

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



**PREVALENȚA ȘI REZISTENȚA ANTIMICROBIANĂ A
UROPATHOGENILOR ÎN POPULAȚIA FEMININĂ DIN
ROMÂNIA**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR JINGA VIOREL

Student-doctorand

MAREȘ CRISTIAN

2026

CUPRINS

I. Parte Generală

1. Noțiuni de epidemiologie și microbiologie.....	4
2. Noțiuni de rezistență la antibiotice.....	5
3. Factori de risc clinici și influența pandemiei Covid-19 asupra rezistenței la antibiotice.....	6

II. Parte Originală

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	7
5. Metodologia generală a cercetării.....	7
6. Studiu: Evaluarea ratelor de rezistență și sensibilitate la antibiotice a uropatogenilor în populația feminină din România în relație cu datele clinice.....	7
6.1 Rezultate.....	8
6.1.1 Date generale și stratificarea pe grupe de vârstă.....	8
6.1.2 Evaluarea ratelor de rezistență și sensibilitate a uropatogenilor la antibioticele uzuale.....	8
6.1.3 Evaluarea generală a ratelor de rezistență la antibiotice a tuturor uropatogenilor.....	9
6.1.4 Tendințele de evoluție a ratelor de rezistență la antibiotice a uropatogenilor în perioadele evaluate.....	10
6.1.5 Tendințele de evoluție a ratelor de sensibilitate la antibiotice a uropatogenilor în perioadele evaluate.....	11
6.1.6 Evaluarea ratelor de multidrog-rezistență (MDR) a uropatogenilor în populația feminină.....	11
6.1.7 Profilul de rezistență antimicrobian în raport cu datele clinice.....	12
6.2 Discuții.....	12
Concluzii și contribuții personale.....	14
Bibliografie.....	16

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articolele publicate în reviste de specialitate (din teza de doctorat – prim-autor):

1. **Mareș, C.**, Petca, R.-C., Petca, A., Popescu, R.-I., & Jinga, V. (2022). Does the COVID Pandemic Modify the Antibiotic Resistance of Uropathogens in Female Patients? A New Storm? *Antibiotics*, 11(3), 376.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11030376>
Factor de Impact - **5.222**
<https://www.mdpi.com/2079-6382/11/3/376>
2. **Mareș, C.**, Petca, R.-C., Popescu, R.-I., Petca, A., Geavlete, B. F., & Jinga, V. (2023). Uropathogens' Antibiotic Resistance Evolution in a Female Population: A Sequential Multi-Year Comparative Analysis. *Antibiotics*, 12(6), 948.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics12060948>
Factor de Impact - **5.222**
<https://www.mdpi.com/2079-6382/12/6/948>
3. **Mareș, C.**, Petca, R.-C., Popescu, R.-I., Petca, A., Muțescu, R., Bulai, C. A., Ene, C. V., Geavlete, P. A., Geavlete, B. F., & Jinga, V. (2024). Update on Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance—A Retrospective Study in Females in Conjunction with Clinical Data. *Life*, 14(1), 106. <https://doi.org/10.3390/life14010106>
Factor de Impact - **3.2**
<https://www.mdpi.com/2075-1729/14/1/106>

Articole publicate în reviste de specialitate (înainte și în timpul studiului doctoral cu privire la fenomenul rezistenței la antibiotice):

1. ***A Clinical Perspective on the Antimicrobial Resistance Spectrum of Uropathogens In a Romania Male Population***, C.B. Chibelean, R.C. Petca, C. Mares, R.I. Popescu, B. Eniko, C. Mehedintu, A. Petca, *Microorganisms* 2020, 8, 848; doi:10.3390/microorganisms8060848
Factor de Impact – **4.926**
<https://www.mdpi.com/2076-2607/8/6/848/htm>
2. ***Antibiotic resistance profile of common uropathogens implicated in urinary tract infections in Romania***, R.C. Petca[#], R.I. Popescu[#], C. Mares[#], A. Petca, C. Mehedintu, I. Sandu, N. Maru. *Farmacia*, 2019, 67(6): 994-1004.
Factor de Impact – **1.009**
http://www.revistafarmacia.ro/201906/art-09-Petca_Petca_Maru_994-1004.pdf
3. ***Spectrum and Antibiotic Resistance of Uropathogens in Romanian Females***, Răzvan-Cosmin Petca*, Cristian Mares*, Aida Petca, Silvius Negoit, Răzvan-Ionut Popescu, Mihaela Bot, Eniko Barabás, Călin Bogdan Chibelean, *Antibiotics* 2020, 9, 472; doi:10.3390/antibiotics9080472
Factor de impact – **5.222**
<https://www.mdpi.com/2079-6382/9/8/472>
4. ***Heterogeneity of Antibiotics Multidrug-Resistance Profile of Uropathogens in Romanian Population***, Răzvan-Cosmin Petca, Silvius Negoită, Cristian Mares*, Aida Petca*, Răzvan-Ionuț Popescu and Călin Bogdan Chibelean, *Antibiotics* 2021, 10, 523.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics10050523>
Factor de Impact – **5.222**
<https://www.mdpi.com/2079-6382/10/5/523>
5. ***Urinary infections in a Romanian population: antimicrobial resistance of uropathogens – a multiregional study***, Aurel Rusu[#], Aida Petca[#], Cristian Mares[#], Razvan-Cosmin Petca*, Razvan-Ionut Popescu, Silviu Negoita, Razvan-Alexandru Danau, Calin Bogdan Chibelean, Viorel Jinga, *Farmacia* 2022, Vol 70, 5. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2022.5.19>
Factor de Impact – **1,107**
<https://farmaciajournal.com/issue-articles/urinary-tract-infections-in-a-romanian-population-antimicrobial-resistance-of-uropathogens-a-multiregional-study/>

1. Noțiuni de epidemiologie și microbiologie

Infecțiile de tract urinar (ITU) reprezintă o patologie frecvent întâlnită, care afectează în special populația feminină, cu debut precoce și rate relativ ridicate de recurență. Incidența este influențată de vârstă, activitate sexuală, sarcină și instituționalizare, iar femeile prezintă constant un risc superior bărbaților. ITU reprezintă o cauză majoră de prezentare la medic atât în ambulator, cât și în spital, având un impact semnificativ asupra calității vieții [1,2].

Din punct de vedere etiologic, majoritatea ITU sunt de cauză bacteriană, uropatogenii gram-negativi fiind dominanți. *Escherichia coli* uropatogenă (UPEC) este principalul agent implicat, responsabil de majoritatea infecțiilor comunitare, urmată de *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. și *Pseudomonas* spp., aceștia fiind mai frecvent asociați ITU complicate, litiazei urinare, cateterizării și mediului spitalicesc. Uropatogenii gram-pozitivi, precum *Enterococcus* spp. și *Stafilococcus* spp., au o pondere mai redusă, dar sunt relevanți în anumite grupe de risc [3,4].

UPEC se remarcă printr-un arsenal complex de factori de virulență, incluzând adezine, toxine, sisteme de captare a fierului și capacitatea de formare a biofilmului. Acestea favorizează persistența, recurența și eșecul terapeutic. În mod similar, *Klebsiella* spp. și *Pseudomonas aeruginosa* prezintă mecanisme avansate de virulență și rezistență, inclusiv producerea de beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL) și fenotipuri multirezistente, în timp ce *Proteus mirabilis*, prin activitatea ureazei, favorizează alcalinizarea urinei, litiaza de infecție și obstrucția cateterelor [5,6].

În mediul spitalicesc, ITU asociate îngrijirilor medicale sunt frecvent legate de dispozitive urinare și sunt caracterizate printr-o prevalență crescută a tulpinilor multirezistente, în special *E. coli* și *Klebsiella* spp., dar și *Enterococcus* spp. Aceste infecții sunt adesea mai severe, pot evolua către pielonefrită sau urosepsis și necesită tratamente complexe, cu durată și costuri crescute [7].

În ansamblu, ITU reprezintă o problemă majoră de sănătate publică prin frecvență, recurență, severitate și impact economic, iar rolul central al uropatogenilor bacterieni, al biofilmului și al rezistenței antimicrobiene subliniază necesitatea unor strategii eficiente de prevenție, diagnostic etiologic corect și utilizare rațională a antibioticelor, adaptate contextului clinic și populațiilor cu risc [8].

2. Noțiuni de rezistență la antibiotice

Rezistența la antimicrobiene (AMR) apare atunci când microorganismele nu mai răspund la tratamentele antimicrobiene, transformând infecții frecvente în afecțiuni dificil sau imposibil de tratat. Deși AMR este un proces natural legat de adaptarea genetică a agenților patogeni, utilizarea excesivă și necontrolată a antibioticelor în medicina umană, veterinară și agricultură a accelerat dramatic acest fenomen, făcându-l o urgență majoră de sănătate publică la nivel mondial [9].

La nivel microbiologic, rezistența la antibiotice poate fi intrinsecă sau dobândită și variază între specii și tulpini bacteriene. Evaluarea acesteia se face prin concentrația minimă inhibitorie, iar bacteriile pot dobândi gene de rezistență inclusiv prin transfer orizontal. Există patogeni cu rezistență naturală la anumite clase de antibiotice, iar expunerea repetată la antimicrobiene favorizează selecția și exprimarea mecanismelor de rezistență induse [10].

Mecanismele principale ale rezistenței includ limitarea absorbției antibioticului, inactivarea substanței, modificarea țintei de acțiune și efluxul activ. Bacteriile gram-negative dispun de toate aceste mecanisme, inclusiv bariera membranei externe, porine modificate și biofilm, în timp ce la bacteriile gram-pozitive predomină modificarea țintei și efluxul. Enzimele inactivatoare, precum beta-lactamazele, și pompele de eflux joacă un rol central în apariția tulpinilor multirezistente [11].

Impactul global al rezistenței la antibiotice este alarmant: milioane de decese sunt atribuite anual infecțiilor cu bacterii multirezistente, depășind mortalitatea altor boli infecțioase majore. Rapoartele internaționale evidențiază rate ridicate de rezistență la uropatogeni frecvenți, precum *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Stafilococcus* spp. sau *Pseudomonas* spp., inclusiv apariția tulpinilor pan-drog rezistente, care limitează sever opțiunile terapeutice și cresc costurile medicale [12,13].

La nivel loco-regional, cunoașterea ratelor locale de rezistență este esențială pentru orientarea tratamentului empiric, în special în infecțiile urinare severe. În România, consumul excesiv de antibiotice, nivelul scăzut de educație sanitară și raportarea deficitară a AMR contribuie la o mortalitate ridicată asociată acestui fenomen. Combaterea eficientă a AMR necesită măsuri coordonate de stewardship antibiotic, educație publică, supraveghere epidemiologică și colaborare interdisciplinară, atât la nivel național, cât și internațional [14].

3. Factori de risc clinici si influența pandemiei Covid-19 asupra rezistenței la antibiotice

Infecțiile de tract urinar (ITU) pot fi clasificate în forme localizate și sistemice, diferențierea fiind strâns legată de prezența factorilor de risc. ITU localizate apar de regulă la femeii tinere, sănătoase, fără anomalii structurale sau neurologice, fără sarcină sau imunosupresie, în timp ce ITU sistemice sunt asociate cu obstrucții urinare, boli renale cronice, transplant renal, sarcină, calculi urinari, boli neurologice și utilizarea dispozitivelor urinare precum cateterele sau stenturile [15].

Factorii de risc generali pentru ITU includ aportul hidric scăzut, scăderea diurezei, litiaza urinară, constipația, întârzierea micțiunii și cateterizarea. La femeii, riscul este amplificat de particularități anatomice, activitatea sexuală, utilizarea spermicidelor sau a diafragmei, sarcină și modificările hormonale din postmenopauză, precum atrofia vaginală sau prolapsul genital, la care se adaugă frecvent spitalizările și utilizarea antibioticelor [16].

Dezvoltarea rezistenței bacteriene, în special în mediul comunitar, este strâns corelată cu utilizarea excesivă a antibioticelor în medicina umană, veterinară și agricultură. Anumiți factori sunt asociați cu riscul crescut de ITU cu germeni multirezistenți, cei mai importanți fiind cateterizarea urinară, instituționalizarea, spitalizările recente și istoricul de tratament antimicrobian, în timp ce alți factori, precum vârsta sau istoricul de ITU, au un rol posibil sau contributiv [17,18].

Pandemia COVID-19 a accentuat semnificativ problema rezistenței la antibiotice prin utilizarea nejustificată a antimicrobienei, frecvent prescrise profilactic în infecții virale. Deși infecțiile bacteriene concomitente au fost rare, antibioticele au fost administrate în majoritatea cazurilor, favorizând selecția și răspândirea tulpinilor multirezistente, în special în mediul spitalicesc [19].

Datele recente arată o creștere alarmantă a tulpinilor MDR în perioada pandemică și post-pandemică, inclusiv a Enterobacteriaceelor rezistente la antibiotice de rezervă. Această evoluție a fost amplificată de dependența de terapia empirică, limitările diagnostice, perturbarea programelor de control al infecțiilor și a stewardshipului antibiotic, subliniind necesitatea reluării și consolidării strategiilor de prevenție, supraveghere și utilizare rațională a antibioticelor pentru a limita impactul AMR pe termen lung [20].

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Lucrarea pornește de la ipoteza că variabilitatea loco-regională a rezistenței la antibiotice a uropatogenilor, insuficient documentată în România în ultimele decenii, influențează semnificativ eficiența tratamentului infecțiilor de tract urinar la femei, având ca obiectiv evaluarea prevalenței agenților etiologici, a profilurilor de rezistență, evaluarea tulpinilor multi-drog rezistente (MDR), a factorilor de risc clinici și integrarea acestor date într-un model comparativ care să permită optimizarea strategiilor terapeutice pe baza evidențelor epidemiologice actuale.

5. Metodologia generală a cercetării

Metodologia cercetării constă într-un studiu retrospectiv transversal de tip cross-sectional desfășurat pe paciente consecutive cu ITU prezentate ambulator sau internate într-un centru urologic terțiar, în trei intervale temporale distincte, cu colectarea sistematică a datelor demografice, clinice și bacteriologice aprobate etic, analiza probelor urinare conform standardelor CLSI/EUCAST și prelucrarea statistică descriptivă și inferențială prin SPSS și Excel, pentru evaluarea dinamicii rezistenței uropatogenilor la antibiotice și a factorilor de risc asociați.

6. Studiu: Evaluarea ratelor de rezistență și sensibilitate la antibiotice a uropatogenilor în populația feminină din România – în relație cu datele clinice

Studiul tezei de doctorat este un studiu retrospectiv transversal de tip cross-sectional, care a analizat pe parcursul a trei intervale comparative pre-, intra- și post-pandemice date medicale anonimizate provenite de la paciente evaluate într-un centru urologic terțiar, incluzând 1.708 cazuri cu bacteriurie semnificativă selectate din 15.863 de uroculturi, cu integrarea informațiilor demografice pentru întregul lot și a datelor clinice detaliate pentru pacientele internate, în vederea prelucrării statistice finale.

Culturile urinare au fost procesate prin însămânțare pe medii selective (agar Columbia cu sânge, agar lactoză și, la nevoie, Chapman), incubate 24 de ore la 37°C, fiind

incluse în analiză doar culturile pure cu bacteriurie semnificativă $>10^5$ UFC/mL determinată automatizat prin sistemul Vitek 2 sau manual în anumite cazuri, iar identificarea speciilor bacteriene s-a realizat fenotipic, pe baza caracteristicilor morfologice și biochimice standard, de către specialistul microbiolog, datele obținute fiind ulterior integrate în analiza studiului.

Susceptibilitatea antimicrobiană a tulpinilor bacteriene a fost determinată prin metoda difuziei pe disc (Kirby–Bauer), conform standardelor CLSI și EUCAST, utilizând inocul standardizat la 0,5 McFarland și dispunerea controlată a discurilor antibiotice pe medii de cultură adecvate, urmată de incubare 18–24 de ore și interpretarea diametrelor zonelor de inhibiție prin raportare la pragurile oficiale de sensibilitate, în special pentru enterobacterii precum *E. coli*, *Klebsiella* spp. și *Proteus* spp.

6.1 Rezultate

6.1.1 Date generale și stratificarea pe grupe de vârstă

Studiul, desfășurat între 2018 și 2023 într-un centru urologic terțiar din București, la Spitalul Clinic “Prof. Dr. Th. Burghele”, a analizat comparativ pe trei intervale semestriale distincte evoluția sensibilității și rezistenței la antibiotice a uropatogenilor în 1.708 pacienți cu ITU, evidențiind predominanța infecțiilor cu *Escherichia coli* și ponderea majoritară a bacteriilor gram-negative în structura etiologică globală. În lotul studiat au predominat uropatogenii gram-negativi (80,15%), cu *Escherichia coli* ca agent etiologic principal, iar analiza pe grupe de vârstă și perioade a evidențiat o creștere progresivă a incidenței ITU odată cu înaintarea în vârstă, distribuția cazurilor urmând un model aproximativ gaussian, cu vârf între 50–70 de ani și o vârstă medie de ~60 de ani, ceea ce sugerează o afectare relativ omogenă a populației și o concentrare a infecțiilor în rândul femeilor de vârstă medie și înaintată.

6.1.2 Evaluarea ratelor totale de rezistență și sensibilitate a uropatogenilor gram-negativi la antibioticele uzuale

În lotul analizat, uropatogenii Gram-negativi au fost dominanți și au inclus în principal *Escherichia coli* (cel mai frecvent agent), urmat de *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. și *Pseudomonas* spp., fiecare cu un profil distinct de sensibilitate/rezistență. Pentru *E. coli* s-au remarcat rezistențe minime la antibioticele de rezervă (carbapeneme - imipenem 0,43% și meropenem 0,21%) și la fosfomicină (0,21%), rezistențe moderate la amikacin (8,11%) și

ceftazidim (9,95%), respectiv o sensibilitate mai puțin robustă la nitrofurantoin (73,8%), în timp ce rezistențele cele mai ridicate au fost la amoxicilină–acid clavulanic (26,83%) și la levofloxacină (30,41%), cu diferențe semnificative statistic ale distribuției răspunsului între perioade pentru majoritatea antimicrobienele evaluate (test Chi-pătrat). *Klebsiella* spp. a prezentat rezistențe relativ mici la carbapeneme (imipenem 4,94%, meropenem 6,09%) și amikacin (10,26%), dar rezistențe crescute la ceftazidim (23,57%), levofloxacină (27,37%) și mai ales la amoxicilină–acid clavulanic (41,44%), unele variații fiind dependente de perioada analizată. *Proteus* spp. a păstrat un profil bun pentru amikacin (R=4,06%), ceftazidim (R=8,94%) și carbapeneme (imipenem R 4,06%, meropenem R 1,62%), însă a avut rezistențe relevante la amoxicilină–acid clavulanic (26,01%) și levofloxacină (33,33%). În contrast, *Pseudomonas* spp., deși cel mai rar întâlnit Gram-negativ, a avut un profil de rezistență alarmant, fără niciun antibiotic cu rezistență sub 30% (amikacin 30,5%, meropenem 35,59%, imipenem 38%, ceftazidim 44,06%, levofloxacină 52,54%), sugerând presiune de selecție și dificultăți majore terapeutice.

Dintre Gram-pozitivi, *Enterococcus* spp. a fost principalul uropatogen, cu sensibilități foarte bune la linezolid (91,76%) și fosfomicină (91,76%), sensibilitate înaltă la vancomicină (91,38%) și nitrofurantoin (89,55%), respectiv un profil favorabil și la ampicilină (80,52%); în schimb, rezistențele cele mai mari au fost observate la penicilină (31,83%) și mai ales la levofloxacină (41,94%), unele antimicrobiene (ex. fosfomicină, linezolid, vancomicină) prezentând variații semnificative statistic între perioade. *Stafilococcus* spp., mai rar întâlnit, a avut o eficiență păstrată pentru linezolid (S=87,5%) și nitrofurantoin (S=75%), dar a evidențiat cea mai mare rezistență la penicilină (R=52,77%), cu un profil intermediar pentru trimetoprim-sulfametoxazol (S=70,83%), ceftazidim (S=71,42%) și levofloxacină (S=69,44%); în plus, pentru unele antibiotice (ex. amikacin, ceftazidim) s-au observat modificări semnificative statistic ale distribuției sensibilitate/rezistență în timp, sugerând o dinamică a rezistenței care trebuie urmărită atent în practica clinică.

6.1.3 Evaluarea generală a ratelor de rezistență la antibiotice a tuturor uropatogenilor

În lotul total analizat, uropatogenii Gram-negativi au fost predominanți (80,15%), prezentând în ansamblu cele mai mici rate de rezistență la fosfomicină (0,21%) și la carbapeneme — meropenem (2,99%) și imipenem (3,21%) — urmate de nitrofurantoin

(7,59%), amikacin (9,13%) și ceftazidim (13,95%), în timp ce rezistențe considerabil mai mari au fost observate pentru amoxicilină–acid clavulanic (29,07%) și mai ales pentru fluoroquinolone, levofloxacină având cea mai ridicată rată de rezistență (31,04%); în paralel, uropatogenii Gram-pozitivi au păstrat o sensibilitate foarte bună la fosfomicină, linezolid și vancomicină, precum și la nitrofurantoin și ampicilină, însă au prezentat rezistențe importante la penicilină (36,28%) și, similar germenilor Gram-negativi, la levofloxacină (37,75%), iar analiza statistică Chi-pătrat a confirmat diferențe semnificative între cele două grupuri bacteriene pentru antibioticele comune (fosfomicină, levofloxacină, nitrofurantoin), subliniind existența unor patternuri distincte de răspuns antimicrobian cu implicații directe în alegerea terapiei empirice.

6.1.4 Tendințele de evoluție a ratelor de rezistență la antibiotice a uropatogenilor în perioadele evaluate.

Evoluția rezistenței a arătat pentru *Escherichia coli* o creștere progresivă mai ales la antibioticele uzuale, în special la fluoroquinolone (aproximativ 30% rezistență în ultima perioadă evaluată), în timp ce fosfomicina și carbapenemele au rămas cu rezistențe sub 1%. Pentru *Klebsiella* și *Proteus spp.* au existat variații fluctuante fără semnificație statistică globală, dar cu niveluri constant ridicate de rezistență la antibiotice frecvent utilizate. *Pseudomonas spp.* a fost singurul patogen cu creștere semnificativă statistic a rezistenței, atingând vârfuri de peste 60–80% în perioada pandemică, ceea ce reprezintă cel mai important semnal epidemiologic al studiului.

Enterococcus spp. a menținut un profil relativ stabil, dar cu rezistență persistent mare la fluoroquinolone (aproximativ 35–50%), în timp ce sensibilitatea la linezolid și fosfomicină a rămas ridicată. *Stafilococcus spp.* a prezentat de asemenea stabilitate globală, cu rezistență constant mare la penicilină (aproximativ 50%) și eficiență păstrată pentru antibioticele de rezervă. În ansamblu, germenii Gram-pozitivi nu au demonstrat o creștere statistic semnificativă a rezistenței, dar menținerea acestor valori justifică monitorizare continuă.

6.1.5 Tendințele de evoluție a ratelor de sensibilitate la antibiotice a uropatogenilor în perioadele evaluate.

Escherichia coli a rămas uropatogenul dominant, cu sensibilități în general bune la antibioticele de rezervă, dar cu o scădere vizibilă la antibioticele uzuale: amoxicilină–acid clavulanic a coborât de la aproximativ 79% la 66%, iar levofloxacina de la 69% la puțin sub 67%. În schimb, fosfomicina a crescut constant până la peste 95% sensibilitate, iar carbapenemele au rămas ridicate, peste 90%, deși cu ușoară tendință descendentă. Klebsiella și Proteus spp. au arătat variații ondulante, cu sensibilitate instabilă la beta-lactamine și fluoroquinolone, dar menținerea unor valori bune pentru aminoglicozide și carbapeneme. Pseudomonas spp. a prezentat cele mai mari fluctuații, cu scăderea sensibilității în perioada pandemică (de exemplu pentru levofloxacină până la 13%) urmată de recuperare parțială, fiind singurul patogen cu modificări semnificative statistic, ceea ce indică un profil microbiologic instabil și greu predictibil clinic.

Enterococcus spp. a menținut sensibilitate ridicată la linezolid, fosfomicină și nitrofurantoin (aproximativ 90%), dar valori constant mai scăzute la fluoroquinolone, care au coborât spre valoarea de 50% în perioada finală. Ampicilina a arătat chiar o creștere a sensibilității de peste 85%, în timp ce vancomicina a prezentat o scădere importantă post-pandemie, până la aproape 80%. Stafilococcus spp. a avut un profil global mai slab, cu sensibilitate mică la penicilină (40%) și fluctuații largi pentru alte clase, însă linezolidul a rămas stabil eficient (între 85 și 90%). Deși statistic aceste variații nu sunt generalizabile, tendința clinică sugerează o scădere lentă a sensibilității la antibioticele frecvent utilizate și necesitatea monitorizării continue.

6.1.6 Evaluarea ratelor de multidrog-rezistență (MDR) a uropatogenilor în populația feminină

Multidrog-rezistența (MDR) a uropatogenilor reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, fiind definită prin non-susceptibilitate la ≥ 3 clase de antibiotice și asociată cu spitalizări prelungite și opțiuni terapeutice limitate. În lotul studiat, tulpinile MDR au fost dominate de germeni Gram-negativi, în special Escherichia coli și Klebsiella spp., la care cele mai frecvente rezistențe au implicat antibioticele uzuale: amoxicilină–acid clavulanic (peste 100 cazuri MDR la E. coli și rezistență aproape universală la Klebsiella MDR) și fluoroquinolonele. Profilul fenotipic a fost extrem de heterogen, cu 25 combinații unice de

rezistență la E. coli și 20 la Klebsiella, sugerând mecanisme adaptative complexe și posibilă prezență a fenotipului ESBL. În contrast, fosfomicina și nitrofurantoin au fost rar implicate în aceste patternuri, iar rezistența la carbapeneme a rămas excepțională (doar 2 tulpini rezistente la imipenem), ceea ce le menține ca opțiuni de rezervă în infecțiile complicate; aceste date susțin necesitatea monitorizării epidemiologice continue și a unui stewardship antibiotic strict.

6.1.7 Profilul de rezistență antimicrobian în raport cu datele clinice

Integrarea factorilor clinici este esențială pentru înțelegerea incidenței ITU și a riscului de selecție a tulpinilor rezistente, deoarece comorbiditățile pot influența atât susceptibilitatea la infecție, cât și distribuția uropatogenilor și probabilitatea apariției MDR; în analiza post-pandemică (2022–2023) pe 524 paciente, cei mai frecvenți factori asociați au fost ITU în ultimele 12 luni (187 cazuri), diabetul (148 cazuri), boala cronică renală (95 cazuri) și neoplazia uro-genitală activă (74 cazuri). Testul Pearson Chi-pătrat a evidențiat asocieri semnificative între tipul uropatogenului și mai mulți factori clinici, inclusiv ITU recentă ($p < 0,05$) și diabetul ($p < 0,001$), sugerând că aceste comorbidități modelează etiologia episodului curent și trebuie luate în calcul în stratificarea riscului și alegerea tratamentului empiric; în schimb, chirurgia uro-genitală recentă și statusul imunocompromis nu au demonstrat asocieri semnificative în acest lot.

6.2 Discuții

ITU rămân unele dintre cele mai frecvente infecții bacteriene din practica medicală, cu impact major mai ales la femei, unde particularitățile anatomice, variațiile hormonale și factorii comportamentali cresc susceptibilitatea; deși cele mai multe episoade sunt localizate la nivelul tractului urinar inferior (cistite), lipsa tratamentului sau tratamentul inadecvat poate permite ascensiunea către tractul superior, cu pielonefrită și forme complicate, sistemice, care cresc morbiditatea și necesarul de spitalizare [21]. În plus, incidența ITU și profilul microbiologic sunt influențate de vârstă: la grupele tinere frecvența este mai redusă, apoi crește în perimenopauză și mai ales după 60 de ani, când se asociază mai des comorbidități și factori favorizanți, ceea ce explică și creșterea recurențelor; în aceeași direcție, literatura arată o creștere a bacteriuriei asimptomatice odată cu înaintarea în vârstă,

cu valori mult mai mari la vârstnici și la persoanele instituționalizate, date similare și cu lucrarea publicată cu date din teză în 2024. [22, 23].

În paralel, rezistența antimicrobiană a devenit un determinant central al managementului ITU în ultimele două decenii, prin apariția tulpinilor MDR și dificultatea tot mai mare a tratamentului empiric; de aceea, supravegherea rezistenței nu mai este doar un instrument epidemiologic, ci un reper practic pentru recomandările de terapie empirică și pentru programele de „antibiotic stewardship” adaptate local [15]. În contextul României, problematica este amplificată de nivelul ridicat al rezistențelor raportat la nivel european și de subraportarea națională, încă insuficientă, care reduce calitatea sprijinului decizional și poate întreține presiunea antibiotică prin utilizări empirice neoptimizate [24] iar studiile prezente cu date loco-regionale reprezintă un instrument de real ajutor clinicienilor din țara noastră în tratamentul acestor infecții [25,26].

Pe acest fundal, lucrarea discutată își propune să evalueze rezistența și sensibilitatea uropatogenilor implicați în ITU la populația feminină din România, să descrie distribuția pe grupe de vârstă, să urmărească evoluția pe termen scurt și mediu (inclusiv în contextul presiunilor pandemice) și să estimeze povara MDR, integrând totodată factorii clinici asociați (ex. ITU în ultimul an, diabet, boală cronică renală, neoplazii) pentru stratificarea riscului și individualizarea terapiei. Din perspectiva rezultatelor discutate, etiologia este dominată de gram-negative, cu *Escherichia coli* drept uropatogen principal (aproximativ 54% din total), urmat de *Klebsiella* spp., iar în cazul gram-pozitivi predomină *Enterococcus* spp. și, mult mai rar, *Stafilococcus* spp. (aproximativ 4% dintre cazuri). În consecință, actualizarea ghidurilor pe baza datelor loco-regionale și consolidarea raportării standardizate devin esențiale pentru optimizarea tratamentului empiric și reducerea selecției de tulpini rezistente.

Concluzii și contribuții personale

Lucrarea confirmă că ITU la femei reprezintă un domeniu critic în contextul actual al rezistenței antimicrobiene, iar analiza integrată microbiologic, clinic dar și epidemiologic oferă o imagine actuală a presiunii exercitate de tulpinile rezistente în practica urologică. Rezultatele se coroborează tendințelor internaționale, dar evidențiază particularități loco-regionale importante, subliniind scăderea sensibilității la antibiotice frecvent utilizate și creșterea incidenței tulpinilor MDR. Prin corelarea datelor microbiologice cu factorii clinici asociați, studiul susține necesitatea unei abordări personalizate a tratamentului, cu accent pe prevenție, reducerea recurențelor și limitarea utilizării inadecvate a antibioticelor. În acest sens, managementul modern al ITU trebuie să fie multidisciplinar, ghidat de date locale actualizate și integrat în strategii de stewardship adaptate realității epidemiologice.

Obiectivele majore ale cercetării au fost atinse prin caracterizarea detaliată a distribuției uropatogenilor și a profilurilor de sensibilitate în populația feminină. *Escherichia coli* rămâne agentul dominant (aproximativ 54% dintre cazuri), urmat de *Enterococcus* spp. și *Klebsiella* spp. (aproximativ 15% fiecare), cu o creștere clară a incidenței ITU odată cu vârsta, în special după 60 de ani. Rezistențele cele mai ridicate au fost observate constant la fluoroquinolone și combinații beta-lactaminice frecvent utilizate empiric, în timp ce carbapenemele, aminoglicozidele și anumite molecule de rezervă păstrează sensibilități mai bune. Analiza evolutivă pe termen scurt și mediu a sugerat o tendință general negativă, cu semnificație statistică clară pentru *Pseudomonas* spp., dar cu semnale procentuale de agravare și pentru ceilalți patogeni. Evaluarea MDR a demonstrat o povară importantă (264 tulpini din 1708), cu profiluri de rezistență repetitive centrate pe aminopeniciline și fluoroquinolone, iar analiza factorilor clinici a confirmat rolul major al recurenței ITU, diabetului și bolii renale cronice în selecția tulpinilor rezistente.

Contribuția personală a lucrării constă în furnizarea unui set coerent de date loco-regionale utile direct în practica clinică, facilitând orientarea tratamentului empiric atunci când acesta este inevitabil, fără a substitui însă principiul fundamental al terapiei ghidate de antibiogramă. Studiul ridică un semnal de alarmă privind poziția nefavorabilă a României în peisajul rezistenței europene și argumentează necesitatea consolidării programelor de stewardship. Limitările cercetării sunt reprezentate de caracterul monocentric, absența datelor comportamentale și analiza exclusiv fenotipică indică direcții clare de dezvoltare, reprezentate de baze de date naționale multicentrice, integrarea factorilor socio-

comportamentali și utilizarea metodelor genomice (WGS) pentru cartografierea mecanismelor de rezistență. Aceste direcții viitoare nu reprezintă doar o continuare a cercetării, ci o condiție esențială pentru controlul pe termen lung al fenomenului rezistenței antimicrobiene.

Bibliografie

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113(Suppl 1A):5S–13S.
2. Wagenlehner F, Tandogdu Z, Bartoletti R, Cai T, Cek M, Kulchavenya E, et al. The global prevalence of infections in urology study: a long-term, worldwide surveillance study on urological infections. *Pathogens.* (2016) 5:10. doi: 10.3390/pathogens5010010
3. Muhammad A, Khan SN, Ali N, Rehman MU, Ali I. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of uropathogens in outpatients at a tertiary care hospital. *New Microbes New Infect.* 2020 Jun 13;36:100716. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100716.
4. Seifu WD, Gebissa AD. Prevalence and antibiotic susceptibility of Uropathogens from cases of urinary tract infections (UTI) in Shashemene referral hospital, Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2018 Jan 10;18(1):30. doi: 10.1186/s12879-017-2911-x.
5. Shon AS, Bajwa RP, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence.* 2013 Feb 15;4(2):107-18. doi: 10.4161/viru.22718. Epub 2013 Jan 9.
6. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* 2019 Jan-Feb;37(1):177-192. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013.
7. García-Solache M, Rice LB. The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Jan 30;32(2):e00058-18. doi: 10.1128/CMR.00058-18.
8. Blango M.G., Mulvey M.A. Persistence of uropathogenic *Escherichia coli* in the face of multiple antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010;54:1855–1863. doi: 10.1128/AAC.00014-10.
9. Prigitano A, Romanò L, Auxilia F, Castaldi S, Tortorano AM. Antibiotic resistance: Italian awareness survey 2016. *J Infect Public Health.* 2018 Jan-Feb;11(1):30-34. doi: 10.1016/j.jiph.2017.02.010.
10. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol.* 2014 Mar;11:33-9. doi: 10.1016/j.ddtec.2014.02.001.

11. Mahon, Connie R., and Donald C. Lehman. Textbook of Diagnostic Microbiology- E-Book: Textbook of Diagnostic Microbiology-E-Book. Elsevier Health Sciences, 2022.
12. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702> (accesat în 07.05.2025)
13. Lin TZ, Jayasvasti I, Tiraphat S, Pengpid S, Jayasvasti M, Borriharn P. The Predictors Influencing the Rational Use of Antibiotics Among Public Sector: A Community-Based Survey in Thailand. *Drug Healthc Patient Saf.* 2022 Mar 25;14:27-36. doi: 10.2147/DHPS.S339808.
14. <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/2632> (accesat în 07.05.2025)
15. G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère et al., EAU Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology 2023, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, ISBN 978-94-92671-19-6
16. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015 May;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25853778; PMCID: PMC4457377.
17. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health.* 1990 Mar;80(3):331-3. doi: 10.2105/ajph.80.3.331.
18. Tenney, J.; Hudson, N.; Alnifaidy, H.; Li, J.T.C.; Fung, K.H. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review. *Saudi. Pharm. J.* 2018, 26, 678–684, doi:10.1016/j.jsps.2018.02.023.
19. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, Turtle L, Seaton RA, Wootton DG, Sigfrid L, Harrison EM, Docherty AB, de Silva TI, Egan C, Pius R, Hardwick HE, Merson L, Girvan M, Dunning J, Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJM, Baillie JK, Semple MG, Ho A; ISARIC4C investigators. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe.* 2021 Aug;2(8):e354-e365. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2.
20. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, Martella LA, Costantini M, Mariottini A, Andreani P, Bruzzone P, Suadoni F, Francucci M, Cirocchi R, Cappanera S. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae*

- Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med*. 2020 Aug 25;9(9):2744. doi: 10.3390/jcm9092744.
21. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):259-66. doi: 10.1056/NEJMcp030027.
 22. Rodriguez-Mañás L. Urinary tract infections in the elderly: a review of disease characteristics and current treatment options. *Drugs Context*. 2020 Jul 8;9:2020-4-13. doi: 10.7573/dic.2020-4-13. PMID: 32699546; PMCID: PMC7357682.
 23. Mareş, C., Petca, R.-C., Popescu, R.-I., Petca, A., Muşescu, R., Bulai, C. A., Ene, C. V., Geavlete, P. A., Geavlete, B. F., & Jinga, V. (2024). Update on Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance—A Retrospective Study in Females in Conjunction with Clinical Data. *Life*, 14(1), 106. <https://doi.org/10.3390/life14010106>
 24. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-ears-net-annual-epidemiological-report-2024> (accesat pe data de 30.11.2025)
 25. Mareş, C., Petca, R.-C., Petca, A., Popescu, R.-I., & Jinga, V. (2022). Does the COVID Pandemic Modify the Antibiotic Resistance of Uropathogens in Female Patients? A New Storm? *Antibiotics*, 11(3), 376. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030376>
 26. Mareş, C., Petca, R.-C., Popescu, R.-I., Petca, A., Geavlete, B. F., & Jinga, V. (2023). Uropathogens' Antibiotic Resistance Evolution in a Female Population: A Sequential Multi-Year Comparative Analysis. *Antibiotics*, 12(6), 948. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12060948>