

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
FACULTATEA DE MEDICINĂ



Teză de doctorat
-rezumat-

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. POPESCU FLORICA

Doctorand:

Dr. Guță Camelia Daniela

CRAIOVA

2013

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**Studiul microbiologic al florei vaginale
antepartum și postpartum.
Cercetări clinico-paraclinice și particularități
terapeutice.**

Cuvinte cheie: *S. aureus, E. coli, vaginita bacteriană, gravide, lehuze.*

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. POPESCU FLORICA

Doctorand:

Dr. Guță Camelia Daniela

CRAIOVA

2013

CUPRINS

CUPRINS	2
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	3
FLORA VAGINALĂ NORMALĂ	3
CONTRIBUȚII PROPRII	4
SCOPUL STUDIULUI	4
OBIECTIVELE CERCETĂRII	4
DESIGN-UL STUDIULUI	5
REZULTATE ȘI DISCUȚII	5
REPARTIȚIA CAZURILOR LA GRAVIDE ȘI LEHUZE	6
<i>COMPLICAȚIILE INFECȚIILOR CU S. AUREUS LA GRAVIDELE DE TRIMESTRU III</i>	6
<i>COMPLICAȚIILE INFECȚIILOR VAGINALE CU E. COLI LA GRAVIDELE DE TRIMESTRU III</i>	7
<i>COMPLICAȚIILE INFECȚIILOR GENITALE CU S. AUREUS LA LEHUZE</i>	7
<i>COMPLICAȚIILE INFECȚIILOR GENITALE CU E. COLI LA LEHUZE</i>	7
ANALIZA SENSIBILITĂȚII LA ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPICE A <i>S. AUREUS</i> ȘI <i>E. COLI</i>	8
<i>Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a S. aureus izolat la gravidele cu infecții stafilococice în antecedente (sublotul A1)</i>	8
<i>Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a S. aureus izolat la gravidele fără infecții stafilococice în antecedente (sublotul A2)</i>	8
<i>Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a E. coli izolat la gravidele cu infecții cu E. coli în antecedente (sublotul B1)- figura 3.</i>	9
<i>Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a E. coli izolat la gravidele fără infecții cu E. coli în antecedente (sublotul B2)</i>	9
<i>Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a S. aureus izolat la lehuzele cu infecții stafilococice în antecedente (sublotul C1)</i>	10
<i>Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a S. aureus izolat la lehuzele fără infecții stafilococice în antecedente (sublotul C2)</i>	11
<i>Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a E. coli izolat la lehuzele cu infecții cu E. coli în antecedente (sublotul D1)</i>	11
<i>Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a E. coli izolat la lehuzele fără infecții cu E. coli în antecedente (sublotul D2)</i>	12
CONCLUZII GENERALE	13
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	16

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Prevalența înaltă a infecțiilor ginecologice impune în întreaga lume ca fiecare pacientă cu simptome ginecologice să fie atent investigată.

Infecțiile genitale cu *Escherichia coli* sau *Staphylococcus aureus* sunt mai frecvent întâlnite la purtătoarele nazale de *S. aureus* sau apar în cazul unor spitalizări prelungite sau repetate la pacientele cu factori de risc multipli.

În patologia infecțioasă în domeniul obstetrical sau ginecologic, *Escherichia coli* poate funcționa ca patogen monoetiologic producând infecții urinare sau corioamniotită sau poate fi izolat în infecții polimicrobiene (de exemplu avort septic, endometrită postpartum sau infecții ale plăgilor). Atât infecțiile monoetiologice cât și cele polimicrobiene pot determina septicemie.

Stafilococii coagulazo-pozitivi, constituenți importanți ai florei microbiologice de la nivelul tegumentului, pot juca un rol important în infecții ale plăgilor. Abilitatea lor de a se replica în condiții aerobe și anaerobe și capacitatea lor de a sintetiza bacteriocine și substanțe asemănătoare bacteriocinelor crește recunoașterea acestui organism ca o cauză a infecțiilor plăgilor, deși anaerobii care sunt concomitent implicați scapă deseori recunoașterii. *Staphylococcus aureus* funcționează ca un copatogen în gangrena progresivă a țesuturilor moi.¹

Staphylococcus aureus este cel mai prevalent agent patogen vaginal și rămâne unul dintre germenii cei mai implicați în infecții, incidență care este în creștere constantă. Colonizarea mucoasei vaginale cu acest germeni poate predispuce la șoc toxicoseptic.²

FLORA VAGINALĂ NORMALĂ

Flora normală a tractului genital feminin inferior este complexă dar foarte puțin cunoscută în detaliu. Flora vaginală normală conține un spectru larg de bacterii dar este alcătuită în principal din lactobacili (90-95%) și alte specii bacteriene întâlnite în procente extrem de mici.

Majoritatea femeilor prezintă la nivel vaginal o singură specie dominantă și sunt colonizate de o singură specie de lactobacili. *Lactobacillus crispatum* și *Lactobacillus jensenii* sunt cel mai frecvent întâlniți la rasă albă. Lactobacilii mențin ecosistemul vaginal normal inhibând creșterea, adeziunea și expansiunea potențialilor patogeni.³

Flora microbială normală a vaginului constituie un factor important în apărarea antiinfecțioasă a acestui ecosistem.

Flora rezidentă cuprinde acele microorganisme bine adaptate la condițiile ecosistemului vaginal, destul de constantă în speciile componente și caracteristică acestuia și se întâlnește în vagin de la pubertate până la menopauză.

Componența florei rezidente este reprezentată de acele microorganisme selecționate și adaptate filogenetic la condițiile oferite de epiteliul mucoasei vaginale.

Între gazdă și flora sa rezidentă se stabilesc frecvent relații de simbioză. Datorită idealei adaptări la dezvoltarea pe mucoasa vaginală, flora rezidentă împiedică popularea vaginului cu alte specii mai agresive. Acțiunea principală a acesteia este deci, antipatogenă.^{8,4}

Flora flotantă este reprezentată de acele specii bacteriene neadaptate sau puțin adaptate ecosistemului vaginal, deci, este vorba de specii cu persistență temporară, variabilă. În condiții normale de sănătate, aceste microorganisme sunt contracarate eficient, prezența lor pe suprafața epiteliului mucoasei vaginale fiind nemanifestă.⁵

Flora vaginală normală este dinamică, prezentând numeroase fluctuații pe tot parcursul vieții unei femei, sub influența hormonală, a activității sexuale și a bolilor asociate.⁵

Au fost realizate numeroase studii privind flora vaginală la femeia gravidă și s-a demonstrat că aceasta este reprezentată de coci Gram pozitivi, bacili Gram pozitivi și bacili Gram negativi.⁶

CONTRIBUȚII PROPRII

Scopul studiului

Infecțiile aparatului genital în perioada perinatală, reprezintă o cauză relativ frecventă de morbiditate, întâlnită la aproximativ 1/3 din gravide. Prezentarea tardivă la medic crește riscul de morbiditate materno-infantilă pe de o parte și de naștere prematură pe de altă parte.

Utilizarea necorespunzătoare a antibioticelor a dus la apariția unor forme clinice atenuate ale infecțiilor genitale care s-au cronicizat, infecții cu germeni cu multirezistență la antibioticele uzuale.

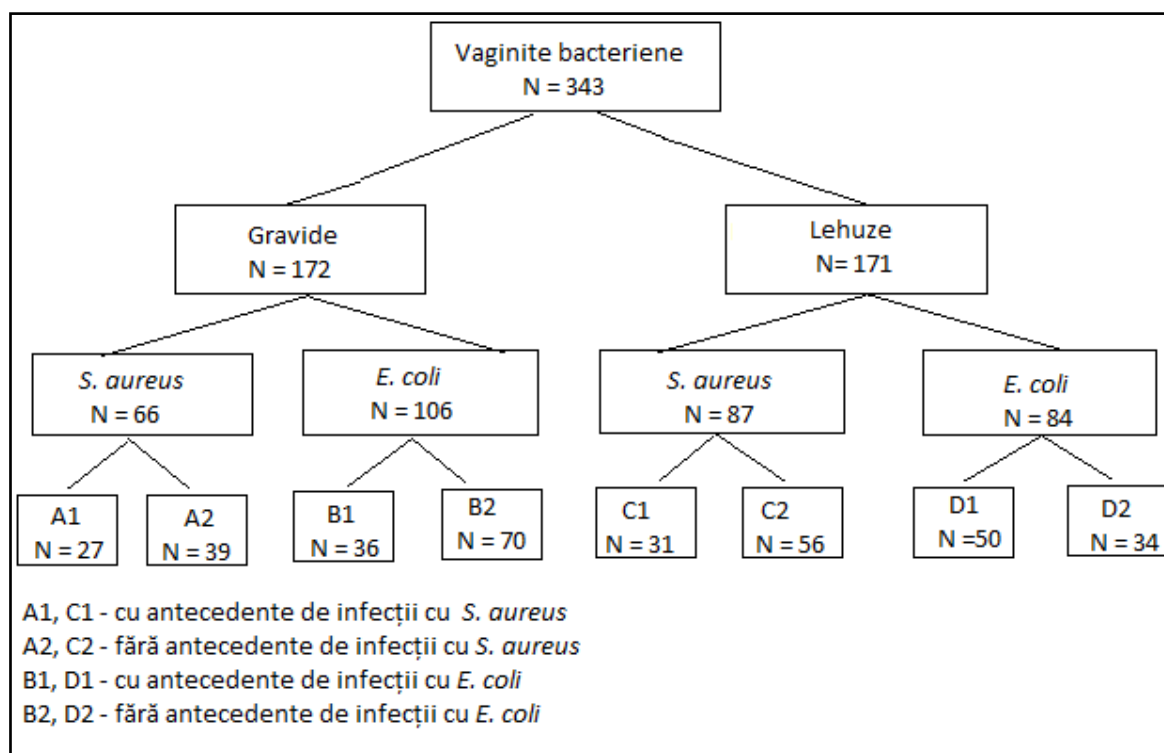
Scopul studiului nostru este de a analiza particularitățile clinico–paraclinice și terapeutice în infecțiile genitale apărute antepartum și postpartum, determinate de *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli*, prin studiul microbiologic al florei vaginale, pentru o mai bună înțelegere a modelelor de colonizare și pentru a preveni infecțiile cu cei doi germeni în perioada peripartum. De asemenea, studiul se va concentra și asupra optimizării și perfecționării tratamentului în infecțiile genitale determinate de cei doi germeni.

Obiectivele cercetării

Obiectivele cercetării sunt următoarele:

- Studiul microbiologic al florei vaginale în infecțiile genitale antepartum și postpartum;
- Studiul sensibilității la antibiotice și chimioterapice a *S. aureus* izolat în infecțiile genitale apărute perinatal;
- Studiul sensibilității la antibiotice și chimioterapice a *E. coli* izolat în infecțiile genitale apărute antepartum și/postpartum;
- Evaluarea particularităților clinico – paraclinice și terapeutice pentru *S. aureus* și *E. coli*.

Design-ul studiului



REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din cele 686 de probe recoltate de la gravide și lehuze, în perioada 1 ianuarie 2007 – 31 decembrie 2010, alături de tulpinile de *S. aureus* (153 de cazuri) și *E. coli* (190 de cazuri), am izolat și identificat tulpini de *Streptococcus gr. B*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, germeni anaerobi, *Enterococcus* și *Candida spp.*, întâlnite cu o frecvență mult mai mică (Figura 1).

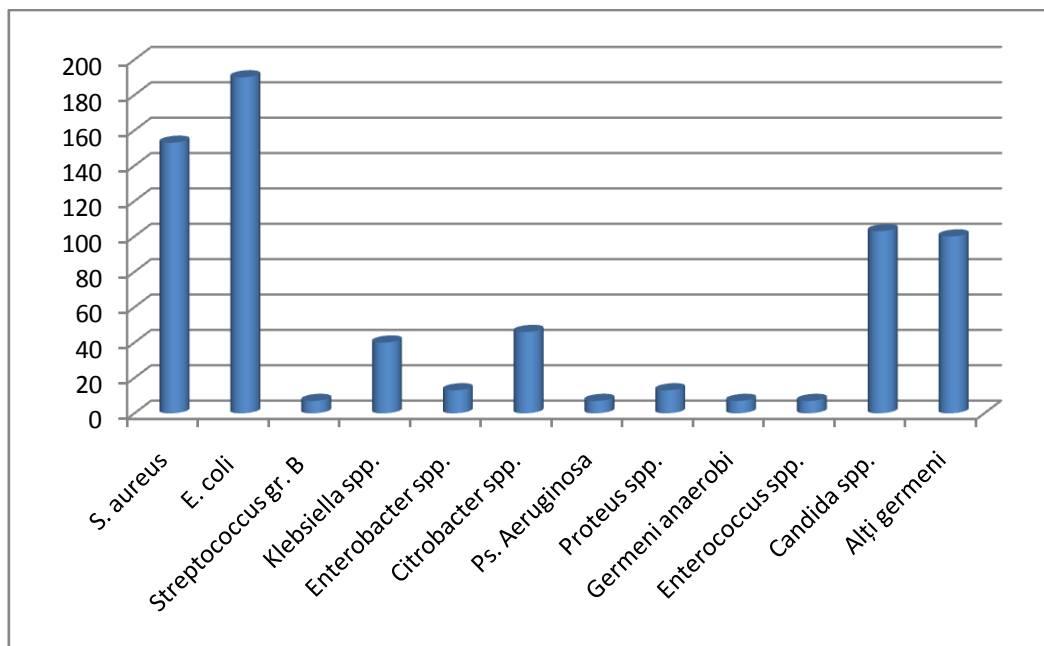


Figura 1. Reprezentarea grafică a tulpinilor bacteriene izolate din secreții vaginale și lohii.

Repartiția cazurilor la gravide și lehuze

Cele 343 de cazuri de infecții genitale cu *S. aureus* și *E. coli* au fost clasificate astfel: 172 (50,15%) de cazuri la gravide de trimestrul III și 171 (49,85%) de cazuri la lehuze, în primele 3 zile ale postpartum. Vârsta medie pe întreg lotul studiat a fost de $30,28 \pm 7,68$ ani, iar în grupa 20-35 de ani s-au înregistrat cele mai multe cazuri de infecții genitale (229 de paciente; 66,76%).

Tabelul 1. Complicațiile infecțiilor genitale cu *S. aureus* la gravidele de trimestru III.

Total paciente (N = 66)	Săpt. 28-32	Săpt. 32-36	> 36 săpt.
Febră			
Nr. pac. / % pac.	3 / 4,55%	7 / 10,61%	5 / 7,58%
Leucoree			
Nr. pac. / % pac.	21 / 31,82%	7 / 10,61%	15 / 22,73%
ITU			
Nr. pac. / % pac.	8 / 12,12%	12 / 18,18%	6 / 9,09%

Tabelul 2. Complicațiile infecțiilor genitale cu *E. coli* la gravidele de trimestru III.

Total paciente (N=106)	Săpt. 28-32	Săpt. 32-36	> 36 săpt.
Febră			
Nr. pac. / % pac.	9 / 8,49 %	13 / 12,26%	11 / 10,38%
Leucoree			
Nr. pac./ % pac.	18 / 16,98%	23 / 21,70%	17 / 16,04%
ITU			
Nr. pac. / % pac.	9 / 8,49%	17 / 16,04%	11 / 10,38%

Tabelul 3. Complicațiile infecțiilor genitale cu *S. aureus* la lehuze.

Total paciente (N= 87)	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3
Febră	15 / 17,24%	7 / 8,05%	19 / 21,84%
Nr. pac./ % pac.			
MAL	9 / 10,34%	16 / 18,39%	11 / 12,64%
Nr. pac./ % pac.			
Disurie	1 / 1,15%	2 / 2,30%	1 / 1,15%
Nr. pac. / % pac.			

MAL= modificarea aspectului lohiilor.

Tabelul 4. Complicațiile infecțiilor genitale cu *E. coli* la lehuze.

Total paciente (N=84)	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3
Febră	9 / 10,71%	4 / 4,76%	13 / 15,48%
Nr. pac./ % pac.			
MAL	17 / 20,24%	10 / 11,9%	15 / 17,86%
Nr. pac./ % pac.			
Disurie	14 / 16,67%	8 / 9,52%	19 / 22,62%
Nr. pac. / % pac.			

MAL= modificarea aspectului lohiilor.

Analiza sensibilității la antibiotice și chimioterapice a *S. aureus* și *E. coli*

Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a S. aureus izolat la gravidele cu infecții stafilococice în antecedente (sublotul A1).

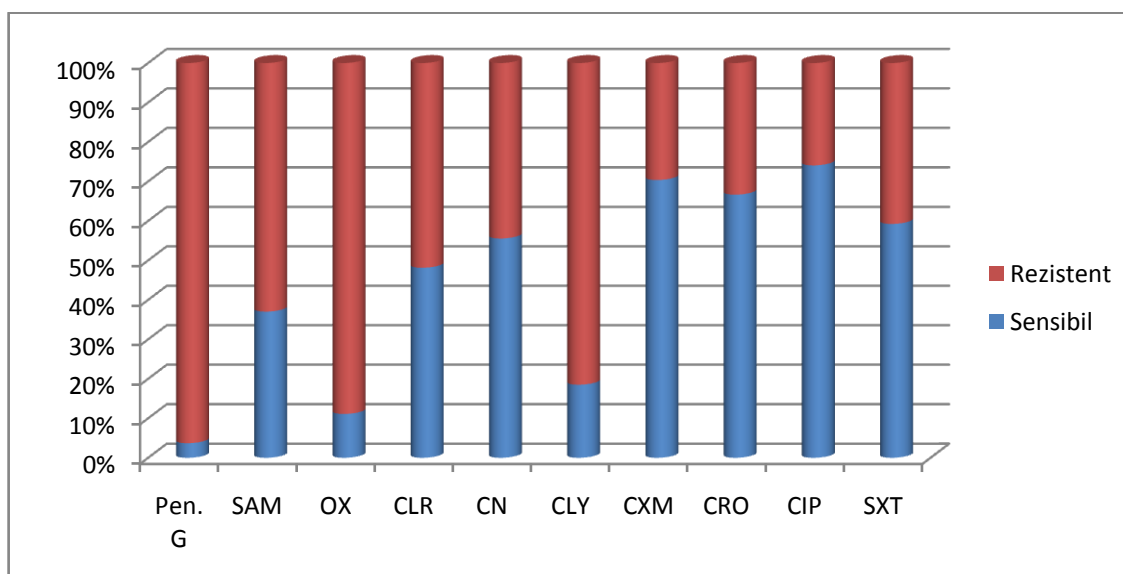


Figura 2. Reprezentarea grafică a sensibilității la antibiotice și chimioterapice a tulpinilor de *S. aureus* izolate la gravide cu infecții stafilococice în antecedente.

Sensibilitatea tulpinilor de *S. aureus* la peniciline a fost scăzută și anume: la penicilina G a fost sensibilă 1 singură tulpină (3,7%), la ampicilină-sulbactam 10 tulpini (37,03%) iar la oxacilină 3 tulpini (11,11%). Sensibilitatea la macrolide și anume la claritromicină a fost de 48,14 % (13 tulpini), ceva mai mare la aminoglicozide-gentamicină 55,55% (15 tulpini). Sensibilitate scăzută s-a înregistrat la clindamicină- 18,51% (5 tulpini). Sensibilitate mare s-a obținut la cefalosporine: Cefuroxim Na 70,37% (18 tulpini) și Ceftriaxonă 66,66% (18 tulpini). Cea mai mare sensibilitate s-a obținut însă la ciprofloxacina 74,07% (20 tulpini). O sensibilitate semnificativă (59,25%) s-a obținut și la trimetoprim-sulfametoxazol (16 tulpini) (Fig. 2).

Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a S. aureus izolat la gravidele fără infecții stafilococice în antecedente (sublotul A2).

La pacientele sublotului A2 s-au constatat nivele de sensibilitate la antibiotice a tulpinilor izolate mai mari decât în cazul pacientelor sublotului A1 și anume: sensibilitatea la Penicilina G 7,69% (3 tulpini), la ampicilină-sulbactam 41,02 % (16 tulpini) iar la oxacilină 15,38% (6 tulpini). Sensibilitatea la macrolide și anume la claritromicină a fost de 56,41 % (2 tulpini), la aminoglicozide-gentamicină 61,53% (24 tulpini). Sensibilitate scăzută s-a

înregistrat la clindamicină - 23,07% (9 tulpini). Sensibilitate mare s-a obținut la cefalosporine: Cefuroxim Na 71,79% (28 tulpini) și Ceftriaxonă 69,23% (27 tulpini).

Comparând subplotul A1 cu subplotul A2, am constatat că la gravidele fără infecții stafilococice diagnosticate în antecedente (subplotul A2) s-a înregistrat o sensibilitate semnificativ crescută a *S. aureus* la toată gama de medicamente antibacteriene testate. Așadar, putem sugera că la purtătoarele de *S. aureus*, diagnosticate sau asimptomatice, sensibilitatea la antibiotice a germeului este diminuată, comparativ cu non-purtătoarele.

Observațiile noastre sunt în concordanță cu cele ale altor cercetători. Colonizarea asimptomatică cu *S. aureus* este comună; studii recente sugerează că aproximativ 30% din populația SUA poartă *S. aureus* în narina anterioară și că 1-2% din populație poartă în narine MRSA.⁷ Aceste persoane care sunt colonizate cu *S. aureus* au un risc mai mare de infecții ulterioare decât persoanele noncolonizate. Cele mai multe infecții sunt cauzate de aceeași tulpină de *S. aureus*, care a colonizat anterior persoana.⁸

Ca răspuns la aceste constatări, s-a acordat o mai mare atenție detectării *S. aureus* (în special MRSA) la purtători, cu decolonizarea ulterioară a acestora, ca o potențială metodă de prevenire a infecției cu *S. aureus*. Deși nasul este cel mai frecvent situs la purtătorii de *S. aureus*, bacteria poate coloniza, de asemenea, gâtul, pielea și tractul gastro-intestinal.^{9,10}

Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a E. coli izolat la gravidele cu infecții cu E. coli în antecedente (subplotul B1)- figura 3.

Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a E. coli izolat la gravidele fără infecții cu E. coli în antecedente (subplotul B2).

În cazul subplotului B2, sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *E. coli* a fost următoarea: sensibilitatea la ampicilină 12,85% (9 tulpini), la ampicilină-sulbactam 75,71% (53 tulpini), la gentamicină 78,57% (55 tulpini), la cefuroxim Na 74,28% (52 tulpini), la cefoperazonă 62,85% (44 tulpini), cefotaxim 54,28% (38 tulpini), cefoxitin 64,28% (45 tulpini) iar la imipenem 92,85% (65 tulpini). Sensibilitatea la trimetoprim-sulfametoxazol a fost de 81,42% (57 tulpini).

Analizând comparativ sensibilitatea la antibiotice a subploturilor B1 și B2, am constatat că există o similitudine marcată, ceea ce dovedește că infecțiile în antecedente cu *E. coli*, nu au crescut rezistența la antibiotice a bacteriei, așa cum s-a observat în cazul *S. aureus*, în ceea ce privește vaginitele bacteriene.

Observațiile noastre sunt în concordanță cu datele oferite de alte studii. Ratele de rezistență la antibiotice a *E. coli*, observate în Franța, au fost semnificativ mai mici decât cele observate în toate celelalte țări care au participat la studiul ARESC, pentru cele mai multe

dintre cele nouă antibiotice studiate (cele mai prescrise pentru cistită). În Franța, prescrierea de antibiotice, evaluate ca doză zilnică la 1000 de locuitori, este cea mai mare din Europa.¹¹

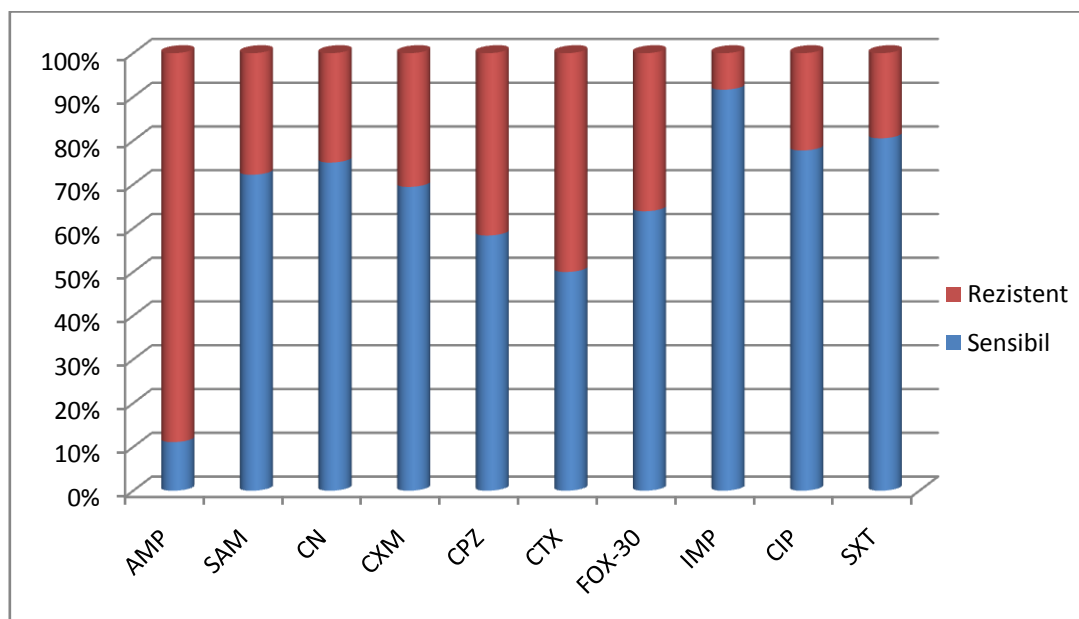


Figura 3. Reprezentarea grafică a sensibilității la antibiotice și chimioterapice a *E. coli* izolat la gravide cu infecții cu *E. coli* în antecedente.

Această expunere puternică la antibiotice nu pare să afecteze rata rezistenței la antibiotice în cistită. Utilizarea antibioticelor în mod corespunzător și mai ales o prescriere motivată a fluorochinolonei, în conformitate cu recomandările, este foarte probabil explicația pentru rezultatele acestui studiu menționat.¹²

Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a *S. aureus* izolat la leuzele cu infecții stafilococice în antecedente (sublotul C1)

Tulpinile de *S. aureus* izolate la pacientele acestui sublot au prezentat următoarea sensibilitate la antibiotice: la penicilină G 6,45% (2 tulpini), la ampicilină-sulbactam 35,48% (11 tulpini), iar la oxacilină 12,9% (4 tulpini).

Sensibilitatea la macrolide și anume la claritromicină a fost de 45,16% (14 tulpini), la aminoglicozide-gentamicină 51,61% (16 tulpini). Sensibilitate scăzută s-a înregistrat la clindamicină- 19,15% (6 tulpini). Sensibilitate mare s-a obținut la cefalosporine: Cefuroxim Na 67,74% (21 tulpini) și Ceftriaxonă 61,29% (19 tulpini).

Cea mai mare sensibilitate s-a obținut la ciprofloxacin 70,96% (22 tulpini). O sensibilitate de 54,83% s-a obținut și la trimetoprim-sulfametoxazol (27 tulpini).

Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a S. aureus izolat la lehuzele fără infecții stafilococice în antecedente (sublotul C2).

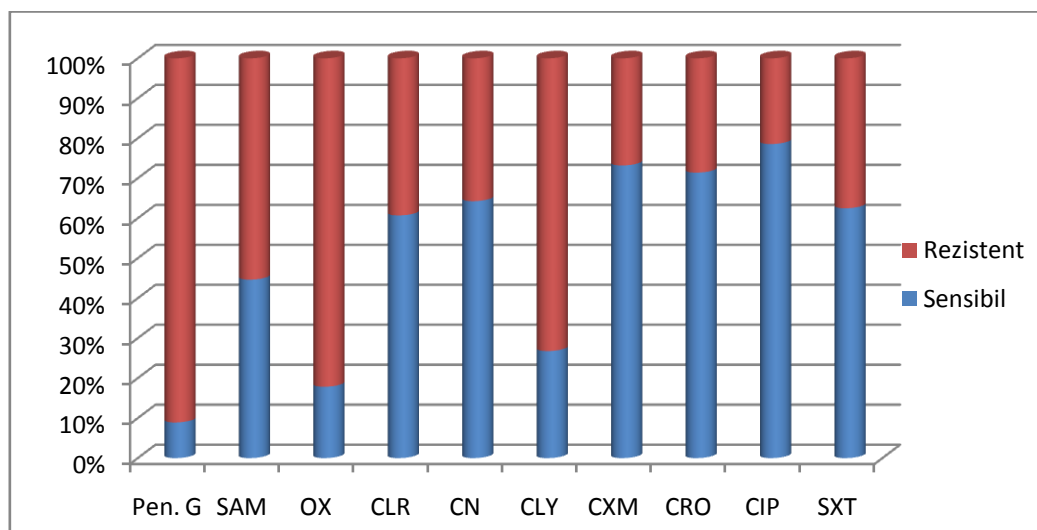


Figura 4. Reprezentarea grafică a sensibilității la antibiotice și chimioterapice a S. aureus izolat la lehuzele fără infecții stafilococice în antecedente.

Ca și în cazul gravidelor, am constatat că tulpinile izolate de la lehuzele purtătoare simptomatice de *S. aureus* (cele care au avut infecții diagnosticate în antecedente) sunt semnificativ mai rezistente la antibioticele testate, decât tulpinile izolate de la lehuzele fără infecții stafilococice în antecedente. Comparând sublotul C2 cu sublotul A2 (gravide fără infecții stafilococice în antecedente), am constatat o sensibilitate ușor crescută la antibiotice a tulpinilor de *S. aureus* izolate de la lehuze, fără a atinge pragul de semnificație.

Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a E. coli izolat la lehuzele cu infecții cu E. coli în antecedente (sublotul D1).

Tulpinile de *E. coli* izolate la pacientele sublotului D au prezentat următoarea sensibilitate la ampicilină 8% (4 tulpini), la ampicilină-sulbactam 66% (33 tulpini), la gentamicină 70% (35 tulpini), Cefuroxim Na 74% (37 tulpini), Cefoperazonă 56% (28 tulpini), Cefotaxim 46% (23 tulpini), Cefoxitin 64% (32 tulpini). La imipenem, sensibilitatea a fost de 92% (46 tulpini), la ciprofloxacina 72% (36 tulpini) iar la trimetoprim-sulfametoxazol 74% (37 tulpini).

Analizând comparativ sensibilitatea la antibioticele testate în sublotul D1 (lehuze cu infecții cu *E. coli* în antecedente) cu sublotul B1 (gravide cu infecții cu *E. coli* în antecedente), am constatat o rezistență mai mare a tulpinilor de *E. coli* izolate de la lehuze.

Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a E. coli izolat la lehuzele fără infecții cu E. coli în antecedente (sublotul D2).

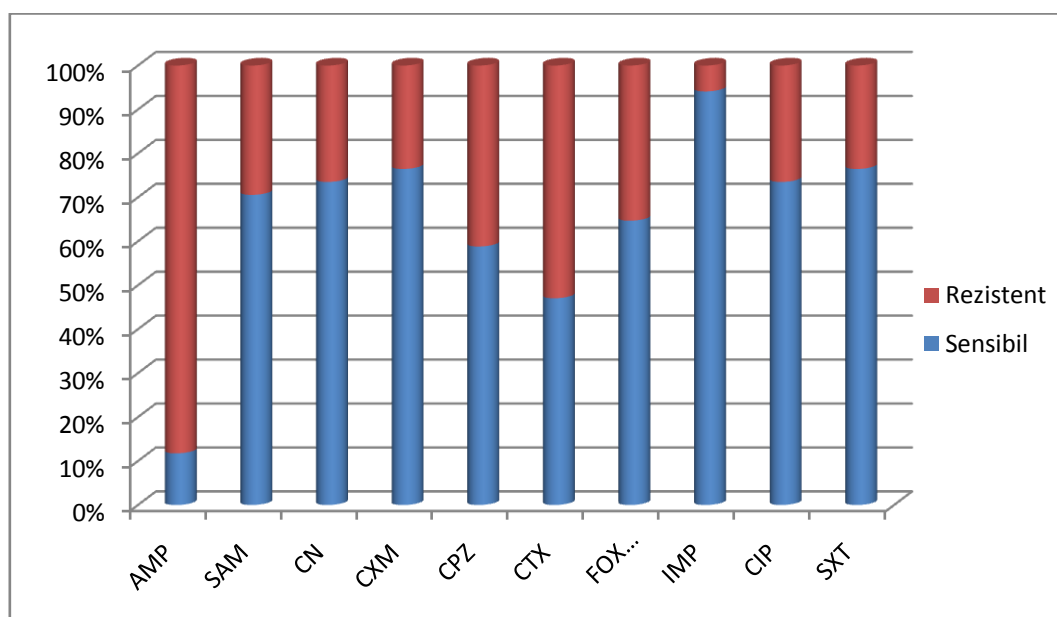


Figura 5. Reprezentarea grafică a sensibilității la antibiotice și chimioterapice a E. coli izolat la lehuzele fără infecții cu E. coli în antecedente.

În ceea ce privește sensibilitatea la antibioticele testate a *E. coli* izolat de la pacientele fără infecții cu *E. coli* în antecedente, am constatat că există o ușoară scădere, ne semnificativă statistic, a sensibilității la antibiotice a tulpinilor izolate de la lehuze, comparativ cu cele izolate de la gravide.

Observațiile noastre sunt în concordanță cu datele oferite de alte studii. Ratele de rezistență la antibiotice a *E. coli*, observate în Franța, au fost semnificativ mai mici decât cele observate în toate celelalte țări care au participat la studiul ARES, pentru cele mai multe dintre cele nouă antibiotice studiate (cele mai prescrise pentru cistită). În Franța, prescrierea de antibiotice, evaluate ca doză zilnică la 1000 de locuitori, este cea mai mare din Europa.¹³ Această expunere puternică la antibiotice nu pare să afecteze rata rezistenței la antibiotice în cistită. Acest lucru ar putea fi explicat prin respectarea recomandărilor AFSSAPS (French Agency for the safety of Health Products) de către medicii francezi, care prescriu medicamentul. Utilizarea antibioticelor în mod corespunzător și mai ales o prescriere motivată a fluorochinolonelor, în conformitate cu recomandările, este foarte probabil explicația pentru rezultatele studiului menționat.¹⁴

Progresul necrușător al rezistenței bacteriene la medicamente ne obligă să reconsiderăm terapia de primă-intenție pentru unele infecții.

CONCLUZII GENERALE

1. Gravitatea se caracterizează printr-o stare de o relativă imunosupresie care tolerează antigenii fetalii, condiție necesară pentru supraviețuirea fătului. Probabilitatea ca gravida să fie contaminată cu unii germeni prezenți în diferite surse de infecție, precum și gravitatea patologiei determinate de aceștia, este crescută.

2. Între cauzele mortalității perinatale patologia infecțioasă deține 20-65,6%, iar mai mult de o treime din cazurile de decese la naștere și de copii decedați în perioada neonatală precoce, au drept cauză o afecțiune infecțioasă.

3. Vaginita bacteriană este una dintre cele mai frecvente afecțiuni vaginale. Ea rezultă dintr-un dezechilibru profund al ecosistemului vaginal, ale cărui mecanisme rămân încă necunoscute, chiar dacă au fost realizate progrese recente în înțelegerea lor.

4. Prezența vaginitei bacteriene s-a dovedit a fi un factor de risc pentru rezultatele obstetricale negative, precum travaliul prematur și nașterea prematură, ruperea prematură a membranelor, avort spontan, corioamnionită și infecții postpartum ca endometrita și infecția plăgii operatorii post-cezariană.

5. În studiul nostru, tulpinile bacteriene cel mai frecvent izolate în infecțiile genitale la gravide și lehuze, au fost reprezentate de coci gram pozitivi (*S. aureus*, *Streptococcus gr. B*, *Enterococcus spp.*) și în proporție mai mare de bacili gram negativi (*E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*).

6. Am constatat că prevalența crescută a infecțiilor ginecologice impune ca gravidele și lehuzele să fie investigate cu atenție. Deoarece cultura prevede identificarea agenților patogeni cauzali, aceasta trebuie invariabil efectuată.

7. Complicațiile semnificative înregistrate la gravidele de trimestru III cu infecții genitale cu *S. aureus*, au fost reprezentate de leucoree (65,15% din cazuri) și infecție de tract urinar (39,39% din cazuri), iar la gravidele cu infecții genitale cu *E. coli*, au fost înregistrate leucoree (54,72% din cazuri) și infecție de tract urinar (34,91% din cazuri).

8. În acest studiu, am constatat o corelație semnificativă între existența în antecedente a unui episod infecțios cu germele izolat și incidența infecției genitale, atât în cazul *S. aureus*, cât și în cazul *E. coli*.

9. Particularitățile anatomo-fiziologice ale organismului gravidei situează infecția genitală în rândul infecțiilor grave. Complicațiile septice cresc semnificativ la nașterile prin operație cezariană și de aceea, este necesară administrarea de antibiotice în timpul intervenției.

10. Pentru a se sustrage acțiunii antibioticelor, bacteriile dețin capacitatea de modulare a expresiei genelor de rezistență, asigurându-și astfel o evoluție rapidă cu un cost energetic minim, chiar în prezența agenților antimicrobieni. Rezistența se manifestă atât la nivel individual cât și populațional (chiar la scară globală), consecințele fiind creșterea morbidității, mortalității, a costului/pacient și în general, a unei problematici foarte largi.

11. În studiul nostru, tulpinile de *S. aureus* izolate de la gravidele care au fost colonizate în antecedente, au prezentat o rezistență semnificativ crescută la antibioticele și chimioterapicele testate, comparativ cu tulpinile izolate de la gravidele fără infecții cu *S. aureus* în antecedente. Așadar, putem sugera că la purtătoarele de *S. aureus*, diagnosticate sau asimptomatice, sensibilitatea la antibiotice a germenului este diminuată, comparativ cu non-purtătoarele.

12. Tulpinile de *S. aureus* izolate de la lehuzele cu infecții stafilococice în antecedente au manifestat o rezistență semnificativ crescută la antibioticele testate, comparativ cu tulpinile izolate de la lehuzele fără infecții stafilococice în antecedente.

13. Sensibilitatea *S. aureus* la antibioticele testate, a fost mai mică în cazul tulpinilor izolate de la lehuze comparativ cu tulpinile izolate de la gravide, în cazul subploturilor cu infecții stafilococice în antecedente.

14. În ceea ce privește nivelul global ridicat al metilino-rezistenței *S. aureus*, evidențiat și în studiul nostru, utilizarea oxacilinei în tratamentul de primă-intenție al infecțiilor stafilococice cu potențial sever devine inoportună (peste 85% din tulpini au fost rezistente la oxacilină). În studiul nostru, sensibilitatea cea mai mare a *S. aureus*, a fost înregistrată la Ciprofloxacina, urmat de Cefuroxim și Ceftriaxonă.

15. Este de remarcat faptul că, în studiul nostru, rezistența tulpinilor de *S. aureus* la antibioticele și chimioterapicele testate, a fost crescută puternic semnificativ, comparativ cu *E. coli*, în toate cazurile.

16. Tulpinile de *E. coli* izolate de la gravide și lehuze au prezentat cea mai înaltă sensibilitate la Imipenem, urmat de Sulfametoxazol/Trimetoprim și Ciprofloxacina, fără diferențe semnificative între loturile și subploturile studiate.

17. În cazul tulpinilor de *S. aureus* multirezistente, Sulfametoxazol/Trimetoprim, a cărui eficiență clinică nu este pe deplin dovedită, recomandat însă de către ghidurile terapeutice, poate constitui o opțiune terapeutică ținând cont de sensibilitatea ridicată la testarea in vitro, fapt constatat și la tulpinile analizate în studiul nostru, unde 60,17% din totalul tulpinilor studiate au fost sensibile.

18. Deși clindamicina are activitate antistafilococică crescută, procentul ridicat de rezistență observat la tulpinile testate (78,07%) limitează utilitatea clindamicinei în tratamentul infecțiilor genitale determinate de *S. aureus*.

19. Aminoglicozidele trebuie utilizate în terapie combinată deoarece folosirea lor ca unic agent antimicrobian predispune la apariția rezistenței.

20. Pentru limitarea consecințelor uneori devastatoare, ale infecțiilor cu germeni rezistenți la antibiotice subliniem importanța unei colaborării mai strânse în echipă (epidemiologi, microbiologi, clinicieni, farmaciști) pentru organizarea modului de supraveghere și control al acestor infecții, care reprezintă o problemă actuală și de viitor a sistemului de sănătate.

21. Instituțiile medicale ar trebui să efectueze screening pentru MRSA la femei în momentul internării obstetricale, în cazul în care acestea provin din comunitățile cu o incidență ridicată de colonizare a MRSA sau în cazul în care acestea au avut internări în ultimele 12 luni. Efectuarea culturii din narina anterioară ar trebui să fie obligatorie, deoarece narinele sunt locul cel mai frecvent colonizat.

Bibliografie selectivă

- ¹ Gilles R.G. Monif, Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 5th edition Parthenon, ISBN 1842142097, 2004, 420-425.
- ² Shamim Mumtaz, Mumtaz Ahmad, Irum Aftab, Naeem Akhtar, Masood ul Hassan, Abdul Hamid. Aerobic vaginal pathogens and their sensitivity pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2008;20(1):113-117.
- ³ Verhelst, R., H. Verstraelen, G. Claeys, G. Verschraegen, L. Van Simaey, C. De Ganck, E. De Backer, M. Temmerman, and M. Vaneechoutte. 2005. Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: Definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora. *BMC Microbiol.* 2005, 5:61.
- ⁴ Ghartey JP, Carpenter C, Gialanella P, et al. Association of bactericidal activity of genital tract secretions with *Escherichia coli* colonization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:297.e1-8.
- ⁵ Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM. Comprehensive Gynecology. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007, 223-300.
- ⁶ Bryan Larsen, Gilles RG Monif. Understanding the Bacterial Flora of the Female Genital Tract. *Oxford Journals, Clin Inf Disease*, (2001) Vol 32; 4: e69-e77.
- ⁷ Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis* 2008;197:1226-34.
- ⁸ von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia: study group. *N Engl J Med* 2001;344:11-6.
- ⁹ Ringberg H, Cathrine Petersson A, Walder M, Hugo Johansson PJ. The throat: an important site for MRSA colonization. *Scand J Infect Dis* 2006;38:888-93.
- ¹⁰ Nilsson P, Ripa T. *Staphylococcus aureus* throat colonization is more frequent than colonization in the anterior nares. *J Clin Microbiol* 2006;44:3334-9.
- ¹¹ Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H, ESAC project group. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997–2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:115–23.
- ¹² Yann Neuzillet, Kurt G. Naber, Giancarlo Schito, Laura Gualco, Henry Botto. French results of the ARESC Study: Clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Médecine et maladies infectieuses* 2012;42:66–75.
- ¹³ Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H, ESAC project group. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997–2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:115–23.
- ¹⁴ Yann Neuzillet, Kurt G. Naber, Giancarlo Schito, Laura Gualco, Henry Botto. French results of the ARESC Study: Clinical aspects and epidemiology of antimicrobial resistance in female patients with cystitis. Implications for empiric therapy. *Médecine et maladies infectieuses* 2012;42:66–75.