

**„VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT VII – INTERNAL MEDICINE**

LUPULESCU (SERENA) PATRICIA - GIANINA



PhD THESIS

Abstract

**HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN
WESTERN ROMANIA: PREVALENCE AND
ANTIBIOTIC RESISTANCE**

Scientific Coordinator

**PROFESSOR ȘIRLI ROXANA LUCIA,
MD PhD Habil**

**Timișoara
2026**

GENERAL PART

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection represents one of the most common chronic bacterial infections worldwide and continues to constitute a major public health problem. Despite a declining prevalence in certain developed regions, a substantial proportion of the global population remains infected, particularly in areas where socioeconomic conditions and hygiene standards favor transmission. The infection is usually acquired during childhood and may persist for decades in the absence of treatment, leading to chronic inflammation of the gastric mucosa and a wide spectrum of gastroduodenal diseases.

Persistent colonization of the gastric mucosa by *H. pylori* is recognized as a major etiological factor in the development of chronic gastritis and peptic ulcer disease. Moreover, long-standing infection plays a key role in gastric carcinogenesis. Chronic inflammation induced by the bacterium may trigger a sequence of pathological events known as the Correa cascade, which describes the progression from chronic active gastritis to glandular atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia and eventually gastric adenocarcinoma. Due to this well-established association with gastric malignancy, *H. pylori* has been classified as a Group 1 carcinogen by the International Agency for Research on Cancer.

Over the past decades, the clinical management of *H. pylori* infection has evolved considerably. Standard triple therapy was initially considered the gold standard for eradication treatment, achieving high success rates. However, the effectiveness of this regimen has progressively declined, mainly due to the increasing prevalence of antibiotic-resistant *H. pylori* strains. Resistance to key antibiotics such as clarithromycin (CLA) and fluoroquinolones (FQ) has emerged as a major obstacle to successful eradication therapy.

In response to these challenges, current international recommendations emphasize the importance of adapting eradication regimens according to regional antimicrobial resistance patterns. Consequently, accurate epidemiological data regarding infection prevalence and antibiotic resistance

have become essential for optimizing therapeutic strategies.

In Western Romania, comprehensive and updated data regarding the epidemiology of *H. pylori* infection, treatment outcomes and antibiotic resistance patterns remain limited. Furthermore, the clinical implications of the infection extend beyond benign gastroduodenal diseases, as chronic *H. pylori* infection is strongly associated with gastric cancer (GC), a malignancy that remains a major cause of cancer-related morbidity and mortality worldwide.

Another important factor that has influenced the clinical landscape of gastric diseases in recent years is the COVID-19 pandemic. The significant pressure placed on healthcare systems worldwide resulted in delays in diagnostic procedures and reduced access to endoscopic evaluation. These delays may have important consequences for the diagnosis and staging of GC.

In this context, the present doctoral research was designed to provide a comprehensive evaluation of *H. pylori* infection in Western Romania by integrating epidemiological data, therapeutic outcomes, molecular resistance analysis and oncological implications.

SPECIAL PART

The present doctoral research was conceived with the aim of providing a comprehensive and clinically grounded evaluation of *H. pylori* infection within the context of routine gastroenterology practice. Rather than examining isolated aspects of the infection, this work adopts an integrated analytical framework including epidemiological distribution, therapeutic effectiveness, antimicrobial resistance patterns, and oncologic implications. Through this multidimensional perspective, the thesis seeks to connect clinical observation with microbiological characterization, generating evidence that reflects the complexity of real-world practice and the multifactorial nature of infection-related disease.

I. GENERAL OBJECTIVES

(1) To determine the prevalence of *H. pylori* infection in patients presenting with upper GI symptoms in a tertiary gastroenterology center.

(2) To evaluate the efficacy of a 14-day BQT regimen as first-line eradication treatment in *H. pylori*-infected, treatment-naïve patients.

(3) To assess the efficacy of a 14-day levofloxacin-based triple therapy regimen as rescue treatment in patients with previous eradication failure.

(4) To establish the prevalence of CLA and FQ resistance in *H. pylori*-positive gastric biopsy samples using molecular diagnostic methods.

(5) To identify resistance-associated mutations in the 23S rRNA and *gyrA* genes and to analyze antimicrobial resistance patterns in relation to previous *H. pylori* eradication therapy.

(6) To analyze the prevalence of *H. pylori* infection in cardia and non-cardia GC.

(7) To evaluate changes in GC stage at diagnosis before, during, and after the COVID-19 pandemic.

(8) To determine the prevalence and risk factors of upper GI bleeding in patients diagnosed with GC, with particular emphasis on antiplatelet and anticoagulant therapy.

II. PREVALENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION AND EFFICACY OF BISMUTH QUADRUPLE AND LEVOFLOXACIN TRIPLE ERADICATION THERAPIES – A RETROSPECTIVE ANALYSIS

1. Materials and Methods

A retrospective analysis was conducted through systematic review of the medical records of 556 patients who underwent upper gastrointestinal (GI) endoscopy between January and December 2022 in a tertiary gastroenterology

center in Western Romania. The study included adult patients who underwent gastroscopy and rapid urease testing (RUT) for the detection of *H. pylori*. Indications for endoscopic evaluation included persistent or recurrent epigastric pain, heartburn, postprandial fullness, early satiety, gastroesophageal reflux symptoms, unexplained anemia, weight loss, or suspected GI bleeding. Gastric biopsy specimens were obtained from the antrum during endoscopy and analyzed using the AMA RUT Pro test, which detects urease activity produced by *H. pylori*. Patients diagnosed with infection were subsequently contacted by telephone in order to evaluate treatment initiation, adherence to therapy, and post-treatment outcomes.

Two eradication regimens were assessed in this study. Treatment-naïve patients received a 14-day bismuth quadruple therapy (BQT) regimen as first-line treatment, whereas patients with previous eradication failure received a 14-day levofloxacin-based triple therapy used as rescue treatment. Eradication success was assessed after completion of therapy using fecal antigen testing. Statistical analyses were performed using appropriate tests for categorical and continuous variables, and a p -value < 0.05 was considered statistically significant.

2. Results

A total of 349 patients were diagnosed with *H. pylori* infection at baseline and were therefore considered eligible for follow-up evaluation. All infected individuals were subsequently contacted by telephone to assess treatment initiation, adherence, and post-therapy outcome. Despite repeated attempts to establish contact, 11.2% (39/349) of patients could not be reached and were excluded from the interview-based follow-up analysis. The remaining 310 patients were successfully contacted and provided complete information regarding their treatment course and subsequent follow-up.

Among the 310 interviewed patients, 11.9% (37/310) reported that they did not initiate eradication therapy after receiving the diagnosis of *H. pylori* infection.

As a result, 273 patients proceeded to start the prescribed eradication regimen. Within this treated subgroup, adherence varied: 5.12% (14/273) discontinued therapy prematurely due to intolerance, while 10.62% (29/273) completed the full treatment course but did not undergo fecal antigen testing to verify eradication status.

Overall, 84.24% (230/273) of the patients who initiated treatment both completed the prescribed regimen and subsequently underwent fecal antigen testing. These 230 patients constituted the evaluable population for eradication outcome analysis. Within this subgroup, 199 individuals received BQT, whereas 31 were treated with levofloxacin-based triple therapy. The prevalence of *H. pylori* infection in the analyzed cohort was 68.8%, indicating a high burden of infection among symptomatic patients undergoing gastroscopy. The overall eradication rate for *H. pylori* infection was 88.6% (204/230). A higher eradication rate was observed in patients treated with BQT (178/199; 89.4%) compared to those receiving levofloxacin triple therapy (26/31; 83.8%); however, this difference did not reach statistical significance ($p = 0.5420$).

When the study population was stratified according to predefined age categories, the highest proportion of positive cases was observed among patients aged 80–88 years (78.6%), although no statistically significant differences were identified between age groups.

Adverse events leading to treatment discontinuation consisted mainly of GI symptoms, including abdominal discomfort, nausea, and metallic taste. All reported adverse events occurred in patients undergoing BQT, while none of the patients treated with levofloxacin reported intolerance.

3. Discussion

The results of this study demonstrate a high prevalence of *H. pylori* infection among symptomatic patients undergoing gastroscopy in a tertiary gastroenterology center, reaching 68.8%. This value is higher than the estimated national prevalence and likely reflects the characteristics of the studied

population, which consisted mainly of patients presenting with upper GI symptoms and endoscopic evidence of gastric pathology.

The evaluation of therapeutic outcomes showed that BQT achieved an eradication rate of 89.4% when used as first-line treatment. This result confirms the effectiveness of BQT and supports its role as a reliable empirical first-line eradication strategy in routine clinical practice.

Levofloxacin-based triple therapy, administered as rescue treatment after previous eradication failure, achieved an eradication rate of 83.8%. Although this regimen demonstrated satisfactory effectiveness, the eradication rate remained below the optimal threshold of 90%, suggesting that further optimization of rescue therapies may be necessary, particularly in regions where quinolone resistance is increasing.

Treatment adherence and the occurrence of adverse events represented important determinants of therapeutic success. A proportion of patients did not initiate therapy or discontinued treatment due to intolerance, highlighting the impact of treatment tolerability and patient compliance on eradication outcomes. Overall, these findings provide relevant real-world data regarding the prevalence of *H. pylori* infection and the effectiveness of commonly used eradication therapies in Western Romania, emphasizing the importance of continuous monitoring of treatment outcomes and optimization of eradication strategies in clinical practice.

III. RESISTANCE TO CLA AND FQ IN *HELICOBACTER PYLORI* ISOLATES: A PROSPECTIVE MOLECULAR ANALYSIS IN WESTERN ROMANIA

1. Materials and methods

A prospective study was conducted between January and December 2024 and included 138 patients who underwent gastroscopy in a tertiary medical unit located in Western Romania. For each participant, collected data included demographic characteristics, clinical symptoms reported at presentation, and endoscopic findings documented during gastroscopy. RUT results were recorded in order to determine the presence of *H. pylori* infection. Molecular analyses were performed to identify resistance-associated mutations of *H. pylori*.

Eligible participants were adults who underwent gastroscopy with RUT for the detection of *H. pylori*. Indications for endoscopic evaluation included persistent or recurrent epigastric pain, heartburn, postprandial fullness, early satiety, suspected GI bleeding associated with anemia, and unexplained weight loss. Exclusion criteria included patients younger than 18 years, individuals with decompensated hepatic, cardiac, pulmonary, or renal disease, severe psychiatric disorders, pregnancy, breastfeeding, known malignancy, or previously diagnosed GC.

All endoscopic examinations were performed under anesthesiological supervision with sedation using midazolam, fentanyl, and propofol. Upper GI endoscopy was carried out using Olympus Evis EXERA III (CV-190) video processors and GIF-HQ190 endoscopes. During each procedure, biopsy specimens were systematically obtained from both the gastric antrum and corpus. RUT was performed using the AMA RUT Pro kit, based on detection of

urease activity produced by *H. pylori*. A color change from yellow to red was interpreted as a positive result according to the manufacturer's instructions. Biopsy specimens with positive RUT results were transferred into sterile microtubes without fixatives in order to preserve nucleic acid integrity and were transported to the laboratory under controlled conditions. Samples were stored at 2–8 °C and processed within 24–48 hours. DNA extraction was performed using the QIAamp DNA Mini Kit. Molecular detection of resistance-associated mutations was carried out using the GenoType HelicoDR assay, which allows simultaneous identification of mutations associated with resistance to CLA and FQ. The assay targets mutations within the 23S rRNA gene, associated with CLA resistance, and the *gyrA* gene, associated with FQ resistance. Interpretation of resistance or susceptibility was based on the presence or absence of wild-type and mutation-specific bands. For CLA resistance, the following mutations were assessed: A2146G, A2146C, and A2147G. For FQ resistance, the evaluated mutations included N87K, D91N, D91G, and D91Y within the *gyrA* gene.

2. Results

The study population comprised 138 patients, with a mean age of 50.2 ± 13.4 years and a median age of 51 years (range 20–79). Women represented 54.3% (75/138) of the cohort. The treatment-naïve subgroup included 104 patients, whereas 34 patients had previously undergone eradication therapy.

H. pylori infection was identified in 41.3% (57/138) of patients through RUT. Among the positive cases, 63.2% (36/57) were treatment-naïve and 36.8% (21/57) had previously received eradication therapy.

Resistance to CLA (23S rRNA Mutations)

In the overall *H. pylori*-positive cohort ($n = 57$), CLA resistance was found in 29.8% (17) of the patients whereas 70.2% (40) presented CLA-susceptible

profiles. Among naïve patients ($n = 36$), 80.6% (29) showed CLA sensitive genotypes and 19.4% (7) exhibited CLA-resistant genotypes. In previously treated patients ($n = 21$), 52.4% (11) had CLA-susceptible profiles and 47.6% (10) displayed CLA-resistant profiles. The difference in resistance rates between naïve and previously treated groups was statistically significant ($p = 0.018$). In both treatment-naïve and previously treated groups, all CLA-resistant specimens exhibited the 23S MUT3 genotype, corresponding to the A2147G substitution. No specimen carried MUT1 or MUT2 mutations.

Resistance to FQ (gyrA Mutations)

FQ resistance was identified in 17.5% (10/57) of cases overall. Primary resistance among treatment-naïve patients was 13.9% (5/36), while in previously treated patients it reached 23.8% (5/21); however, the difference between groups was not statistically significant ($p = 0.557$). Within each subgroup, susceptible isolates remained significantly more frequent than resistant ones (naïve: 86.1% vs. 13.9%, $p < 0.0001$; previously treated: 76.2% vs. 23.8%, $p = 0.002$).

FQ resistance was associated with mutations in the *gyrA* gene, most commonly N87K and D91N. In the treatment-naïve group, three isolates carried the N87K mutation, one displayed the D91N substitution, and one specimen showed heteroresistance with simultaneous wild-type and mutant signals. In the previously treated group, two isolates presented the N87K mutation, one carried D91N, and two samples demonstrated mixed wild-type/mutant hybridization patterns suggestive of heteroresistance.

CLA and FQ Resistance Patterns by Treatment Status

In the group of previously treated patients ($n = 21$), dual resistance to both CLA and FQ was identified in 9.5% (2/21) of the cases. The *H. pylori* isolates

from these two patients showed distinct resistance genotypes: one isolate carried the gyr87MUT profile (codon 87 mutation N87K), while the other exhibited the gyr91MUT1 profile (D91N substitution), both associated with FQ resistance. In addition, both isolates carried the 23S MUT3 (A2147G) substitution responsible for CLA resistance. In the treatment-naïve group (n = 36), no cases of dual resistance were detected.

3. Discussion

The prevalence of *H. pylori* infection detected in our cohort (41.3%) is consistent with previously reported values from other Romanian regions and reflects the current burden of infection among symptomatic patients undergoing endoscopic evaluation. Regional differences in infection rates reported in Romania are likely related to socioeconomic conditions, hygiene standards, and access to healthcare services. The resistance patterns identified in the present study highlight the growing challenge posed by antimicrobial resistance in the management of *H. pylori* infection. The markedly higher rate of CLA resistance observed in previously treated patients suggests that prior exposure to eradication therapy may contribute substantially to the selection of resistant strains. Similar trends have been described in other European populations, where repeated antibiotic exposure has been associated with increased resistance rates.

At the molecular level, all CLA-resistant isolates carried the A2147G mutation in the 23S rRNA gene, a substitution widely recognized as one of the principal mechanisms underlying macrolide resistance in *H. pylori*. In contrast, FQ resistance was associated with mutations affecting the gyrA gene, particularly N87K and D91N, which alter the structure of DNA gyrase and reduce antibiotic binding. The identification of heteroresistant genotypes in several samples further illustrates the genetic variability of *H. pylori* populations and may partly explain the variability in treatment response observed in clinical practice. The coexistence of susceptible and resistant strains within the same host has

been increasingly recognized as an important factor contributing to eradication failure.

Overall, these findings emphasize the importance of continuous surveillance of regional resistance patterns and support the use of susceptibility-guided or bismuth-based eradication regimens in areas where resistance to key antibiotics is increasing.

IV. DELAYED DIAGNOSIS AND EVOLVING TRENDS IN GASTRIC CANCER DURING AND AFTER COVID-19: A COMPARATIVE STUDY OF STAGING, *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION AND BLEEDING RISK IN WESTERN ROMANIA

1. Materials and methods

This retrospective study evaluated patients diagnosed with GC in a tertiary gastroenterology center in Western Romania. The analysis aimed to assess potential changes in clinical presentation, tumor staging, and complications associated with GC in relation to the COVID-19 pandemic. Patients were stratified into three temporal cohorts according to the time of diagnosis: pre-pandemic, pandemic, and post-pandemic periods. For each patient, demographic data, clinical characteristics, tumor localization, stage at diagnosis, *H. pylori* infection status, and the occurrence of upper GI bleeding were recorded.

Tumor staging was determined according to established oncological criteria, and the presence of *H. pylori* infection was assessed using standard diagnostic methods. The use of antiplatelet and anticoagulant therapy was also documented in order to evaluate its potential association with bleeding complications. Statistical analysis was performed using appropriate tests for continuous and categorical variables.

2. Results

A total of 121 patients with histologically confirmed GC were included in the analysis. The cohort was distributed across three temporal periods defined in relation to the COVID-19 pandemic: pre-pandemic (March 2018–February 2020), pandemic (March 2020–February 2022), and post-pandemic (March 2022–February 2024).

A higher proportion of patients were diagnosed with advanced-stage disease (Stage III–IV) during and after the pandemic compared with the pre-pandemic period. The proportion of advanced stages increased from 53.3% in the pre-pandemic cohort to 69.4% in the post-pandemic cohort, indicating a significant stage migration toward more advanced disease at diagnosis ($p = 0.021$).

Regarding tumor localization, *H. pylori* infection was consistently more frequent in non-cardia GC compared with cardia GC across all study periods. Infection rates were 72.7% vs. 41.7% in the pre-pandemic period, 69.0% vs. 36.4% during the pandemic, and 70.4% vs. 55.6% in the post-pandemic period, with an overall statistically significant difference ($p = 0.041$). Upper GI bleeding represented a frequent clinical complication in patients with GC. Logistic regression analysis demonstrated that the use of antiplatelet or anticoagulant therapy was independently associated with an increased risk of bleeding (OR = 2.65, 95% CI 1.18–5.96; $p = 0.018$). In contrast, advanced tumor stage, *H. pylori* infection status, and male sex were not significantly associated with bleeding occurrence.

Survival analysis showed that advanced tumor stage (III–IV) was the strongest predictor of one-year mortality (HR = 2.74, 95% CI 1.42–5.12; $p = 0.002$). Additional predictors included diagnosis during the COVID-19 pandemic (HR = 1.66, 95% CI 1.19–3.61; $p = 0.010$) and age ≥ 70 years (HR = 1.88, 95% CI 1.02–3.46; $p = 0.043$). In contrast, *H. pylori* positivity, antiplatelet or anticoagulant therapy, and tumor location (cardia vs. non-cardia) did not significantly influence mortality risk.

3. Discussions

The findings of this study suggest that the COVID-19 pandemic had a measurable impact on the clinical presentation of GC in Western Romania. Restrictions imposed on healthcare systems, together with the temporary reduction of endoscopic procedures and patients' reluctance to seek medical care, likely contributed to delays in diagnostic pathways. As a consequence, opportunities for early detection decreased, favoring the presentation of patients with more advanced disease. The persistent association between *H. pylori* infection and non-cardia GC observed in our cohort is consistent with previously established pathogenetic mechanisms. Numerous epidemiological studies have demonstrated that chronic *H. pylori* infection plays a major role in distal gastric carcinogenesis, whereas its association with cardia tumors appears weaker and more variable across geographic regions. Another clinically relevant aspect highlighted by our analysis concerns the occurrence of upper GI bleeding in patients with GC. The frequent use of antiplatelet and anticoagulant therapy in this population represents a complex therapeutic challenge, as clinicians must carefully balance cardiovascular protection against the risk of hemorrhagic complications.

Overall, these observations emphasize the importance of maintaining timely access to diagnostic endoscopy and multidisciplinary oncologic care even during periods of healthcare system disruption, in order to reduce delays in diagnosis and improve clinical outcomes in patients with GC.

FINAL CONCLUSIONS

Our research provides a comprehensive and integrated evaluation of *H. pylori* infection in Western Romania, addressing epidemiological, microbiological, therapeutic, and oncological aspects within a unified research framework. The results obtained confirm that:

- (1) *H. pylori* infection continues to represent a major public health challenge in our region demonstrated by the high prevalence of *H. pylori* infection among symptomatic patients, reaching 68.8%.
- (2) 14-day BQT achieved an eradication rate of 89.4%, supporting its role as an effective empirical first-line treatment in our setting. In contrast, levofloxacin-based triple therapy, used as rescue treatment, showed a lower eradication rate of 83.8%, particularly in previously treated patients, illustrating the growing therapeutic challenge posed by antibiotic resistance.
- (3) Treatment adherence and drug intolerance were shown to influence outcomes, as a subset of patients (17.0%) either failed to initiate therapy or discontinued it due to adverse effects.
- (4) CLA resistance was identified in 19.4% of treatment-naïve patients and increased dramatically to 47.6% in previously treated individuals. FQ resistance was also substantial, reaching 13.9% in naïve patients and 23.8% in those with prior eradication attempts.
- (5) All CLA-resistant isolates carried the A2147G mutation in the 23S rRNA gene, while FQ resistance was predominantly associated with N87K and D91N mutations in the *gyrA* gene.
- (6) Our data clearly demonstrate that CLA resistance in our region exceeds the internationally accepted 15% threshold above which empirical triple therapy is no longer recommended. Consequently, the findings provide strong scientific justification for preferring

bismuth-based regimens as first-line therapy and for considering molecular resistance testing, particularly in patients with previous treatment failure.

- (7) A higher proportion of patients were diagnosed with advanced-stage GC (Stage III–IVB) during and after the COVID-19 pandemic, increasing from 53.3% in the pre-pandemic period to 69.4% in the post-pandemic period ($p = 0.021$). These findings demonstrate the negative impact of healthcare system disruption on oncological outcomes. Delayed endoscopic access and postponed diagnosis translated into more advanced disease at presentation and poorer short-term survival.
- (8) The study also confirmed that *H. pylori* infection remained more frequently associated with NCGC compared to CGC, with consistently higher infection rates observed across all study periods (72.7% vs. 41.7% pre-pandemic; 69.0% vs. 36.4% during the pandemic; 70.4% vs. 55.6% post-pandemic; overall $p = 0.041$), consistent with established pathogenetic mechanisms.
- (9) In addition, upper GI bleeding occurred more often during the pandemic period and was independently associated with the use of antiplatelet or anticoagulant therapy.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VII – MEDICINĂ INTERNĂ**

LUPULESCU (SERENA) PATRICIA - GIANINA



TEZĂ DE DOCTORAT

Rezumat

**INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI ÎN VESTUL
ROMÂNIEI: PREVALENȚA ȘI REZISTENȚA LA
ANTIBIOTICE**

Conducător de doctorat

PROF. DR ȘIRLI ROXANA LUCIA

**Timișoara
2026**

PARTEA GENERALĂ

Infecția cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) reprezintă una dintre cele mai frecvente infecții bacteriene cronice la nivel mondial și continuă să constituie o problemă majoră de sănătate publică. În ciuda scăderii prevalenței în anumite regiuni dezvoltate, o proporție semnificativă a populației globale rămâne infectată, în special în zonele în care condițiile socioeconomice și standardele de igienă favorizează transmiterea. Infecția este de obicei dobândită în copilărie și poate persista timp de decenii în absența tratamentului, determinând inflamație cronică a mucoasei gastrice și un spectru larg de afecțiuni gastroduodenale.

Colonizarea persistentă a mucoasei gastrice de către *H. pylori* este recunoscută ca un factor etiologic major în dezvoltarea gastritei cronice și a bolii ulceroase peptice. În plus, infecția de lungă durată joacă un rol important în carcinogeneza gastrică. Inflamația cronică indusă de bacterie poate declanșa o succesiune de evenimente patologice cunoscută sub denumirea de cascada Correa, care descrie progresia de la gastrita cronică activă la atrofie glandulară, metaplazie intestinală, displazie și, în final, adenocarcinom gastric. Datorită acestei asocieri bine documentate cu malignitatea gastrică, *H. pylori* a fost clasificată drept carcinogen de grup 1 de către Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului.

În ultimele decenii, managementul clinic al infecției cu *H. pylori* a evoluat considerabil. Terapia triplă standard a fost inițial considerată standardul de aur pentru tratamentul de eradicare, obținând rate ridicate de succes. Cu toate acestea, eficacitatea acestui regim a scăzut progresiv, în principal din cauza creșterii prevalenței tulpinilor de *H. pylori* rezistente la antibiotice. Rezistența la antibiotice esențiale, precum claritromicina (CLA) și fluorochinolonele (FQ), a devenit un obstacol major în obținerea unei eradicări eficiente.

Ca răspuns la aceste provocări, recomandările internaționale actuale subliniază importanța adaptării schemelor de eradicare în funcție de tiparele regionale de rezistență antimicrobiană. În consecință, datele epidemiologice precise privind prevalența infecției și rezistența la antibiotice au devenit esențiale pentru optimizarea strategiilor terapeutice.

În vestul României, datele actualizate și cuprinzătoare privind epidemiologia infecției cu *H. pylori*, rezultatele tratamentului și tiparele de rezistență la antibiotice sunt încă limitate. În plus, implicațiile clinice ale infecției depășesc sfera bolilor gastroduodenale benigne, deoarece infecția cronică cu *H. pylori* este puternic asociată cu cancerul gastric (CG), o malignitate care rămâne o cauză majoră de morbiditate și mortalitate prin cancer la nivel mondial.

Un alt factor important care a influențat peisajul clinic al bolilor gastrice în ultimii ani a fost pandemia COVID-19. Presiunea semnificativă exercitată asupra sistemelor de sănătate la nivel global a determinat întârzieri în procedurile diagnostice și reducerea accesului la evaluarea endoscopică. Aceste întârzieri pot avea consecințe importante asupra

diagnosticului și stadializării cancerului gastric.

În acest context, cercetarea doctorală de față a fost concepută pentru a oferi o evaluare cuprinzătoare a infecției cu *H. pylori* în vestul României, prin integrarea datelor epidemiologice, a rezultatelor terapeutice, a analizei moleculare a rezistenței și a implicațiilor oncologice.

PARTEA SPECIALĂ

Prezenta cercetare doctorală a fost concepută cu scopul de a oferi o evaluare a infecției cu *H. pylori* în contextul practicii gastroenterologice curente. În loc să analizeze aspecte izolate ale infecției, această lucrare adoptă un cadru analitic integrat, care include distribuția epidemiologică, eficacitatea terapeutică, tiparele de rezistență antimicrobiană și implicațiile oncologice. Prin această perspectivă, teza urmărește să coreleze observația clinică cu caracterizarea microbiologică, generând dovezi care reflectă complexitatea practicii clinice reale și natura multifactorială a bolilor asociate infecției.

I. OBIECTIVE GENERALE

- (1) Determinarea prevalenței infecției cu *H. pylori* la pacienții care se prezintă cu simptome digestive într-un centru terțiar de gastroenterologie.
- (2) Evaluarea eficacității cvadruplei terapii cu bismut administrat timp de 14 zile, ca tratament de eradicare de primă linie la pacienții infectați cu *H. pylori*, fără tratamente anterioare.
- (3) Evaluarea eficacității triplei terapii cu levofloxacină administrat timp de 14 zile ca tratament de salvare la pacienții cu eșec anterior al terapiei de eradicare.
- (4) Determinarea prevalenței rezistenței la claritromicină (CLA) și fluorochinolone (FQ) în rândul pacienților cu infecție cu *H. pylori*, utilizând metode moleculare de diagnostic.
- (5) Identificarea mutațiilor asociate rezistenței în genele 23S rRNA și *gyrA* și analiza tiparelor de rezistență antimicrobiană în relație cu tratamentele anterioare de eradicare a infecției cu *H. pylori*.
- (6) Analiza prevalenței infecției cu *H. pylori* în cancerul gastric
- (7) Evaluarea modificărilor stadiului cancerului gastric la momentul diagnosticului înainte, în timpul și după pandemia COVID-19.
- (8) Determinarea prevalenței și a factorilor de risc ai hemoragiei digestive superioare la pacienții diagnosticați cu cancer gastric, cu accent pe terapia antiagregantă și anticoagulantă.

II. PREVALENȚA INFECȚIEI CU *HELICOBACTER PYLORI* ȘI EFICACITATEA TERAPIILOR DE ERADICARE CU BISMUT ȘI LEVOFLOXACINĂ – O ANALIZĂ RETROSPECTIVĂ

1. Materiale și metode

A fost realizată o analiză retrospectivă prin revizuirea sistematică a fișelor medicale a 556 de pacienți care au efectuat endoscopie digestivă superioară în perioada ianuarie–decembrie 2022 într-un centru terțiar de gastroenterologie din vestul României. Studiul a inclus pacienți adulți care au efectuat gastroscopie și testul rapid la urează pentru detectarea infecției cu *H. pylori*. Indicațiile pentru evaluarea endoscopică au inclus durere epigastrică persistentă sau recurentă, pirozis, plenitudine postprandială, sațietate precoce, simptome de reflux gastroesofagian, anemie inexplicabilă, scădere ponderală sau suspiciune de hemoragie digestivă. Biopsiile gastrice au fost recoltate din antru în timpul endoscopiei și analizate utilizând testul AMA RUT Pro, care detectează activitatea ureazică produsă de *H. pylori*. Pacienții diagnosticați cu infecție au fost ulterior contactați telefonic pentru a evalua inițierea tratamentului, aderența la terapie și rezultatele post-tratament.

În cadrul acestui studiu au fost evaluate două scheme terapeutice de eradicare. Pacienții fără tratament anterior au urmat cvadrupla terapie cu bismut timp de 14 zile ca tratament de primă linie, în timp ce pacienții cu eșec anterior al eradicării au primit tripla terapie pe bază de levofloxacină timp de 14 zile, utilizată ca tratament de salvare. Succesul eradicării a fost evaluat după finalizarea terapiei prin testul antigenului fecal. Analizele statistice au fost efectuate utilizând teste adecvate pentru variabile categoriale și continue, iar o valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

2. Rezultate

Un total de 349 de pacienți au fost diagnosticați cu infecție cu *H. pylori* la momentul inițial și au fost considerați eligibili pentru evaluarea ulterioară. Toți pacienții infectați au fost contactați telefonic pentru a evalua inițierea tratamentului, aderența la terapie și rezultatele post-terapeutice. În ciuda încercărilor repetate de contact, 11,2% (39/349) dintre pacienți nu au putut fi contactați și au fost excluși din analiza bazată pe interviu. Restul de 310 pacienți au fost contactați cu succes și au furnizat informații complete privind evoluția tratamentului și monitorizarea ulterioară. Dintre cei 310 pacienți intervievați, 11,9% (37/310) au declarat că nu au inițiat terapia de eradicare după primirea diagnosticului de infecție cu *H. pylori*. Astfel, doar 273 de pacienți au început tratamentul prescris. În cadrul acestui subgrup tratat, aderența la tratament a variat: 5,12% (14/273) au întrerupt prematur terapia din cauza intoleranței iar 10,62% (29/273) au finalizat tratamentul, dar nu au efectuat testul antigenului fecal pentru confirmarea eradicării.

În total, 84,24% (230/273) dintre pacienții care au inițiat tratamentul au finalizat terapia și au efectuat ulterior testul antigenului fecal. Acești 230 de pacienți au constituit populația evaluabilă pentru analiza rezultatului eradicării. Dintre aceștia, 199 de pacienți au primit terapie cvadruplă cu bismut, iar 31 au fost tratați cu terapie triplă pe bază de levofloxacină.

Prevalența infecției cu *H. pylori* în cohorta analizată a fost de 68,8%, indicând un procent ridicat în rândul pacienților simptomatici care au efectuat gastroscopie. Rata globală de eradicare a infecției cu *H. pylori* a fost de 88,6% (204/230). O rată mai mare de eradicare a fost observată la pacienții tratați cu cvadrupla terapie cu bismut (178/199; 89,4%) comparativ cu cei care au primit terapie triplă cu levofloxacină (26/31; 83,8%); totuși, această diferență nu a atins semnificație statistică ($p = 0,5420$). Atunci când populația studiată a fost stratificată în funcție de categoriile de vârstă prestabilite, cea mai mare proporție de cazuri pozitive a fost observată la pacienții cu vârste între 80 și 88 de ani (78,6%), deși nu au fost identificate diferențe semnificative statistic între grupele de vârstă.

Evenimentele adverse care au condus la întreruperea tratamentului au constat în principal în simptome digestive, inclusiv disconfort abdominal, greață și gust metalic. Toate evenimentele adverse raportate au apărut la pacienții tratați cu cvadrupla terapie cu bismut, în timp ce niciun pacient tratat cu levofloxacină nu a raportat intoleranță.

3. Discuții

Rezultatele acestui studiu evidențiază o prevalență ridicată a infecției cu *H. pylori* la pacienții simptomatici care au efectuat gastroscopie într-un centru terțiar de gastroenterologie, atingând valoarea de 68,8%. Această valoare este mai mare decât prevalența estimată la nivel național și reflectă probabil caracteristicile populației studiate, formată în principal din pacienți cu simptome digestive superioare și modificări endoscopice gastrice. Evaluarea rezultatelor terapeutice a arătat că terapia cvadruplă cu bismut a obținut o rată de eradicare de 89,4% atunci când a fost utilizată ca tratament de primă linie. Acest rezultat îi confirmă eficacitatea și susține rolul său ca strategie empirică fiabilă de eradicare de primă linie în practica clinică curentă.

Terapia triplă pe bază de levofloxacină, administrată ca tratament de salvare după eșecul unei terapii anterioare, a obținut o rată de eradicare de 83,8%. Deși acest regim s-a dovedit eficient, rata de eradicare a rămas sub pragul optim de 90%, sugerând necesitatea optimizării strategiilor de tratament de salvare, în special în regiunile în care rezistența la fluorochinolone este în creștere.

Aderența la tratament și apariția reacțiilor adverse au reprezentat factori importanți care au influențat succesul terapeutic. O parte dintre pacienți nu au inițiat terapia sau au întrerupt tratamentul din cauza intoleranței, subliniind impactul tolerabilității tratamentului și al complianței pacientului asupra rezultatelor eradicării.

În ansamblu, aceste rezultate oferă date relevante din practica clinică reală privind prevalența infecției cu *H. pylori* și eficacitatea terapiilor de eradicare utilizate în vestul României, evidențiind importanța monitorizării continue a rezultatelor terapeutice și a optimizării strategiilor de tratament în practica gastroenterologică.

III. REZISTENȚA *HELICOBACTER PYLORI* LA FLUOROCHINOLONE SI CLARITROMICINĂ: O ANALIZĂ MOLECULARĂ PROSPECTIVĂ IN VESTUL ROMÂNIEI

1. Materiale si metode

A fost realizat un studiu prospectiv în perioada ianuarie–decembrie 2024, incluzând 138 de pacienți care au efectuat gastroscopie într-o unitate medicală terțiară din vestul României. Pentru fiecare participant au fost colectate date demografice, simptomele clinice raportate la momentul prezentării și constatările endoscopice documentate în timpul gastroscopiei. Rezultatele testului rapid la urează au fost înregistrate pentru a determina prezența infecției cu *H. pylori*. De asemenea, au fost efectuate analize moleculare pentru identificarea mutațiilor asociate rezistenței la *H. pylori*.

Participanții eligibili au fost pacienți adulți care au efectuat gastroscopie și test rapid cu urează pentru detectarea infecției cu *H. pylori*. Indicațiile pentru evaluarea endoscopică au inclus durere epigastrică persistentă sau recurentă, pirozis, plenitudine postprandială, sașietate precoce, suspiciune de hemoragie digestivă asociată cu anemie și scădere ponderală inexplicabilă. Criteriile de excludere au inclus pacienți cu vârsta sub 18 ani, persoane cu boală hepatică, cardiacă, pulmonară sau renală decompensată, tulburări psihice severe, sarcină, alăptare, malignitate cunoscută sau diagnostic anterior de cancer gastric.

Toate examinările endoscopice au fost efectuate sub supraveghere anestezicologică, cu sedare utilizând midazolam, fentanyl și propofol. Endoscopia digestivă superioară a fost realizată utilizând procesoare video Olympus Evis EXERA III (CV-190) și endoscoape GIF-HQ190. În timpul fiecărei proceduri au fost recoltate sistematic probe de biopsie atât din antrul gastric, cât și din corpul gastric. Testul RUT a fost efectuat utilizând kitul AMA RUT Pro, bazat pe detectarea activității ureazice produse de *H. pylori*. Modificarea culorii de la galben la roșu a fost interpretată ca rezultat pozitiv, conform instrucțiunilor producătorului.

Biopsiile *H. pylori* pozitive au fost transferate în microtuburi sterile și au fost transportate la laborator în condiții controlate. Probele au fost depozitate la temperaturi de 2–8 °C și procesate în interval de 24–48 de ore. Extracția ADN-ului a fost realizată utilizând kitul QIAamp DNA Mini Kit. Detectarea moleculară a mutațiilor asociate rezistenței a fost efectuată utilizând testul GenoType HelicoDR, care permite identificarea simultană a mutațiilor asociate rezistenței la claritromicină (CLA) și fluoroquinolone (FQ). Testul vizează mutațiile din gena 23S rRNA, asociate rezistenței la CLA, și din gena *gyrA*, asociate rezistenței la FQ. Interpretarea rezistenței sau susceptibilității s-a bazat pe prezența sau absența benzilor de tip wild-type și a benzilor specifice mutațiilor. Pentru rezistența la CLA au fost evaluate mutațiile A2146G, A2146C și A2147G. Pentru rezistența la FQ au fost analizate mutațiile N87K, D91N, D91G și D91Y la nivelul genei *gyrA*.

2. Rezultate

Populația studiată a inclus 138 de pacienți, cu o vârstă medie de $50,2 \pm 13,4$ ani și o vârstă mediană de 51 de ani (interval 20–79). Femeile au reprezentat 54,3% (75/138) din cohortă. Subgrupul de pacienți fără tratament anterior a inclus 104 pacienți, în timp ce 34 de pacienți au urmat anterior terapie de eradicare. Infecția cu *H. pylori* a fost identificată la 41,3% (57/138) dintre pacienți prin testul rapid la urează. Dintre cazurile pozitive, 63,2% (36/57) erau pacienți fără tratament anterior, iar 36,8% (21/57) primiseră anterior terapie de eradicare.

Rezistența la CLA (Mutații 23S rRNA)

În cohorta totală de pacienți pozitivi pentru *H. pylori* ($n = 57$), rezistența la CLA a fost identificată la 29,8% (17) dintre pacienți, în timp ce 70,2% (40) au prezentat profile sensibile la CLA. În rândul pacienților fără tratament anterior ($n = 36$), 80,6% (29) au prezentat genotipuri sensibile la CLA, iar 19,4% (7) au prezentat genotipuri rezistente la CLA. În grupul pacienților tratați anterior ($n = 21$), 52,4% (11) au avut profile sensibile la CLA, iar 47,6% (10) au prezentat profile rezistente la CLA. Diferența dintre ratele de rezistență din grupul pacienților fără tratament anterior și cel al pacienților tratați anterior a fost semnificativă statistic ($p = 0,018$).

În ambele grupuri, atât la pacienții fără tratament anterior, cât și la cei tratați anterior, toate probele rezistente la CLA au prezentat genotipul 23S MUT3, corespunzător substituției A2147G. Nicio probă nu a prezentat mutațiile MUT1 sau MUT2.

Rezistența la FQ (Mutații gyrA)

Rezistența la FQ a fost identificată în 17,5% (10/57) dintre cazuri, per ansamblu. Rezistența primară în rândul pacienților fără tratament anterior a fost de 13,9% (5/36), în timp ce la pacienții tratați anterior a atins 23,8% (5/21); totuși, diferența dintre grupuri nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,557$). În cadrul fiecărui subgrup, izolatele sensibile au rămas semnificativ mai frecvente decât cele rezistente (pacienți fără tratament anterior: 86,1% vs. 13,9%, $p < 0,0001$; pacienți tratați anterior: 76,2% vs. 23,8%, $p = 0,002$).

Rezistența la FQ a fost asociată cu mutații la nivelul genei *gyrA*, cel mai frecvent N87K și D91N. În grupul pacienților fără tratament anterior, trei izolate au prezentat mutația N87K, unul a prezentat substituția D91N, iar un specimen a evidențiat heterorezistență, cu semnale simultane de tip wild-type și mutant. În grupul pacienților tratați anterior, două izolate au prezentat mutația N87K, unul a avut mutația D91N, iar două probe au demonstrat modele de hibridizare mixte wild-type/mutant, sugestive pentru heterorezistență.

Tiparele de rezistență la CLA și FQ în funcție de istoricul tratamentului

În grupul pacienților tratați anterior (n = 21), rezistența dublă la CLA și FQ a fost identificată în 9,5% (2/21) dintre cazuri. Izolatele de *H. pylori* provenite de la acești doi pacienți au prezentat genotipuri distincte de rezistență: un izolat a avut profilul gyr87MUT (mutația N87K la nivelul codonului 87), iar celălalt a prezentat profilul gyr91MUT1 (substituția D91N), ambele asociate cu rezistența la FQ. În plus, ambele izolate au prezentat substituția 23S MUT3 (A2147G), responsabilă de rezistența la CLA. În grupul pacienților fără tratament anterior (n = 36), nu au fost identificate cazuri de rezistență dublă.

3. Discuții

Prevalența infecției cu *H. pylori* identificată în cohorta noastră (41,3%) este în concordanță cu valorile raportate anterior în alte regiuni ale României. Diferențele regionale privind ratele de infecție raportate în România sunt probabil influențate de factori precum condițiile socioeconomice, standardele de igienă și accesul la servicii medicale. Tiparele de rezistență identificate în studiul de față evidențiază provocarea tot mai mare reprezentată de rezistența antimicrobiană în managementul infecției cu *H. pylori*. Rata semnificativ mai mare de rezistență la CLA observată la pacienții tratați anterior sugerează că expunerea anterioară la terapii de eradicare poate contribui în mod substanțial la selecția tulpinilor rezistente. Tendințe similare au fost descrise și în alte populații europene, unde expunerea repetată la antibiotice a fost asociată cu creșterea ratelor de rezistență.

La nivel molecular, toate izolatele rezistente la CLA au prezentat mutația A2147G în gena 23S rRNA, o substituție recunoscută pe scară largă ca fiind unul dintre principalele mecanisme implicate în rezistența la macrolide a *H. pylori*. În schimb, rezistența la FQ a fost asociată cu mutații la nivelul genei gyrA, în special N87K și D91N, care modifică structura ADN-girazei și reduc capacitatea de legare a antibioticului.

Identificarea genotipurilor heterorezistente în mai multe probe evidențiază variabilitatea genetică a populațiilor de *H. pylori* și poate explica parțial variabilitatea răspunsului terapeutic observată în practica clinică. Coexistența tulpinilor sensibile și rezistente la același pacient este tot mai frecvent recunoscută ca un factor important implicat în eșecul eradicării.

În ansamblu, aceste rezultate subliniază importanța monitorizării continue a tiparelor regionale de rezistență antimicrobiană și susțin utilizarea schemelor de eradicare ghidate de testarea sensibilității sau a regimurilor terapeutice pe bază de bismut în regiunile în care rezistența la antibioticele esențiale este în creștere.

IV. DIAGNOSTICUL ÎNTÂRZIAT ȘI EVOLUȚIA TENDINȚELOR ÎN CANCERUL GASTRIC ÎN TIMPUL ȘI DUPĂ PANDEMIA COVID-19: STUDIU COMPARATIV PRIVIND STADIALIZAREA, INFECȚIA CU *HELICOBACTER PYLORI* ȘI RISCUL DE HEMORAGIE ÎN VESTUL ROMÂNIEI

1. Materiale și metode

Acest studiu retrospectiv a evaluat pacienții diagnosticați cu cancer gastric într-un centru terțiar de gastroenterologie din vestul României. Analiza a avut ca scop evaluarea potențialelor modificări ale prezentării clinice, stadializării tumorale și complicațiilor asociate cancerului gastric în contextul pandemiei COVID-19. Pacienții au fost stratificați în trei cohorte temporale, în funcție de momentul diagnosticului: perioada pre-pandemică, perioada pandemică și perioada post-pandemică. Pentru fiecare pacient au fost înregistrate date demografice, caracteristicile clinice, localizarea tumorală, stadiul la momentul diagnosticului, statusul infecției cu *H. pylori* și apariția hemoragiei digestive superioare. Stadializarea tumorală a fost realizată conform criteriilor oncologice standardizate, iar prezența infecției cu *H. pylori* a fost evaluată utilizând metode diagnostice standard. De asemenea, utilizarea terapiei antiagregante și anticoagulante a fost documentată pentru a evalua posibila sa asociere cu apariția complicațiilor hemoragice. Analiza statistică a fost efectuată utilizând teste adecvate pentru variabile continue și categoriale.

2. Rezultate

Un total de 121 de pacienți cu cancer gastric confirmat histologic au fost incluși în analiză. Cohorta a fost distribuită în trei perioade temporale definite în raport cu pandemia COVID-19: perioada pre-pandemică (martie 2018 – februarie 2020), perioada pandemică (martie 2020 – februarie 2022) și perioada post-pandemică (martie 2022 – februarie 2024).

O proporție mai mare de pacienți a fost diagnosticată cu boală în stadii avansate (stadiile III–IV) în timpul și după pandemie, comparativ cu perioada pre-pandemică. Proporția stadiilor avansate a crescut de la 53,3% în cohorta pre-pandemică la 69,4% în cohorta post-pandemică, indicând o migrare semnificativă către stadii mai avansate ale bolii la momentul diagnosticului ($p = 0,021$). În ceea ce privește localizarea tumorală, infecția cu *H. pylori* a fost constant mai frecventă în cancerul gastric care afectează cardia, comparativ cu cancerul gastric non-cardial, în toate perioadele analizate. Ratele de infecție au fost de 72,7% vs. 41,7% în perioada pre-pandemică, 69,0% vs. 36,4% în perioada pandemică și 70,4% vs. 55,6% în perioada post-pandemică, cu o diferență globală semnificativă statistic ($p = 0,041$).

Hemoragia digestivă superioară a reprezentat o complicație clinică frecventă la pacienții cu cancer gastric. Analiza de regresie logistică a demonstrat că utilizarea terapiei antiagregante sau anticoagulante a fost asociată independent cu un risc crescut de hemoragie (OR = 2,65; IC 95%: 1,18–5,96; $p = 0,018$). În schimb, stadiul tumoral avansat, statusul

infecției cu *H. pylori* și sexul masculin nu au fost asociate semnificativ cu apariția hemoragiei. Analiza de supraviețuire a arătat că stadiul tumoral avansat (III–IV) a fost cel mai puternic predictor al mortalității la un an (HR = 2,74; IC 95%: 1,42–5,12; $p = 0,002$). Alți predictorii au inclus diagnosticul stabilit în timpul pandemiei COVID-19 (HR = 1,66; IC 95%: 1,19–3,61; $p = 0,010$) și vârsta ≥ 70 de ani (HR = 1,88; IC 95%: 1,02–3,46; $p = 0,043$). În schimb, pozitivitatea pentru *H. pylori*, utilizarea terapiei antiagregante sau anticoagulante și localizarea tumorală (cardia vs. non-cardia) nu au influențat semnificativ riscul de mortalitate.

3. Discuții

Rezultatele acestui studiu sugerează că pandemia COVID-19 a avut un impact măsurabil asupra prezentării clinice a cancerului gastric în vestul României. Restricțiile impuse asupra sistemelor de sănătate, împreună cu reducerea temporară a procedurilor endoscopice și reticenta pacienților de a solicita asistență medicală, au contribuit probabil la întârzieri în parcursul diagnostic. Ca urmare, oportunitățile pentru depistarea precoce au scăzut, favorizând prezentarea pacienților în stadii mai avansate ale bolii.

Asocierea persistentă dintre infecția cu *H. pylori* și cancerul gastric non-cardial observată în cohorta noastră este în concordanță cu mecanismele patogenetice deja stabilite. Numeroase studii epidemiologice au demonstrat că infecția cronică cu *H. pylori* joacă un rol major în carcinogeneza gastrică distală, în timp ce asocierea cu tumorile de cardia pare a fi mai slabă și mai variabilă în funcție de regiunea geografică.

Un alt aspect clinic relevant evidențiat de analiza noastră se referă la apariția hemoragiei digestive superioare la pacienții cu cancer gastric. Utilizarea terapiei antiagregante și anticoagulante în această populație reprezintă o provocare terapeutică complexă, deoarece medicii trebuie să echilibreze cu atenție protecția cardiovasculară cu riscul complicațiilor hemoragice.

În ansamblu, aceste observații subliniază importanța menținerii accesului rapid la endoscopia diagnostică și la îngrijirea oncologică multidisciplinară chiar și în perioadele de perturbare a sistemului de sănătate, pentru a reduce întârzierile în diagnostic și a îmbunătăți rezultatele clinice la pacienții cu cancer gastric.

CONCLUZII FINALE

Cercetarea noastră oferă o evaluare cuprinzătoare și integrată a infecției cu *H. pylori* în vestul României, abordând aspecte epidemiologice, microbiologice, terapeutice și oncologice într-un cadru de cercetare unitar. Rezultatele obținute confirmă următoarele:

(1) Infecția cu *H. pylori* continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică în regiunea noastră, fapt demonstrat de prevalența ridicată a infecției în rândul pacienților simptomatici, care a atins 68,8%.

(2) Cvadrupla terapie cu bismut administrată timp de 14 zile a obținut o rată de eradicare de 89,4%, susținând rolul său ca tratament empiric eficient de primă linie în contextul nostru clinic. În schimb, tripla terapie pe bază de levofloxacină, utilizată ca tratament de salvare, a prezentat o rată mai scăzută de eradicare, de 83,8%, în special la pacienții tratați anterior, evidențiind provocarea terapeutică tot mai mare reprezentată de rezistența la antibiotice.

(3) Aderența la tratament și intoleranța la medicamente au influențat rezultatele terapeutice, deoarece o parte dintre pacienți (17,0%) fie nu au inițiat terapia, fie au întrerupt-o din cauza reacțiilor adverse.

(4) Rezistența la CLA a fost identificată la 19,4% dintre pacienții fără tratament anterior și a crescut semnificativ la 47,6% în rândul pacienților tratați anterior. Rezistența la FQ a fost, de asemenea, semnificativă, atingând 13,9% la pacienții fără tratament anterior și 23,8% la cei cu tentative anterioare de eradicare.

(5) Toate izolatele rezistente la CLA au prezentat mutația A2147G la nivelul genei 23S rRNA, în timp ce rezistența la FQ a fost predominant asociată cu mutațiile N87K și D91N la nivelul genei *gyrA*.

(6) Datele noastre demonstrează clar că rezistența la CLA în regiunea noastră depășește pragul internațional acceptat de 15%, peste care terapia triplă empirică nu mai este recomandată. În consecință, rezultatele oferă o justificare științifică solidă pentru preferarea regimurilor terapeutice pe bază de bismut ca tratament de primă linie și pentru luarea în considerare a testării moleculare a rezistenței, în special la pacienții cu eșec terapeutic anterior.

(7) O proporție mai mare de pacienți a fost diagnosticată cu cancer gastric în stadii avansate (stadiile III–IVB) în timpul și după pandemia COVID-19, crescând de la 53,3% în perioada pre-pandemică la 69,4% în perioada post-pandemică ($p = 0,021$). Aceste rezultate demonstrează impactul negativ al perturbării sistemului de sănătate asupra rezultatelor oncologice. Întârzierea accesului la endoscopie și amânarea diagnosticului au determinat prezentarea pacienților în stadii mai avansate ale bolii și o supraviețuire pe termen scurt mai redusă.

(8) Studiul a confirmat, de asemenea, că infecția cu *H. pylori* rămâne mai frecvent asociată cu cancerul gastric non-cardial comparativ cu cancerul gastric cu localizare la nivelul cardiei, cu rate constant mai ridicate ale infecției în toate perioadele analizate (72,7% vs. 41,7% în perioada pre-pandemică; 69,0% vs. 36,4% în timpul pandemiei; 70,4% vs. 55,6% în perioada post-pandemică; p global = 0,041), în concordanță cu mecanismele patogenetice cunoscute.

(9) În plus, hemoragia digestivă superioară a apărut mai frecvent în perioada pandemiei și a fost asociată independent cu utilizarea terapiei antiagregante sau anticoagulante.