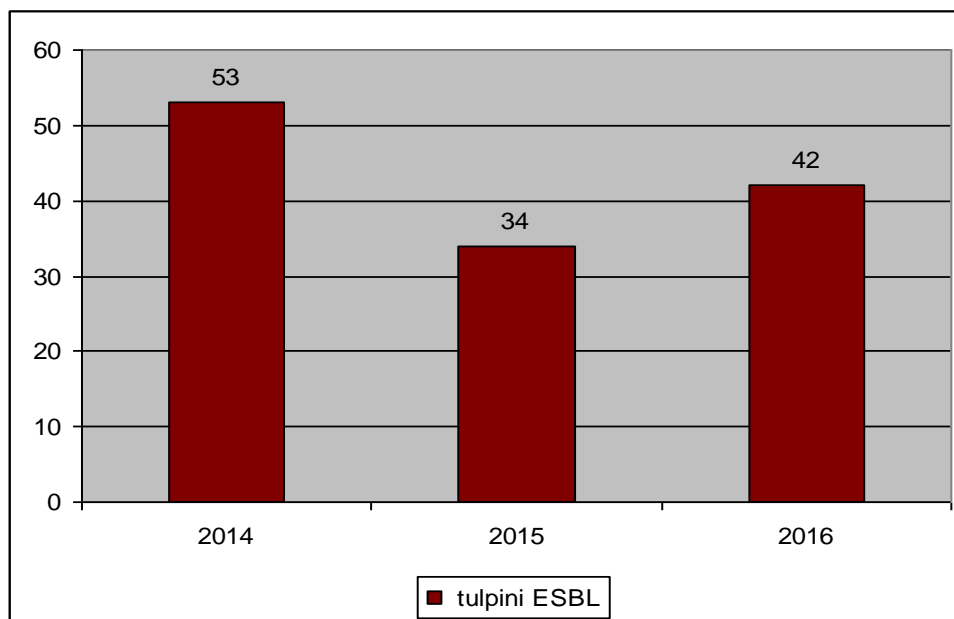


Figura 10 – Dinamica numărului de tulpini ESBL în perioada studiată

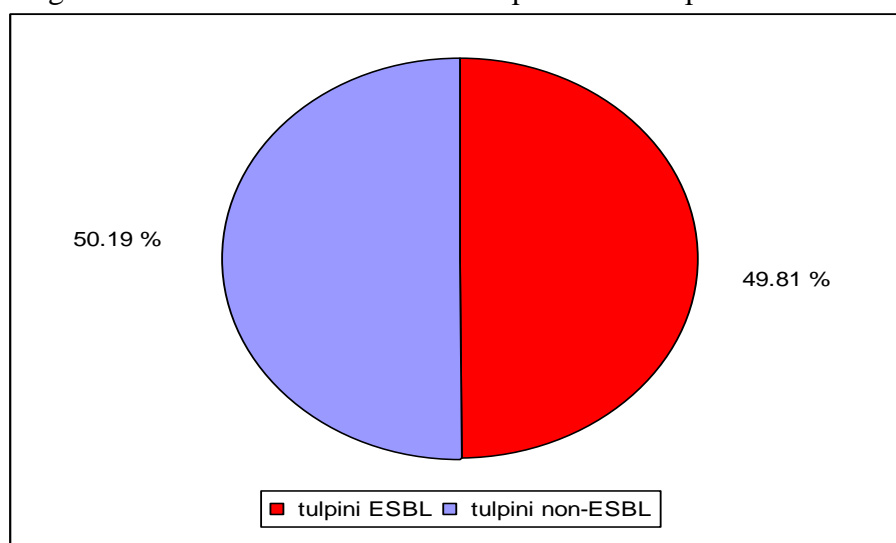


Figura 11 – Ponderea tulpinilor ESBL în perioada studiată

### Concluzii

1. Studiul evidențiază implicarea constantă a acestor germeni condiționat patogeni în diverse infecții la pacienții spitalizați în perioada studiului, localizările cele mai frecvente fiind cele urinare (48,65%), de la nivelul ulcerelor varicoase (16,22%), plăgilor postchirurgicale (16,22%) și de la nivelul tractului respirator inferior (10,81%).
2. Cu frecvențe mai reduse, *Serratia* spp. au fost izolați și din colecții purulente, lichide din cavități seroase și sânge.
3. Se poate constata că spectrul infecțiilor cu *Serratia* species a fost relativ constant în perioada studiată fiind dominat în toți anii de infecțiile de tract urinar (2014 – 50%, 2015 – 55,88%, 2016 – 40,51%).
4. Numărul de tulpini de *Serratia* rezistente a fost ridicat în cazul acidului nalidixic (91,67%) și relativ ridicat la gentamicină (66,36%), norfloxacin (62,5%) și trimetoprim-sulfameto-xazol (60,19%), antibiotice utilizate pe scară largă în terapia infecțiilor urinare.

5. Sensibilitatea a fost înaltă la imipenem (97,94%), urmat de ciprofloxacina (75,81%).
6. Deși numărul de tulpini de *Serratia* spp. identificate nu a fost ridicat, izolarea în mod constant din diverse produse patologice ca și ponderea ridicată a tulpinilor ESBL (49,81%) confirmă implicarea acestor germeni oportuniști în infecții la pacienți spitalizați și problemele asociate de terapie etiologică.

Studiul relevă importanța monitorizării, ca și în cazul altor Enterobacteriaceae, a tulpinilor multirezistente, cu precădere a celor rezistente la carbapeneme, antibioticele de rezervă în cazul infecțiilor produse de acești germeni.

#### Bibliografie:

- [1] Bo-Huang L., Ruay-Wang D., Yi-Tsung L., Tsai-Ling Yang L., Chang-Phone F. - A multi-center surveillance of antimicrobial resistance in *Serratia marcescens* in Taiwan, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, volume 47, Issue 5, 2014, p. 387-393.
- [2] Buiuc D., Nețuț M. – *Tratat de microbiologie clinică*, Editura medicală, București, 2008, pg. 697-700.
- [3] Cannon T.A., Partridge D.G., et al - Case report of a successfully treated gentamicin and ciprofloxacina resistant *Serratia marcescens* prosthetic joint infection, *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 2014, 96(8): e23–e25.
- [4] Greenwood D., Slack R., Peutherer J., Barer M. – *Medical microbiology – seventeenth edition*, Churchill&Livingstone, 2007, pg. 289.
- [5] Jehl F., Chomarat M., Weber M., Gerard A. – *De la antibiogramă la prescripție – ediția a III-a*, Editura Orizonturi, 2010, pg. 68.
- [6] Khanna A., Khanna M., Aggarwal A. - *Serratia marcescens* - a rare opportunistic nosocomial pathogen and measures to limit its spread in hospitalized patients, *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 2013 Feb; 7(2): 243–246.
- [7] Idomir M.E., Rogozea L., Nemet C.G. - Web-services for monitoring the resistance to antibiotics of pathogen germs. In: *Proceedings of the 11th WSEAS international conference on Mathematical methods and computational techniques in electrical engineering*. World Scientific and Engineering Academy and Society (WSEAS), 2009. p. 531-534.
- [8] Mahlen, S.D. - *Serratia* infections: from military experiments to current practice. In: *Clinical Microbiology Reviews*, 2011, 24(4), p. 755-791.
- [9] Mahmoud S., Odak S., Qazzafi Z., McNichols M.J. - Primary total knee arthroplasty infected with *Serratia marcescens* *BMJ Case Report*, 2012: bcr2012006179.
- [10] Merino J.L., Bouarich H., Martinez P., et al - *Serratia marcescens* bacteraemia out-break in haemodialysis patients with tunnelled catheters due to colonisation of antiseptic solution. Experience at 4 hospitals, *Nefrologia*, 2016, 36(6):667-673.
- [11] Moleavin I., Voinea I., Rogozea L., Vereguț, C. E. - Nosocomial Infections - Ethical Opinions. In *Proceedings of the 11th WSEAS international conference on Mathematical methods and computational techniques in electrical engineering*, 2009, pp. 483-488.
- [12] Rajaram T.R., Panjatcharam V., Abirami G. – Inhibitory effect of different antibiotics on nosocomial pathogen *Serratia marcescens*, *International Journal of Pure and Applied Zoology*, Issue 1, 2013, pg. 30-36.
- [13] Su W.Q., Zhu Y.Q., Deng N.M., Li L. - Imipenem-resistance in *Serratia marcescens* is mediated by plasmid expression of KPC-2, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2017, 21(7):1690-1694.
- [14] Winn W. Jr., Allen S., Janda W., Koneman E., Procop G., Schreckenberger P., Woods G. - *Koneman's Color atlas and textbook of diagnostic microbiology – sixth edition*, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pg. 212-219.
- [15] Yang H., Cheng J., Hul L., Zhu Y., Li Y. - Mechanisms of antimicrobial resistance in *Serratia marcescens*, *African Journal of Microbiology Research* Vol. 6(21), 2012, p. 4427-4437.
- [16] Annual epidemiological report Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections 2014 [ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf)
- [17] ECDC. Data from the ECDC Surveillance Atlas – Antimicrobial resistance <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>
- [18] ECDC. Carbapenemase-producing bacteria in Europe, 2013. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-carbapenemase-producing-bacteria-europe.pdf>