

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

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

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR JINGA VIOREL

Student-doctorand

POPESCU RĂZVAN-IONUȚ

2026

Introducere

Infecțiile de tract urinar (ITU) reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii infecțioase întâlnite în practica medicală, afectând anual sute de milioane de persoane și constituind o cauză importantă de prescriere a antibioticelor atât în ambulatoriu, cât și în mediul spitalicesc [1–3]. În ultimele decenii, interesul pentru această patologie a crescut pe fondul îmbătrânirii populației, al dezvoltării procedurilor medicale invazive și al amplificării fenomenului de rezistență antimicrobiană, considerat în prezent una dintre cele mai importante amenințări pentru sănătatea publică [2,4].

Deși infecțiile urinare sunt mai frecvente la femei, acestea prezintă particularități epidemiologice și clinice distincte la bărbați. Prevalența lor crește semnificativ odată cu înaintarea în vârstă, fiind asociată cu hiperplazia benignă de prostată, litiaza urinară, stricturile uretrale, cateterizarea urinară și necesitatea procedurilor urologice invazive [5,6]. În plus, afectarea prostatică poate favoriza persistența și recurența infecțiilor prin menținerea unor rezervoare bacteriene cronice [6–8].

Din punct de vedere microbiologic, *Escherichia coli* rămâne principalul agent etiologic implicat în producerea ITU, însă la bărbați și în formele complicate se observă o prevalență mai mare a unor microorganisme precum *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterococcus spp.* [8,9]. În paralel, sistemele internaționale de supraveghere au raportat o creștere constantă a rezistenței antimicrobiene, în special față de fluorochinolone, cefalosporine și carbapeneme, fenomen care impune adaptarea continuă a tratamentului empiric la realitățile epidemiologice locale [10,11].

În acest context, prezenta teză își propune să analizeze particularitățile epidemiologice și microbiologice ale infecțiilor urinare masculine, precum și evoluția rezistenței antimicrobiene într-un centru urologic terțiar din România, cu accent pe impactul pandemiei COVID-19 și pe diferențele existente între pacienții de sex masculin și feminin [6,10].

I. Parte Generală

1. Infecțiile de tract urinar – context clinic și epidemiologic

Infecțiile de tract urinar (ITU) reprezintă unele dintre cele mai frecvente infecții bacteriene întâlnite în practica medicală și constituie o cauză importantă de morbiditate, consum de antibiotice și utilizare a resurselor medicale la nivel mondial [1–3]. Conform ghidurilor actuale ale Asociației Europene de Urologie, acestea sunt clasificate în infecții localizate și sistemice, precum și în forme complicate și necomplicate, clasificare care influențează direct conduita diagnostică și terapeutică [6]. La nivel global, ITU afectează anual sute de milioane de persoane și reprezintă una dintre principalele cauze de prescriere a antibioticelor atât în ambulatoriu, cât și în mediul spitalicesc [7].

Din punct de vedere microbiologic, *Escherichia coli* rămâne principalul agent etiologic implicat în producerea infecțiilor urinare, fiind responsabilă pentru majoritatea cazurilor raportate la nivel internațional. Totuși, în formele complicate și în populația masculină sunt întâlnite mai frecvent microorganisme precum *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterococcus spp.*, a căror prevalență este influențată de vârstă, comorbidități și expunerea la servicii medicale [7,12]. În paralel, sistemele internaționale de supraveghere au evidențiat o creștere constantă a rezistenței antimicrobiene, în special pentru fluorochinolone, cefalosporine și carbapeneme, fenomen care reprezintă una dintre cele mai importante provocări actuale pentru practica clinică [10,11].

Sexul și vârsta reprezintă factori determinanți în epidemiologia ITU. Deși femeile sunt afectate mai frecvent datorită particularităților anatomice ale tractului urinar, prevalența infecțiilor urinare la bărbați crește semnificativ după vârsta de 55 de ani, în principal prin asocierea cu hiperplazia benignă de prostată, litiaza urinară și alte afecțiuni obstructive [6,11]. În plus, afectarea prostatică joacă un rol important în persistența și recurența infecțiilor urinare masculine, contribuind la apariția unor forme clinice mai complexe și la necesitatea unor abordări terapeutice diferențiate [6,13].

Principalii factori de risc implicați în apariția ITU includ anomaliile anatomice și funcționale ale tractului urinar, diabetul zaharat, imunodepresia, litiaza urinară, utilizarea repetată a antibioticelor și instrumentația tractului urinar. Cateterizarea urinară reprezintă unul dintre cei mai importanți factori predispozanți, favorizând dezvoltarea biofilmului bacterian și

apariția microorganismelor rezistente la antibiotice [14]. În acest context, cunoașterea particularităților epidemiologice și microbiologice ale infecțiilor urinare este esențială pentru optimizarea strategiilor de diagnostic, tratament și prevenție, precum și pentru limitarea impactului fenomenului de rezistență antimicrobiană [6,10,14].

2. Etiologia infecțiilor urinare

Etiologia infecțiilor de tract urinar este dominată de microorganisme provenite din flora intestinală și perineală, care colonizează tractul urinar și dezvoltă mecanisme specifice de adaptare și persistență. *Escherichia coli* reprezintă principalul agent etiologic, fiind responsabilă pentru majoritatea infecțiilor urinare comunitare și pentru o proporție importantă a celor asociate asistenței medicale. Alți uropatogeni frecvent implicați sunt *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.* și *Staphylococcus spp.*, distribuția acestora fiind influențată de vârstă, sex, comorbidități și contextul clinic [8,15].

Patogeneza infecțiilor urinare implică aderarea microorganismelor la uroteliu, multiplicarea acestora și, în anumite situații, ascensiunea infecției către tractul urinar superior. Un rol esențial îl au adezinele bacteriene, pili și alte proteine de suprafață care facilitează colonizarea și formarea biofilmului. Aceste structuri protejează bacteriile de răspunsul imun al gazdei și de acțiunea antibioticelor, contribuind la persistența și recurența infecțiilor urinare [16,17].

Escherichia coli uropatogenă (UPEC) este caracterizată prin factori de virulență specializați, precum fimbriile de tip 1 și adezina FimH, care permit aderarea la celulele uroepiteliale și formarea unor rezervoare bacteriene persistente. Alte microorganisme prezintă mecanisme particulare de patogenitate, inclusiv producerea de urează de către *Proteus mirabilis*, favorizarea formării biofilmului de către *Klebsiella pneumoniae* și capacitatea *Enterococcus spp.* de a dezvolta infecții persistente asociate dispozitivelor urinare [17,18].

Distribuția bacteriană diferă între infecțiile urinare necomplicate și cele complicate. În timp ce *Escherichia coli* predomină în infecțiile comunitare, formele complicate sunt asociate mai frecvent cu *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterococcus spp.* [2,19]. La bărbați, infecțiile urinare se pot asocia cu afectarea prostatei și a organelor

genitale accesorii, ceea ce contribuie la apariția unor forme clinice mai complexe și la creșterea riscului de recurență [20,21].

Înțelegerea particularităților microbiologice și a mecanismelor de virulență ale principalilor uropatogeni este esențială pentru alegerea terapiei antimicrobiene și pentru dezvoltarea strategiilor moderne de prevenire și control al infecțiilor urinare [6,8].

3. Diagnostic și tratament în infecțiile urinare

Diagnosticul infecțiilor de tract urinar se bazează pe evaluarea manifestărilor clinice și pe confirmarea microbiologică prin urocultură, considerată standardul de referință pentru identificarea agentului etiologic și stabilirea profilului de susceptibilitate antimicrobiană [6,22]. Conform ghidurilor actuale ale Asociației Europene de Urologie (EAU), efectuarea uroculturii este recomandată în toate infecțiile urinare sistemice, în formele complicate, la bărbați și înaintea procedurilor urologice invazive, contribuind la alegerea unei terapii țintite și la limitarea utilizării inutile a antibioticelor [6].

Tratamentul infecțiilor urinare este ghidat de localizarea și severitatea infecției, precum și de profilurile locale de rezistență antimicrobiană. Ghidurile EAU recomandă utilizarea terapiei empirice numai atunci când este necesară inițierea rapidă a tratamentului, cu ajustarea ulterioară pe baza rezultatelor uroculturii și antibiogramei [6]. Pentru cistita necomplicată sunt recomandate antibiotice cu impact redus asupra florei bacteriene și cu rate favorabile de sensibilitate, precum fosfomicina trometamol și nitrofurantoina. Fluorochinolonele și cefalosporinele trebuie utilizate cu prudență din cauza creșterii continue a rezistenței bacteriene și a impactului lor asupra selecției microorganismelor multirezistente [6,10,11].

În infecțiile urinare complicate și în formele sistemice, alegerea antibioterapiei trebuie adaptată severității tabloului clinic și factorilor de risc individuali. Carbapenemele, aminoglicozidele și alte antibiotice cu spectru larg sunt rezervate cazurilor severe sau infecțiilor produse de microorganisme cu profiluri complexe de rezistență [6,11]. La bărbați, managementul terapeutic prezintă particularități importante, deoarece afectarea prostatică este frecvent asociată infecțiilor urinare. În prostatita bacteriană, fluorochinolonele rămân tratamentul de primă intenție datorită penetrării tisulare și concentrațiilor ridicate realizate la nivelul prostatei [23,24]. În contextul creșterii rezistenței antimicrobiene la nivel mondial, principiile de antibiotic stewardship și adaptarea permanentă a tratamentului la datele

epidemiologice locale reprezintă elemente esențiale pentru optimizarea rezultatelor terapeutice și limitarea dezvoltării rezistenței bacteriene [6,10,11].

4. Evoluția rezistenței antimicrobiene și impactul pandemiei COVID-19

Rezistența antimicrobiană reprezintă una dintre cele mai importante provocări actuale pentru sănătatea publică, fiind asociată cu creșterea ratelor de eșec terapeutic, prelungirea spitalizării și utilizarea unor antibiotice de rezervă [25,26]. În infecțiile de tract urinar, fenomenul este deosebit de relevant deoarece principalii uropatogeni, în special bacteriile Gram-negative, dezvoltă mecanisme complexe de rezistență și capacitatea de a forma biofilm, ceea ce favorizează persistența infecției și reducerea eficacității tratamentului antimicrobian [25].

Datele epidemiologice actuale arată că rezistența la fluorochinolone, cefalosporine și alte antibiotice utilizate frecvent în practica clinică este în continuă creștere. Deși femeile dezvoltă mai frecvent infecții urinare și primesc mai des tratament antibiotic de-a lungul vieții, numeroase studii au evidențiat niveluri mai ridicate de rezistență antimicrobiană la pacienții de sex masculin, în special în contextul infecțiilor complicate, al patologiei obstructive și al expunerii repetate la servicii medicale și proceduri urologice [6,24].

Monitorizarea fenomenului este realizată prin programe internaționale de supraveghere precum GLASS, EARS-Net și CAESAR, care furnizează informații esențiale pentru elaborarea strategiilor de antibiotic stewardship și pentru adaptarea tratamentului empiric la realitățile epidemiologice locale [10,27]. În același timp, pandemia COVID-19 a influențat semnificativ evoluția rezistenței antimicrobiene prin utilizarea extensivă a antibioticelor la pacienții spitalizați și prin creșterea presiunii selective asupra microorganismelor. Aceste modificări au fost asociate cu o prevalență crescută a unor bacterii cu profiluri complexe de rezistență, inclusiv *Klebsiella pneumoniae*, și *Pseudomonas aeruginosa* [28,29].

În ciuda progreselor realizate în supravegherea rezistenței antimicrobiene, datele dedicate exclusiv populației masculine rămân limitate. Această lipsă de informații justifică necesitatea unor studii care să analizeze particularitățile epidemiologice și microbiologice ale infecțiilor urinare la bărbați și impactul acestora asupra alegerii tratamentului antimicrobian [27,28,30].

II. Partea Originală

5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Infecțiile de tract urinar reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii infecțioase și constituie o provocare majoră în contextul creșterii rezistenței antimicrobiene. Deși mai puțin frecvente la bărbați, acestea sunt asociate adesea cu forme complicate de boală, favorizate de afecțiuni precum hiperplazia benignă de prostată, litiaza urinară, diabetul zaharat și necesitatea procedurilor urologice invazive.

Ipoteza acestei teze este că populația masculină din România prezintă particularități epidemiologice și microbiologice distincte față de sexul feminin, caracterizate printr-o distribuție specifică a uropatogenilor și prin rate crescute de rezistență la antibioticele utilizate în practica clinică. De asemenea, se presupune că pandemia COVID-19 a influențat evoluția acestor profile de rezistență.

Obiectivul principal al cercetării a fost evaluarea prevalenței uropatogenilor și a rezistenței antimicrobiene la pacienții de sex masculin diagnosticați cu infecții de tract urinar într-un centru terțiar de referință din România. Obiectivele secundare au inclus analiza impactului pandemiei COVID-19 asupra rezistenței bacteriene și compararea profilurilor microbiologice între pacienții de sex masculin și feminin.

Contribuția originală a tezei constă în furnizarea unor date epidemiologice actuale privind infecțiile urinare masculine și în evidențierea diferențelor de prevalență și rezistență antimicrobiană într-o populație insuficient studiată, cu implicații directe asupra optimizării tratamentului empiric și a programelor de antibiotic stewardship.

6. Metodologia generală a cercetării

Prezenta teză de doctorat are la bază o serie de studii retrospective, descriptive și comparative desfășurate în cadrul Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghele” din București, având ca obiectiv principal evaluarea prevalenței uropatogenilor și a rezistenței antimicrobiene în populația masculină. Cercetarea a fost realizată în contextul modificărilor epidemiologice

generate de pandemia COVID-19 și a urmărit atât evoluția profilurilor de rezistență în perioada pandemică și post-pandemică, cât și comparația acestora între pacienții de sex masculin și feminin.

Partea specială a tezei include trei studii principale: evaluarea rezistenței antimicrobiene în populația masculină în timpul pandemiei COVID-19, analiza comparativă a profilurilor de rezistență între perioada pandemică și cea post-pandemică și comparația epidemiologică și microbiologică dintre pacienții de sex masculin și feminin în perioada post-pandemică.

Toate studiile au fost realizate în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki și au beneficiat de aprobarea Comisiei de Etică a Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghel” (Nr. 2/21.01.2019). Designul cercetării a utilizat criterii unitare de includere și excludere pentru toate loturile analizate. Au fost incluși pacienți adulți cu urocultură pozitivă ($\geq 10^5$ UFC/mL), la care a fost identificat un singur agent bacterian. Au fost excluse culturile polimicrobiene, rezultatele duplicate, probele cu încărcătură bacteriană sub pragul de semnificație și pacienții purtători de cateter urinar.

Analiza a inclus toate probele de urină procesate în laboratorul de microbiologie al spitalului în perioadele investigate. Pentru evitarea duplicării datelor, pentru fiecare pacient a fost înregistrată exclusiv prima urocultură pozitivă. Datele demografice disponibile au inclus vârsta și sexul pacienților, însă caracterul retrospectiv al studiului și includerea pacienților tratați ambulator nu au permis colectarea completă a informațiilor privind comorbiditățile și istoricul terapeutic.

Identificarea microorganismelor și testarea sensibilității antimicrobiene au fost efectuate prin metode microbiologice standardizate. Testarea susceptibilității la antibiotice s-a realizat prin metoda difuzimetrică Kirby–Bauer, iar interpretarea rezultatelor a fost efectuată conform recomandărilor Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Analiza a vizat principalele specii bacteriene implicate în infecțiile urinare: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.* și *Staphylococcus spp.*

Datele au fost centralizate utilizând Microsoft Excel 2016 și analizate statistic în Python 3.8.9 (JupyterLab 3.2.4 și Pandas 1.3.4). Variabilele continue au fost analizate utilizând testul t-Student sau testul Mann–Whitney, în funcție de distribuția datelor, iar variabilele categoriale au fost comparate prin testul Chi-pătrat sau testul Fisher. Pragul de semnificație statistică utilizat pentru toate analizele a fost $p < 0,05$.

Prin dimensiunea loturilor investigate și abordarea comparativă a datelor epidemiologice și microbiologice, metodologia utilizată a permis evaluarea detaliată a distribuției uropatogenilor și a profilurilor de rezistență antimicrobiană în populația masculină și identificarea principalelor modificări asociate perioadei post-pandemice.

7. Studiul I: Determinarea rezistenței antimicrobiene a uropatogenilor în timpul pandemiei de COVID-19 la pacienții de sex masculin

7.1.Introducere

Primul studiu realizat în cadrul prezentei teze a avut ca obiectiv evaluarea prevalenței uropatogenilor și a profilurilor de rezistență antimicrobiană la pacienții de sex masculin în perioada pandemiei COVID-19. Rezultatele au fost publicate în revista *Journal of Medicine and Life* și indexate PubMed [30].

Infecțiile de tract urinar reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii infecțioase la nivel mondial, afectând peste 150 de milioane de persoane anual și generând costuri importante pentru sistemele de sănătate [3]. În paralel, creșterea continuă a rezistenței antimicrobiene limitează opțiunile terapeutice disponibile și este asociată cu spitalizări prelungite, complicații severe și mortalitate crescută [31]. Deși infecțiile urinare sunt mai frecvente la femei, prevalența acestora crește semnificativ la bărbați odată cu înaintarea în vârstă, în principal prin asocierea cu hiperplazia benignă de prostată, obstrucția tractului urinar și alte afecțiuni urologice favorizante [15,32].

În România, datele privind distribuția bacteriană și rezistența antimicrobiană în populația masculină sunt limitate, iar majoritatea recomandărilor terapeutice sunt bazate pe studii realizate predominant la pacientele de sex feminin [6]. În acest context, obiectivul studiului a fost evaluarea prevalenței principalilor uropatogeni și a profilurilor de rezistență la antibioticele utilizate în practica curentă la pacienții de sex masculin diagnosticați cu infecții urinare în perioada pandemiei COVID-19 [30,33].

7.2.Material și metodă

Studiul a avut un design retrospectiv descriptiv și a fost realizat în cadrul Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghel” din București. Au fost incluși exclusiv pacienți de sex masculin cu vârsta ≥ 18 ani și urocultură pozitivă ($\geq 10^5$ UFC/mL), investigați în perioada 1 septembrie 2021 – 28 februarie 2022. Din cele 3.789 de uroculturi pozitive identificate în intervalul analizat, 733 au aparținut pacienților de sex masculin.

Au fost incluse doar culturile monomicrobiene, fiind excluse rezultatele duplicate, culturile polimicrobiene, pacienții purtători de cateter urinar și cazurile de bacteriurie asimptomatică. Pentru fiecare pacient a fost înregistrată exclusiv prima urocultură pozitivă.

Datele au fost centralizate utilizând Microsoft Excel 2016 și analizate statistic în Python 3.8.9 (JupyterLab 3.2.4 și Pandas 1.3.4). Variabilele au fost exprimate ca frecvențe și procente, iar rezultatele au fost utilizate pentru evaluarea distribuției bacteriene și a profilurilor de rezistență antimicrobiană ale principalilor uropatogeni identificați în perioada pandemică.

7.3. Rezultate

Studiul a înregistrat 733 de teste de urină pozitive diagnosticate în rândul pacienților de sex masculin, care au fost separate de la început în Gram-negative (579 de cazuri; 78,99%) și Gram-pozitive (154 de cazuri; 21,01%). În cadrul grupului Gram-negativ, *E. coli* a fost cea mai răspândită, urmată îndeaproape de *Klebsiella spp.*

Enterococcus spp. a fost, așa cum era de așteptat, cel mai frecvent izolat germene în cadrul grupului Gram-pozitiv.

Tabelul 7.3.1. Prevalența bacteriană			
	Bacterie	Nr.	%.
Gram-negativ	<i>E. coli</i>	240	32.74
	<i>Klebsiella spp.</i>	199	27.15
	<i>Proteus spp.</i>	96	13.1
	<i>Pseudomonas spp.</i>	44	6.0
Gram-pozitiv	<i>Enterococcus spp.</i>	129	17.6
	<i>Staphylococcus spp.</i>	25	3.41
Total		733	100

Obiectivul principal al acestui studiu este evaluarea rezistenței la antibiotice în rândul uropatogenilor la pacienții de sex masculin pentru diferite clase de antibiotice. În consecință, ratele de rezistență ale bacteriilor investigate și au fost apoi clasificate în grupurile principale de bacterii Gram-negative și Gram-pozitive.

Tabelul 7.3.3. Rezistența și sensibilitatea speciilor Gram-negative																
Antibioticul testat	<i>E.coli</i>				<i>Klebsiella spp.</i>				<i>Pseudomonas spp.</i>				<i>Proteus spp.</i>			
	R		S		R		S		R		S		R		S	
	N	%.	Nr	%.	Nr	%.	Nr	%.	N	%.	N	%.	N	%.	N	%.
	r.		.		.		.		r.		r.		r.		r.	
Amoxicilină-ac. Clavulanic	78	35.78	140	64.22	110	57.29	82	42.71	7	87.5	1	12.5	28	31.46	61	68.54
Ampicilină	0	0.0	1	100.0	3	42.86	4	57.14	0		0		0		0	
Aztreonam	28	12.44	197	87.56	77	40.74	112	59.26	19	46.34	22	53.66	10	10.99	81	89.01
Trimetoprim-Sulfametoxazol	9	47.37	10	52.63	11	50.0	11	50.0	0		0		4	66.67	2	33.33
Ceftazidim	23	10.0	207	90.0	74	38.95	116	61.05	15	35.71	27	64.29	11	11.83	82	88.17
Fosfomicină	3	1.44	205	98.56	2	20.0	8	80.0	0	0.0	3	100.0	0	0.0	7	100.0

Imipenem	1	0.43	23 3	99.5 7	25	13.5 9	15 9	86.4 1	21	50.0	21	50.0	11	11.7	83	88.3
Levofloxacin	84	36.5 2	14 6	63.4 8	76	40.0	11 4	60.0	20	51.2 8	19	48.7 2	35	38.8 9	55	61.1 1
Linezolid	1	50.0	1	50.0	0	0.0	4	100. 0	0		0		0		0	
Meropenem	1	0.46	21 8	99.5 4	24	12.9	16 2	87.1	21	47.7 3	23	52.2 7	3	3.19	91	96.8 1
Nitrofurantoin	10	6.45	14 5	93.5 5	45	56.9 6	34	43.0 4	1	100. 0	0	0.0	3	25.0	9	75.0
Penicilină	0	0.0	4	100. 0	0	0.0	4	100. 0	0		0		0	0.0	3	100. 0
Vancomicină	0	0.0	4	100. 0	0	0.0	4	100. 0	0		0		0	0.0	3	100. 0
R – Rezistență; S – Sensibilitate; Nr. – Număr; %. - Procent																

În cazul bacteriilor Gram-pozitive, s-au observat rezultate semnificative în ceea ce privește numărul de pacienți analizați în cazul *Enterococcus spp.*

Rezultate importante privind profilul de rezistență la antibiotice au fost reflectate pentru levofloxacină (56,7%) și penicilină (19,67%).

Tabelul 7.3.4. Rezistența și sensibilitatea speciilor Gram-negative								
Antibioticul testat	<i>Enterococcus spp.</i>				<i>Staphylococcus spp.</i>			
	R		S		R		S	
	Nr.	%. 	Nr.	%. 	Nr.	%. 	Nr.	%

Amoxicilină-ac. Clavulanic	5	83.33	1	16.67	0		0	
Ampicilină	8	6.67	112	93.33	0	0.0	1	100.0
Aztreonam	2	66.67	1	33.33	0		0	
Trimetoprim- Sulfametoxazol	0	0.0	3	100.0	8	33.33	16	66.67
Ceftazidim	2	66.67	1	33.33	0		0	
Fosfomicină	4	3.6	107	96.4	0	0.0	1	100.0
Imipenem	1	33.33	2	66.67	0		0	
Levofloxacin	55	56.7	42	43.3	9	52.94	8	47.06
Linezolid	1	0.9	110	99.1	1	4.0	24	96.0
Meropenem	0	0.0	3	100.0	0		0	
Nitrofurantoin	2	1.72	114	98.28	2	10.53	17	89.47
Penicilină	24	19.67	98	80.33	13	68.42	6	31.58
Vancomicină	0	0.0	125	100.0	0	0.0	1	100.0
R – Rezistență; S – Sensibilitate; Nr. – Număr; %. - Procent								

Acest studiu a inclus în analiză ratele globale evaluate pe diferite grupe de vârstă, atât pentru grupul bacteriilor Gram-negative, cât și pentru cel al bacteriilor Gram-pozitive.

În cazul uropatogenilor Gram-negativi, s-au observat modele de rezistență crescute de peste 30% la amoxicilină-acid clavulanic (43,98%) și la levofloxacină (39,16%).

Celălalt grup studiat în analiza generală, bacteriile Gram-pozitive, a relevat o rezistență crescută la levofloxacină (56,14%) și penicilină (26,24%).

Tabelul 7.3.5. Ratele generale de rezistență și sensibilitate

Antibioticul testat	Gram-negative				Gram-pozitive				Total			
	R		S		R		S		R		S	
	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.
Amoxicilină-ac. Clavulanic	223	43.98	284	56.02	5	83.33	1	16.67	228	44.44	285	55.56
Ampicilină	3	37.5	5	62.5	8	6.61	113	93.39	11	8.53	118	91.47
Aztreonam	134	24.54	412	75.46	2	66.67	1	33.33	136	24.77	413	75.23
Trimetoprim-Sulfametoxazol	24	51.06	23	48.94	8	29.63	19	70.37	32	43.24	42	56.76
Ceftazidim	123	22.16	432	77.84	2	66.67	1	33.33	125	22.4	433	77.6
Fosfomicină	5	2.19	223	97.81	4	3.57	108	96.43	9	2.65	331	97.35
Imipenem	58	10.47	496	89.53	1	33.33	2	66.67	59	10.59	498	89.41
Levofloxacin	215	39.16	334	60.84	64	56.14	50	43.86	279	42.08	384	57.92
Linezolid	1	16.67	5	83.33	2	1.47	134	98.53	3	2.11	139	97.89
Meropenem	49	9.02	494	90.98	0	0.0	3	100.0	49	8.97	497	91.03
Nitrofurantoin	59	23.89	188	76.11	4	2.96	131	97.04	63	16.49	319	83.51
Penicilină	0	0.0	11	100.0	37	26.24	104	73.76	37	24.34	115	75.66
Vancomicină	0	0.0	11	100.0	0	0.0	126	100.0	0	0.0	137	100.0
R – Rezistență; S – Sensibilitate; Nr. – Număr; %. - Procent												

De asemenea, studiul a avut în vedere o analiză globală pentru toate clasele studiate, pentru diferite grupe de vârstă. În cazul persoanelor cu vârsta sub 40 de ani, se poate observa o rată mai scăzută de rezistență la antibioticele testate, însă grupul include un număr redus de pacienți. Modelul de evoluție a rezistenței crește odată cu înaintarea în vârstă a populației de sex masculin.

Tabelul 7.3.6. Rezistența și sensibilitatea evaluate pe grupe de vârstă																
Antibioticul testat	< 40 Ani				41-55 Ani				>55 Ani				Total			
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
	N	%.	N	%.	N	%.	N	%.	Nr	%.	Nr	%.	Nr	%.	Nr	%.
	r.		r.		r.		r.		.		.		.		.	
Amoxicilină-ac. Clavulanic	6	37.5	10	62.5	26	50.0	26	50.0	19	44.0	24	55.9	22	44.4	28	55.5
									6	4	9	6	8	4	5	6
Ampicilină	0		0		4	44.4	5	55.5	7	5.83	11	94.1	11	8.53	11	91.4
					4			6			3	7			8	7
Aztreonam	0	0.0	15	100.	8	14.2	48	85.7	12	26.7	35	73.2	13	24.7	41	75.2
			0		9			1	8	8	0	2	6	7	3	3
Trimetoprim-Sulfametoxazol	0		0		4	100.	0	0.0	28	40.0	42	60.0	32	43.2	42	56.7
					0							0		4		6
Ceftazidim	0	0.0	17	100.	12	21.4	44	78.5	11	23.3	37	76.7	12	22.4	43	77.6
			0		3			7	3		2		5		3	
Fosfomicină	0	0.0	8	100.	0	0.0	30	100.	9	2.98	29	97.0	9	2.65	33	97.3
			0					0			3	2			1	5
Imipenem	0	0.0	17	100.	5	8.77	52	91.2	54	11.1	42	88.8	59	10.5	49	89.4
			0					3		8	9	2		9	8	1
Levofloxacin	4	26.6	11	73.3	15	24.1	47	75.8	26	44.3	32	55.6	27	42.0	38	57.9
		7		3		9		1	0	7	6	3	9	8	4	2

Linezolid	0		0		0	0.0	8	100.	3	2.24	13	97.7	3	2.11	13	97.8
								0			1	6			9	9
Meropenem	0	0.0	17	100.	5	9.26	49	90.7	44	9.26	43	90.7	49	8.97	49	91.0
			0					4			1	4			7	3
Nitrofurantoin	1	20.0	4	80.0	7	25.0	21	75.0	55	15.7	29	84.2	63	16.4	31	83.5
										6	4	4		9	9	1
Penicilină	0		0		4	44.4	5	55.5	33	23.0	11	76.9	37	24.3	11	75.6
						4		6		8	0	2		4	5	6
Vancomicină	0		0		0	0.0	6	100.	0	0.0	13	100.	0	0.0	13	100.
								0			1	0			7	0
R – Rezistență; S – Sensibilitate; Nr. – Număr; %. - Procent																

7.4. Discuții

Rezultatele prezentului studiu confirmă faptul că infecțiile de tract urinar la populația masculină prezintă particularități epidemiologice și microbiologice distincte față de cele observate la femei. *Escherichia coli* a rămas principalul agent etiologic, însă prevalența sa de aproximativ 33% este considerabil mai redusă decât valorile raportate în majoritatea studiilor efectuate la populația feminină, unde depășește frecvent 60%. În schimb, *Klebsiella spp.* și *Enterococcus spp.* au prezentat ponderi semnificativ mai mari, aspect care poate fi explicat prin caracterul mai frecvent complicat al infecțiilor urinare masculine și prin asocierea acestora cu patologii urologice obstructive, instrumentații urinare sau spitalizări repetate [33,34]. De asemenea, distribuția pe vârste a evidențiat o predominanță clară a cazurilor după vârsta de 55 de ani, confirmând rolul major al îmbătrânirii și al comorbidităților asociate în apariția infecțiilor urinare la bărbați [35].

Analiza profilurilor de rezistență a evidențiat niveluri ridicate de rezistență pentru bacteriile Gram-negative, în special la levofloxacină și amoxicilină-clavulanat. Aceste rezultate sunt în concordanță cu tendințele epidemiologice raportate la nivel internațional și susțin necesitatea reevaluării utilizării empirice a acestor antibiotice. *Escherichia coli* și *Klebsiella spp.* au prezentat rate importante de rezistență la fluorochinolone și beta-

lactamine, în timp ce *Pseudomonas spp.* a înregistrat cele mai nefavorabile profiluri de susceptibilitate, inclusiv pentru carbapeneme. În schimb, fosfomicina și aminoglicozidele și-au menținut o eficacitate ridicată, sugerând că acestea rămân opțiuni terapeutice valoroase în tratamentul infecțiilor urinare determinate de bacterii Gram-negative [36,37].

În ceea ce privește bacteriile Gram-pozitive, *Enterococcus spp.* a reprezentat principalul uropatogen identificat. Deși s-au observat rate crescute de rezistență la fluorochinolone, sensibilitatea ridicată la fosfomicină, vancomicină și linezolid a fost menținută. Aceste rezultate sunt similare celor raportate în alte studii efectuate atât la populația masculină, cât și la alte cohorte internaționale, confirmând rolul acestor antibiotice în managementul infecțiilor urinare produse de enterococi [33,38].

Compararea rezultatelor cu datele disponibile pentru populația feminină a evidențiat în mod constant rate mai mari de rezistență la bărbați pentru majoritatea antibioticelor analizate. Diferențele au fost observate în special pentru *Escherichia coli* și *Klebsiella spp.*, sugerând că infecțiile urinare masculine sunt mai frecvent asociate cu factori favorizanți și contexte clinice complexe. Aceste constatări susțin necesitatea unor strategii terapeutice diferențiate și a utilizării datelor locale de supraveghere microbiologică în alegerea tratamentului empiric [33,38,39].

7.5. Concluzii

Prezentul studiu confirmă faptul că infecțiile de tract urinar la bărbați afectează predominant populația vârstnică, peste 80% dintre cazuri fiind identificate la pacienți cu vârsta de peste 55 de ani. *Escherichia coli* a rămas principalul uropatogen, însă cu o prevalență mai redusă decât cea raportată la femei, în timp ce *Klebsiella spp.* și *Enterococcus spp.* au avut o contribuție mai importantă. De asemenea, au fost evidențiate rate ridicate de rezistență la antibioticele utilizate frecvent, în special la levofloxacină și amoxicilină-clavulanat, precum și niveluri de rezistență mai mari comparativ cu populația feminină. În schimb, fosfomicina, aminoglicozidele, vancomicina și linezolidul și-au menținut o eficacitate favorabilă. Aceste rezultate subliniază necesitatea adaptării terapiei empirice la particularitățile populației masculine, în special la pacienții vârstnici, și importanța monitorizării continue a rezistenței antimicrobiene.

8. Studiul II: Analiza comparativă a rezistenței antimicrobiene a uropatogenilor în populația de sex masculin în timpul și după pandemia de COVID-19

8.1. Introducere

A doua parte a tezei de doctorat a avut ca obiectiv evaluarea impactului pandemiei COVID-19 asupra prevalenței bacteriene și a rezistenței antimicrobiene a uropatogenilor la pacienții de sex masculin, rezultatele fiind publicate în revista *Medicina* [40]. Infecțiile de tract urinar reprezintă una dintre cele mai frecvente infecții bacteriene la nivel mondial, cu peste 150 de milioane de cazuri anual, iar creșterea continuă a rezistenței antimicrobiene constituie o problemă majoră de sănătate publică [7,41]. În timpul pandemiei COVID-19, utilizarea extinsă a antibioticelor, spitalizările prelungite și creșterea utilizării dispozitivelor invazive au fost asociate cu modificări importante ale epidemiologiei infecțiilor și ale profilurilor de rezistență bacteriană [42]. În contextul nivelurilor ridicate de consum de antibiotice și al ratelor crescute de rezistență raportate în România [10,43], obiectivul principal al studiului a fost compararea profilurilor de rezistență antimicrobiană ale uropatogenilor izolați la pacienții de sex masculin în perioada pandemică și post-pandemică, iar obiectivul secundar a fost evaluarea modificărilor intervenite în prevalența bacteriană.

8.2. Materiale și Metode

A fost realizat un studiu retrospectiv, observațional, monocentric, desfășurat în cadrul Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burghel” din București, unul dintre cele mai importante centre urologice terțiare și instituții academice din România. Studiul a inclus exclusiv pacienți de sex masculin cu vârsta ≥ 18 ani și uroculturi pozitive procesate în laboratorul de microbiologie al spitalului.

Pentru a evalua impactul pandemiei COVID-19 asupra prevalenței bacteriene și rezistenței antimicrobiene, analiza a fost structurată în patru intervale distincte de câte șase luni, două corespunzătoare perioadei pandemice (1 septembrie 2020–28 februarie 2021 și 1 septembrie

2021–28 februarie 2022) și două perioadei post-pandemice (1 septembrie 2023–29 februarie 2024 și 1 septembrie 2024–28 februarie 2025). Alegerea unor intervale identice, care au inclus sezoanele de toamnă și iarnă, a urmărit limitarea influenței variațiilor sezoniere asupra distribuției bacteriene și a profilurilor de rezistență [31,33].

Au fost incluse doar uroculturile cu creștere bacteriană semnificativă ($\geq 10^5$ CFU/mL) și identificarea unui singur microorganism. Au fost excluse culturile polimicrobiene, rezultatele duplicate provenite de la același pacient, pacienții cu cateter urinar și cazurile cu date microbiologice incomplete. Pentru fiecare pacient a fost înregistrată exclusiv prima urocultură pozitivă din perioada analizată. Au fost evaluate prevalența principalilor uropatogeni și profilurile de rezistență pentru antibioticele utilizate în practica clinică curentă.

Datele au fost colectate și organizate utilizând Microsoft Excel 2016, iar analiza statistică a fost efectuată în Python 3.8.9 folosind JupyterLab 3.2.4 și biblioteca Pandas 1.3.4.

8.3. Rezultate

După analizarea parametrilor demografici ai populației studiate, pacienții au fost împărțiți în 2 grupe de vârstă folosind ca limită vârsta de 55 de ani, pe care mulți autori îl consideră un punct de referință pentru manifestarea simptomelor tractului urinar inferior legate de prevalența crescută a ITU. Concentrându-se pe distribuția pe vârste, rezultatele prezente au arătat o prevalență mai mare a infecțiilor tractului urinar în rândul pacienților vârstnici.

Tabelul 8.3.1. Distribuția vârstei			
	<55 Ani Nr./%.	>55 Ani Nr./%.	Total
Grupul I (Pandemic)	173/11.21	1370/88.78	1543
Grupul II (Post-pandemic)	174/10.77	1441/89.22	1615
Nr. – Număr; %. - Procent			

În ceea ce privește distribuția agenților patogeni bacterieni în cele două perioade analizate, bacteriile Gram-negative au prezentat cea mai mare prevalență, cu rezultate similare în ambele

grupuri, *E. coli* continuă să fie cel mai frecvent uropatogen diagnosticat la pacienții de sex masculin, urmat îndeaproape de *Klebsiella spp.* S-au observat rate de prevalență mai mari la *Pseudomonas spp.* în perioada post-pandemică (10,90%) comparativ cu perioada pandemică (7,26%), sugerând o potențială tendință către un risc mai ridicat de ITU asociate asistenței medicale. *Enterococcus spp.* a rămas cel mai frecvent izolat agent patogen dintre bacteriile Gram-pozitive.

Tabelul 8.3.2. Prevalența bacteriană					
		Pandemic Nr.	Pandemic %.	Post- pandemic Nr.	Post- pandemic %.
Gram negativ	<i>E. coli</i>	507	32.86	520	32.20
	<i>Klebsiella</i>	400	25.92	397	24.58
	<i>Pseudomonas</i>	112	7.26	176	10.90
	<i>Proteus</i>	154	9.98	129	7.99
Gram pozitiv	<i>Enterococcus</i>	300	19.44	299	18.51
	<i>Staphylococcus</i>	67	4.34	77	4.77
Altele		3	0.19	15	1.06
Nr. – Număr; %. - Procent					

Acest studiu s-a concentrat pe determinarea ratelor de rezistență la antimicrobiene atât la izolatele Gram-negative, cât și la cele Gram-pozitive.

Ratele globale de rezistență în rândul agenților patogeni Gram-negativi au înregistrat creșteri alarmante pentru amoxicilină-acid clavulanic (43,24% față de 50,37%), levofloxacină (39,36% față de 44,55%) în comparație cu perioada pandemiei.

În rândul bacteriilor Gram-pozitive, modelele de rezistență au fost stabile, cu unele variații selective atât în perioada pandemiei, cât și în cea post-pandemică. Levofloxacină a prezentat aceeași rezistență îngrijorătoare atât în perioada pandemiei, cât și în cea post-pandemică.

Tabelul 8.3.3. Rezistența generală pentru bacteriile Gram negative

Antibiotic	Gram negativ R		Gram negativ R		Gram negativ R	
	Pandemic		Post-Pandemic		Total	
	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.
Amikacin	126	11.17	170	14.3	296	12.78
Amoxicilină-ac. Clavulanic	441	43.24	473	50.37	914	46.66
Aztreonam	241	22.8	123	31.54	364	25.16
Trimetoprim- Sulfametoxazol	16	38.1	402	46.69	418	46.29
Ceftazidim	246	21.83	318	27.11	564	24.52
Fosfomicină	13	2.73	14	2.8	27	2.76
Imipenem	104	9.41	121	20.1	225	13.18
Levofloxacin	442	39.36	511	44.55	953	41.98
Meropenem	99	8.89	80	24.02	179	12.38
Nitrofurantoin	171	29.58	167	27.97	338	28.77
R – Rezistență; Nr. – Număr; %. - Procent						

Tabelul 8.3.4. Rezistența generală pentru bacteriile Gram pozitive

Antibiotic	Gram pozitiv R		Gram pozitiv R		Gram pozitiv R	
	Pandemic		Post-Pandemic		Total	
	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.
Amikacin	4	6.9		5.56	5	6.58
Ampicilină	39	14.39	35	13.06	74	13.73
Trimetoprim-Sulfametoxazol	24	39.34	25	29.76	49	33.79
Fosfomicină	12	4.2	14	5.49	26	4.81
Levofloxacin	166	50.46	176	49.16	342	49.78
Linezolid	6	1.77	13	3.83	19	2.8
Nitrofurantoin	13	3.86	20	5.92	33	4.89
Penicilină	137	40.41	164	48.66	301	44.53
Vancomicină	1	0.34	8	2.87	9	1.57
R – Rezistență; Nr. – Număr; %. - Procent						

E. coli, cel mai frecvent identificat agent patogen urinar, a prezentat o rezistență mai mare în perioada post-pandemică comparativ cu perioada pandemică la unul dintre cele mai utilizate antibiotice, precum levofloxacin, amoxicilină-acidul clavulanic și ceftazidim.

Tabelul 8.3.5. Rezistența și sensibilitatea <i>E.coli</i>									
Antibiotic	<i>E. coli</i> R		<i>E. coli</i> S		<i>E. coli</i> R		<i>E. coli</i> S		p Value
	Pandemic				Post-Pandemic				
	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.	

Amikacin	23	4.69	467	95.31	24	4.82	474	95.18	1.00
Amoxicilină-ac. Clavulanic	164	33.81	321	66.19	191	40.13	285	59.87	0.049
Aztreonam	60	12.99	402	87.01	25	19.23	105	80.77	0.098
Trimetoprim- Sulfametoxazol	3	23.08	10	76.92	193	45.09	235	54.91	0.196
Ceftazidim	59	12.04	431	87.96	85	17.21	409	82.79	0.027
Fosfomicină	7	1.55	444	98.45	5	1.07	461	98.93	0.728
Imipenem	4	0.83	479	99.17	2	0.83	238	99.17	1.0
Levofloxacin	181	37.24	305	62.76	221	45.57	264	54.43	0.010
Meropenem	3	0.63	474	99.37	0	0.0	51	100.0	1.0
Nitrofurantoin	48	13.33	312	86.67	39	9.58	368	90.42	0.128
R – Rezistență; S – Sensibilitate; Nr. – Număr; %. - Procent									

A doua bacterie izolată ca frecvență, *Klebsiella spp.*, a prezentat o creștere notabilă a rezistenței la antibiotice (AMR) în perioada post-pandemică față de nitrofurantoin, ajungând la 68,51%.

Cea mai importantă creștere a ratei de rezistență după pandemia COVID-19 a fost observată la imipenem și meropenem, depășind 30%, evidențiind o potențială apariție a rezistenței la carbapeneme de ultimă linie.

Tabelul 8.3.6. Rezistența și sensibilitatea <i>Klebsiella spp.</i>					
Antibiotic	<i>Klebsiella</i> R	<i>Klebsiella</i> S	<i>Klebsiella</i> R	<i>Klebsiella</i> S	p Value
	Pandemic		Post-Pandemic		

	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.	
Amikacin	64	16.71	319	83.29	86	22.11	303	77.89	0.07
Amoxicilină-ac. Clavulanic	222	57.81	162	42.19	223	63.35	129	36.65	0.144
Aztreonam	135	38.35	217	61.65	45	39.13	70	60.87	0.969
Trimetoprim- Sulfametoxazol	8	36.36	14	63.64	144	44.17	182	55.83	0.622
Ceftazidim	139	36.2	245	63.8	145	37.47	242	62.53	0.771
Imipenem	56	15.09	315	84.91	60	32.09	127	67.91	<0.001
Levofloxacin	159	41.3	226	58.7	160	42.67	215	57.33	0.757
Meropenem	55	14.4	327	85.6	26	33.33	52	66.67	<0.001
Nitrofurantoin	110	56.7	84	43.3	124	68.51	57	31.49	0.02
R – Rezistență; S – Sensibilitate; Nr. – Număr; %. - Procent									

După evaluarea profilului de sensibilitate la antibiotice al uropatogenilor Gram-negativi, a fost examinat și profilul de sensibilitate la antibiotice ale bacteriilor Gram-pozitive. *Enterococcus spp.*, cel mai frecvent agent patogen din clasa sa, a prezentat rezultate relativ stabile la comparația dintre situația din timpul pandemiei și cea post-pandemică. Deși nu s-au observat diferențe semnificative, mai multe antibiotice au prezentat un profil de rezistență alarmant. Cel mai reprezentativ profil de rezistență a fost observat la levofloxacină (48,7% față de 47,89%), urmat de penicilină (32,26% față de 38,64%) și ampicilină (14,5% față de 13,06%).

Tabelul 8.3.7. Rezistența și sensibilitatea <i>Enterococcus spp.</i>					
Antibiotic	<i>Enterococcus</i> R	<i>Enterococcus</i> S	<i>Enterococcus</i> R	<i>Enterococcus</i> S	p Value

	Pandemic				Post-Pandemic				
	No.	%.	No.	%.	No.	%.	No.	%.	
Ampicilină	39	14.5	230	85.5	35	13.06	233	86.94	0.720
Fosfomicină	10	3.57	270	96.43	14	5.53	239	94.47	0.377
Levofloxacin	131	48.7	138	51.3	136	47.89	148	52.11	0.915
Linezolid	5	1.82	270	98.18	11	4.1	257	95.9	0.186
Nitrofurantoin	12	4.26	270	95.74	17	6.27	254	93.73	0.382
Penicilină	90	32.26	189	67.74	102	38.64	162	61.36	0.143
Vancomicină	1	0.35	285	99.65	8	2.87	271	97.13	0.040
R – Rezistență; S – Sensibilitate; Nr. – Număr; %. - Procent									

8.5. Discuții

Rezultatele studiului confirmă faptul că infecțiile de tract urinar la bărbați afectează predominant populația vârstnică, vârsta medie a lotului fiind de aproximativ 70 de ani. Această observație susține rolul major al factorilor favorizanți asociați îmbătrânirii, precum hiperplazia benignă de prostată, retenția urinară și patologia urologică complexă, în apariția infecțiilor urinare masculine [7,44].

Principala constatare a studiului a fost modificarea profilurilor de rezistență antimicrobiană între perioada pandemică și cea post-pandemică. Rezultatele au evidențiat o creștere semnificativă a rezistenței în special în rândul bacteriilor Gram-negative, fenomen care poate fi explicat prin utilizarea extinsă a antibioticelor și creșterea presiunii selective exercitate în timpul pandemiei COVID-19 [45,46]. Cele mai importante modificări au fost observate pentru fluoroquinolone și β -lactamine, clase de antibiotice utilizate frecvent în tratamentul infecțiilor urinare.

Un aspect deosebit de important îl reprezintă creșterea rezistenței la carbapeneme observată în perioada post-pandemică, în special în cazul enterobacteriilor, tendință îngrijorătoare deoarece aceste antibiotice reprezintă una dintre ultimele opțiuni terapeutice

pentru infecțiile severe. În contrast, bacteriile Gram-pozitive au prezentat modificări limitate ale profilurilor de susceptibilitate, iar vancomicina și linezolidul și-au menținut eficacitatea [47,48]. Aceste rezultate evidențiază impactul pandemiei COVID-19 asupra rezistenței antimicrobiene și subliniază necesitatea monitorizării continue a epidemiologiei locale și a actualizării periodice a strategiilor terapeutice.

8.6. Concluzii

Studiul a demonstrat că infecțiile de tract urinar la bărbați afectează predominant populația vârstnică și că pandemia COVID-19 a influențat evoluția rezistenței antimicrobiene. Perioada post-pandemică a fost asociată cu creșterea rezistenței în special în rândul bacteriilor Gram-negative, pentru fluorochinolone, β -lactamine și carbapeneme. Aceste rezultate evidențiază necesitatea monitorizării continue a profilurilor locale de rezistență și a adaptării terapiei empirice la realitățile epidemiologice actuale.

9. Studiul III: Evaluarea comparativă a rezistenței la antimicrobiene a uropatogenilor între populația de sex masculin și cea de sex feminin

9.1. Introducere

A treia parte a tezei de doctorat a avut ca obiectiv compararea prevalenței bacteriene și a profilurilor de rezistență antimicrobiană între pacienții de sex masculin și feminin cu infecții de tract urinar, rezultatele fiind publicate în revista *Microorganisms* [49,50]. Infecțiile de tract urinar reprezintă una dintre cele mai frecvente infecții bacteriene la nivel mondial, afectând anual peste 150 de milioane de persoane și fiind asociate cu o utilizare extinsă a antibioticelor [1]. În paralel, creșterea rezistenței antimicrobiene reprezintă una dintre cele mai importante provocări actuale ale sistemelor de sănătate, în special în cazul principalilor uropatogeni, precum *Escherichia coli* și *Klebsiella spp.* [41,51].

Diferențele anatomice și funcționale dintre sexe influențează atât prevalența infecțiilor urinare, cât și distribuția agenților patogeni implicați. În timp ce femeile prezintă o incidență mai mare a infecțiilor urinare necomplicate, infecțiile urinare la bărbați sunt mai frecvent

asociate cu patologii obstructive, litiază urinară, instrumentații ale tractului urinar și alte afecțiuni urologice complexe [7,52]. În plus, datele raportate în Europa de Est continuă să evidențieze niveluri ridicate de rezistență antimicrobiană, ceea ce subliniază necesitatea unor studii locale care să analizeze separat cele două populații [10,43].

Obiectivul principal al studiului a fost compararea distribuției bacteriene și a caracteristicilor demografice între pacienții de sex masculin și feminin, iar obiectivul secundar a fost evaluarea diferențelor privind profilurile de rezistență antimicrobiană ale principalilor uropatogeni.

9.2.Material și metodă

A fost realizat un studiu retrospectiv, observațional, monocentric, desfășurat în cadrul Spitalului Clinic „Prof. Dr. Th. Burgele” din București, centru terțiar de referință și important centru academic de urologie din România. Au fost incluși pacienți de sex masculin și feminin cu vârsta ≥ 18 ani și uroculturi pozitive, evaluați în trei perioade consecutive de câte șase luni (1 septembrie–28 februarie) între anii 2023 și 2025. Alegerea unor intervale identice a urmărit reducerea influenței variațiilor sezoniere și a permis comparabilitatea rezultatelor cu studiile anterioare efectuate în cadrul aceleiași instituții [39,53].

Au fost incluse exclusiv culturile cu creștere bacteriană semnificativă ($\geq 10^5$ CFU/mL) și identificarea unui singur microorganism. Au fost excluse cazurile cu lithangiurie, culturile polimicrobiene, rezultatele duplicate și pacienții purtători de cateter urinar. Pentru fiecare pacient a fost înregistrată doar prima urocultură pozitivă din perioada analizată. Au fost evaluate distribuția principalilor uropatogeni, caracteristicile demografice și profilurile de rezistență la antibioticele utilizate în practica clinică curentă.

Datele au fost colectate utilizând Microsoft Excel 2016, iar analiza statistică a fost efectuată în Python 3.8.9 utilizând JupyterLab 3.2.4 și biblioteca Pandas 1.3.4.

9.3.Rezultate

Acest studiu a inclus 3.978 de pacienți cu culturi de urină pozitive. Dintre aceștia, 2.270 erau bărbați (57,1%) și 1.708 erau femei (42,9%). Pacienții cu vârsta peste 55 de ani au reprezentat 79,3% din totalul pacienților incluși în studiu, iar 20,7% aveau sub 55 de ani.

	<55 Ani	>55 Ani	
Sex feminin	575	1133	1708
Sex masculin	247	2023	2270

Tabelul 9.3.1. Distribuția vârstei în loturile studiate

În urma analizei microbiologice efectuate după prelucrarea probelor, s-au observat diferențe în distribuția și prevalența agenților bacterieni identificați. *Escherichia coli* a fost agentul etiologic predominant în ambele grupuri. În rândul pacientelor, acesta a prezentat o prevalență mai mare, de 54,1%, comparativ cu 32,42% la bărbați. În rândul pacienților de sex masculin, *Klebsiella* spp. a fost diagnosticată mai frecvent (25,81% față de 15,4% la femei).

Variațiile observate în prevalență, în funcție de sexul pacientului, sunt probabil influențate de caracteristicile patologiei de bază. Spre deosebire de speciile Gram-negative, unde au existat diferențe importante între sexe, *Enterococcus* spp. a fost identificate în proporții comparabile în cele două grupuri (15,63% la femei față de 18,68% la bărbați).

Grup	Gram	Femei		Bărbați	
		Nr.	%.	Nr.	%.
Bacterie	Gram Negative	1369	80.15	1752	77.18
	Gram Pozitive	339	19.85	518	22.82

Tabelul 9.3.2 Distribuția bacteriană generală

		Femei Nr.	Femei %.	Bărbați Nr.	Bărbați %.
Gram Negative	<i>E. coli</i>	924	54.1	736	32.42
	<i>Klebsiella</i>	263	15.4	586	25.81
	<i>Proteus</i>	123	7.2	201	8.85
	<i>Pseudomonas</i>	59	3.45	229	10.09
Gram Pozitive	<i>Enterococcus</i>	267	15.63	424	18.68
	<i>Staphylococcus</i>	72	4.22	94	4.14

Tabelul 9.3.3 Prevalența pe specii bacteriene în grupurile analizate

Distribuția diferitelor specii bacteriene nu a diferit semnificativ între subgrupurile de pacienți internați și ambulatoriu, la niciunul dintre sexe.

Tabelul 9.3.4. Distribuția uropatogenilor în funcție de regimul de spitalizare					
		Femei		Bărbați	
		Spitalizați No./%	Ambulatoriu No./%	Spitalizați No./%	Ambulatoriu No./%
Gram Negative	<i>E. coli</i>	326/35.3	598/64.7	191/39.5	445/60.5
	<i>Klebsiella</i>	101/38.4	162/61.6	275/46.9	311/53.1
	<i>Proteus</i>	57/46.3	66/53.7	84/41.8	117/58.2
	<i>Pseudomonas</i>	23/39.0	36/61.0	103/45.0	126/55.0
Gram Pozitive	<i>Enterococcus</i>	112/41.9	155/58.1	179/42.2	245/57.8
	<i>Staphylococcus</i>	28/38.9	44/61.1	33/35.1	61/64.9
Pearson Chi-Square		8.364		10.077	
p Value		0.137		0.073	

În ceea ce privește sensibilitatea la diverse clase de antibiotice, *Escherichia coli* a prezentat diferențe importante între cele două sexe. Fiind agentul etiologic predominant în ambele populații, acesta a prezentat o rezistență mai mare la trimetoprim-sulfametoxazol (44,65% față de 32,89%) în rândul pacienților de sex masculin. De asemenea, au fost identificate rate mai mari de rezistență la bărbați pentru levofloxacină (43,27% față de 30,78%) și amoxicilină–acid clavulanic (40,18% față de 27,19%) .

Antibiotic	<i>E. coli</i> R		<i>E. coli</i> S		<i>E. coli</i> R		<i>E. coli</i> S		p Value
	Femei				Bărbați				
	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.	
Amikacin	75	8.29	830	91.71	33	4.69	670	95.31	0.239
Amoxicilină-ac. Clavulanic	248	27.19	664	72.81	272	40.18	405	59.82	0.012
Aztreonam	53	8.94	540	91.06	50	16.34	256	83.66	<0.001
Trimetoprim- Sulfametoxazol	98	32.89	200	67.11	196	44.65	243	55.35	0.001
Ceftazidim	92	10.07	822	89.93	113	16.17	586	83.83	<0.001
Fosfomicină	2	0.23	861	99.77	10	1.53	644	98.47	0.004
Imipenem	4	0.45	891	99.55	5	1.13	438	98.87	0.151
Levofloxacin	281	30.78	632	69.22	296	43.27	388	56.73	0.023
Meropenem	2	0.23	858	99.77	2	0.82	242	99.18	0.178

Nitrofurantoin	38	5.28	682	94.72	49	8.86	504	91.14	0.012
Tabel 9.3.5. Ratele de rezistență și sensibilitate pentru <i>E. coli</i>									

Pentru *Klebsiella*, al doilea cel mai frecvent agent patogen urinar la bărbați, s-a evidențiat un profil distinct de rezistență în cadrul cohorței studiate (Tabelul 9.3.9). S-au observat rate semnificativ mai mari de rezistență la antimicrobiene pentru amoxicilină-acid clavulanic (60,6% față de 43,25%), levofloxacină (40,18% față de 27,91%), aztreonam (37,4% față de 27,27%) și ceftazidim (36,23% față de 24,03%).

Antibiotic	Klebsiella R		Klebsiella S		Klebsiella R		Klebsiella S		p Value
	Femei				Bărbați				
	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.	
Amikacin	27	10.38	233	89.62	109	19.33	455	80.67	0.069
Amoxicilină-ac. Clavulanic	109	43.25	143	56.75	323	60.6	210	39.4	0.034
Aztreonam	48	27.27	128	72.73	98	37.4	164	62.6	0.027
Trimetoprim- Sulfametoxazol	23	31.08	51	68.92	151	43.64	195	56.36	0.046
Ceftazidim	62	24.03	196	75.97	204	36.23	359	63.77	<0.001
Imipenem	13	5.24	235	94.76	82	23.1	273	76.9	0.012
Levofloxacin	72	27.91	186	72.09	223	40.18	332	59.82	<0.001
Meropenem	16	6.45	232	93.55	46	18.18	207	81.82	0.014
Nitrofurantoin	61	55.96	48	44.04	180	65.69	94	34.31	0.075
Tabelul 9.3.6. Ratele de rezistență și sensibilitate pentru <i>Klebsiella</i>									

Enterococcus a prezentat un profil similar de rezistență la antibiotice, cele mai mari rate fiind observate pentru levofloxacină și penicilină (Tabelul 9.3.12). Valorile au depășit 30% pentru penicilină și 48,83% pentru levofloxacină în rândul populației masculine. Antibiotice precum fosfomicina, linezolidul, nitrofurantoina și vancomicina au menținut o sensibilitate ridicată.

Antibiotic	Enterococcus R		Enterococcus S		Enterococcus R		Enterococcus S		p Value
	Female				Male				
	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.	Nr.	%.	
Ampicilină	41	16.02	215	83.98	46	12.23	330	87.77	0.176
Fosfomicină	11	4.3	245	95.7	18	4.92	348	95.08	0.718
Levofloxacin	112	42.75	150	57.25	187	48.83	196	51.17	0.128
Linezolid	9	3.54	245	96.46	14	3.67	367	96.33	0.931
Nitrofurantoin	17	6.61	240	93.39	22	5.68	365	94.32	0.628
Penicilină	85	33.6	168	66.4	126	33.33	252	66.67	0.945
Vancomicina	12	4.69	244	95.31	9	2.26	390	97.74	0.085
Table 9.3.7. Ratele de rezistență și sensibilitate pentru <i>Enterococcus</i>									

9.4. Discuții

Rezultatele studiului au evidențiat diferențe importante între pacienții de sex masculin și feminin atât din punct de vedere demografic, cât și microbiologic. Pacienții de sex masculin au prezentat o vârstă medie semnificativ mai mare, majoritatea cazurilor fiind diagnosticate după vârsta de 55 de ani, aspect concordant cu rolul factorilor obstructivi, al patologiei prostatice și al expunerii crescute la servicii medicale odată cu înaintarea în vârstă [11,52].

Deși *Escherichia coli* a rămas principalul uropatogen la ambele sexe, prevalența sa a fost semnificativ mai redusă la bărbați comparativ cu femeile, în timp ce *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterococcus spp.* au fost mai frecvent identificate în populația masculină. Aceste rezultate susțin existența unui profil epidemiologic distinct al infecțiilor urinare masculine, caracterizat printr-o proporție mai mare de infecții complicate și asociate asistenței medicale.

Analiza rezistenței antimicrobiene a demonstrat că pacienții de sex masculin prezintă niveluri semnificativ mai ridicate de rezistență pentru majoritatea bacteriilor Gram-negative și pentru cele mai utilizate antibiotice în practica clinică, în special fluorochinolone, amoxicilină-clavulanat și trimetoprim-sulfametoxazol. Diferențele au fost deosebit de evidente pentru *Escherichia coli* și *Klebsiella spp.*, aceasta din urmă prezentând cel mai nefavorabil profil de rezistență, inclusiv pentru carbapeneme. Aceste constatări sunt în concordanță cu

datele epidemiologice recente și sugerează că infecțiile urinare masculine sunt mai frecvent asociate cu factori favorizanți precum retenția urinară, afectarea prostatei, procedurile urologice și expunerea repetată la antibiotice [54,55]. În schimb, aminoglicozidele și carbapenemele și-au menținut în general eficacitatea împotriva principalilor uropatogeni Gram-negativi.

În cazul bacteriilor Gram-pozitive, diferențele dintre sexe au fost mai puțin pronunțate. *Enterococcus spp.* și *Staphylococcus spp.* au prezentat profile de rezistență relativ stabile, menținând sensibilitate ridicată la vancomicină, linezolid, fosfomicină și nitrofurantoină. Aceste rezultate sugerează că impactul sexului asupra rezistenței antimicrobiene este mai evident pentru bacteriile Gram-negative, care reprezintă și principalii agenți etiologici ai infecțiilor urinare în populația analizată [30,47].

9.5. Concluzii

Studiul a demonstrat existența unor diferențe semnificative între pacienții de sex masculin și feminin în ceea ce privește vârsta, distribuția bacteriană și profilurile de rezistență antimicrobiană. Bărbații au prezentat o prevalență mai mare a uropatogenilor asociați infecțiilor complicate și rate semnificativ mai ridicate de rezistență pentru majoritatea bacteriilor Gram-negative, în special pentru *Escherichia coli* și *Klebsiella spp.*. În schimb, bacteriile Gram-pozitive au prezentat profile de sensibilitate relativ stabile, cu eficacitate păstrată pentru vancomicină și linezolid. Aceste rezultate evidențiază importanța utilizării datelor epidemiologice locale și a unei abordări diferențiate în funcție de sex pentru optimizarea tratamentului empiric al infecțiilor de tract urinar.

10. Concluzii și contribuții personale

Prezenta teză de doctorat contribuie la dezvoltarea cunoștințelor privind epidemiologia infecțiilor de tract urinar și rezistența antimicrobiană prin analiza unei cohorte extinse de pacienți investigați într-un centru urologic terțiar din România. Originalitatea cercetării derivă din abordarea integrată a prevalenței bacteriene și a profilurilor de rezistență antimicrobiană, cu accent asupra populației masculine, insuficient reprezentată în literatura de specialitate.

Una dintre principalele contribuții ale tezei este realizarea uneia dintre cele mai ample analize dedicate exclusiv infecțiilor de tract urinar la bărbați din România. Rezultatele au confirmat rolul predominant al *Escherichia coli* în etiologia infecțiilor urinare, dar au

evidențiat și prevalența crescută a unor microorganisme asociate frecvent infecțiilor complicate, precum *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* și *Enterococcus spp.*, conturând un profil microbiologic distinct al populației masculine.

O contribuție importantă este reprezentată de analiza comparativă dintre pacienții de sex masculin și feminin, care a demonstrat existența unor diferențe semnificative atât în ceea ce privește distribuția bacteriană, cât și profilurile de susceptibilitate antimicrobiană. Studiul a evidențiat faptul că pacienții de sex masculin prezintă o prevalență mai mare a infecțiilor produse de microorganisme asociate formelor complicate și niveluri mai ridicate de rezistență pentru numeroase clase de antibiotice utilizate curent în practica clinică. Aceste rezultate susțin necesitatea individualizării strategiilor terapeutice și a adaptării tratamentului empiric în funcție de sexul pacientului.

O altă contribuție majoră a tezei este evaluarea impactului pandemiei COVID-19 asupra rezistenței antimicrobiene. Analiza comparativă a perioadelor pandemice și post-pandemice a evidențiat modificări ale profilurilor de susceptibilitate pentru principalii uropatogeni, demonstrând că evoluția rezistenței bacteriene poate fi influențată de schimbările survenite în practica medicală și de utilizarea antibioticelor în această perioadă.

Prin analiza individuală a principalelor specii bacteriene au fost identificate modele distincte de rezistență și sensibilitate antimicrobiană, cu implicații directe asupra alegerii terapiei empirice și asupra dezvoltării programelor locale de antibiotic stewardship. Datele obținute furnizează informații actualizate privind epidemiologia locală a infecțiilor urinare și oferă suport științific pentru optimizarea protocoalelor terapeutice utilizate în practica urologică.

Valoarea științifică a cercetării este susținută de publicarea rezultatelor în reviste internaționale indexate și de integrarea acestora în circuitul științific internațional. Prin dimensiunea loturilor analizate, caracterul aplicativ al rezultatelor și relevanța lor pentru practica clinică, prezenta teză contribuie la consolidarea cunoștințelor privind epidemiologia infecțiilor urinare și rezistența antimicrobiană și oferă premise pentru dezvoltarea unor strategii moderne de diagnostic, tratament și utilizare rațională a antibioticelor.

Bibliografie

1. Zeng Z, Zhan J, Zhang K, Chen H, Cheng S. Global, regional, and national burden of urinary tract infections from 1990 to 2019: an analysis of the global burden of disease study 2019. *World J Urol.* 2022 Mar 23;40(3):755–63. doi:10.1007/s00345-021-03913-0
2. He Y, Zhao J, Wang L, Han C, Yan R, Zhu P, et al. Epidemiological trends and predictions of urinary tract infections in the global burden of disease study 2021. *Sci Rep.* 2025 Feb 8;15(1):4702. doi:10.1038/s41598-025-89240-5
3. Stamm WE, Norrby SR. Urinary Tract Infections: Disease Panorama and Challenges. *J Infect Dis.* 2001 Mar 1;183(Supplement_1):S1–4. doi:10.1086/318850
4. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorlí L, Montero M, Salvadó M, Grau S, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: Comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *Journal of Infection.* 2012 May;64(5):478–83. doi:10.1016/j.jinf.2012.01.010
5. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk Factors Associated with Acute Pyelonephritis in Healthy Women. *Ann Intern Med.* 2005 Jan 4;142(1):20–7. doi:10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00008
6. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B, et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. *Eur Urol.* 2024 Jul;86(1):27–41. doi:10.1016/j.eururo.2024.03.035
7. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol.* 2019;11:1756287219832172. doi:10.1177/1756287219832172 PubMed PMID: 31105774.
8. Wu W, Wu Q, Zhong W, Han L. Distribution and Drug-Resistance Analysis of Uropathogens in Urinary Tract Infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2026;2026:1700474. doi:10.1155/cjid/1700474 PubMed PMID: 41737025.
9. 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 Jan 19;5(1). doi:10.3390/pathogens5010010 PubMed PMID: 26797640.
10. European Centre for Disease Prevention and Control; World Health Organization Regional Office for Europe. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2023: 2021 Data. Stockholm; 2023.
11. Bonkat G, Wagenlehner F, Kranz J. Keep it Simple: A Proposal for a New Definition of Uncomplicated and Complicated Urinary Tract Infections from the EAU Urological Infections Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2024 Sep;86(3):195–7. doi:10.1016/j.eururo.2024.05.007
12. Schaffer JN, Pearson MM. *Proteus mirabilis* and Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr.* 2015 Oct;3(5). doi:10.1128/microbiolspec.UTI-0017-2013 PubMed PMID: 26542036.

13. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010 Dec 8;7(12):653–60. doi:10.1038/nrurol.2010.190
14. Dubbs SB, Sommerkamp SK. Evaluation and Management of Urinary Tract Infection in the Emergency Department. *Emergency Medicine Clinics*. 2019 Nov 1;37(4):707–23. doi:10.1016/j.emc.2019.07.007
15. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002 Jul;113(1):5–13. doi:10.1016/S0002-9343(02)01054-9
16. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Marra M, Zummo S, Biondo C. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens*. 2023 Apr 20;12(4):623. doi:10.3390/pathogens12040623
17. Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Feb;29(1):73–9. doi:10.1097/QCO.0000000000000228
18. Takhar SS, Moran GJ. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in the Emergency Department and Outpatient Settings. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Mar;28(1):33–48. doi:10.1016/j.idc.2013.10.003
19. Belyayeva M, Leslie SW, Rout P, Jeong JM. Acute Pyelonephritis. 2026. PubMed PMID: 30137822.
20. Lee DS, Choe HS, Kim HY, Kim SW, Bae SR, Yoon B Il, et al. Acute bacterial prostatitis and abscess formation. *BMC Urol*. 2016 Jul 7;16(1):38. doi:10.1186/s12894-016-0153-7 PubMed PMID: 27388006.
21. Carroll DE, Marr I, Huang GKL, Holt DC, Tong SYC, Boutlis CS. Staphylococcus aureus Prostatic abscess: a clinical case report and a review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2017 Jul 21;17(1):509. doi:10.1186/s12879-017-2605-4 PubMed PMID: 28732492.
22. Wagenlehner FME, Weidner W, Naber KG. Pharmacokinetic Characteristics of Antimicrobials and Optimal Treatment of Urosepsis. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(4):291–305. doi:10.2165/00003088-200746040-00003
23. Sauer MM, Jakob RP, Eras J, Baday S, Eriş D, Navarra G, et al. Catch-bond mechanism of the bacterial adhesin FimH. *Nat Commun*. 2016 Mar 7;7(1):10738. doi:10.1038/ncomms10738
24. Davis NG, Silberman M. Acute Bacterial Prostatitis. 2026. PubMed PMID: 29083799.
25. Choi JB, Min SK. Complicated urinary tract infection in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Infect Chemother*. 2021 Sep;27(9):1284–7. doi:10.1016/j.jiac.2021.06.006 PubMed PMID: 34144904.
26. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA, et al. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare (Basel)*. 2023 Jul 5;11(13). doi:10.3390/healthcare11131946 PubMed PMID: 37444780.
27. Ajulo S, Awosile B. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS 2022): Investigating the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption data across the participating countries. *PLoS One*. 2024 Feb 5;19(2):e0297921. doi:10.1371/journal.pone.0297921
28. Emdin F, Orubu ESF, Rogers Van Katwyk S, Strong K, Shaver N, Abdullah K, et al. COVID-19 impact on AMR: a rapid scoping review, equity analysis and evidence gap map study. *BMJ Glob Health*. 2025 Nov 29;10(11). doi:10.1136/bmjgh-2024-018118 PubMed PMID: 41320199.

29. Clancy CJ, Buehrle DJ, Nguyen MH. PRO: The COVID-19 pandemic will result in increased antimicrobial resistance rates. *JAC Antimicrob Resist*. 2020 Sep;2(3):dlaa049. doi:10.1093/jacamr/dlaa049 PubMed PMID: 34192248.
30. Popescu RI, Petca RC, Mareş C, Petca A, Ahmed OS, Ostafi L, et al. Antimicrobial resistance trends during COVID-19 in male patients: a descriptive analysis. *J Med Life*. 2026 Mar;19(3):220–9. doi:10.25122/jml-2026-0034 PubMed PMID: 42112222.
31. Petca RC, Negoită S, Mareş C, Petca A, Popescu RI, Chibeleian CB. Heterogeneity of Antibiotics Multidrug-Resistance Profile of Uropathogens in Romanian Population. *Antibiotics*. 2021 May 2;10(5):523. doi:10.3390/antibiotics10050523
32. Aluculesei BC. "Antibiotic Resistance In Romania—An Economic And Medical Challenge.
33. Chibeleian CB, Petca RC, Mareş C, Popescu RI, Enikő B, Mehedintu C, et al. A Clinical Perspective on the Antimicrobial Resistance Spectrum of Uropathogens in a Romanian Male Population. *Microorganisms*. 2020 Jun 5;8(6):848. doi:10.3390/microorganisms8060848
34. Gajdacs M, Batori Z, Ábrók M, Lázár A, Burián K. Characterization of Resistance in Gram-Negative Urinary Isolates Using Existing and Novel Indicators of Clinical Relevance: A 10-Year Data Analysis. 2020 Feb 11;10(2):16. doi:10.3390/life10020016
35. Grude N, Tveten Y, Kristiansen BE. Urinary tract infections in Norway: bacterial etiology and susceptibility. A retrospective study of clinical isolates. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Oct;7(10):543–7. PubMed PMID: 11683794.
36. Faine BA, Rech MA, Vakkalanka P, Gross A, Brown C, Harding SJ, et al. High prevalence of fluoroquinolone-resistant <scp>UTI</scp> among <scp>US</scp> emergency department patients diagnosed with urinary tract infection, 2018–2020. *Academic Emergency Medicine*. 2022 Sep 5;29(9):1096–105. doi:10.1111/acem.14545
37. Mei H, Yang T, Wang J, Wang R, Cai Y. Efficacy and safety of tigecycline in treatment of pneumonia caused by MDR *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019 Dec 1;74(12):3423–31. doi:10.1093/jac/dkz337
38. Mareş C, Petca RC, Petca A, Popescu RI, Jinga V. Does the COVID Pandemic Modify the Antibiotic Resistance of Uropathogens in Female Patients? A New Storm? *Antibiotics (Basel)*. 2022 Mar 10;11(3). doi:10.3390/antibiotics11030376 PubMed PMID: 35326839.
39. Mareş C, Petca RC, Popescu RI, Petca A, Geavlete BF, Jinga V. Uropathogens' Antibiotic Resistance Evolution in a Female Population: A Sequential Multi-Year Comparative Analysis. *Antibiotics*. 2023 May 23;12(6):948. doi:10.3390/antibiotics12060948
40. Popescu RI, Petca RC, Mareş C, Petca A, Bassil M, Jinga V. Comparative Analysis of Antimicrobial Resistance in Male Uropathogens Before and After the COVID-19 Pandemic: A Single-Center Study from Romania. *Medicina (B Aires)*. 2026 May 5;62(5):889. doi:10.3390/medicina62050889
41. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022 Feb;399(10325):629–55. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
42. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living

- rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Dec;26(12):1622–9. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.016
43. Cooke E, Rendi-Wagner P. Rising antimicrobial resistance in Europe: EMA and ECDC outline urgent actions to achieve EU targets. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2025 Dec;59:101539. doi:10.1016/j.lanepe.2025.101539
 44. Broughton E, Bektas M, Colosia A, Kuper K, Fernandez MM, Al-Taie A, et al. A Systematic Literature Review of the Epidemiology of Complicated Urinary Tract Infection. *Infect Dis Ther*. 2025 Jun 24;14(6):1157–81. doi:10.1007/s40121-025-01149-8
 45. Shields RK, Zhou Y, Kanakamedala H, Cai B. Burden of illness in US hospitals due to carbapenem-resistant Gram-negative urinary tract infections in patients with or without bacteraemia. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec 14;21(1):572. doi:10.1186/s12879-021-06229-x
 46. Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY, Patel PR, Wong E, Xu SY, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022 Jan 3;43(1):12–25. doi:10.1017/ice.2021.362
 47. Codelia-Anjum A, Lerner LB, Elterman D, Zorn KC, Bhojani N, Chughtai B. Enterococcal Urinary Tract Infections: A Review of the Pathogenicity, Epidemiology, and Treatment. *Antibiotics*. 2023 Apr 19;12(4):778. doi:10.3390/antibiotics12040778
 48. Lee T, Pang S, Abraham S, Coombs GW. Antimicrobial-resistant CC17 *Enterococcus faecium*: The past, the present and the future. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019 Mar;16:36–47. doi:10.1016/j.jgar.2018.08.016
 49. Popescu RI, Nechita C, Petca RC, Mareş C, Petca A, Babiță C, et al. Uropathogens' AMR in Male and Female Romanian Population—A Bi-Center Analysis over 1 Year. *Medicina (B Aires)*. 2026 Apr 30;62(5):866. doi:10.3390/medicina62050866
 50. Popescu RI, Toma C, Petca RC, Mareş C, Ostafi L, Petca A, et al. Comprehensive Evaluation of Uropathogens' AMR in a Romanian Tertiary Center: Male vs. Female Comparison. *Microorganisms*. 2026 May 30;14(6):1236. doi:10.3390/microorganisms14061236
 51. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendancy of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Dec 18;33(1). doi:10.1128/CMR.00102-19
 52. 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 PubMed PMID: 25853778.
 53. Petca RC, Mareş C, Petca A, Negoită S, Popescu RI, Boţ M, et al. Spectrum and Antibiotic Resistance of Uropathogens in Romanian Females. *Antibiotics*. 2020 Aug 1;9(8):472. doi:10.3390/antibiotics9080472
 54. Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Koves B, Kranz J, Pilatz A, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol*. 2020 Oct 25;17(10):586–600. doi:10.1038/s41585-020-0362-4
 55. Mancuso G, De Gaetano S, Midiri A, Zummo S, Biondo C. The Challenge of Overcoming Antibiotic Resistance in Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria: “Attack on Titan”. *Microorganisms*. 2023 Jul 27;11(8):1912. doi:10.3390/microorganisms11081912