

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”,  
BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

**INFECȚIA GENITALĂ CU UREAPLASMA ȘI MYCOPLASMA  
– INCIDENȚA ȘI REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
CONF. UNIV. DR. DANIEL BODA**

**Student-doctorand:  
ANA CUTOIU**

**2025**

## Cuprinsul tezei

Introducere.....	7
I. Partea generală.....	9
1. Microorganismele din clasa Mollicutes.....	9
1.1. Tipuri de bacterii.....	9
1.2. Mecanism patogenic.....	10
1.3. Prevalența.....	14
1.4. Afecțiuni asociate.....	17
1.5. Metode de diagnostic.....	20
2. Rezistența la antibiotice.....	24
2.1. Importanța rezistenței la antibiotice.....	24
2.2. Mecanismele rezistenței la medicamentele antimicrobiene.....	25
2.3. Tratamente eficiente.....	28
II. Partea originală.....	30
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	30
4. Metodologia generală a cercetării.....	31
5. Prevalența <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> și <i>Chlamydia trachomatis</i> la pacienți simptomatici și asimptomatici.....	35
5.1. Introducere.....	35
5.2. Pacienți și metode.....	35
5.3. Rezultate.....	36
5.4. Discuții.....	51
6. Rezistența antimicrobiană a <i>Ureaplasma urealyticum</i> și <i>Mycoplasma hominis</i> în populația din România.....	63
6.1. Introducere.....	63
6.2. Pacienți și metode.....	63
6.3. Rezultate.....	64
6.4. Discuții.....	76
7. O prezentare generală a relației dintre Mollicutes, infertilitate și rezistența la antibiotice.....	95
7.1. Introducere.....	95

7.2. Material și metodă.....	96
7.3. Rezultate și discuții.....	96
8. Concluzii și contribuții personale.....	112
Bibliografie.....	116

## **Problema fundamentală**

Bolile cu transmitere sexuală (BTS) reprezintă o problemă importantă de sănătate publică la nivel mondial. În țările în curs de dezvoltare, BTS se numără printre primele cinci motive pentru care se solicită servicii de sănătate. Termenul BTS se referă la diferitele simptome clinice generate de microorganisme patogene care sunt transmise prin contact sexual. Printre agenții cauzali ai BTS se numără și speciile de *Ureaplasma* și *Mycoplasma* a căror rol în infecțiile cu transmitere sexuală rămâne intens disputat și în prezent [1],[2],[3],[4].

Datele din literatura de specialitate indică faptul că prevalența speciilor de *Ureaplasma* și *Mycoplasma* este de ~21% și respectiv, ~3%, iar prevalența pentru *Chlamydia trachomatis* este tot ~3% [3],[4].

Majoritatea infecțiilor cu *Ureaplasma*, *Mycoplasma* și/sau *Chlamydia* sunt complet asimptomatice (~80%). Din acest motiv, este esențial ca aceste microorganisme să fie incluse în screeningul de BTS, dat fiind faptul că lăsate netratate pot duce la complicații severe atât la pacienții de sex masculin, cât și la pacienții de sex feminin [5],[6],[7].

## **Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Această lucrare va avea la bază un studiu retrospectiv, unicentric bazat pe analiza foilor de observație ale pacienților cu infecții genitale cu *Ureaplasma*, *Mycoplasma* și *Chlamydia* incluși în baza de date folosită în departamentul de Dermatovenerologie a Spitalului Academic Ponderas, în perioada ianuarie 2021 – decembrie 2021.

Obiectivele acestei lucrări sunt evaluarea prevalenței infecțiilor genitale cu *U. urealyticum*, *M. hominis* și *C. trachomatis* în populația din România, în raport cu prezența sau absența simptomatologiei uro-genitale, precum și evaluarea sensibilității și rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *U. urealyticum* și *M. hominis* la antibioticele disponibile în România la acest moment.

Totodată, prin această lucrare se subliniază importanța screeningului și a tratamentului antibiotic corespunzător al infecțiilor genitale cauzate de Mollicutes. Lăsate netratate, aceste infecții pot duce la complicații serioase, inclusive infertilitate, o afecțiune care a devenit o problemă semnificativă de sănătate globală.

## Metodologia generală a cercetării

Acest studiu s-a desfășurat pe parcursul unui an, din ianuarie 2021 până în decembrie 2021 în departamentul de Dermatovenerologie al Spitalului Academic Ponderas din București, România. Au fost colectate și analizate date privind toți pacienții care s-au prezentat pentru infecții genitale cu Ureaplasma și Mycoplasma. Au fost obținute probe de la două grupuri de pacienți: subiecți simptomatici cu simptome uro-genitale precum, senzație de arsură sau durere în timpul urinării, secreții vaginale/uretrale, și subiecți asimptomatici care au venit pentru screeningul BTS – mulți dintre aceștia au raportat contacte sexuale cu personae infectate. Au fost luate în considerare numai probele colectate în timpul primei vizite, excluzând probleme obținute în timpul urmăririi de la același pacient.

Studiul a fost aprobat de comisia de etica a Spitalului Academic Ponderas. Consimțământul informat a fost obținut de la toți pacienții.

Pacienții de sex masculin au fost așezați în poziție ginecologică. Li s-a cerut să retraga prepuțul penisului și să-l mențină în această poziție pe toată durata procedurii. Medicul a folosit comprese sterile pentru a curăța orificiul uretrei de la vârful penisului. Pentru a facilita recoltarea probei, precum și pentru a stimula secreția glandei prostatice, înainte de recoltarea probei s-a efectuat masaj prostatic. Ulterior, un tampon de vată a fost introdus ușor la aproximativ 2 cm în uretra și rotit. Pentru a obține o probă adecvată, testul a fost efectuat la cel puțin 3 până la 5 zile după ultimul act sexual și la 2 ore după urinare. Tamponul a fost introdus în bulion R1 (Mycoplasma Gallery IST2), pentru a iniția izolarea Mycoplasmei. La pacientele de sex feminin, proba vaginală a fost prelevată prin plasarea pacientei în poziție ginecologică și introducerea cu grijă a unui tampon de vată în canalul vaginal. Nu s-au folosit lubrifianți comerciali sau antiseptici. Tamponul a fost plasat în bulion R1 (Mycoplasma Gallery IST2) pentru a iniția izolarea Mollicutes. Mediile lichide pentru *U. urealyticum* și *M. hominis* au fost inoculate din mediul de transport R1 (kit Mycoplasma IST2, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Franța). Pentru a realiza identificarea fenotipică a *U. urealyticum* s-a folosit bulion de uree, care conține baza medie, uree, ser de cal și extract de drojdie. Pentru a stabili creșterea microorganismului, în mediul de cultură a fost adăugat roșu de fenol, deoarece se transformă de la portocaliu la roșu intens de zmeură în prezența producției de urează și amoniu. De asemenea, mediul de cultură specific pentru *M. hominis* i s-a adăugat arginina. Când este metabolizată, arginina produce un compus alcalin care se transformă din portocaliu în roșu zmeură. Mediile de cultură au fost incubate la 37°C până când indicatorul roșu fenol și-a schimbat culoarea. Mycoplasma Gallery IST2 a fost utilizată conform instrucțiunilor

producătorului, în felul următor: Un tampon cu proba a fost plasat în mediul de transport R1 bulion (3 mL). Bulionul a fost amestecat cu liofilizatul R2 furnizat de kit ce conține substraturile necesare dezvoltării microorganismelor. Un volum de 55 ml a fost distribuit fiecăruia dintre domurile celor 22 de teste, care au fost împărțite în trei secțiuni. În prima secțiune a fost efectuată detecția fenotipică a *U. urealyticum* și *M. hominis*. În a doua secțiune, au fost cuantificate microorganismele, determinându-se dacă proba conține o concentrație  $>10^4$  unități schimbătoare de culoare (CCU)/probă. Acest lucru a indicat importanța prezenței acestor microorganisme. În ultima secțiune au fost efectuate teste de sensibilitate pentru diferite substanțe antimicrobiene, iar sensibilitatea a fost indicată printr-o schimbare a culorii de la galben la roșu. La final, după inocularea fiecărui dom, s-au adăugat două sau trei picături de ulei mineral steril. Kitul a fost incubat la 37°C și rezultatele au fost înregistrate la 24 și 48 de ore.

Un al doilea tampon a fost introdus în uretră pentru pacienții de sex masculin și în canalul vaginal pentru femeile pentru a colecta probe uro-genitale pentru detectarea *Chlamydia* prin PCR. Probele au fost colectate folosind un dispozitiv de colectare a ADN-ului, compus dintr-o cito-perie și un tampon de suport pentru ADN (Specimen Transport Medium; Digene; Qiagen, Inc.), care a fost utilizat pentru investigarea infecțiilor bacteriene. Probele de ADN bacterian au fost extrase din tractul uro-genital cu trusa RTP-Bacteria DNA (Invitex Diagnostics), conform procedurilor producătorului și amplificate cu kitul 5TD6 ACE Detection (Allplex STI Essential Assay; Seegene, Inc.) pentru detectarea *Chlamydia trachomatis* prin metoda PCR. Secvențele primerului PCR nu au fost dezvaluite de producător. Condițiile PCR au fost 94°C-15 min, 409 (94°C-30 s, 63°C-90 s, 72°C-90 s), 19 (72°C-10 min). Amplificarea ADN-ului plasmidial ca și control intern al reacției are loc în aceeași reacție. Produsul PCR a fost supus electroforezei pe un gel care conține agaroză 2% colorat cu bromură de etidium. Amplificarea țintei a fost observată numai atunci când respectivul ADN bacterian a fost prezent în proba clinică. Această metodă a fost aplicată pentru 30 de probe.

Pentru restul de 236 de probe metoda de testare a fost schimbată din cauza unor probleme financiare ale laboratorului. Metoda ulterioară utilizată pentru detectarea *C. trachomatis* a implicat inserarea unui tampon în uretră pentru pacienții de sex masculin și canalul vaginal pentru cei de sex feminin, pentru a colecta probe uro-genitale pentru analizarea acestora printr-o metodă alternativă de PCR. Proba din uretră a fost transferată într-un tub de transfer (Aptima Swab Specimen Transfer Tube – Hologic, Inc.). Probele au fost transportate la o temperatură cuprinsă între 2 și 30°C. Determinarea ARNr de *C. trachomatis* în secrețiile genitale a fost efectuată utilizând analizatorul Panther System (Hologic, Inc.), care se bazează

pe testarea amplificării acidului nucleic cu amplificare mediată de transcripție și detecție cinetică duală. Această metodă este una de amplificare izotermă care utilizează ARN polimeraza și revers transcriptaza. Deoarece temperatura de amplificare este de 37-42°C, tehnica nu necesită termociclator și poate fi realizată folosind un termobloc. Aceasta metodă folosește doi primeri care flanchează regiunea de amplificat: un primer promotor și unul non-promotor cu același sens ca și ținta. Capătul 3' al primerului promotor este complementar cu cel al ARN-ului țintă și capătul 5' este recunoscut de ARN polimerază. Amplificarea este inițiată prin legarea primerului promotor la ARNul țintă, care este apoi transcris invers pentru a genera ADNc. Duplexul ADN-ARN este degradat, iar ARNul este eliberat prin activitatea RNazei H a transcriptazei inverse. Al doilea primer se leagă de ADNc și generează molecule dublu catenare. Sute de copii ale ampliconilor ARN sunt astfel transcrise prin intermediul acestui ADN și fiecare copie poate fi convertită în noi molecule de ADN dublu catenar. Produsele de amplificare sunt analizate prin hibridizare cu sonde oligonucleotidice marcate cu substanțe chemiluminiscente. Rezultatele testului au fost interpretate automat de softwareul APTIMA Assay (Panther System; Hologic, Inc.) folosind protocolul APTIMA Combo 2. Pe baza tipului kinetic și a unităților de lumină relativă totală în etapa de detectare, rezultatele testului au fost atribuite ca negative (<25), echivoce (<100), pozitive (>100) sau nevalide.

Datele obținute au fost introduse în baza de date, pentru care s-a folosit Microsoft Excel. Variabilele categoriale sunt exprimate ca și numere sau procente. Testele de asociere au fost efectuate folosind testele Chi-pătrat sau exact Fisher, după caz.  $P < 0,05$  s-a considerat că indică un rezultat semnificativ statistic, la care ipoteza nulă ar putea fi respinsă. Indicele de rezistență multiplă la antibiotic a fost calculat ca raportul între numărul de antibiotic la care o tulpină este rezistentă și numărul total de antibiotic la care este expus un organism. Valorile indicelui mai mari de 0,2 indică faptul că rezistența antimicrobiană este ridicată. Valorile indicelui de rezistență multiplă la antibiotic pentru *M. hominis* și/sau *U. urealyticum* au fost comparate cu un test neparametric: Kruskal-Wallis ( $p = 0,0003614$ ), având în vedere că nu au fost îndeplinite condițiile de normalitate (testul de normalitate Shapiro-Wilk,  $p = 0,0002859$ ). Datele au fost analizate cu R Statistical Software versiunea 4.1.1.

## **Prevalența *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* și *Chlamydia trachomatis* la pacienți simptomatici și asimptomatici**

Acest studiu s-a desfășurat pe parcursul unui an, din ianuarie 2021 până în decembrie 2021 în departamentul de Dermatovenerologie al Spitalului Academic Ponderas din București, România. Au fost colectate și analizate date privind toți pacienții care s-au prezentat pentru infecții genitale cu *Ureaplasma* și *Mycoplasma*. Au fost obținute probe uretrale și/sau vaginale de la două grupuri de pacienți: subiecți simptomatici cu simptome uro-genitale precum, senzație de arsură sau durere în timpul urinării, secreții vaginale/uretrale, și subiecți asimptomatici care au venit pentru screeningul BTS – mulți dintre aceștia au raportat contacte sexuale cu persoane infectate.

Populația studiului a fost formată din 266 de pacienți, dintre care 255 de bărbați și 41 de femei, cu vârsta cuprinsă între 18 și 80 de ani, iar 89% dintre pacienți au avut vârsta cuprinsă între 31 și 50 de ani.

Dintre cei 266 de subiecți, 59 (22%) au avut simptome de BTS, în timp ce restul de 207 (78%) nu au prezentat nicio simptomatologie de BTS. În ceea ce privește pacienții simptomatici, 8 (14%) au avut *U. urealyticum*, 1 (2%) au avut coinfecție cu *U. urealyticum* și *M. hominis*, 3 (5%) au avut *C. trachomatis*. Niciun pacient simptomatic nu a fost infectat cu *M. hominis* ( $p < 0,001$ ).

Simptome de uretrită au fost raportate la 27 de pacienți din totalul de 266 de subiecți (10%). Dintre cei 27 de pacienți, 4 (15%) au avut *U. urealyticum* și 1 (4%) a avut *C. trachomatis*, însă niciunul dintre pacienții cu simptome de uretrită nu au prezentat coinfecție cu Mollicutes sau infecție cu *M. hominis* ( $p < 0,001$ ).

În acest studiu, 23 de subiecți (9%) din totalul de 266 de pacienți au prezentat simptome caracteristice prostatitei. La 3 dintre aceștia (13%) a fost cauzată de infecția cu *U. urealyticum* și la 1 (4%) de *C. trachomatis*. Niciunul nu a prezentat prostatita cauzată de coinfecție sau infecție cu *M. hominis* ( $p < 0,001$ ). Simptomele de uretrită, cât și de prostatită au fost prezente la 6 din 266 de subiecți (2%). Doar 1/6 dintre pacienți cu aceste simptome (17%) au fost infectați cu *C. trachomatis* ( $p = 0,1025$ ). Niciunul dintre Mollicutes nu a fost detectat la pacienții cu uretrită și prostatită.

Populația studiată a inclus 207/266 (78%) de pacienți care erau complet asimptomatici. Dintre aceștia, s-a descoperit că 29 (14%) au avut *U. urealyticum*, 13 (6%) au avut coinfecție cu Mollicutes, iar unul (0%) a fost infectat cu *M. hominis*. 4 (2%) au fost infectați cu *C. trachomatis* (toate  $p < 0,001$ ).

În ceea ce privește subiecții de sex feminin, au existat doar 3 cazuri de vaginită, dintre care unul a fost o coinfecție simptomatică cu Mollicutes. Restul de 38 de femei au avut infecții genitale asimptomatice.

De asemenea, a fost evaluată asocierea dintre Mollicutes și *C. trachomatis*. S-a constatat că 2 pacienți (14%) cu coinfecție cu *U. urealyticum* și *M. hominis* au avut și infecție cu *C. trachomatis*. Niciunul dintre pacienții care au avut doar infecție cu *U. urealyticum* sau *M. hominis*, nu au fost pozitivi pentru *C. trachomatis* ( $p=0,1071$ ).

În concluzie, datele acestui studiu susțin necesitatea unei monitorizări atente a infecțiilor genitale, promovarea educației pentru sănătatea sexuală și accesul facil la testare, astfel încât să fie prevenită transmiterea agenților patogeni și să fie reduse efectele negative pe termen lung asupra sănătății reproductive.

### **Rezistența antimicrobiană a *Ureaplasma urealyticum* și *Mycoplasma hominis* în populația din România**

Acest studiu s-a desfășurat pe parcursul unui an, din ianuarie 2021 până în decembrie 2021 în departamentul de Dermatovenerologie al Spitalului Academic Ponderas din București, România. Au fost colectate și analizate date privind toți pacienții care s-au prezentat pentru infecții genitale cu *Ureaplasma* și *Mycoplasma*. Au fost obținute probe uretrale și/sau vaginale de la două grupuri de pacienți: subiecți simptomatici cu simptome uro-genitale precum, senzație de arsură sau durere în timpul urinării, secreții vaginale/uretrale, și subiecți asimptomatici care au venit pentru screeningul BTS – mulți dintre aceștia au raportat contacte sexuale cu persoane infectate. S-au folosit kituri pentru *Mycoplasma* pentru depistarea microorganismelor și identificarea antibioticelor la care sunt susceptibile sau rezistente.

Lotul de subiecți incluși în acest studiu a fost format din 52 de pacienți (34 de bărbați și 18 femei) cu infecție genital cu *U. urealyticum* și/sau *M. hominis*. 28 dintre pacienții de sex masculine (82%) și 9 dintre cei de sex feminine (50%) au fost diagnosticați cu infecție genital cu *U. urealyticum*. În schimb, 5 bărbați (15%) și 9 femei (50%) au fost pozitivi pentru *U. urealyticum* și *M. hominis*. Există o asociere semnificativă statistic între gen și o anumită tulpină de Mollicutes ( $p=0,01914$ ). A existat doar un bărbat (3%) cu infecție cu *M. hominis*.

Infecția cu *Ureaplasma* predomină în categoria de vârstă 18-30 de ani (20 de cazuri), restul de 14 având vârste cuprinse între 31-50 ani, iar 3 indivizi reprezintă categoria 51-80 ani. În ceea ce privește coinfecția, 7 subiecți au vârste cuprinse între 18-30 ani și 7 între 31-50 ani. Vârsta medie pentru pacienții cu *U. urealyticum* a fost 33 de ani pentru bărbați și 25 de ani

pentru femei. Pentru cei cu infecții mixte, vârsta medie a fost de 29 de ani pentru bărbați și 32 de ani pentru femei. Pacientul de sex masculin cu *M. hominis* avea vârsta de 51 de ani.

Dacă ne raportăm la simptomatologie în funcție de categoria de vârstă și gen, rezultatele indică faptul că pentru subiecții de sex feminin din categoria 18-31 ani, infecția genitală cu *Ureaplasma*, precum și coinfecția au fost asimptomatice pentru 6, respectiv 4 dintre femei. Vaginita a fost raportată doar la un caz de *Ureaplasma*, respective coinfecție. Simptomele de vaginită nu au fost raportate pentru categoria 31-50 ani. În această categorie, 2 femei au fost asimptomatice având infecție uro-genitală cu *Ureaplasma* și 4 având coinfecție *Ureaplasma* + *Mycoplasma*.

În cazul bărbaților, cei cu vârste cuprinse între 18-30 ani, 3 au prezentat simptome sugestive pentru uretrita cu *Ureaplasma*, 2 pentru prostatită și 8 au fost asimptomatici. În plus, 2 pacienți de sex masculin au fost asimptomatici pentru coinfecția cu Mollicutes. Majoritatea subiecților de sex masculin din categoria de vârstă 31-50 ani (10) au prezentat infecții asimptomatice cu *Ureaplasma*, unul simptome de uretrită și unul simptome de prostatită cu *Ureaplasma*. Trei subiecți au fost depistați asimptomatici pentru coinfecție.

În ceea ce privește categoria 51-80 ani, un singur bărbat a fost pozitiv pentru infecție asimptomatică cu *Mycoplasma* și trei pentru infecție asimptomatică cu *Ureaplasma*.

43 de pacienți, dintre care 27 de sex masculin și 16 de sex feminin, au fost asimptomatici, iar 9 (7 bărbați și 2 femei) au prezentat simptome sugestive de uretrită, prostatită și respective vaginită. Nicio femeie însărcinată nu a fost inclusă în studiu.

În ceea ce privește tulpinile de *U. urealyticum*, toți cei 37 de pacienți (100%) au fost sensibili la doxiciclină și tetraciclină. Aceasta bacterie a prezentat susceptibilitate la claritromicină de 84%, urmată de eritromicină și azitromicină, cu un procent de 76% și respective 73%. *U. urealyticum* a fost mai puțin sensibilă la ciprofloxacina (11%) și ofloxacina (19%). Mai mult, aceste tulpini au fost cele mai rezistente la ciprofloxacina (51%) în comparație cu ofloxacina (16%), eritromicină (8%), azitromicină (8%) și claritromicină (8%). Ratele de răspuns intermediar pentru ofloxacina au fost de 38%, pentru azitromicină de 19%, pentru eritromicină 16% și pentru claritromicină de 8%. S-a găsit o asociere semnificativă între tulpinile rezistente și tipul de antibiotic ( $p < 0,001$ ).

14 dintre cei 52 de pacienți au fost testați pozitiv pentru coinfecție cu *Ureaplasma* și *Mycoplasma*. Toți (100%) au fost susceptibili la doxiciclină și tetraciclină. În plus, 21% dintre pacienți au fost susceptibili la ofloxacina. Cu toate acestea, 71% dintre izolatele mixte de *U. urealyticum* și *M. hominis* au prezentat un rezultat intermediar pe antibiogramă la ofloxacina, spre deosebire de doar 7% care erau rezistente la acest antibiotic. Subiecții cu coinfecție au

prezentat susceptibilitate redusă la ciprofloxacina, eritromicina, azitromicina și claritromicina (7% fiecare). Eritromicina, azitromicina și claritromicina au prezentat un model identic pe antibiografe (susceptibilitate în 7% din cazuri, intermediar în 29% din cazuri și rezistente în 64% din cazuri). Al doilea antibiotic la care aceste bacterii sunt rezistente este ciprofloxacina, cu o rată de rezistență de 57% și o rată de răspuns intermediar de 36%. O asociere semnificativă a fost găsită între tulpinile rezistente și tipul de antibiotic ( $p < 0,001$ ).

Din totalul de 52 de subiecți incluși în studiu, doar un pacient a fost testat pozitiv pentru *M. hominis*. Antibiograma a arătat că tulpina de *M. hominis* era susceptibilă la doxicilina, tetraciclina, ciprofloxacina și ofloxacina, și rezistentă la eritromicina, azitromicina și claritromicina.

Tratamentul antibiotic a durat în medie 30 de zile pentru toți indivizii. În ceea ce privește *U. urealyticum*, la 9 pacienți (24%) infecția a fost eradicată, la 4 (11%) a rămas persistentă, iar în 24 (65%) de cazuri pacienții nu s-au prezentat la controlul post-tratament. În cazul pacientului cu *M. hominis* nu se cunoaște dacă infecția a fost eradicată sau nu. Pentru coinfecția cu *Mollicutes*, la 5 pacienți (36%) infecția a fost eradicată, iar 9 (64%) nu s-au prezentat la control. Nu a fost documentat niciun caz de persistență a coinfecției.

În ceea ce privește eradicarea infecției în funcție de gen și specia de *Mollicutes*, la 8 bărbați a fost eradicată infecția cu *U. urealyticum* și la 2 coinfecția. În cazul femeilor, o pacienta cu *U. urealyticum* și 3 paciente cu infecție dublă cu *Mollicutes* au fost depistate negative la examinarea de control. În cazul pacienților care nu s-au prezentat la controlul post-tratament, 18 bărbați au avut infecție cu *U. urealyticum*, 1 bărbat a avut infecție cu *M. hominis*, iar 3 au prezentat infecție dublă. Un număr egal de paciente de sex feminin (6) au prezentat atât infecție cu *U. urealyticum*, cât și coinfecție. Persistența infecției a fost raportată în cazul a 2 pacienți de sex masculin și 2 paciente de sex feminin pentru infecția solitară cu *U. urealyticum*.

De asemenea, s-a calculat indicii de rezistență multiplă la antibiotice. Rezultatul a fost de 0,33 pentru *U. urealyticum*, 0,64 pentru coinfecția cu *U. urealyticum* și *M. hominis* și 0,42 pentru *M. hominis*. Diferențele dintre valorile indicelui de rezistență multiplă la antibiotic în raport cu tulpinile de *Mollicutes* sunt semnificative statistic ( $p = 0,0003614$ ).

În concluzie, datele obținute subliniază importanța testării sistematice, a utilizării raționale a antibioticelor și a prevenirii dezvoltării rezistenței bacteriene. Doar printr-o abordare multidisciplinară și printr-o atitudine responsabilă față de terapia antimicrobiană, putem îmbunătăți managementul infecțiilor genitale și contribui la reducerea impactului rezistenței microbiene asupra sănătății publice.

## O prezentare generală a relației dintre Mollicutes, infertilitate și rezistența la antibiotice

Acest studiu a fost un review al literaturii de specialitate, adunând și comparând rezultatele studiilor recente în domeniu din baza de date Pubmed. Cuvintele cheie folosite pentru căutare în interiorul bazei de date au fost: „Ureaplasma”, „Ureaplasma urealyticum”, „Ureaplasma parvum”, „Mycoplasma”, „Mycoplasma hominis”, „Mycoplasma genitalium”, „Mollicutes”, „infertilitatea cauzată de Ureaplasma”, „infertilitatea cauzată de Ureaplasma urealyticum”, „infertilitatea cauzată de Mycoplasma”, „infertilitatea cauzată de Mycoplasma hominis”, „infecția cu Ureaplasma la bărbați”, „infecția cu Mycoplasma la bărbați”, „infecția cu Ureaplasma la femei”, „infecția cu Mycoplasma la femei”.

Infertilitatea reprezintă o condiție complexă, determinată de o combinație de factori genetici, microbiologici și de mediu, care afectează atât femeile, cât și bărbații. Dintre cauzele microbiologice, bacteriile din clasa Mollicutes – în special Ureaplasma și Mycoplasma – joacă un rol semnificativ în sănătatea reproductivă. Aceste microorganisme au fost studiate pe larg pentru capacitatea lor de a perturba procesele normale de reproducere și de a induce modificări genetice și epigenetice ce pot contribui la apariția infertilității [8],[9],[10].

Identificarea infecțiilor cu Mollicutes la cuplurile infertile nu este inclusă în mod obișnuit în protocolul standard de testare a infertilității. Acest aspect se datorează în principal dovezilor științifice limitate care corelează aceste microorganisme cu infertilitatea, dar și lipsei de conștientizare în rândul clinicienilor cu privire la impactul infecțiilor cu Ureaplasma și Mycoplasma asupra sănătății reproductive [10],[11],[12]. Cu toate acestea, studiile recente sugerează că aceste bacterii pot avea un rol semnificativ în reducerea fertilității, afectând atât bărbații, cât și femeile. Din acest motiv, creșterea gradului de conștientizare în rândul specialiștilor și extinderea screeningului pentru aceste infecții ar putea contribui la îmbunătățirea managementului clinic al pacienților cu probleme de concepție [9],[13],[14].

Infecțiile cu Mollicutes nu afectează doar integritatea tractului reproducător, ci pot provoca modificări genetice și epigenetice care influențează negativ fertilitatea. Aceste microorganisme au fost asociate cu fragmentarea ADN-ului spermatic, afectarea calității ovocitelor și reducerea răspunsului endometrial, ceea ce poate compromite succesul concepției. De asemenea, prezența acestor bacterii poate genera inflamații cronice, care, în timp, pot duce la alterarea funcției reproductive. Prin urmare, integrarea testelor moleculare în rutina diagnostică ar putea îmbunătăți identificarea precoce a infecțiilor, prevenind astfel efectele lor negative asupra fertilității [11],[14],[15].

Fertilitatea masculină și feminină sunt factori fundamentali în reproducerea umană, iar o înțelegere detaliată a mecanismelor biologice și patogenetice implicate este crucială pentru dezvoltarea unor strategii eficiente de diagnostic și tratament. În acest context, cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe elucidarea mecanismelor prin care *Mollicutes* afectează funcția reproductivă și pe dezvoltarea unor intervenții terapeutice personalizate. Diagnosticarea precoce și abordările terapeutice personalizate pot crește semnificativ șansele de succes ale cuplurilor care se confruntă cu infertilitatea, contribuind astfel la optimizarea tratamentelor și la creșterea ratelor de concepție.

### **Concluzii și contribuții personale**

Această lucrare oferă o perspectivă valoroasă asupra prevalenței, rezistenței antimicrobiene și implicațiilor clinice asociate infecțiilor cu *U. urealyticum* și *M. hominis*. Aceste studii subliniază prezența semnificativă a acestor specii de *Mollicutes* atât la pacienții simptomatici, cât și la cei asimptomatici, evidențiind rolul lor major în infecțiile genito-urinare. Aceste date indică necesitatea unor programe regulate de screening, în special în rândul populațiilor cu risc crescut, pentru o detectare și gestionare precoce a infecțiilor.

Acest subiect (capitolul 5) este unul de o importanță deosebită, fiind remarcabil prin faptul că abordează în profunzime prevalența și incidența infecțiilor genitale cu *Mollicutes*. În ceea ce ne privește, acest studiu reprezintă, singura cercetare din România care include atât pacienți de sex feminin, cât și masculin dintr-un centru major de venerologie. Prin caracterul său cuprinzător, această lucrare reprezintă o contribuție valoroasă la literatura de specialitate din domeniu.

Diferențele regionale și naționale în prevalența infecțiilor genitale cu *Mollicutes* reflectă variații în practicile medicale, comportamentele sexuale și accesul la servicii de sănătate. Studiul a subliniat prevalența acestor microorganisme în rândul pacienților simptomatici și asimptomatici, relevând o variabilitate semnificativă între diferite populații. În țările dezvoltate, prevalența acestor infecții este influențată de utilizarea frecventă a metodelor contraceptive și de programele de screening pentru bolile cu transmitere sexuală. De exemplu, în Europa de Vest și America de Nord, rata de depistare este mai mare, ceea ce duce la tratamente precoce și la reducerea transmiterii. În contrast, în regiunile cu acces limitat la servicii de sănătate, precum Africa Sub-Sahariană sau anumite zone din Asia de Sud-Est, infecțiile rămân frecvent nediate, crescând riscul de complicații precum infertilitatea sau bolile inflamatorii pelvine. De asemenea, diferențele culturale și religioase influențează

gradul de conștientizare și comportamentele preventive, inclusiv utilizarea prezervativelor. Studiul a mai evidențiat faptul că prevalența *C. trachomatis* este frecvent asociată cu infecțiile cu Mollicutes, indicând necesitatea unui management integrat al acestor infecții. Astfel, studiul subliniază importanța unor strategii de sănătate publică personalizate în funcție de caracteristicile regionale, care să includă educație sexuală, testare regulată și tratament accesibil pentru a reduce impactul acestor infecții asupra sănătății reproductive globale.

Un aspect esențial de subliniat îl reprezintă metoda de laborator utilizată pentru diagnosticarea infecțiilor cauzate de diferite specii de Mollicutes. În prezent, nu există o metodă standardizată universal pentru detectarea acestora, fiecare țară adoptând tehnici proprii, în funcție de disponibilitatea resurselor și costuri. Această diversitate metodologică poate conduce la erori de diagnostic, ceea ce, la rândul său, determină interpretări eronate ale rezultatelor. În consecință, anumite tulpini pot fi identificate în mod greșit, fapt care împiedică stabilirea clară a caracterului patogen sau comensal al acestora.

Se atrage atenția asupra ratei alarmante de rezistență antimicrobiană observată în populația din România. Cercetarea evidențiază dificultățile tratamentului infecțiilor cauzate de *U. urealyticum* și *M. hominis* din cauza rezistenței crescute la antibioticele utilizate frecvent, precum tetraciclinele și macrolidele. Această tendință nu doar că poate complica strategiile terapeutice, dar solicită dezvoltarea urgentă a unor programe de gestionare rațională a utilizării antibioticelor pentru a contracara această amenințare emergentă. Deși în cadrul acestei lucrări (capitolul 6) toți indivizii analizați au prezentat o susceptibilitate completă la doxiciclină, literatura de specialitate indică o tendință globală alarmantă de dezvoltare a rezistenței față de acest antibiotic. Această rezistență este atribuită în principal mutației genei tet(M), precum și utilizării extinse a doxiciclinei ca tratament empiric pentru alte patologii infecțioase. În multe țări dezvoltate, au fost deja identificate alternative terapeutice eficiente, ceea ce permite gestionarea mai flexibilă a infecțiilor rezistente. Cu toate acestea, în contextul local, lipsa unor opțiuni terapeutice de rezervă reprezintă o vulnerabilitate majoră. Dacă fenomenul rezistenței la doxiciclină ar deveni prevalent și în țara noastră, gestionarea infecțiilor cauzate de *Ureaplasma* și *Mycoplasma* ar putea deveni o problemă de sănătate publică severă, cu implicații semnificative asupra tratamentelor și asupra costurilor asociate îngrijirilor medicale. Este, astfel, imperativă implementarea unor măsuri de supraveghere și limitare a utilizării iraționale a acestui antibiotic, precum și investiția în accesul la alternative terapeutice moderne.

Este esențială implementarea unor sisteme naționale și regionale pentru supravegherea evoluției rezistenței bacteriilor Mollicutes la antibiotice, ceea ce va facilita actualizarea ghidurilor terapeutice. Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe descoperirea unor

antibiotice noi sau terapii alternative, cum ar fi utilizarea bacteriofagilor sau a tratamentelor bazate pe imunomodulare. Înțelegerea mecanismelor genetice și epigenetice prin care *Ureaplasma* și *Mycoplasma* dezvoltă rezistență ar putea contribui la identificarea unor ținte terapeutice inovatoare.

Cercetări suplimentare sunt necesare pentru a elucida modul exact în care infecțiile cu Mollicutes influențează fertilitatea, precum și potențialele beneficii ale tratamentului preventiv în reducerea infertilității asociate. Prin integrarea acestor direcții de cercetare și aplicarea unor strategii multidisciplinare, comunitatea medicală poate răspunde mai eficient provocărilor clinice și de sănătate publică ridicate de infecțiile genitale cu Mollicutes.

În review-ul publicat în 2024 (capitolul 7), se dorește explorarea implicațiilor mai largi ale infecțiilor cu Mollicutes, în special legătura lor cu infertilitatea și rezistența la antibiotice. Această analiză comprehensivă evidențiază impactul negativ al acestor microorganisme asupra sănătății reproductive și nevoia urgentă de a dezvolta terapii inovatoare și măsuri preventive pentru a reduce efectele lor. Infecțiile cu Mollicutes, incluzând *Ureaplasma* și *Mycoplasma*, au un impact semnificativ asupra sănătății reproductive, fiind frecvent asociate cu infertilitatea atât la femei, cât și la bărbați. La nivel molecular, aceste microorganisme se remarcă prin adaptabilitatea genetică, având genomuri mici și o capacitate crescută de a varia antigenic, ceea ce le permite să eludeze răspunsul imun al gazdei și să dezvolte rezistență la antibiotice. În plus, enzimele precum proteazele și hidrolazele produse de Mollicutes contribuie la degradarea țesutului gazdă și la perpetuarea inflamației cronice. Din perspectiva genetică, polimorfismele gazdei pot influența susceptibilitatea la infecții și răspunsul la tratament, deschizând calea pentru terapii personalizate. De asemenea, tehnicile moderne de secvențiere genomică oferă perspective asupra relației complexe gazdă-patogen și identificarea unor ținte moleculare pentru noi antibiotice sau imunoterapii. Analizele genomice au relevat prezența unor gene implicate în adeziunea bacteriilor la celulele epiteliale, cum ar fi genele care codifică proteinele de suprafață (P1, P30) și lipoproteinele variabile (VLPS), ce permit evaziunea sistemului imunitar gazdă. Un mecanism central implică formarea de biofilme bacteriene, care asigură o protecție împotriva răspunsului imun și a antibioticelor, crescând astfel persistența infecțiilor. Studiile transcriptomice au demonstrat că proteinele de șoc termic (Hsp70) și enzimele antioxidante produse de Mollicutes modulează răspunsul inflamator al gazdei. Această interacțiune inflamatorie cronică poate induce leziuni endometriale, alterarea permeabilității tubare și afectarea spermatogenezei la bărbați. Pe lângă efectele inflamatorii directe, cercetările epigenetice indică faptul că Mollicutes pot influența expresia genelor gazdei prin metilare anormală a ADN-ului și modificări ale histonelor, perturbând astfel procesele de dezvoltare

celulară esențiale pentru fertilitate. De asemenea, Mollicutes produc toxine (cum ar fi citotoxina vacuolizantă), care afectează integritatea ADN-ului celulelor gazdei și favorizează apoptoza. Un alt aspect relevant este impactul asupra microbiomului genital. Dereglarea microbiotei, indusă de Mollicutes, crește susceptibilitatea la alte infecții și afectează capacitatea organismului de a menține un mediu reproductiv optim. În cazul bărbaților, proteinele secretate de aceste bacterii interacționează cu spermatozoizii, reducând mobilitatea și integritatea membranelor celulare. Înțelegerea mecanismelor genetice și moleculare implicate în patogeneza Mollicutes deschide noi perspective pentru dezvoltarea de strategii terapeutice țintite. Identificarea markerilor genetici specifici și a căilor inflamatorii ar putea îmbunătăți diagnosticul precoce și tratamentul personalizat al infertilității asociate cu aceste microorganisme.

Studiile asupra Mollicutes evidențiază necesitatea unei abordări integrate, care să includă diagnosticul precoce, monitorizarea rezistenței la antibiotice și dezvoltarea unor strategii preventive, cum ar fi vaccinarea. În contextul infertilității, cercetarea continuă este esențială pentru a înțelege mai bine mecanismele patogene și pentru a reduce povara acestor infecții asupra sănătății reproductive globale.

În viitor, un studiu cuprinzător, prospectiv, caz-control, care ia în considerare diferite tulpini de *Ureaplasma* și *Mycoplasma*, prezența altor microorganisme, nivelul elastazelor PMN ca marker de inflamație și numărul de parteneri sexuali va fi critic pentru confirmarea sau infirmarea rolului Mollicutes în infertilitate.

În concluzie, infecțiile genitale cu Mollicutes reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, datorită prevalenței ridicate și rezistenței crescute la antibiotice. Este crucială implementarea unor programe de supraveghere și optimizarea ghidurilor terapeutice pentru a combate aceste provocări. În plus, standardizarea metodelor de detecție, cercetarea mecanismelor de rezistență și dezvoltarea unor noi terapii reprezintă priorități pentru viitor. Printr-o abordare multidisciplinară, se poate reduce impactul acestor infecții asupra sănătății individuale și colective.

## Bibliografie

1. Campos GB, Lobão TN, Selis NN, Amorim AT, Martins HB, Barbosa MS, Oliveira TH, dos Santos DB, Figueiredo TB, Miranda Marques L and Timenetsky J: Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis* in urogenital tract of Brazilian women. *BMC Infect Dis* 15: 60, 2015.
2. Salari MH and Karimi A: Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* in men with non gonococcal urethritis. *East Mediterr Health J* 9: 291-295, 2003.
3. Zhu C, Liu J, Ling Y, Dong C, Wu T, Yu X, Hou Y, Dong L, Cheng X. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in Chinese women with genital infectious diseases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012 May-Jun;78(3):406-7.
4. **Cutoiu A** and Boda D: Prevalence of *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Chlamydia trachomatis* in symptomatic and asymptomatic patients. *Biomed Rep* 19(4): 74, 2023.
5. Liang YY, Zhai HY, Li ZJ, Jin X, Chen Y, Chen SP. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and herpes simplex virus in Beijing, China. *Epidemiol Infect.* 2018 Dec 3;147:e59.
6. Foschi C, Salvo M, Galli S, Moroni A, Cevenini R, Marangoni A, Prevalence and antimicrobial resistance of genital Mollicutes in Italy over a two-year period. *New Microbiol.*, 2018; 41(2): 153-158.
7. **Cutoiu A** and Boda D: Antimicrobial resistance of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in the Romanian population. *Farmacia* 71: 1, 2023.
8. Stojanov M, Baud D, Greub G and Vulliamoz N: Male infertility: the intracellular bacterial hypothesis. *New Microbes New Infect* 26: 37-41, 2018.
9. **Cutoiu A**, Boda D. An overview regarding the relationship between Mollicutes, infertility and antibiotic resistance (Review). *Biomed Rep.* 2024 Jun 17;21(2):119.
10. Seifoleslami M, Safari A and Khayyat Khameneie M: Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in high vaginal swab samples of infertile females. *Iran Red Crescent Med J* 17(12): e16823, 2015.
11. Qing L, Song QX, Feng JL, Li HY, Liu G, Jiang HH. Prevalence of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma*

- urealyticum infections using a novel isothermal simultaneous RNA amplification testing method in infertile males. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017 Jun 24;16(1):45.
12. Mihai M, Valentin N, Bogdan D, Carmen CM, Coralia B and Demetra S: Antibiotic susceptibility profiles of *Mycoplasma hominis* and *ureaplasma urealyticum* isolated during a population-based study concerning women infertility in Northeast Romania. *Braz J Microbiol* 42(1): 256-60, 2011.
  13. Bayraktar MR, Ozerol IH, Gucluer N and Celik O: Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women. *Int J Infect Dis* 14: 90-5, 2010.
  14. Bayraktar, M. R., Haliloğlu, S., Karakullukcu, A., & Şahin, S. (2010). Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in urogenital specimens and their antimicrobial susceptibility patterns. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 40(6), 953-957.
  15. Doroftei B, Ilie OD, Armeanu T, Anton E, Scripcariu I and Maftei R: The prevalence of *Ureaplasma Urealyticum* and *Mycoplasma Hominis* infections in infertile patients in the Northeast region of Romania. *Medicina (Kaunas)* 57(3): 211, 2021.

## Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Cutoiu A**, Boda D. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Chlamydia trachomatis* in symptomatic and asymptomatic patients. Biomed Rep. 2023 Sep 1;19(4):74. (capitolul 5)

Revista *Biomedical Reports* este indexată în: PubMed (NLM), PubMed Central, Emerging Sources Citation Index (ESCI, Clarivate Analytics) (**Impact Factor: 2.3**), Biological Abstracts (Clarivate Analytics), Biosis Previews (Clarivate Analytics), Chemical Abstracts Service (CAS), Google Scholar, Index Copernicus (IC), Scopus (Elsevier) Dec 2017, CNKI Scholar, Ingentaconnect, Ex Libris, OCLC (WorldCat Local and WorldCat.org), Academic OneFile (Cengage), EBSCO Host, Academic Search Complete, EBSCO Discovery Service, Ovid, Medline Complete, ISLIB, Proquest - Summon Database.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37746588/>

2. **Cutoiu A** and Boda D: Antimicrobial resistance of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in the Romanian population. Farmacia 71: 1, 2023. (capitolul 6)

Revista *Farmacia* este indexată în: Web of Science Core Collection, JCR® **Impact Factor – 1,6 for 2022**, JCR® **5-year Impact Factor – 1,2**, Science Citation Index Expanded, SciVerse Scopus, Chemical Abstracts Service, EMBASE, SCImago Journal&Country Rank, IPA, British Library, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC.

<https://farmaciajournal.com/issue-articles/antimicrobial-resistance-of-ureaplasma-urealyticum-and-mycoplasma-hominis-in-the-romanian-population/>

3. **Cutoiu A**, Boda D. An overview regarding the relationship between Mollicutes, infertility and antibiotic resistance (Review). Biomed Rep. 2024 Jun 17;21(2):119. (capitolul 7)

Revista *Biomedical Reports* este indexată în: PubMed (NLM), PubMed Central, Emerging Sources Citation Index (ESCI, Clarivate Analytics) (**Impact Factor: 2.3**), Biological Abstracts (Clarivate Analytics), Biosis Previews (Clarivate Analytics),

Chemical Abstracts Service (CAS), Google Scholar, Index Copernicus (IC), Scopus (Elsevier) Dec 2017, CNKI Scholar, Ingentaconnect, Ex Libris, OCLC (WorldCat Local and WorldCat.org), Academic OneFile (Cengage), EBSCO Host, Academic Search Complete, EBSCO Discovery Service, Ovid, Medline Complete, ISLIB, Proquest - Summon Database.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38938741/>