

**UNIVERSITETI MJEKËSISË TIRANË  
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE  
DEPARTAMENTI I LËNDËVE KLINIKE**

**ROLI I MYCOPLASMA HOMINIS DHE UREAPLASMA  
UREALYTICUM NË SHËNDETIN RIPRODHUES**

**Disertacion  
Për Marrjen e Gradës Shkencore**

**DOKTOR**

**Disertanti: Daniela TASHA  
Udhëheqës Shkencor: Prof. Dr. Nikita MANOKU**

**TIRANË 2020**

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË**  
**UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË**  
**FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE**



**UNIVERSITETI I MJEKESISE, TIRANE**

## **DISERTACION**

*I PARAQITUR NGA*

**Znj. Daniela TASHA**

**PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE**

## **DOKTOR**

**SPECIALITETI: SHKENCA INFERMIERORE**

**TEMA: “ROLI I MYCOPLASMA HOMINIS DHE UREAPLASMA UREALYTICUM NË SHËNDETIN RIPRODHUES”**

**MBROHET NË DATË: ...../.....2020. PARA JURISË:**

1. .... KRYETAR
2. ....ANËTAR (OPONENT)
3. .... ANËTAR (OPONENT)
4. .... ANËTAR
5. .... ANËTAR

## ***Parathënie***

*Mycoplasma genitalis, Mycoplasma Hominis, dhe Ureaplasma Urealyticum kontribuojnë në disa nga patologjitë e Shëndetit Riprodhues dhe përbëjnë një problem të rëndësishëm të shëndetit publik që shoqërohet me lindje të parakohshme, abort spontan, lindje jo te gjalla, dhe peshë të ulët në lindje duke mbartur në këtë mënyrë një taksë të rëndë sociale ekonomike dhe shëndetësore.*

*Identifikimi i hershëm dhe trajtimi adekuat i tyre përbën dhe gurin e themelit në parandalimin e pasojave të tyre. Lindja premature përbën një nga komplikacionet më të mëdha amtarë fetale, përqindja relativisht e lartë e së cilës, akoma nuk po reduktohet pavarësisht nga përpjekjet e shumta të bëra në drejtim të perfeksionimit të tokolizës , si dhe të përdorimit të progesteronit të micronizuar. Gjithsesi vazhdojmë të besojmë” se ka dritë në fund të tunelit”. Të dhënat e fundit në lidhje me diagnostikimin dhe trajtimin e hershëm të sindromit inflamator amtarë fetal në përgjithësi dhe atë të shkaktuar nga Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum në veçanti përbën një rreze shprese në përmirësimin e autkamt feto amtar.*

*Shpresoj që ky studim të japë ndihmesën e tij për një shtatëzani të sigurt.*

## **Falenderim**

Falenderimi i parë shkon për Fakultetin e Shkencave Mjeksore Teknike i cili me krijoi mundësinë që të jem candidate e doktoraturës.

Falenderoj udhëheqësin shkencor Prof. Dr. Nikita MANOKU për ndihmën në të gjitha etapat e studimit duke më ofruar eksperiencën e tij të gjatë në specialitetin e Obstetrikë-Gjinekologjisë.

Së fundi por jo më pak e rëndësishme është dhe mbështetja e pakufishme e familjes time ndaj së cilës ndjehem” borxhelie” për orët e tëra të rrëmbyera nga aktiviteti i tyre relaksues sidomos i dy fëmijve të mi, Diklit dhe Irisit duke shpresuar që një ditë do të më kuptojnë dhe do të më falenderojnë edhe ata për këtë investim profesional shkencor por jo vetëm.

## **Shkurtesa**

BV	Bakterioza Vaginale
MH	Mycoplasma Hominis
UU	Ureaplasma Urealiticum
PPROM	Preterm Premature Rupture Of the Membranes
PBT	Preterm Birth
OBSH	Organizata Botërore E Shëndetësisë
SIP	Sëmundje Inflammatorë Pelvike
IST	Infeksione Seksualisht të Transmetueshme
PCR	Polymerase Chain Reaction
CDC	Center for Disease Prevention and Control
CI	Confidence Interval
OR	Odds Ratio
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
DHPK	Dhimbje Pelvike Kronike

## Përmbajtja

<i>PARATHËNIE</i> .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
SHKURTESA.....	V
ABSTRAKT .....	X
I HYRJE.....	xi
1.1 Vendmarrja e materialit.....	xi
1.2 Transporti.....	xii
1.3 Procedura .....	xiii
1.4 Kërkesat për rritje.....	xiii
1.5 Terreni dhe kërkesat mjedisore.....	xiii
2.0 Kontrolli i cilësisë së terreneve kultivuese.....	xiv
2.1 Morfologjia e kolonisë.....	xiv
2.2 Identifikimi.....	xv
2.3 Klasifikimi.....	xv
3.0 Epidemiologjia.....	xvi
4.0 Roli i infeksionit të m. hominis mbi traktin riprodhues dhe autkamin feto amtar....	xvii
4.1 Lidhja midis etheve post partum dhe postabortum dhe mycoplasma hominis .....	xvii
4.2 Mycoplasma hominis si shkak i sëmundjes inflamatore pelvike.....	xviii
4.3 Mycoplasma hominis si shkak i abortit spontan.....	xviii
4.4 Transmetimi i Mycoplasmave.....	xviii
4.5 Efektet e Mycoplasmave.....	xviii
4.6 Cilësitë patogjenike të mycoplasma hominis.....	xix
5.0 Roli i infeksionit të Ureaplasma urealyticum mbi traktin riprodhues dhe autkamin feto amtar .....	xix
6.0 Roli i infeksionit të Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum mbi traktin riprodhues dhe autkamin feto amtar .....	xxi
6.1 Sëmundjet tek i porsalinduri.....	xxii
6.2 Veçoritë e Ureaplasma Urealyticum.....	xxii
6.3 Mekanizmat e mundshëm të infertilitetit të induktuar nga Mycoplasma dhe Ureaplasma.....	xxii
6.4 Patogjeneza e mycoplasmes.....	xxiii
7.0 Disa konsiderata midis infeksioneve të Mycoplasma Hominis, Ureaplasma Urealyticum dhe lindjes pretem.....	xxiv
8.0 Fizpatologjia e infeksionit mycoplasmatik në lindjen preterm.....	xxiv
9.0 Mjekimi.....	xxvii
II METODOLOGJIA.....	32
2.1 Qëllimi .....	32
2.3 Objektivat specifike .....	32
2.6 Materiali dhe metoda .....	34

2.7 Metodologjia e analizës statistikore.....	40
III REZULTATE .....	41
IV DISKUTIM.....	70
VI. REKOMANDIME.....	85
VII. SHTOJCA .....	86

## Lista e tabelave

Tabela 3. 1 Karakteristikat socio-demografike dhe klinike te grave.....	41
Tabela 3. 2 Moshë mesatare sipas numrit të aborteve.....	45
Tabela 3. 3 Shpeshtësia e hasjes së mycoplasmave.....	45
Tabela 3. 4 M. Hominis, U. Urealyticum dhe infeksioni polimikrobia.....	46
Tabela 3. 5 Shpeshtësia e MH sipas grupmoshës.....	48
Tabela 3. 6 Shpeshtësia e UU sipas grupmoshës.....	48
Tabela 3. 7 Shpeshtësia e MH sipas statusit të shtatzënisë.....	50
Tabela 3. 8 Shpeshtësia e UU sipas statusit të shtatzënisë.....	50
Tabela 3. 9 Shpeshtësia e MH sipas paritetit.....	51
Tabela 3. 10 Shpeshtësia e UU sipas paritetit.....	51
Tabela 3. 11 Shpeshtësia e MH sipas numrit të aborteve.....	52
Tabela 3. 12 Shpeshtësia e UU sipas numrit të aborteve.....	53
Tabela 3. 13 Shpeshtësia e MH sipas tremujorit të shtatzënisë.....	54
Tabela 3. 14 Shpeshtësia e UU sipas tremujorit të shtatzënisë.....	54
Tabela 3. 15 Rezultati i ekzaminimit të II.....	55
Tabela 3. 16 Arsyeja e ekzaminimit të II.....	57
Tabela 3. 17 Karakteristikat klinike të grave shtatzëna në lindje.....	58
Tabela 3. 18 Shoqërimi i karakteristikave klinike me mycoplasmat.....	59
Tabela 3. 19 Faktorët parashikues të PPRM. Regresioni logjistik multivariat.....	60
Tabela 3. 20 Faktorët parashikues të lindjes premature. Regresioni logjistik univariat.....	62
Tabela 3. 21 Faktorët e riskut për lindje preterm. Regresioni logjistik multivariat.....	64
Tabela 3. 22 Shpeshtësia e administrimit të antibiotikëve.....	66
Tabela 3. 23 Ndjeshmëria ndaj antibiotikëve e M. Hominis dhe U. Urealyticum.....	67



## Lista e figurave

Figura 3. 1 Histogrami i moshës së pacienteve.....	42
Figura 3. 2 Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës.....	42
Figura 3. 3 Shpërndarja sipas paritetit dhe numrit të aborteve.....	43
Figura 3. 4 Shpërndarja sipas tremujorit të shtatzënisë.....	44
Figura 3. 5 Mosha mesatare sipas numrit të aborteve.....	45
Figura 3. 6 Shpeshtësia e hasjes së mycoplamave.....	46
Figura 3. 7 M. hominis dhe U. urealyticum dhe infeksioni polimikrobial.....	47
Figura 3. 8 Shpeshtësia e MH dhe UU sipas grupmoshës.....	49
Figura 3. 9 Shpeshtësia e MH dhe UU sipas statusit të shtatzënisë.....	50
Figura 3. 10 Shpeshtësia e MH dhe UU sipas paritetit.....	52
Figura 3. 11 Shpeshtësia e MH dhe UU sipas numrit të aborteve.....	53
Figura 3. 12 Shpeshtësia e MH dhe UU sipas tremujorit të shtatzënisë.....	55
Figura 3. 13 Shpeshtësia e infeksionit miks.....	56
Figura 3. 14 Tipi i infeksionit miks.....	56
Figura 3. 15 Arsyeja e ekzaminimit të II.....	57
Figura 3. 16 Karakteristikat klinike të grave shtatzëne në lindje.....	58
Figura 3. 17 Shoqërimi i karakteristikave klinike me mykoplasmat.....	59
Figura 3. 18 Faktorët parashikues të PPRM. Regresioni logjistik multivariate.....	61
Figura 3. 19 Faktorët parashikues të lindjes premature. Regresioni logjistik univariat..	63
Figura 3. 20 Faktorët e riskut për lindje preterm. Regresioni logjistik multivariat.....	65
Figura 3. 21 Shpeshtësia e administrimit të antibiotikëve.....	67
Figura 3. 22 Ndjeshmëria ndaj antibiotikëve e M. hominis dhe U. Urealyticum.....	68

## Abstrakt

**Hyrje:** Mycoplasma genitale, përfshirë edhe *M. Hominis*, dhe *U. Urealyticum* kontribuojnë në disa nga patologjitë e shëndetit riprodhues dhe përbëjnë një problem të rëndësishëm të shëndetit publik që shoqërohet me lindje të parakohshme, abort spontan, lindje jo të gjalla dhe peshë të ulët në lindje.

**Qëllimi i studimit** ishte vlerësimi i rolit të *Mycoplasma Hominis* dhe *Ureaplasma Urealyticum* në shëndetin riprodhues.

**Materiali dhe metodat:** Ky është një studim prospektiv i kryer në Departamentin e Obstetrikës dhe Gjinekologjisë, të Spitalit Universitar “Koço Gliozheni”, dhe në klinikën private Obstetrikale-Gjinekologjike”Plus”, Tiranë, Shqipëri, në periudhën 2013-2019. Ky studim përfshin 172 gra shtatzëna dhe jo shtatzëna. Me anë të një skede individuale u mblodhën të dhënat sociodemografike dhe klinike të grave pjesëmarrëse në studim.

**Rezulate:** *M. hominis* u gjet në 90 (52.3%) [95% CI 44.56 - 59.95] të totalit të grave ndërsa *U. urealyticum* në 119 (69.2%) [95% CI 61.72 - 76.0] të tyre. Mycoplasmat kanë pothuajse të njejtën shpërndarje sipas grupmoshës, sipas statusit të shtatzënisë, paritetit dhe numrit të aborteve. Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e MH (p=0.8) dhe UU (p=0.2) sipas numrit të aborteve. Infeksion miksi u gjet në 51 (26.7%) të grave.

Shpeshësia e infeksionit miksi ishte më e lartë për MH+ UU+ (10.9%) ndjekur nga UU+ (9.9%). Në modelin e regresionit logjistik multivariat faktore sinjifikante dhe të pavarur të riskut të lindjes preterm rezultuan: *U. Urealyticum* (p<0.01), Moshë e shtatzënisë (p=0.03) Mycoplasma mikse (p<0.001). Me antibiotike u trajtuan (92.2%) nga gratë me *M. hominis* dhe (94.1%) nga gratë me *U. urealyticum*.

**Konkluzion:** Organizimi i programeve të depistimit të infeksionit nga mycoplasmat për parandalimin e lindjes së parakohshme dhe uljen e kostos së trajtimit të saj. Për të mbajtur një shtatzëni të sigurt, është e rëndësishme identifikimi i izolateve dhe përdorimi menjëherë i antibiotikëve të duhur.

**Fjalë kyç:** *M. Hominis*, *U. Urealyticum*, incidencë, shtatzëni, shëndeti riprodhues

## I HYRJE

Mycoplasmat janë mikroorganizmat më të vegjël të njohura si free-living (të pavarur) që vetëshumohen dhe për nga madhësia zënë një vend të ndërmjetëm midis baktereve dhe viruseve. Ata gjenden kudo, në njerëz, kafshë dhe insekte. Egzistojnë më shumë se 150 specie, të cilat i përkasin klasës së mollicuteve(1,8,37). Brenda kësaj klase gjenden 3 rende, dhe 4 familje që përbëhen nga 6 gjini: Mycoplasma, Ureaplasma, Spiroplasma, Acholeplasma, Anaeroplasma dhe Asteroleplasma(1,2). Nga 6 gjinitë, Mycoplasma dhe Ureaplasma spp. kolonizojnë dhe infektojnë më shpesh njerëzit, ndërsa Acholeplasma laidlawii dhe Acholeplasma oculi takohen më rrallë. Ata janë prokariotet unik dhe ndryshojnë nga patogjenët e tjerë madhor human me një ose më shumë karakteristika. Megjithëse mycoplasmat e kanë origjinën nga mikroorganizmat gram - pozitiv atyre ju mungon aftësia për të sintetizuar murin qelizor. Mungesa e një muri qelizor rigid përbën dhe karakteristikën e vetme, të veçantë dhe përgjegjëse për grupimin e tyre në një klasë të veçantë, të njohur me emrin klasa mollicutes (mollis: e butë; cutis:lëkurë). Shumë prej karakteristikave biologjike të mycoplasmaeve të tilla si: rezistenca ndaj të gjithë antibiotikëve B laktamikë, pleomorfizmi i dukshëm midis vetë qelizave, ndryshmeria e rritur ndaj gjendjeve ambientale të pafavorshme, veçanërisht ndaj thatësisë, ndryshimeve osmotike si dhe metaboliteve toksikë janë pasojë e mungesës së këtij muri qelizor rigid(3). Mycoplasmat janë quajtur ndryshe “crapgrass” (një lloj bari i keq që përhapet duke zhvendosur bare të tjera në një livadh të kulturave qelizore). Infeksionet nga mycoplasma janë persistente, të vështira për tu zbuluar, silencioz, asimptomatik, (ne përballemi vetëm me pasojat e tyre prej të cilave nisemi për të gjetur shkakun) dhe akoma më të vështira për tu çrrënjësuar. Membrana qelizore e mycoplasmaeve përmban fosfolipide, glykolipide, sterole dhe proteina të ndryshme. Madhësia jashtëzakonisht e vogël e genomit të mycoplasmaeve kufizon rreptësisht aftësitë e tyre biosintetike, kjo spjegon nga njëra anë kërkesat nutricionale komplekse të tyre për kultivim dhe nga ana tjetër ky është një kusht paraprak për ekzistencën parazitike ose saprofitike për shumicën e specieveve(1). Disa specie janë kontaminues të zakonshëm të kulturave eukariotike. Marrja e mostrës (kampionit), vendosja e tij në terrenin ushqyes si dhe shumica e kushteve të inkubacionit janë të ngjashme për të gjitha mycoplasmat humane. Megjithatë, terrenet e kërkuara, periudhat e inkubacionit dhe metodat e identifikimit të shtameve mycoplasmatike janë të ndryshme.

### 1.1 Vendmarrja e materialit.

Variabiliteti i jashtëzakonshëm i incidencës, prevalencës së Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum nga njëri kontinent në tjetrin, nga një laborator në tjetrin është i lidhur me shumë faktorë objektiv dhe subjektiv, por një ndër pikat më të rëndësishme që do të shërbente për minimizimin e influencës së faktorëve konfondues në rezultatin mikrobiologjik është padyshim njohja dhe zbatimi me përpikmëri i protokollit të marrjes dhe përgatitjes së mostrës për ekzaminim mikrobiologjik. ‘Tekanjoziteti’ në rritje i

mycoplasmave është dhe një ndër arsyet se pse ne do të përpiqemi të sqarojmë në detaje kushtet teknike të marrjes, transportit dhe ekzaminimit laboratorik të mostrave. Në varësi të natyrës së sëmundjes, materiali për kultivimin dhe identifikimin e mycoplasmave mund të merret në: gjak, likid sinovial, likid amniotik, likid cerebrospinal, urinë, sekrecione prostatike, spermë, sputum, likid pleural, lavazhe bronkoalveolare, sekrecione trakeobronkiale, aspirime nga plagët(4,5,6). Vende të tjera ku mund të merret material janë: sekrecione nga nazofaringsi, grykë, cervix, vaginë dhe plagë e ndryshme. Përveç tyre korioamnioni ose indet e marra nga biopsitë apo autopsitë mund të dërgohen për kultivim(7).

## **1.2 Transporti.**

Një kujdes i jashtëzakonshëm duhet ushtruar për tu siguruar që mostrat të mos preken nga ndryshimet mjedisore ekstreme.

Sa herë që të jetë e mundur, duhet të sigurohet një terren transporti mycoplasmatik specifik të tillë si: bujoni 10B i Shepardit për ureaplasmat dhe bujoni SP-4 për mycoplasmat e tjera. Terreni(mjedisi) së bashku me mostrën në të, duhet të dërgohet direkt në laborator dhe të procedohet menjëherë(1). Nëse mostrat ruhen në temperaturën e dhomës dhe nuk inokulohen në terrene të përshtatshme, atëherë do të kemi ulje në mënyrë të ndjeshme të jetueshmërisë së mycoplasmave nga njëra anë dhe një mbirritje të baktereve endogjene nga ana tjetër. Lëngjet trupore duhet të inokulohen në mjedise transportuese në raportin 1:10 (zakonisht 0.1ml likid/0.9ml), por do të ishte mirë që disa materiale të painokuluara të çoheshin direkt në laborator. Tamponet duhet të inokulohen gjithashtu në mjedise të përshtatshme transporti(8). Vetëm calciualginat, dacron ose tamponet të veshur me poliester me bosht plastik ose teli duhet të përdoren për mostrat nga sipërfaqet mukozale dhe tamponi duhet gjithmonë të ekstraktohet nga mostra. Gjaku mblidhet në një tub pa antikoagulant dhe inokulohet menjëherë në terrenin transportues në një raport 1:5 deri në 1:10. Inokulohet sa më shumë gjak që të jetë e mundur, por preferohet 5-10 ml në të rriturit ndërsa për infantët pranohen edhe sasi më të vogla gjaku(1,9). Mostrat duhet të ruhen në frigorifer në temperaturën 4 gradë dhe të mbrohen nga tharja duke i mbajtur në një enë të mbyllur derisa të transportohen në laborator. Nëse mostrat mblidhen në një objekt që nuk ka akses të menjëhershëm në bujonët mycoplasmatik për transport, atëherë mund të përdoren alternativa të tjera të tilla si: mjedisi 2SP (serum viçi fetal i inaktivizuar 10%); me ph 7.2. Nëse transporti nuk është i mundur për 6-12 orë pas marrjes së materialit, atëherë mostra duhet të ruhet në mjediset transportuese në temperaturën -75 gradë celcius dhe të transportohet në gjendje të ngrirë. Mycoplasmat janë të qëndrueshme për periudha të gjata kohe nëse ruhen në temperatura -70 gradë celcius në një terren që përmban proteina, të tilla si : bujoni 10B ose SP-4 (1,9).

### 1.3 Procedura

Mostra origjinale nga të gjithë kulturat e tamponëve duhet të përzihet plotësisht në një mikser. Mostrat për kulturat mycoplasmike duhet të hollohen në seri në bujon në të paktën  $10^{-3}$  por preferohet  $10^{-5}$ . Të gjitha hollimet  $10^{-1}$ - $10^{-5}$  duhet të inkubohen. Hollimi është i nevojshëm për të mposhtur substancat ose metabolitet e mundshëm inhibues duke përfshirë antibiotikët, të cilët mund të jenë të pranishëm në inde ose lëngje trupore si dhe për të vlerësuar nga ana sasiore numrin e mikroorganizmave prezent(7,9).

### 1.4 Kërkesat për rritje.

Mycoplasmat kërkojnë kultivim laboratorik. Diagnoza e infeksioneve mycoplasmike në labororet bakterologjike të përgjithshme është e vështirë për shkak se nga njëra anë organizmat nuk duken në ngjyrosjen me gram, dhe nga ana tjetër nuk është arritur të prodhohen dhe të jenë në dispozicion terrene kultivuese të besueshme dhe specifike për rritjen e mycoplasmave dhe në këtë mënyrë organizmat në terrenet bakterologjik tradicional ose nuk rriten fare ose rriten keq. Shumica e laboratoreve që merren me diagnozën e infeksioneve mycoplasmike janë të interesuara më shumë për mycoplasma pneumonie, mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum pasi për këto specie ka më shumë informacion në lidhje me epidemiologjinë dhe shoqërimin me sëmundjet e njeriut. Disa specie të tilla si mycoplasma fermentans dhe mycoplasma genitalium janë më tekanjoze se të tjerat. Mycoplasma hominis, ndryshe nga shumë lloje mycoplasmash, mund të përftohet rastësisht nga kulturat e gjakut ose materialet e tjera klinike pa ndonjë teknikë të veçantë. Mycoplasma hominis që rritet si koloni e pastër mund të shihet jo rrallë herë në gjak ose terrene rritëse selektive(4,5).

### 1.5 Terreni dhe kërkesat mjedisore.

Mycoplasma të ndryshme të izoluar në njerëz sillen si organizma shumë të ndryshëm ku secili paraqet karakteristika metabolike dhe kërkesa kultivuese të veçanta. Asnjë formulë terreni nuk mund të garantojë një rritje adekuate të të gjitha llojeve të mycoplasmave. Terreni rritës i mycoplasmave përmban serum të përftuar nga kafshët, peptonet, ekstrakte tharmatike dhe substrate metabolike të tilla si: glukozë, argininë ose ure. Bujoni 10B i Shepardit dhe Agari A8, janë përdorur në mënyrë të suksesshme për kultivimin e mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum(9). Antibiotikë të tillë si: penicilinat ose nystatinat inkorporohen rutinë brenda në terren për të frenuar kontaminimin bakterial dhe fungal ose mbirritjen. Një seri kushtesh atmosferike ndikojnë në përfitim të suksesshëm të mycoplasmave me origjinë humane duke përfshirë kushtet anaerobike ose dioksid karboni suplementar nga 5-10% (1,9).

Rritja relativisht e shpejtë e mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum bën të mundur identifikimin e shumicës së kulturave pozitive brenda 1-5 ditëve. Kulturat e bujonit duhet të inkubohen në temperaturën 37 gradë ndërsa pjata e Agarit nën dioksid karboni 5%. Ureaplasmat në veçanti janë të ndjeshme, ata pësojnë një vdekje të shpejtë në kulturë.

Kjo për shkak të aktivizimit të ureazës e cila çon në reduktim të përqëndrimit të uresë dhe në rritje të pH-it.

Prandaj, kulturat e bujonit të Ureaplasmasë duhet të monitorohen në mënyrë të ngushtë (2-3 herë në ditë). Kulturat e Mycoplasma Hominis monitorohen për ndryshimin e ngjyrës çdo 12 – 24 orë. Prezenca e rritjes në mjedisin 10B sygjerohet nga një ndryshim alkaline për shkak të aktivitetit të ureazës të ureaplasmasë ose hidrolizës së argininës nga mycoplasma hominis duke e detyruar treguesin e ngjyrës së kuqe të phenolit të kthehet nga e verdhë në lejla. Prezenca e rritjes së mycoplasma hominis në bujonin SP-4 do të evidentohet nga ndryshimi i ngjyrës nga e kuqe në të kuqe të thellë (alkaline) për shkak të hidrolizës së argininës(1,6,9). Mycoplasmat prodhojnë një minimum ose aspak turbullirë në bujon. Kulturat e bujonit që demonstronë ndryshim ngjyre duhet të subkultivohen në bujon dhe agar përpara se indikatorit të pH-it të fillojë të ndryshojë. Kulturat pozitive të bujonit duhet të ngrihen në temperaturën -70 gradë menjëherë pasi të jenë subkultivuar për referencat e ardhshme të tilla si: identifikimi dhe testimi i ndjeshmërisë antimikrobiale. Pjatat duhet të vlerësohen nga ana mikroskopike çdo 1-3 ditë dhe të inkubohen për 7-10 ditë para se të quhen negative(9).

## **2.0 Kontrolli i cilësisë së terrereve kultivuese.**

Megjithëse mycoplasmat janë freeliving (të afta për tu rritur në mjedise pa qeliza) ato janë ‘tekanjoze’ dhe kërkojnë një mjedis të veçantë që të plotësojë kërkesat e tyre. Aktualisht gjenden një seri mjedisesh në dispozicion për rritjen e tyre por këto mjedise akoma sot e kësaj dite nuk janë të ekzaminuara në detaje në lidhje me implementimin e tyre në klinikë. Serumi i viçit fetus dhe serumi i kalit të përdorur në shumicën e terrereve mund të kombinohen me mycoplasmat me origjinë shtazore. Mycoplasmat janë shumë të ndjeshme ndaj prezencës së inhibitorëve në shumicën e serumeve të kuajve. Organizmat që përdoren për të kontrolluar cilësinë duhet të jenë ngjyrosur, të rriten në volume të mëdha dhe të ruhen të ngrira në temperaturën -70 gradë celcius(9). Secili grup i terrenit (të dyja agar dhe bujon) duhet të testohen për sterilitetin nëpërmjet vendosjes së bujonit dhe agarit në një pjatë të ndarë në dy gjysma të barabarta në një temperaturë 37 gradë celcius për të paktën 24 orë.

## **2.1 Morfologjia e kolonisë.**

Observimet e kolonive të mycoplasmasë dhe përcaktimi i morfologjisë koloniale kërkon ndihmën e stereomikroskopit. Kolonitë e ureaplasma urealyticum paraqiten me ngjyrë kafe në të zezë në një agar A8 për shkak të prodhimit të ureazës në prani të indikatorit  $\text{CaCl}_2$ . Kolonitë e Mycoplasma Hominis mund të izoloohen gjithashtu në agarin A8 por duke qenë ureaz negativ ata paraqiten në formën e një veze të skuqur. Kolonitë e Mycoplasma Hominis dhe fermentans në agarin SP-4 ka një diametër prej 200-300  $\mu\text{m}$  dhe kanë formën e vezës së skuqur.

## 2.2 Identifikimi.

Speciet mycoplasmatike të izoluar nga njerëzit mund të kenë kërkesa për rritje të ngjashme dhe mund të jenë morfologjikisht të padiferencueshme nga njëra tjetra. Nuk ekzistojnë teste biokimike që mund të diferencojnë lehtë speciet mycoplasmatike, kështu që ka vend për përdorimin e metodave të identifikimit serologjik. Një problem i madh me identifikimin serologjik është njohja gjithnjë e më shumë e reaksioneve të kryqëzuara midis specieve sidomos kur përdoren teste shumë sensitive siç janë ato të imunoblokimit. Heterogjeniteti antigjenik divers është i zakonshëm sidomos në mycoplasma hominis. Pacientët me infeksione invazive të mycoplasma hominis dhe mycoplasma pneumonie pothuajse demonstrojnë një rritje të dukshme të antikorpeve ekzistuese. Kjo përgjigje mund të matet nëpërmjet metodës Elisa. Përcaktimi nëpërmjet PCR-së duhet të jetë nga më premtuesit në termat e shpejtësisë, specificitetit dhe sensitivitetit. Vlerësimi nëpërmjet PCR-së mund të kryhet për mycoplasma pneumonie, genitalium, fermentans si dhe për mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum (5,6).

## 2.3 Klasifikimi.

Ureaplasma genitale ndahet në ureaplasma urealyticum dhe ureaplasma parvum(1,6,9).

Speciet e Mycoplasmave në humanë		
Speciet	Vendi/vendet e kolonizimit	Sëmundjet me domethënie etiologjike
Acheloplasma laidlawii	Orofarigs, lëkurë	Të panjohura
M. buccale	Oropharynx	Asnjë
M.faucium	Oropharynx	Asnjë
M. fermentans	Urethra, oropharynx	
M. genitalium	Oropharynx, urethra	
M. hominis	Urethra, cervix, vagina	Sëmundje inflamatore pelvike, amnionitis dhe infeksione post partum; pyelonephritis;pneumonia meningitis, bakteremi, infeksione të plagëve, abcese dhe artrit në pacientet me imunitet të supresuar.
M.lipophilum	Oropharynx	Asnjë
M. orale	Oropharynx	Asnjë
M. penetrans	I panjohur*	I panjohur
M. pirum	I panjohur+	I panjohur
M. pneumonie	Oropharynx, mushkëri	Faryngitis, otitis, pneumonia, komplikacione ekstrapulmonare
M. salivarium	Oropharynx	Asnjë

M. spermatophilum	Urethra	I panjohur
Ureaplasma urealyticum	Urethra, cevix, vagina	Urethrit në meshkuj; kalkula urinare; chorioamnionitis; abcese dhe artrit në pacientet me imunitet të supresuar
*M. penetrans		

### 3.0 Epidemiologjia.

Gjatë dekadave të fundit ekzistojnë spekulime të shumta mbi rolin etiologjik të mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum në një seri sëmundjesh të traktit urogenital. Periudha e inkubacionit është e panjohur, doza infeksioze gjithashtu, nuk ka vektor, transmetohet kryesisht nëpërmjet kontaktit seksual dhe/ose kontakteve të qafës së mitrës dhe ato vaginale gjatë lindjes. Transmetimi vertikal (nga nëna tek fëmija) tashmë është i pranuar botërisht. Rishikimet sistematike të studimeve klinike të fundit konfirmojnë rolin e mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum në çrregullimet e traktit urogenital. Ureaplasma Urealyticum mund të gjendet në cervixin dhe/ose vaginën e femrave të maturuara seksualisht dhe asimptomatike në masën 40-80%, ndërsa Mycoplasma Hominis në masën 21-53%. Incidenca e tyre është më e ulët në uretrën e meshkujve normal. Në femra kolonizimi është i lidhur me moshën e re, nivelin e ulët social ekonomik, aktivitetin seksual me partnerë të shumtë, me racën (ngjyra e zezë) si dhe me përdorimin e kontraktivëve oral (1,8,9,10,11). Përveç kësaj nuk janë aspak surprizuese të dhënat e fundit që nxjerrin në pah një prezencë më të lartë të Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum në gratë shtatzëna sesa në gratë jo shtatzëna. Në shtatzëni ndryshimet imunologjike dhe hormonale kanë shumë gjasa të ndikojnë në kolonizimin nga mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum. Është mëse e rëndësishme të citohet se influenca e fuqishme hormonale (e estrogenit dhe e progesteronit) në kolonizimin e traktit gjenital femëror të minjve nga mycoplasma të ndryshme duke përfshirë këtu Mycoplasma Hominis, Ureaplasma Urealyticum dhe Mycoplasma genitalium është konfirmuar si nga ana klinike dhe nga ajo laboratorike (2,4,12,13,14).

Ureaplasma Urealyticum dhe Mycoplasma Hominis nga nënat e infektuara mund të transmetohen vertikalisht në 40% të bebeve të porsalindura. Kolonizimi i shumicës së infantëve është tranzitor pasi është konfirmuar një rënie e ndjeshme e pranisë së tyre tek bebet 3 muaj pas lindjes (8). Kjo rënie vazhdon deri në moshën e pubertetit, moshë në të cilën frekuenca dhe intensiteti i kolonizimit të traktit të poshtëm genital nga Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum pësojnë një ringritje. Incidenca e tyre tek fëmijët e rritur, por pa eksperiencë seksuale është më pak se 10%. Ky kolonizim pas pubertetit rritet me fillimin e aktivitetit seksual, me frekuencën e marrëdhënieve seksuale si dhe me numrin e partnerëve. Shumica e investigimeve kanë zbuluar se incidenca më e lartë e kolonizimit



gjenital në gratë ndodh gjatë shtatzënisë. Pas menopauzës incidenca e mbartësve të mycoplasmës dhe ureaplasmës bie në mënyrë të ndjeshme. Frekuenca e kolonizimit nga mycoplasma hominis në të dyja sekset është më e ulët se ajo e ureaplasma urealyticum(12). As Ureaplasma Urealyticum dhe as Mycoplasma Hominis nuk kanë treguar se mund të shkaktojnë sëmundje të traktit të poshtëm genital të femrave. Në fakt këto mikroorganizma ka shumë mundësi të jenë banor normal të ekosistemit vaginal. Tre situata të traktit urinar janë provuar në mënyrë definitive që janë pasojë e infeksionit nga mycoplasma genitale të tilla si: uretriti në meshkuj për shkak të ureaplasma urealyticum, kalkuli urinar për shkak të ureaplasma urealyticum dhe pyelonefriti i shkaktuar nga mycoplasma hominis. Tek meshkujt ureaplasma urealyticum është përgjegjëse në 30-40% të rasteve të uretritit non-gonokoksik.

Studime të shumta dhe jo rrallë herë kontradiktore janë përpjekur të paraqesin një korrelacion midis pranisë së Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum dhe pathologjive infeksioze të traktit riprodhues nga njëra si dhe komplikacioneve feto amtare gjatë shtatzënisë dhe pas lindjes nga ana tjetër.

Ne do të përpiqemi të japim një tablo sa më të qartë lidhur me impaktin e këtyre dy infeksioneve që sillen në shumicën e rasteve si infeksione memece por pa lënë mënjanë situatat sporadike por mjaft dramatike nga ana tjetër.

#### **4.0 Roli i infeksionit të Mycoplasma Hominis mbi traktin riprodhues dhe autkamin feto amtar**

##### **4.1 Lidhja midis etheve post partum dhe postabortum dhe mycoplasma hominis**

Ekziston një lidhje midis etheve post partum, postabortum dhe mycoplasma hominis në gjakun e gruas shtatzëne; mycoplasma hominis është gjetur në qarkullim 24 orë ose më shumë pas shpërthimit të etheve postpartum ose postabortum dhe shpesh e shoqëruar me përgjigjen antikorpale. Mycoplasma hominis është provuar të shkaktojë endometrit postpartum dhe është shkaku më i shpeshtë dhe i vetëm i etheve postpartum. Mycoplasma hominis është izoluar nga gjaku afërsisht në 10% të grave me ethe post partum ose post abortum, por jo nga gratë afebrile të cilat kanë abortuar apo nga gratë e tjera të shëndetshme dhe shtatzëne(2,4). Këto infeksione shpesh janë vetëkufizuese dhe nuk kërkojnë mjekim, por bakteremia nga mycoplasma hominis mund të çojë në një qëndrim të gjatë në spital të nënës lehonë apo të shkaktojë infeksione të plagës operatore cesariane.

Fatmirësisht mycoplasma hominis përhapet rrallë në vende ekstragenitale por kur ajo ndodh atëherë shkakton probleme mjaft serioze në disa organe të tilla si truri dhe artikulationet.

#### **4.2 Mycoplasma Hominis si shkak i sëmundjes inflamatore pelvike**

Mycoplasma Hominis është shkak i sëmundjes inflamatore pelvike(SIP), dhe i infertilitetit tubar, ndërsa ureaplasma urealyticum jo. Ky citim mbështetet nga fakti se në kulturat e marra nga tubat e Fallopit në pacientet me salpingit mycoplasma hominis është gjetur në 8% të rasteve. Duke patur parasysh që mycoplasma hominis është shkak i salpingitit atëherë është shumë e lehtë të mendojmë se në infeksionet e rënda tubare mund të ndodh një obliterim i pjesshëm i tubit të Fallopit, i cili do të rrishte rrezikun e shfaqjes në të ardhmen të gravidancës ekstrauterine, ose një obliterim i plotë që do të çonte në infertilitet tubar(24,25,26). Korrelacioni pozitiv midis mycoplasma hominis dhe infertilitetit tubar është mëse i qartë ndërsa në lidhje me infertilitetin ovarial dhe endometrial nevojiten studime të tjera më specifike(17). Gjithsesi nevojiten studime të shumta në të ardhmen të karakterit prospektiv për ta provuar atë.

#### **4.3 Mycoplasma Hominis si shkak i abortit spontan**

Mycoplasma hominis akuzohet gjithnjë e më shumë si shkak i abortit spontan. Infeksionet në gratë shtatzëne duket se janë përgjegjës për rreth 15% të aborteve të hershme dhe 66% të aborteve të vonshme. Infeksionet embrio-fetale janë raportuar në shumë studime si shkak i aborteve spontane rekurente në më pak se 4% të rasteve. Megjithëse gratë shtatzëne të infektuara nga mycoplasma hominis dhe/ose ureaplasma urealyticum përjetojnë aborte spontane rekurente, prapëseprapë akoma nuk është demonstruar në mënyrë definitive një lidhje midis infeksioneve aktive të mycoplasmës dhe aborteve spontane rekurente. Kjo ka bërë të mundur të justifikojë diapazonin e gjërë të shifrave të abortit spontan rekurent të shkaktuar nga mycoplasma hominis nga njëri studim në tjetrin(110).

#### **4.4 Transmetimi i Mycoplasmave**

Mycoplasmat mund të transmetohen në mënyrë vertikale nga nëna tek fetusit gjatë shtatzënisë ose gjatë aktivitetit të lindjes nëpërmjet membranave placentare. Mycoplasma hominis ka një shoqërim pozitiv me rapturën premature të membranave, lindjen preterm dhe chorioamnionitin(4,106). Izolimi i mycoplasma hominis nga likidi amniotik gjithmonë shoqërohet me shenja klinike (ethe amtare, ndjeshmëri e shtuar e uterusit, rrjedhje vaginale me erë) dhe një përgjigje serologjike specifike (23,24,25,26,27).

#### **4.5 Efektet e Mycoplasmave**

Efektet mbi fetus të tilla si: sëmundjet pulmonare, meningiti dhe septicemia janë të konfirmuara nga një seri studimesh.

- Dihet tashmë se mycoplasma hominis shoqërohet me një efekt dëmtues ose vrasar mbi gratë e moshës riprodhuese duke shkaktuar aborte spontane rekurente, barrë ektopike, lindje preterm, rapturë premature preterm e membranave, lindje e bebeve me peshë të vogël. Prezenca e infeksionit të mycoplasma hominis përcaktohet nga prania e mycoplasma hominis në indet placentare nëpërmjet përdorimit të PCR-së. Detektimi i mycoplasma

hominis dhe ureaplasmeve të tjera nëpërmjet PCR-së është e rëndësishme për diagnozën në tremujorin e dytë(107,108,109).

#### **4.6 Cilësitë patogjenike të Mycoplasma Hominis**

Cilësitë patogjenike të Mycoplasma hominis janë shumë të vështira për tu përkufizuar për shkak të antigenicitetit të lartë dhe heterogenicitetit genomik. Mycoplasma hominis ka treguar se mund të jetë e aftë për të jetuar në bujtës të ndryshëm për shkak të variabilitetit antigjenik të proteinave sipërfaqësore të saj(1). Një tjetër cilësi e rëndësishme e Mycoplasma Hominis është aftësia e saj për të metaboluar argininën e cila shoqërohet me çlirimin e sasive të mëdha të amoniakut.

#### **5.0 Roli i infeksionit të Ureaplasma urealyticum mbi traktin riprodhues dhe autkamin fetos amtar**

- Ekzistojnë studime të pakta dhe të pamjaftueshme që evidentojnë ureaplasmen si shkak i etheve postpartum, postabortum(4,15,16).

- Në klinikat e fertilizimit invitro është parë se prezenca e ureaplasmes në spermë shoqërohet me një rënie të ndjeshme të përqindjes së shtatzënisë e arritur nëpërmjet transferimit të embrionit(11,96,100). Influenca apo mos influenza ureaplasmeve mbi spermogramën mund të vijë nga aftësia e këtyre mikroorganizmave për tu ngjitur me spermatozoidin dhe për të prekur në mënyrë të drejtpërdrejtë vitalitetin, motilitetin, morfologjinë dhe strukturat e tjera molekulare(11). Në shumë studime krahasimi i parametrave të spermogramës midis meshkujve infertil ureaplasma pozitiv dhe atyre ureaplasma negativ nuk konfirmon ndonjë korreacion të fortë gjë që bie në kundërshtim me studimet e tjera të cilat konfirmojnë krejt të kundërtën, kjo mbase kërkon studime me specifike me kritere ekskluduese më të rrepta duke shmangur veprimin e faktorëve të tjerë infeksioz konfundues.

Mekanizmi nëpërmjet të cilit ureaplasma atakon cilësinë e spermës nuk dihet akoma por prania e saj në spermë shoqërohet me një ulje të sasisë së spermatozoidëve, lëvizshmërisë dhe/ose morfologjisë(92,93,94,95). Detektimi i ureaplasmes në spermë nëpërmjet PCR- së konsiston në përcaktimin e ADN-së mycoplasmatike dhe ureaplasmatike(11).

- Marrëdhënia midis ureaplasmes dhe vaginozës bakteriale është më pak e shprehur sesa ajo e mycoplasma hominis me vaginozën bakteriale.

- Sot në botë lindin parakohe rreth 15 milion bebe në vit. Lindja preterm shoqëron 5-18% të shtatzënisë dhe përbën shkakun kryesor të morbozitetit dhe mortalitetit neonatal dhe shkakun e dytë më të shpeshtë të vdekjeve të fëmijëve deri në moshën 5 vjeç (38). Studime kontraktore ekzistojnë në lidhje me impaktin negativ të ureaplasma urealyticum në shtatzëni. Nga njëra anë disa investigues nuk kanë qenë në gjendje të zbulojnë një marrëdhënie midis prezencës së ureaplasmes dhe shtatzënisë të humbura apo të lindjeve

preterm, nga ana tjetër studime të shumta konfirmojnë faktin se këto mikroorganizma janë gjetur shumë më shpesh ndër pacientet me lindje preterm, feto morto in utero dhe në abortet spontane sesa në infantët e lindur në mënyrë të shëndetshme në term apo në abortet terapeutike(4,40,41,42). Kohët e fundit, Mitsunari et al. dhe Harada et al. raportuan se gratë, në të cilat ureaplasma ishte gjetur në cervix ose në vaginë, ishin shumë herë më të rrezikuara për lindje preterm sesa gratë e tjera që kishin rezultuar ureaplasma negativ(43,44,45). Një grup investiguesish deklaruan se prania vetëm e ureaplasms në likidin amniotik në nënat me moshë barre  $\geq 34$  javë nuk parashikon ndodhinë e lindjes preterm, por nga ana tjetër dy grupe të tjera studimesh raportojnë një shoqërim jashtëzakonisht të fortë midis pranisë së ureaplasms në likidin amniotik dhe lindjes spontane preterme(46,47,48). Ureaplasma spp janë mikroorganizmat më të identifikuar në indet placentare dhe në likidin amniotik të bebeve të lindura preterm. Ky kolonizim i placentës mendohet të jetë një faktor riskant independent për chorioamnionitin(24,51,52,53). Ureaplasma urealyticum mund të shkaktojë inflamacion placentar(placentit) dhe mund të invadojë sakusin amniotik duke shkaktuar një infeksion persistent dhe të përkeqësojë outcome-in e shtatzënisë duke përfshirë këtu dhe lindjen prematurë. Një meta analizë e 22 studimeve ka zbuluar një lidhje sinjifikative midis prezencës së Ureaplasma sp në vaginë dhe në likidin amniotik të fetuseve që kanë lindur preterm. Përqindjet e detektimit të Ureaplasms në likidin amniotik variojnë nga 0-19% në fillim të tremujorit të dytë në 2-80% në aktivitetet e lindjes preterm dhe 18-100% në rastin e rrupturës prematur preterm të membranave(24,54,55,56,57). Arsyeja përse ureaplasma sp shkakton një infeksion ascedent intrauterin që çon në një lindje preterm në një nëngrup grash shtatzëna është akoma e panjohur por mendohet të jetë komplekse dhe multifaktoriale. Antikorpet të prodhuara kundrejt ureaplasms mendohet se frenojnë metabolizmin e ureaplasms dhe mbështesin pastrimin e komplementit të ndërmjetësuar nga ureaplasma duke sygjerruar një efekt mbrojtës të tyre. Në mënyrë krejt interesante është parë se individët me numrin më të madh dhe me intensitet më të madh të antikorpeve antiureaplasmatik lidhen nga imunoblotet duke rritur aftësitë vrasëse ndaj ureaplasms(61). Këto të dhëna janë në kontrast me studime të tjera të cilat raportojnë se prezenca e antikorpeve antiureaplasmatik shoqërohet me përkeqësim të autkam-it të shtatzënisë. Në mënyrë specifike është parë se përqindja e grave me outcome-e të varfëra të shtatzënisë është më e lartë nëse ato kanë kultura pozitiv të ureaplasms në likidin amniotik dhe titër të lartë të antikorpeve antiureaplasmatik. Panvarësisht këtyre mospërputhjeve detektimi i IgG anti ureaplasmatike në organet amtare dhe në likidin amniotik shërben si një parashikues i fortë i një rrisht të komplikacioneve të shtatzënisë(62).

## **6.0 Roli i infeksionit të Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum mbi traktin riprodhues dhe autkamin feto amtar**

- Mycoplasma Hominis dhe shumë herë më pak Ureaplasma Urealyticum janë konfirmuar si shkak i etheve post abortum.
- Të dyja infeksionet nga Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum mund të shkaktojnë aborte spontane.
- Në popullatatën e grave shtatzëne është konfirmuar plotësisht fakti i pranisë së Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum në endometrium dhe në decidua. Të dyja këto organizma mund të invadojnë sakusin amniotik gjatë 16-20 javëve të para të shtatzënisë në mungesë të mikroorganizmave të tjerë dhe kur membranat janë intakte (të paplasura) (18,19,20,21,22). Ureaplasma Urealyticum nga ana tjetër mund të persistojë gati 2 muaj në likidin amniotik në prani të një përgjigje inflamatore intensive por në mungesë të plotë të shenjave klinike apo simptomave të amnionitis(18,19,25).
- Shumë infeksione nga ureaplasma urealyticum dhe mycoplasma hominis janë zbuluar në mënyrë aksidentale ose nëpërmjet observimit të pranisë së rritur të mycoplasma Hominis në agarin gjak ose për shkak të dështimit të mjekimit me antibiotik kundrejt patogjenëve të tjerë bakterial. Fatkeqësisht akoma dhe sot e kësaj dite etiologjia mycoplasmatike në infeksionet humane vazhdon të konsiderohet si gjëja e fundit për të cilën dyshojmë apo mendojmë(37).
- Ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis dhe mycoplasma genitalium janë faktorë patogjenikë potencial që luajnë një rol të rëndësishëm në infeksionin genital dhe infertilitetin mashkullor(11,92,96,97). Panvarësisht nga prania e të dhënave kontradiktore, roli i tyre në infertilitetin mashkullor nuk zbehet aspak, kjo për shkak të korrelacionit të fortë midis pranisë së mycoplasmeve dhe një spermograme të dëmtuar si në drejtimin sasior ashtu dhe në atë cilësor(98, 99).

### **6.1 Sëmundjet tek i porsalinduri.**

Ureaplasma Urealyticum dhe Mycoplasma Hominis shkaktojnë pneumoni kongenitale dhe sëmundje respiratore në të porsalindurit. Ureaplasma Urealyticum është një shkak i dukshëm i sëmundjeve respiratore sidomos në infantët me peshë shumë të ulët (më të vogël se 1000 gr) (19,28,29). Në infantët me ureaplasma urealyticum të izoluar nga rrugët e poshtme respiratore brenda 24 orëve të para pas lindjes, konstatohet një rritje me dyfish e sëmundjeve pulmonare kronike si dhe një rritje me dyfish të vdekjeve kur ata krahasohen me infantë me të njëjtën peshë lindjeje por që nuk janë të infektuar nga ureaplasma urealyticum. Ekziston një mbështetje gjithnjë e në rritje për një lidhje të ureaplasmës me displazitë bronkopulmonare (30,31,32). Megjithatë është ndoshta akoma shumë herët për të konkluduar në atë që ureaplasmat janë një shkak definitiv i sëmundjeve pulmonare kronike tek prematurët pasi erithromicina ka dështuar në parandalimin e një sëmundjeje të tillë në disa grupe studimi (33,34). Mycoplasma hominis shkakton konjuktivit tek i porsalinduri (35). Ureaplasma urealyticum izolohet më shpesh nga aspiracionet endotracheale dhe nga tamponet nazofaringeale. Mycoplasma hominis izolohet në 11% të aspiracioneve endotracheale të infantëve me sëmundje respiratore dhe me peshë më pak se 2500 gr (36).

### **6.2 Veçoritë e Ureaplasma Urealyticum**

Ureaplasma Urealyticum ndryshon nga të gjitha gjinitë e klasës së mollicuteve për shkak të posedimit të aktivitetit të ureazës. Në saj të këtij aktiviteti Ureaplasma Urealyticum mund të indukojë prodhimin e kalkulave urinar në kafshët e infektuara në mënyrë eksperimentale. Sekretimi i IgA mund të konsiderohet një mekanizëm madhor mbrojtës në prevenimin e sëmundjeve mucozale. Ureaplasma Urealyticum posedon aktivitetin e proteazës specifike e cila mund të degradojë IgA1 human por jo IgA2 dhe ky aktivitet mendohet se përbën dhe faktorin e virulencës (1,24,6).

### **6.3 Mekanizmat e mundshëm të infertilitetit të induktuar nga Mycoplasma dhe Ureaplasma.**

Ekzistojnë një seri ndërveprimesh midis mollicuteve dhe qelizave eukariotike si në mjediset in vivo ashtu dhe në ato in vitro të cilat sygjerojnë rrugët në të cilat mund të ndodh infertiliteti human në rastet e ekspozimit nga mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum. Në brejtës, inokulimi intravenoz ose intraperitoneal i mycoplasmave shkakton një dështim riprodhues. Ekspozimi i partnerëve meshkuj të brejtësve ndaj mycoplasmave shkakton një reduktim të sasisë dhe të cilësisë së spermës. Zwenson zbuloi se pas ekspozimit ndaj këtyre mikroorganizmave numri i spermatozoidëve përreth qelizës vezë në tubin e Fallopit bie në mënyrë të ndjeshme (1). Lidhja e mycoplasmës me spermatozoidin shkakton një ulje të transportit të spermatozoidit nëpër traktin riprodhues

femëror. Nga ana tjetër është parë se prania e ureaplasms në spermë apo në mukusin cervikal nuk frenon motilitetin spermatic dhe as ul jetueshmërinë e tyre. Në traktin genital mashkullor kolonizimi indukon një reaksion mitogenetik i cili mund të prodhojë një përgjigje imuno lokale dhe për pasojë çon në krijimin e antikorpeve antispermatic. Prania e mycoplasms në tubat e Fallopit shkakton edemë të tubave të Fallopit, reduktim të aktivitetit ciliar, reduktim të motilitetit tubar, obliterim të pjesshëm apo të plotë të tubave duke çuar në shfaqjen e infertilitetit tubar apo të gravidancave ekstrauterine. Reduktimi apo frenimi i aktivitetit ciliar mund të dyfishohet nga shtesat e amoniakut në kultura të cilat vijnë si pasojë e mikroorganizmave hidrolizues dhe ureahidrolizues. Kjo ciliostazë e induktuar nga ureaplasma është konfirmuar edhe në kulturat e marra nga tubat Fallopian human. Infeksioni ureaplasmatik i uretrës ose i prostatës mund të shkaktojë alterime afatgjata të cilat janë përgjegjës për infertilitetin mashkullor. Gjithsesi është më se e besueshme se alteracionet në sekrecione epididimale mund të çojnë në alterimin e funksionit spermatic(12). Studimet në spermën e meshkujve infertil me dhe pa infektion nga ureaplasma urealyticum kanë treguar ndryshime cilësore seminale. Volumet spermaticke në meshkujt infertil të pakolonizuar me Ureaplasma urealyticum ishin në mënyrë të dukshme më të larta se në ejakulacionet e atyre të infektuar apo të kolonizuar. Numri i spermatozoidëve, morfologjia dhe motiliteti janë të reduktuar ndër meshkuj me kultura pozitive për ureaplasmen(95).

#### **6.4 Patogjeneza e Mycoplasmes.**

Ngjitjet e mycoplasmeve në qelizat buajtëse është një kusht paraprak për patogjenezën mycoplasmatike. Adezionet u japin mundësi metabolitëve të ndryshëm të mycoplasms të shkaktojnë dëmtime qelizore ose mund të interferojnë drejtpërdrejtë mbi metabolizmin e qelizës vuajtëse, përveç kësaj ndryshimet antigjenike në proteinat e modifikuara nga lipidet që ndodhen në membranën mycoplasmatike u japin mundësi mycoplasmeve të shmangen përgjigjes humane të qelizës buajtëse(101,102). Infiamacioni dhe infeksioni lokal apo sistematik janë të rëndësishëm në induktimin e dëmtimeve mbi shtatzëninë. Mekanizmi i kaskadës nëpërmjet të cilit ndodh përfshirja e endotoksinave bakteriale dhe të lipoproteinave të membranës mycoplasmatike aktivizon membranat fetale dhe deciduan për të prodhuar disa citokinina proinflamatore të tilla si: interleukinat (IL-1, 1Beta, 6,8,12,16) interferoni gama dhe faktori i nekrozës tumorale. Endotoksinat dhe citokininat stimulojnë sintezën dhe çlirimin e prostaglandinave, të cilat çojnë në prodhimin e proteazave dhe të substancave të tjera bioaktive që mund të shkaktojnë dëmtime mbi shtatzëninë(103,194,105).

## **7.0 Disa konsiderata midis infeksioneve të Mycoplasma Hominis, Ureaplasma Urealyticum dhe lindjes preterm.**

Kohët e fundit është qartësuar pothuajse plotësisht fakti se infeksionet fetale kongenitale ndodhin më shpesh në tremujorin e dytë të shtatzënisë nga java e 16 deri në javën e 20-të. Kjo mbështetet dhe nga fakti se një në çdo 4 neonat preterm me moshë barre 23 deri në 32 javë lind me bakteremi, e cila zakonisht shkaktohet nga mycoplasmat dhe ureaplasmat (4,39). Lindja preterm është një sindrom që i atribuohet proceseve patologjike të shumta. Ekzistojnë mekanizma të shumtë që implikohen në lindjet spontane preterm të tilla si: infeksioni, çrregullimet vaskulare, distendimi i uterusit, plakja apo degradimi i deciduas, sëmundjet cervikale, thyerja e tolerancës fetotamtare, stresi, idiopatik. Prej gjithë këtyre mekanizmave vetëm infeksioni intraamniotik ka konfirmuar lidhjen shkak pasojë midis infeksionit dhe lindjes spontane preterm(19,40). Një në çdo tre lindje preterm është nga nënat me infeksion intraamniotik të konfirmuar nga ana klinike dhe laboratorike(49). Mikroorganizmat e izoluar nga likidi amniotik janë të ngjashëm me atë të izoluar në traktin e poshtëm genital duke konfirmuar faktin se rruga ascendente është rruga më e shpeshtë e infeksionit intrauterin. Nga ana tjetër bakteriet e përfshira në sëmundjet periodontale janë gjetur në likidin amniotik duke sygjëruar se diseminimi hematogjen dhe kalimi transplacentar i këtyre mikrobeve mund të ndodhë(50).

Kolonizimi vaginal takohet deri në 70% të grave jo shtatzëna dhe në 7-70% të shtatzënive të pakomplikuara. Bashkëkolonizimi i vaginës nga ureaplasma sp dhe mycoplasmat mendohet se rrit shumë efektet anësore mbi shtatzëninë sesa kur ky kolonizim bëhet nga një mikroorganizëm i vetëm. Kompetenca e barrierës cervikale ndaj ngjitjeve mikrobiale ka gjithashtu shumë mundësi të luajë një rol shumë të rëndësishëm në përcaktimin e lindjes preterm. Një cerviks i shkurtër në shtatzëni shoqërohet me një risk të rritur të kolonizimit mikrobial dhe të lindjes para kohe spontane(58,59,60). Antikorpët specifike të prodhuara në përgjigje të një infeksioni bakterial në përgjithësi dhe të infeksionit ureaplasmatik në veçanti mund të detektohen në serum të nënës shtatzëne (seropositiv).

## **8.0 Fizpatologjia e infeksionit mycoplasmatik në lindjen preterm**

Megjithëse mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum gjenden shpesh në katet e poshtme të traktit urogenital të njerëzve të shëndoshë, ata nuk mund të prodhojnë sëmundje urogenitale lokale. Mycoplasmat nuk shkaktojnë vaginite por ato mund të proliferojnë në pacientët me vaginozë bakteriale dhe mund të kontribuojnë në zhvillimin e kësaj të fundit(1,2,4). Mycoplasma hominis mund të izohet nga endometriumi dhe tubat e Fallopit afërsisht në 10% të grave me salpingit. Mycoplasma hominis mund të gjendet edhe në cervicite dhe sëmundje inflamtoare pelvike(SIP). Ndërsa koncepti se infeksioni nga ureaplasma mund të shkaktojë infertilitet femëror mbetet spekulativ.

Ureaplasma urealyticum mund të shkaktojë inflamacion placentar (placentit) dhe mund të invadojë sakusin amniotik duke shkaktuar një infeksion persistent dhe të përkeqësuar outcome-in e shtatzënisë duke përfshirë këtu dhe lindjen prematurë. Mycoplasma Hominis



është izoluar nga gjaku afërsisht në 10% të grave me ethe post partum ose post abortum, por jo nga gratë afebrile të cilat kanë abortuar apo nga gratë e tjera të shëndetshme dhe shtatzëne(2,4). Kolonizimi i infantëve nga organizmat mycoplasmatikë mund të ndodhë prej ngjitjes së mikroorganizmave nga trakti i poshtëm urogenital i nënës në kohën e lindjes ose nga invadimi i drejtpërdrejtë i fetusit in utero. Mycoplasma hominis është izoluar nga gjaku afërsisht në 10% të grave me ethe post partum ose post abortum, por jo nga gratë afebrile të cilat kanë abortuar apo nga gratë e tjera të shëndetshme dhe shtatzëne(2,4).

Lindja preterm (para javës së 37 të shtatzënisë) takohet në 5-18 % të shtatzënieve, shkaqet e së cilës janë të shumta por sindromi inflamator amtaro-fetal përbën pikën më kruciale të kësaj patologjie. Pyetja kyçe për të cilën akoma nuk ka një përgjigje është: përse disa gra shtatzëna zhvillojnë infeksion intraamniotik ascedent dhe disa të tjera jo? Thjesht mendohet se ekziston një marrëdhënie midis mukozës së traktit të poshtëm genital (vagina dhe cervixi) dhe ekosistemit mikrobial e cila ndryshon nga një grua në një tjetër, nga një grua shtatzëne në një grua jo shtatzëne. Ekosistemi vaginal ose e ashtuquajtura microbiota vaginale në shtatzënitë normale duket se është më e qëndrueshme sesa në gratë që pësojnë lindje premature(64).

Infeksioni intrauterin në bazë të vendlokalizimit të mikroorganizmave ndahet në 2 kategori të mëdha: në infeksion intraamniotik dhe infeksion extraamniotik. Standarti i artë për diagnozën e një infeksioni intrauterin është prania e kulturave mikrobiologjike pozitive për mikroorganizmat(65,66). Kaviteti amniotik normalisht është steril. Izolimi i ndonjë mikroorganizmi nga likidi amniotik konfirmon faktin që invazioni mikrobial ka ndodhur. Kjo gjendje shpesh herë ekziston në mungesë të shenjave dhe të simptomave të infeksionit. Për të analizuar likidin amniotik kërkohet fillimisht marrja e tij nëpërmjet amniocentezës(67).

Rrugët e infeksionit intrauterin. Mikroorganizmat mund të arrijnë në kavitetin uterin dhe në fetus nëpërmjet rrugëve të mëposhtme:

1. Infeksioni ascedent nga vagina dhe cerviksi
2. Kalimi i infeksionit transplacentar (diseminimi hematogjen nëpërmjet placentës)
3. Rruga retrograde nga kaviteti peritoneal nëpërmjet tubave të fallopit
4. Infeksioni aksidental gjatë procedurave invazive të tilla si: biopsia e vileve koriale, amniocenteza si dhe marrja e gjakut nga skalpi fetal(68-73).

Infeksioni intrauterin mendohet se kalon nëpër 4 stade.

**Stadi i parë** karakterizohet nga një mbirritje e organizmave fakultativ ose nga prania e mikroorganizmave patologjik (psh neisseria gonorrhoeae) në vaginë ose cerviks. Vaginoza bakteriale mund të jetë manifestimi i hershëm i stadi të parë të infeksionit intrauterin.

**Stadi i dytë.** Kur mikroorganizmat arrijnë në kavitetin intrauterin ata vendosen në decidua. Një reaksion inflamator i lokalizuar çon në shfaqjen e deciduitis i cili më vonë kalon në chorioinitis. Infeksioni mund të invadojë vazat fetale (choriovasculitis) ose të vazhdojë nëpërmjet amnionit (amnionitis) në kavitetin amniotik duke çuar në **stadin e tretë** i cili quhet ndryshe dhe infeksioni intraamniotik. Ruptura e membranave nuk është kusht për infeksion intraamniotik meqenëse mikroorganizmat janë vetë të aftë për të kaluar membranat intakte. Kur infeksioni në kavitetin amniotik pasohet me prekjen e fetusit nga bakteriet atëherë kemi të bëjmë me **stadin e katërt** të këtij infeksioni. Aspirimi i likidit amniotik të infektuar nga fetusi mund të çojë në pneumoni kongenitale, ndërsa otitis, conjunctivitis dhe omphalitis janë infeksione të lokalizuara që shfaqen që në stadin e tretë të infeksionit intrauterin. Kalimi i këtyre mikroorganizmave nga vendet e mësipërme në qarkullimin fetal çon në shfaqjen e bakteremisë dhe të sepsisit. Një rrugë tjetër e mundshme e sepsisit fetal është përhapja e infeksioneve nga decidua parietalis në decidua bazalis dhe pastaj nga këtu në qarkullimin villoz fetal. Mikroorganizmat më të shpeshtë janë ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis, fusobacteriet(67). 50% e pacienteve me invazion mikrobial kanë më shumë se një mikroorganizëm të izoluar nga kaviteti amniotik dhe në 71 % të rasteve madhësia e inokulimit është më e madhe se  $10^5$  njësi koloni formues per mililitre (cfu/mL). Studime të shumta kanë nxjerrë në pah kombinimin e specieve të mycoplasmës me fusobacteriet(74,75,76). Invazioni mikrobial i kavitetit amniotik dhe lindja preterm: studimet në lidhje me situatën e lindjeve preterm kanë treguar se 1/3 e të gjithë pacienteve me aktivitet uterin preterm kanë qenë me membrana intakte, 1/3 e pacienteve ka qenë me Rupturë Prematurë Preterm të Membranave(PPROM) dhe 1/3 e mbetur është për shkak të indikacioneve fetale apo amtare(preeclampsia, diabeti dhe IUGR-ja). Invazioni mikrobial i kavitetit amniotik në pacientet me lindje preterm dhe membrana intakte: rreth 33 studime paraqesin këtë korrelacion në gratë shtatzëne që janë nënshtruar amniocentezës. Përçindja e kulturave mikrobiale pozitive në likidin amniotik ka rezultuar në masën 12.8%, ndërsa në pacientet me invazion mikrobial të kavitetit amniotik me rupturë prematurë preterm të membranave, kjo shifër është 32.4% (74,77-82,83,84,85,86). Invazioni mikrobial i kaviteti amniotik në pacientet e paraqitura me incompetencë cervikale akute (beanca cerviko-isthmice): rreth 51.5% e pacienteve të paraqitura me dilatacion cervikal prej 2 cm e më shumë dhe membrana intakte në javët 14-24 të shtatzënisë kanë rezultuar me kulturë mikrobiale pozitive të likidit amniotik dhe ku pjesa dërrmuese e tyre janë shoqëruar me rapture të membranave, chorioamnionitis ose humbje të shtatzënisë(87). Përçindja e mortalitetin neonatal në neonatët me sepsis kongenital neonatal varion nga 25-90% (88,89,90,91,92).

Identifikimi dhe trajtimi i hershëm (në tremujorin e dytë të shtatzënisë) i Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, fusobacterium apo dhe specieve të tjera të mycoplasmës pa përjashtuar dhe chlamidia trachomatis dhe neisseria gonorhea çojnë në një përmirësim jashtëzakonisht të ndjeshëm të outcome-it fetal dhe neonatal(18).

## 9.0 Mjekimi.

Lindja preterm përbën problemin obstetrikal më sinjifikativ në vendet e zhvilluara, ku mortaliteti perinatal dhe çrregullimet neurologjike afatgjata (cerebralpalsy) llogariten përkatësisht në 60 dhe 50% (83,84). Shkaku i shumicës së lindjeve preterm është i panjohur por ka një fuqizim të armatës së evidencave infeksioze e cila sygjeron se infeksionet genitale në përgjithësi dhe mycoplasmat në veçanti mund të kontribuojnë në lindjen preterm dhe rupturën preterm të membranave(84,85,86).

Makrolidet të tilla si erithromicina janë pothuajse agjentët e vetëm aktiv kundër ureaplasmës dhe që mund të përdoren në shtatzëni. Tetraciklinat dhe fluoroquinolonet janë aktiv ndaj ureaplasmës por nuk mund të përdoren në shtatzëni. Në gratë me lindje spontane preterm dhe me membrana intakte mjekimi me antibiotikë nuk jep ndonjë efekt pozitiv. Nga ana tjetër në gratë me rupture preterm të membranave mjekimi me antibiotik çon në zgjatjen e shtatzënisë dhe uljen e rrishtit infektiv matern-neonatal. Administrimi rutinë i macrolideve në gratë me rupture prematurë të membranave pa aktivitet lindjeje rekomandohet gjerësisht(87,88).

Startimi apo jo i mjekimit me antibiotikë në rastin e pranisë së Mycoplasma hominis në traktin e poshtëm genital mbetet një dilemë. Gjithsesi prezenca e thjeshtë në numër të vogël të Mycoplasma hominis dhe/ose Ureaplasma urealyticum nuk justifikon fillimin e mjekimit, por kjo nuk mund të aplikohet edhe për Mycoplasma genitalium, e cila ka një patogjenicitet shumë herë më të lartë se mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum. Identifikimi i kolonizimit gjenital anormal në gratë të cilat kanë rrisht të lartë të lindjes preterm si pasojë e infeksionit duhet të shoqërohet nga mjekimi me antibiotikë i cili do të parandalonte shpërthimin e kaskadës inflamatorë dhe për pasojë aktivitetin e lindjes preterm(4,7,18,83). Administrimi i ceftriaxoneve, clindamycinës dhe erithromicinës rrallë herë mund të eliminojë infeksionin intraamniotik në gratë me rupturë prematurë preterm të membranave. Kjo ose për shkak se mikroorganizmat janë të pandjeshëm ndaj antibiotikëve ose janë pjesërisht të mbrojtur nga invazioni i tyre qelizor që çon në formimin e biofilmave. Aktiviteti i antibiotikëve të ndryshëm kundrejt Mycoplasmae genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum është paraqitur në tabelën e mëposhtme.

**Tabela 2. Ndjeshmëria e Mycoplasmave ndaj antibiotiko terapisë.**

Antibiotikët	M.hominis	M. fermentans	U. urealyticum	M. genitalium
<b>Tetracyclines</b>				
Tetracycline	+	+	+	ND
Doxycycline	+	+	+±	++
<b>Macrolidet</b>				
Erythromycin	-	±	+±	++
Clarithromycin	-	-	++	++
Azithromycin	-	+++	+-	+++±
<b>Lincosamides</b>				
Clindamycin	+++	++	±	±
<b>Quinolones</b>				
Ciprofloxacin	+	++	+	±
Ofloxacin	+	++	+	±
Moxifloxacin	++	+++	++	++
<b>Penicillines</b>				
	-	-	-	-
<b>Rifamycins</b>				
	-	-	-	-

+++ jashtëzakonisht i ndjeshëm; ++shumë i ndjeshëm; +pak i ndjeshëm;±shumë pak i ndjeshëm; - jo i ndjeshëm; ND, no data.

Tetracyklinat janë efektive kundrejt mycoplasma hominis por disa shtame paraqesin rezistencë ndaj saj. Nga ana tjetër ky preparat nuk mund të përdoret në gratë shtatzëna por mund të zëvendësohet me clindamycinën(89,90). Tani për tani ja vlen të theksohet se përdorimi i clindamycinës përpara javës së 22 të shtatzënisë në gratë me florë vaginale anormale, shoqërohet me një reduktim të dukshëm të përqindjes së lindjes preterm dhe të bebeve me peshë të vogël në lindje(91). Rreth 10% e ureaplasmave janë rezistente ndaj tetracyclinës dhe një pjesë kyçe e këtyre shtameve paraqesin rezistencë të kryqëzuar ndaj erithromycinës, ndaj kësaj të fundit edhe mycoplasma hominis është rezistente(89,90). Kombinimi i cefoxitines dhe doxycyclines në mjekimin e grave që vuajnë nga sëmundjet inflamatore pelvike sipas CDC-së (Centers for Disease Prevention and Control) është jo efikas në trajtimin e infeksioneve të traktit të sipërm genital të shkaktuar nga mycoplasma genitalium(92,93). Azithromicina është shumë aktive kundrejt mycoplasmave me përjashtim të Mycoplasma hominis. Kalimi transplacentar i erithromicinës, roxithromicinës dhe azithromicinës është i dobët, kalimi clarithromicinës është më i madh dhe më i shpejtë ndër të gjithë antibiotikët makrolidë, por ndërsa Mycoplasma genitalium dhe Ureaplasma urealyticum janë të ndjeshëm ndaj tij, Mycoplasma hominis është

rezistente(4). Ethet post partum dhe post abortum që janë rezultat i Mycoplasma hominis dhe/ose Ureaplasma urealyticum shpesh kalojnë pa mjekim. Nëse ato persistojnë atëherë përdorimi i clindamicinës që është aktive kundrejt Mycoplasma hominis e kombinuar me clarithromicinë që është aktive kundër Ureaplasma urealyticum është plotësisht i justifikuar. Disa pyetje në drejtim të mjekimit mbeten akoma pa përgjigje: pyetja nëse Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum në mungesë të vaginozës bakteriale mund të luajnë ndonjë rol në zhvillimin e lindjes preterm?; cila nga Ureaplasmat është më agresive në shkaktimin e sëmundjeve amtare dhe neonatale?; - mbeten për tu sqaruar në studimet e ardhshme. Mycoplasmat dhe Ureaplasmat janë oportunistë dhe mund të jenë në mënyrë simultante së bashku me patogjenët e tjerë në shumë infeksione të poshtme dhe të sipërme të traktit genital. Vendimi për mjekim duhet të marrë në konsideratë këtë mundësi. Mjekimi i suksesshëm përcaktohet jo vetëm nga fakti i diagnostikimit dhe i konsiderimit të mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum si faktor etiologjik sa më shpejt që të jetë e mundur, por dhe nga koha e fillimit të mjekimit, sa më shpejt të jetë e mundur, preferohet përpara javës së 20-të të shtatzënisë(90,91). Tetraciklina administrohet me rrugë orale për 7 ditë dhe sipas CDC-së është përdorur historikisht për infeksionet urogenitale të shkaktuara nga mycoplasma hominis por rezistenca ndaj saj është rritur në masën 20-40%. Raportohen rreth 455 shtame ureaplasmatike rezistente ndaj mjekimit me tetraciklinë. Shkalla e rezistencës mund të ndryshojë në varësi të zonës gjeografike, popullatës në studim dhe ekspozimeve të mëparshme ndaj agjentëve antimikrobiale. Me pak fjalë nëse tetraciklia do ta zgjidhet si alternativë të parë mjekimi duhet të merret në konsideratë rëndësia e rezistencës antimikrobiale gjithnjë e në rritje ndaj këtij antibiotiku. Clindamicina është një mjekim alternativ ndaj Mycoplasma hominis kur kjo paraqet rezistencë ndaj tetraciklinës, por është shumë më pak efektive kundrejt Ureaplasma urealyticum. Eritromicina ose tetraciklina përdoren për infeksionet ureaplasmatike. Ureaplasma urealyticum është e ndjeshme ndaj makrolideve ndërsa Mycoplasma hominis është e ndjeshme ndaj fluoroquinoloneve(10). Ureaplasmat paraqesin një ndjeshmëri të ulët ndaj tetraciklinës por janë të ndjeshme ndaj erithromicinës kur kjo e fundit përdoret në doza të larta. Azithromicina në një dozë të vetme 1g është e suksesshme në mjekimin e uretriteve të shkaktuara nga Chlamidia trachomatis dhe vepron po aq mirë klinikisht sa dhe doxyciklina e përdorur për 7 ditë në personat me uretrit të shkaktuara nga Ureaplasma urealyticum. Clarithromicina, megjithëse është aktive kundër specieve të ureaplasmas in vitro në përqëndrime të krahasueshme ose më të ulët se erithromicina, akoma nuk është e aprovuar për mjekim në infeksionet urogenitale. Mycoplasma hominis është rezistente ndaj erithromicinës, azithromicinës dhe clarithromicinës. Pavarësisht nga fakti se ureaplasma urealyticum në ambientet in vitro është e ndjeshme ndaj tetraciklinës ose erithromycinës, mjekimi i organizmave vaginal me këto agjent nuk është gjithmonë i suksesshëm. Fluoroquinolonet janë një alternativë e vlefshme për mjekimin e infeksioneve të shkaktuara nga Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum brenda në traktin urogenial dhe në disa zona ekstragenitale. Aktiviteti i quinoloneve nuk ndikohet prej rezistencës ndaj

tetracyklinës duke i bërë këto medikamente një alternativë atraktive për mjekimin e infeksioneve ureaplasmatike dhe infeksioneve të mycoplasma hominis rezistente ndaj tetracyklinës, por përdorimi i fluoroquinoloneve po kufizohet gjithnjë e më shumë për shkak të efekteve të tyre anësore. Levofloxacin dhe moxifloxacin paraqiten shumë potente në ambientet in vitro por të dhënat në klinikë janë akoma të varfëra. Mycoplasma hominis është shumë herë më e ndjeshme ndaj quinoloneve në ambientet in vitro sesa ureaplasma. Kohët e fundit disa studime në SHBA, Francë dhe Kinë kanë dokumentuar një rezistencë të mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum. Eksperienca me infeksionet nga mycoplasmat dhe ureaplasmat në pacientet të kompromentuara nga ana imunologjike, veçanërisht ato me hypogamaglobulinemi ( të cilat janë studiuar më shumë) demonstroi se: megjithëse speciet e mycoplasmeve në subjekte të shëndoshë janë fillimisht thjesht patogjen mukozal jo invazive, atyre nuk ju mungon aftësia për të shkatërruar indet bujtës dhe për të shkaktuar me kalimin e kohës sëmundje infeksioze. Infeksionet mund të shkaktohen nga mikroorganizma resistent apo refraktare ndaj terapisë antimikrobiale dhe kjo mund të kërkojë përdorimin për një kohë të gjatë të terapisë antimikrobiale të kombinuar fillimisht në rrugë venoze dhe më pas vazhdohet për disa javë apo muaj në rrugë orale. Kjo lloj antibiotikoterapie e kombinuar kur përdoret për kohë të gjatë ka nevojë të mbështetet me immunoglobulinoterapinë intra venoze. Tetraciclina parenterale jo rrallë herë është përdorur për të trajtuar meningitet neonatale të shkaktuara ose nga mycoplasma hominis ose nga ureaplasma urealyticum panvarësisht nga kundraindikacionet që paraqet ky preparat(3,2,1).

Izolimi i Mycoplasma hominis ose i specieve të ureaplasmeve nga likidi perikardial, pleural, aspiracionet trakeale, zonat e absceduara, likidi cerebrospinal, hydrocephalitë progresive ose anomalive të tjera neurologjike, gjakut nga neonati, justifikon mjekimin specifik kur këta bebe janë klinikisht të sëmurë por nuk ka ndonjë diagnozë të qartë klinike apo mikrobiologjike. Gjithsesi ky mjekim duhet bërë rast pas rasti. Mjekimi me erythromycin i infeksioneve ureaplasmatike në neonat mund të jetë efektiv në çrënjosjen e organizmave në rrugët e poshtme respiratore por rastet me dështim të këtij lloj mjekimi po ndodhin nga dita në ditë. Kohëzgjatja e mjekimit dhe dozat e medikamenteve për infeksionet mycoplasmatike neonatale nuk është qartësuar ende por gjithsesi sygjerohet një terapi prej 10-14 ditë bazuar në eksperiencën e rasteve të veçanta pasi është konfirmuar paraprakisht lloji i faktorit mikrobiologjik(96-124).

Sot nga njëra anë akoma mbetet e vështirë për të cituar me siguri gjetja e një antibiotiku ideal kundrejt Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum, dhe nga ana tjetër resistenca ndaj antibiotikëve të përdorur deri më sot po rritet në mënyrë të ndjeshme duke i bërë këto infeksione gjithnjë e më rebele. Tetracyclina, clindamycina, erythromycina mbeten akoma ilaçe të zgjedhura në trajtimin e Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum(1,3,7).

**Erythromycina** frenon rritjen bakteriale, ka mundësi nëpërmjet bllokimit të disjocimit të peptidyl të ARN nga ribozomet, duke shkaktuar bllokimin e sintezës së proteinës që varet nga ARN. Erythromycina është shumë efektive ndaj ureaplasma urealyticum por nuk vepron mbi mycoplasma hominis. Erythromycina përdoret 4 herë 250 mg/500 mg për 7 ditë. Erythromycina pavarësisht nga fakti se kalon me veshirësi në qarkullimin cerebrospinal në neonatet prapësëprapi janë identifikuar shumë raste ku ajo e çrrënjës plotësisht ureaplasma urealyticum(7). Në moshat pediatrike përdoret 20-50 mg/kg/d PO, e ndarë 3-4 doza; 25-40 mg/kg/ditë IV e ndarë në 4 doza (7,96).

**Clarithromycina** frenon rritjen bakteriale, nëpërmjet të njëjtit mekanizëm si ai i erythromycinës. Nuk ka akoma të dhëna të besueshme mbi përdorimin e saj në infeksionet urogenitale. Clarithromycina nuk vepron mbi Mycoplasma hominis. Doza e clarithromycines 2 herë 250 mg/500 mg PO, për 7 ditë tek adultët dhe tek fëmijët 15mg/kg/ditë PO, çdo 12 orë (1,7,96).

**Azithromycina** përdoret për mjekimin e infeksioneve mikrobiale të lehta dhe të moderuara. Nuk vepron mbi Mycoplasma hominis. Nuk rekomandohet për fëmijët të përdoret në rrugë venoze. Doza 500 mg njëherë në ditë dhe më pas 250 mg çdo ditë për 2 – 5 ditë PO. Ose 500 mg/d IV për dy ditë dhe 500 mg çdo ditë PO, për 2 – 5 ditë. Në rastet e uretritit përdoret doza e vetme prej një gram. Në moshën pediatrike 10mg/kg/d PO në ditë në parë, pastaj 5mg/kg/d PO nga dita e 2-5-të (7,96).

**Clindamycina.** Mekanizmi i veprimit është i njëjtë me atë të erythromycinës dhe clarithromycines. Clindamycina vepron shumë mirë mbi Mycoplasma hominis por nuk vepron mbi Ureaplasma urealyticum. Doza 150 – 450 mg PO, çdo 6 orë për 7 ditë dhe 150-900 mg IV çdo 6 –8 orë. Në moshën pediatrike tek neonatët nuk duhet të kalojë doza 15-20 mg/kg në ditë e ndarë në 3-4 herë në ditë ndërsa tek moshat pediatrike 10-40 mg/kg/d IV e ndarë 3-4 herë në ditë, 10-25 mg/kg/d PO e ndarë 3-4 herë në ditë.

**Doxycyclina.** Frenon sintezën e proteinës dhe më tej rritjen bakteriale nëpërmjet lidhjes me subunitetet ribozomike 30S dhe 50S të bakterit të ndjeshëm ndaj tij. Disa shtame të Mycoplasma hominis dhe disa lloj ureaplasmas mund të jenë rezistent. Doza 100 mg PO ose IV për 14 ditë. Nuk rekomandohet në fëmijë por nëse nuk ka alternativë tjetër përdoret 2-4mg/kg/d, 2 herë në ditë IV ose PO (96).

**Levofloxacin** frenon ADN gyrazen dhe prevenon replikimin e ADN. Doza 500 mg /ditë PO/IV për 7 – 14 ditë.

Si konkluzion mund të themi se Mycoplasma hominis është e ndjeshme ndaj Tetracyclines, Clindamycines, Doxycyclines dhe Levofloxacines dhe resistente ndaj **Erythromycines**, **Clarithromycines**, **Azithromycines**(7,1,3,96). Ureaplasma Urealyticum është e ndjeshme ndaj Erythromycines, Doxycyclines, Clarithromycines, Azithromycines, Levofloxacines dhe resistente ndaj **clindamycines** ndërsa të dyja Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum janë të dyja njëkohësisht të ndjeshëm ndaj Tetracyclines, Doxycyclines, Minocyclines, Levofloxacines(7,1,96).

## II METODOLOGJIA

### 2.1 Qëllimi

Vlerësimi i rolit të Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum në shëndetin riprodhues në përgjithësi, rrezikun e lindjes parakohe dhe në Rupturën Prematurë Preterm të Membranave në veçanti.

### 2.2 Objektivi i përgjithshëm i studimit

Të vlerësojë rolin e Mycoplasma Hominis, Ureaplasma Urealyticum në shëndetin riprodhues.

### 2.3 Objektivat specifike

1. Vlerësimi i incidencës së *M. Hominis* dhe *U. urealyticum*
2. Vlerësimi i shoqërimit të mycoplasmave me karakteristikat klinike
3. Vlerësimi i faktorëve të riskut për PPRM, lindje preterm
4. Vlerësimi i ndjeshmërisë ndaj antibiotikëve të përdorur për trajtim

### 2.4 Rëndësia e studimit

Aktualisht jetojmë në një epokë mjaft të debatueshme në lidhje me impaktin e infeksionit të Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum mbi shëndetin riprodhues në përgjithësi dhe impaktin e tyre mbi infertilitet, abort dhe lindje premature në veçanti. Të gjitha përpjekjet sot po drejtohen në lidhje me qartësimin sa më shumë të lidhjes midis Ureaplasma Urealyticum dhe rrezikut të lindjes para kohe; të lidhjes së Mycoplasma Hominis me rrezikun e dështimit dhe ethet post partum dhe postabortum. Përpjekje titanike po bëhen në lidhje me detektimin e antibiotikoterapisë specifike kundrejt Mycoplasma Hominis dhe/ose Ureaplasma Urealyticum. Aktualisht ne kemi në dispozicion dy studime mjaft të mira në lidhje me impaktin e infeksioneve mycoplasmatike në shëndetin riprodhues (Mycoplasma Hominis, Ureaplasma Urealyticum, dhe Mycoplasma Genitalium), por nuk kemi ndonjë studim të specifikuar në lidhjen shkak-pasojë midis Ureaplasma Urealyticum dhe lindjes preterm, rupturës premature preterm të membranave, midis identifikimit dhe trajtimit të hershëm të infeksionit ureaplasmatik në shtatzëni dhe



shmangjes apo shtyrjes në kohë të rrezikut të lindjes preterm dhe rupturës premature preterm të membranave. Fokusi i këtij studimi që nga momenti i startimit dhe deri në konkludim ka qenë konstant: sa realisht Ureaplasma Urealyticum ndikon në rrezikun e lindjes preterm dhe të rupturës premature preterm të membranave; sa realisht mund ta identifikojmë dhe ta trajtojmë në këtë infeksion në tremujorin e dytë dhe në fillim të tremujorit të tretë të shtatzënisë, sa realisht ne mund ta identifikojmë dhe të shmangim efektin negativ të Mycoplasma Hominis në abortet spontane, infertilitet tubar dhe në ethet e hershme post abortum dhe post partum.

## 2.5 Justifikimi

Megjithë përpjekjet e shumta për të reduktuar incidencën dhe prevalencën e lindjes preterm dhe të rupturës premature preterm të membranave, lindja premature e konsideruar si një “gangrenë obstetrikale” vazhdon të jetë në shifra të rritura duke mbartur në vetvete një taksë të shumëfishtë shëndetësore, ekonomike dhe sociale. As terapia me progesteron as terapia me antiinflamator josteroidien, calciblokues, tokolitik të ndryshëm nuk kanë arritur ta ulin incidencën dhe prevalencën e lindjes preterm, kjo për shkak se këto mjekime nuk arrijnë të bllokojnë kontraksionet uterine tashmë të shpërthyera. Kjo do të thotë që ne duhet të punojmë për të eliminuar të gjithë faktorët e mundshëm duke përfshirë këtu edhe infeksionet nga Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum të cilët favorizojnë shpërthimin e kontraksioneve uterine për bllokimin e të cilave akoma nuk ka një terapi adekuate. Lëvizshmëria e rritur dhe e pa kontrolluar e popullatës, globalizimi ekonomik dhe social, urbanizimi i varfër, ndryshimet e forta demografike, ndryshimi i jetës seksuale, niveli i ulët ekonomik për të përballuar kostot e testimeve specifike antenatale kundrejt Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum janë disa nga arsyet se pse është aq shumë i rëndësishëm standartizimi i diagnozës dhe i mjekimit të këtyre infeksioneve në moshat riprodhuese në përgjithësi dhe i atyre gjatë shtatzënisë në veçanti.

## 2.6 Materiali dhe metoda

### ❖ Tipi i studimit

Ky është një studim prospektiv i kryer në Departamentin e Obstetrikës dhe Gjinekologjisë, të Spitalit Universitar “Koco Gliozheni”, dhe në klinikën private Obstetrikale-Gjinekologjike”Plus”, Tiranë, Shqipëri në periudhën 2015-2019.

### ❖ Popullata e studimit

Ky studim përfshin 172 gra shtatzëne dhe jo shtatzëne

### ❖ Kriteret e përfshirjes në studim

Gra në moshën riprodhuese që kanë kryer ekzaminimet laboratorike për mycoplasmat

### ❖ Të dhënat e studimit

Me anë të një skede individuale u mblodhën të dhënat sociodemografike dhe klinike të grave pjesëmarrëse në studim:

Mosha

Lindjet

Nulipare

Primipare

Multipare

Abortet

0

1-3

>3

Shtatzënia

Jo

Po

M. e shtatzënisë, javë M (SD)

Tremujori

I

II

III

### ❖ Ekzaminimi për mycoplasmat

A.F Genital System është një sistem i përbërë nga 24 gropëza të cilët përmbajnë substrakte biokimike dhe antibiotikë të zbutur për zbulimin, identifikimin supozues dhe testimin e ndjeshmërisë së mikroorganizmave të marra nga mostrat uro-genitale. Sistemi gjithashtu siguron një vlerësim gjysëm sasior të prezencës së mycoplasmave urogenitale (mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum). Sistemi inokulohet me materialin klinik të suspenduar dhe inkubohet në temperaturë  $36\pm 1^{\circ}\text{C}$  për 18-24 orë. Testet e përdorura në zbulim, numrimi dhe identifikimi i supozuar i mikroorganizmave dhe për testet e ndjeshmërisë së mycoplasmave urogenitale në kampionet e marrë interpretohen nëpërmjet vlerësimit të ndryshimit të ngjyrës në gropëzat e ndryshme si dhe nëpërmjet kryerjes së ekzaminimit mikroskopik.

Parimet e metodës.

A.F Genital System lejon përcaktimin, numërimin gjysëm sasior, identifikimin e supozuar dhe testin e ndjeshmërisë së mycoplasmës dhe ureaplasmas, përcaktimin dhe identifikimin e supozuar të shumicës së mikroorganizmave të izoluar më shpesh nga tamponët vaginal, uretral, sperma, të tilla si: trichomonas vaginalis, escherichia coli, proteus spp, pseudomonas spp, gardnererella vaginalis, staphylococcus aureus, enterococcus faecalis, neisseria gonorrhoeae, streptococcus agalactiae (Group B) dhe candida spp.

- Numërimi gjysëm sasior i mycoplasmave genitale (mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum) sigurohet nëpërmjet ndryshimit të ngjyrës nga ngjyrë e verdhë në të kuqe në gropëzat 1-GR+ që është ekuivalente me rritjen e 5-20 kolonive në agarin mycoplasmatik A7; 2-GR++ që është ekuivalente me rritjen e 20-50 kolonive në agarin mycoplasmatik A7; 3-GR+++ që është ekuivalente me rritjen e më shumë se 50 kolonive në agarin mycoplasmatik A7.
- Gropëza numër 4 quhet ndryshe dhe testi i Argininës, bazohet në ndryshimin e ngjyrës nga e verdhë në të kuqe e cila konfirmon praninë e mycoplasma hominis.
- Gropëza numër 5 quhet ndryshe dhe testi i uresë, bazohet në ndryshimin e ngjyrës nga e verdhë të të kuqe e cila konfirmon praninë e ureaplasma urealyticum.
- Gropëza numër 6. Nga kjo gropëz merret një pikë likidi e cila vendoset në një mikroskop me fuqi zmadhuese 40 herë për të vlerësuar praninë e trophozoidëve ciliar të lëvizshmëm për identifikimin e trichomonas vaginalis, praninë e sporeve të chlamidias dhe filamenteve për identifikimin e candidas.
- Testimi i ndjeshmërisë së mycoplasmave urogenitale ndaj antibiotikëve bazohet në ndryshueshmërinë e ngjyrës nga gropëza numër 7 në gropëzen numër 15, ku: ngjyra e verdhë tregon se janë të ndjeshëm ndaj antibiotikëve, ngjyra portokalli mesatarisht të ndjeshëm ndaj antibiotikëve dhe ngjyra e kuqe rezistent ndaj antibiotikëve.
- Gropëza numër 16. Ndryshimi i ngjyrës nga ngjyra gri e kuqe në blu flet për praninë e escherichia colit. Konfirmimi i prezencës së escherichia coli nëpërmjet shtimit të

- 2 pikave të reagentit KOVACS, pritet për formimin e nje unaze ngjyre lejla në të kuqe. { Reagenti KOVACS është një reagent biokimik që përmban alcohol isoamyl, para-dimethylaminobenzaldehyde dhe acid hydrochloric të koncentruar, përdoret për testin diagnostik indol i cili është një substancë organike kristaline me një erë të pakëndëshme që gjendet në feçe dhe në katran, në përqëndrime të larta, është toksik për rritjen e bakterieve, formula e tij është C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N. Indole përcakton aftësinë e mikroorganizmave për të ndarë indolën nga aminoacidi tryptofan }.
- Gropëza 17. Flet për praninë e proteus spp. nëse ngjyra ndryshon nga e verdhë në kafe të errët.
  - Gropëza 18 flet për praninë e pseudomonas spp. e cila konfirmohet nëse ngjyra ndryshon nga e verdhë në jeshile të turbullt. Mund të konfirmohet nëpërmjet testit të oxidimit.
  - Gropëza 19 flet për praninë e gardnerella vaginalis kur ngjyra ndryshon nga e kuqe në të verdhë portokalli. Konfirmohet nëpërmjet izolimit ose përdorimit të testeve të tjera biokime siç janë: Integral System Gardnerella.
  - Gropëza 20 flet për praninë e staphilococcus aureus kur shfaqet një unazë e zezë në fund të gropëzes.
  - Gropëza 21 konfirmon praninë e enterococcus feacalis kur ngjyra ndryshon nga e verdhë në të zezë.
  - Prania e neisseria gonorrhoeae në gropëzën e 22-të tregohet nëpërmjet testit pozitiv të oksidazës duke vlerësuar si pozitiv kthimin nga ngjyrë e verdhë e dobët, në blu. Konfirmimi bëhet nëpërmjet izolimit në terrene selektive.
  - Gropëza 23 flet për praninë e streptococcus agalactiae (grupi B) kur ngjyra e saj kthehet nga e verdhë në jeshile, ndërsa konfirmimi i streptococcut bëhet me teste të veçanta siç janë: izolimi me metoda tradicionale dhe testi i aglutinimit STREPTO B latex KIT.
  - Prania e candidës në gropën 24 mendohet kur ngjyra ndryshon nga jeshile në të verdhë të turbullt. Ekzaminimi mikroskopik është i domosdoshëm për konfirmimin e filamenteve të candidës.

Mbledhja dhe ruajtja e mostrës.

Merren sekrecionet vaginale ose uretrale nëpërmjet një tamponi me fibër sintetike.

Merret lëngu spermatik nëpërmjet teknikave të ekzaminimit të spermokulturës.

Mostrat sapo merren, dërgohen në sistemin Genital A.F.

Mostrat nuk ruhen në frigorifer qoftë dhe për periudha të shkurtëra kohe, për shkak se temperaturat e ulëta mund të dëmtojnë vitalitetin e disa mikroorganizmave jashtëzakonisht të ndjeshëm të tilla si : trichomonas vaginalas, neisseria gonorrhoeae dhe të alterojnë rezultatin final.

### Procedura e testit.

#### Përgatitja e mostrës klinike.

1. Tamponi vaginal ose uretral. Pasi tamponi vaginal ose uretral është ngjyer mirë në muret e vaginës, në cerviks apo në meatusit uretral extrem vendoset në një ampulë me solucion fiziologjik 0.9%, 10CC për 5 minuta. Shtrydhet tamponi duke e shtypur me kujdes në muret e brendshme të ampulës deri sa materiali klinik të shpërndahet në mënyrë homogjene në solucionin fiziologjik. Tamponi mbahet i zhytur në agarin ushqyes derisa të dalë rezultati i testit.
2. Lëngu spermatik. 0.2 ml lëng spermatik futen në solucion fiziologjik dhe përzihet në të, mbahet për 5 minuta përpara se të inokulohet.

#### Inikulimi i sistemit.

1. Ç'paktohet paketa e sistemit dhe vendoset në temperaturën e dhomës.
2. Shkruhet në kapakun e paketës: emri i pacientit, data e fillimit të ekzaminimit dhe lloji i mostrës.
3. Me anë të një pipete vendoset në çdo gropëz 0.2ml tretësirë e mostrës klinike.
4. Mbulohet me një pikë vaj vazeline për përdorim mikrobiologjik në të gjitha gropëzat duke përfshirë 19-GAR me përjashtim të gropëzave 6, 16,17,18,20,21,22 dhe 23.
5. Mbulohet paketa me kapak dhe inkubohet në temperaturën  $36\pm 1^{\circ}\text{C}$  për 18-24 orë. Nëse prezenca e mycoplasma hominis është e dyshimtë atëherë shtyjeni periudhën e inkubimit dhe për 24 orë të tjera.

#### Interpretimi i rezultateve.

1. Shikohet për ndryshimin e ngjyrës në gropëzat nga 1-5. Nëse ngjyra në këto gropëza është e verdhë atëherë përgjigja konsiderohet negative.
  - a. Nëse në gropëzën e parë ngjyra është e kuqe atëherë rritja e mycoplasmave konsiderohet pozitive dhe është ekuivalente me 5-20 koloni ( $10^2 < \text{titri} < 10^4 \text{CFU/ml}$ )
  - b. Nëse në gropëzën e dytë ngjyra është e kuqe atëherë rritja e mycoplasmave konsiderohet pozitive dhe është ekuivalente me 20-50 koloni ( $10^4 < \text{titri} < 10^5 \text{CFU/ml}$ )
  - c. Nëse në gropëzën e tretë ngjyra është e kuqe atëherë rritja e mycoplasmave konsiderohet pozitive dhe është ekuivalente me mbi 50 koloni ( $\text{titri} > 10^5 \text{CFU/ml}$ )
  - d. Nëse në gropëzën e katërt ngjyra është e kuqe atëherë testi i argininës është pozitiv çka flet për praninë e mycoplasma hominis.

- e. Nëse në gropëzën e pestë ngjyra është e kuqe atëherë testi i uresë është pozitiv çka flet për praninë e ureaplasma urealyticum.
2. Nga gropëza numër gjashtë merret një pikë likidi dhe ekzaminohet në mikroskop për praninë e trichomonas vaginalis dhe candida spp.
3. Nga gropëza numër shtatë deri në 15 shikohet ndjeshmëria ndaj antibiotikëve ku ngjyra e verdhë në gropëz tregon se mikroorganizmat e mycoplasma hominis dhe të ureaplasma urealyticum janë të ndjeshëm ndaj antibiotikëve; ngjyra portokalli tregon se janë mesatarisht të ndjeshëm dhe ngjyra e kuqe tregon se janë rezistent ndaj antibiotikëve.
4. Nga depozita 22 merr një pikë likidi dhe bëj testin e oksidazës me anë të një ngjitëse e cila brenda 10 sekondave kthehet në ngjyrë blu çka tregon se testi i oksidazës është pozitiv për gonorrhë por konfirmimi bëhet nëpërmjet izolimit të saj në mostër.
5. Në depozitën 23 ngjyra ndryshon nga e verdhë në jeshile por konfirmimi i saj kërkon izolimin me metoda tradicionale të streptococcus agalactiae ose aplikimin e testit të aglutinimit STREPO B latex KIT.
6. Ndërsa gropëza 16, kur merr ngjyrë blu flet për praninë e eschericia coli, gropëza 17 kur merr ngjyrë kafe në të zezë flet për praninë e proteus spp, gropëza 18 kur merr ngjyrë jeshile të turbullt flet për praninë e pseudomonas. Gropëza 19 kur merr ngjyrë të verdhë në portokalli flet për praninë e mundshme të gardnerellës, gropëza 20 kur formohet një unazë e zezë në fund të saj flet për praninë e staphilococcus aureus. Gropëza 21 kur merr ngjyrë të zezë flet për praninë e enterococcus faecalis.
7. Të gjitha të dhënat hidhen me kujdes në formularin e rezultatit të testit ku shënohet data e ekzaminimit dhe emri i operatorit si dhe të gjitha informacionet mbi të dhënat e pacientes si dhe arsye të bërjes së këtij ekzaminimi.

Faktorët që mund të invalidizojnë rezultatin .

1. Kryerja e inokulimit jashtë standarteve.
2. Mostra klinike e papërshtatshme.
3. Përdorimi i reagentëve dhe/ose sistemit Genital A.F jashtë periudhës së skadencës.
4. Inkubimi në temperaturë të papërshtatshme.
5. Mosrespektimi i kohës së inkubimit.

Mycoplasmat janë të ndjeshme ndaj desinfektantëve fenolik, hypocloriti 1% i natriumit, etanoli 70%, iodofori dhe formaldehida, rrezatimit ultravioletë, rrezatimit gama(125).

### Kufizimet e testit.

Prezenca e neisseria gonorrhoeae, streptococcus agalactiae dhe gardnerella vaginalis kërkojnë kultura të veçanta, teste biokimike dhe serologjike të ndryshme për identifikimin e tyre. Sistemi Genital A.F test nuk ndryshon në mënyrë sinjifikative nga metodat e kultivimit tradicional: Pm=005 (9,126).

### Magaznimi.

Paketimi origjinal i sistemit duhet të ruhet në temperaturë 2-8°C.

Duhet të shmanget ndryshimi i temperaturave, ekspozimi ndaj të nxehtit dhe veprimet e tepërta me pakon.

### Kontrolli i cilësisë.

Çdo porcion i sistemit Genital A.F është subjekt i kontrollit të cilësisë duke përdorur referencat e mëposhtme të mikroorganizmave(9).

Mycoplasma hominis	ATCC 23114	Gardnerella vaginalis	ATCC 14018
Ureaplasma urealyticum	ATCC 27618	Staphilococcus aureus	ATCC25923
Candida albicans	ATCC 10231	Streptococcus faecalis	ATCC 19433
Escherichia coli	ATCC 25922	Neisseria gonorrhoeae	ATCC 19424
Proteus mirabilis	ATCC 25933	Streptococcus agalactiae	ATCC 13813
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 27853	Trichomonas vaginalis	ATCC 30001

## 2.7 Metodologjia e analizës statistikore

Për analizën e të dhënave është përdorur programi statistikor SPSS 16.0. Variablat e vazhdueshëm janë përmbledhur si mesatare  $\pm$  deviacionin standard (SD). Për variablat kategorike është llogaritur përqindja e pacienteve në çdo kategori.

Është përdorur testi  $\chi^2$  dhe Fisher's exact test për krahasimin e përqindjes ndërmjet variablave kategorikë. Është përdorur testi i studentit  $t$  për krahasimin e mesatareve të parametrave të variablave të vazhduar.

Është përdorur analiza e regresionit logjistik univariat dhe multivariat i cili kontrollon për konfunduesit e mundshëm, për vlerësimin e faktorëve të riskut për PPRM dhe lindjen premature.

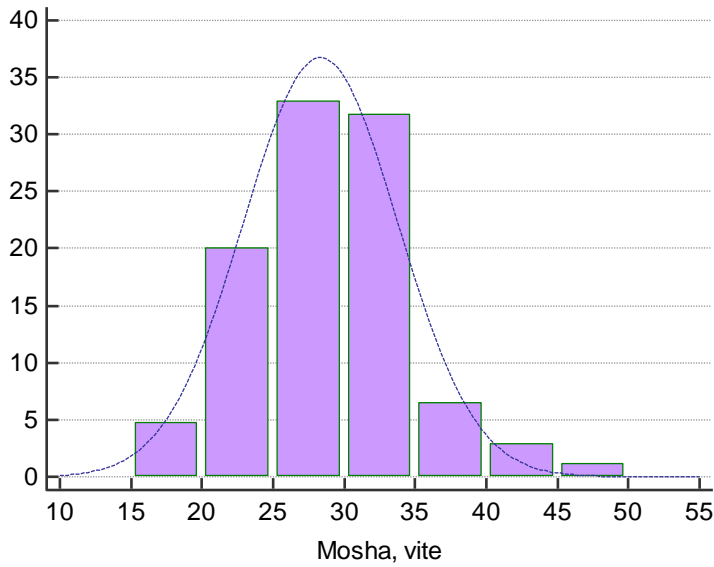
Vlera e  $p \leq 0.05$  u konsiderua statistikisht e rëndësishme. Të gjitha testet statistikore janë të dyanshme.



### III REZULTATE

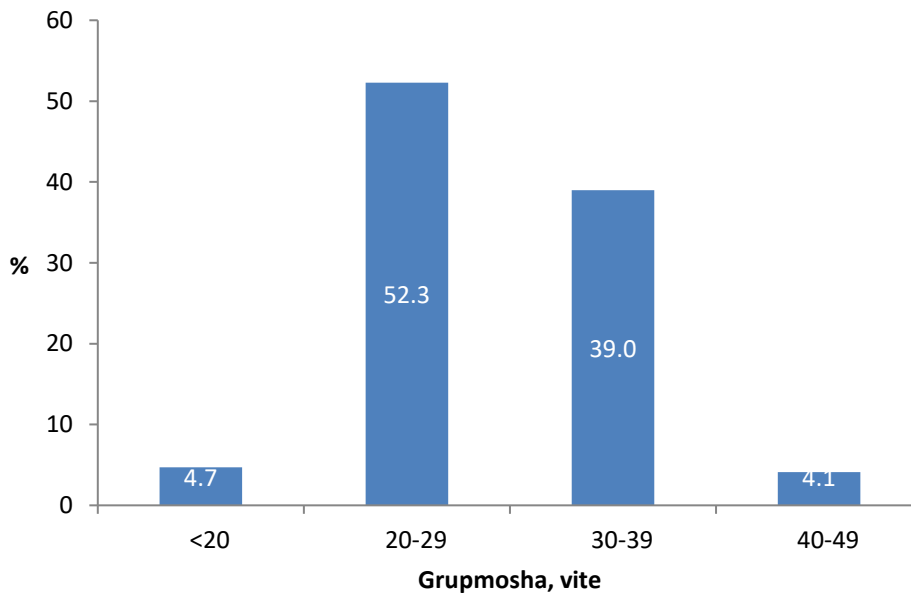
**Tabela 3. 1 Karakteristikat socio-demografike dhe klinike te grave**

Variablat	N	%	P
Mosha M (SD)	28.3 ( $\pm$ 5.4)	16-49	
Grupmosha, vite			
<20	8	4.7	<b>&lt;0.01</b>
20-29	90	52.3	
30-39	67	39.0	
40-49	7	4.1	
Lindjet			
Nulipare	99	57.6	<b>&lt;0.01</b>
Primipare	46	26.7	
Multipare	27	15.7	
Abortet			
0	102	59.3	<b>&lt;0.01</b>
1-3	65	37.8	
>3	5	2.9	
Shtatzëne			
Jo	40	23.3	<b>&lt;0.01</b>
Po	132	76.7	
M. e shtatzënisë, javë M (SD)	25.5 ( $\pm$ 4.9)	14-35	
Tremujori			
I	0		0.7
II	68	51.5	
III	64	48.5	



**Figura 3. 1** Histogrami i moshës së pacienteve

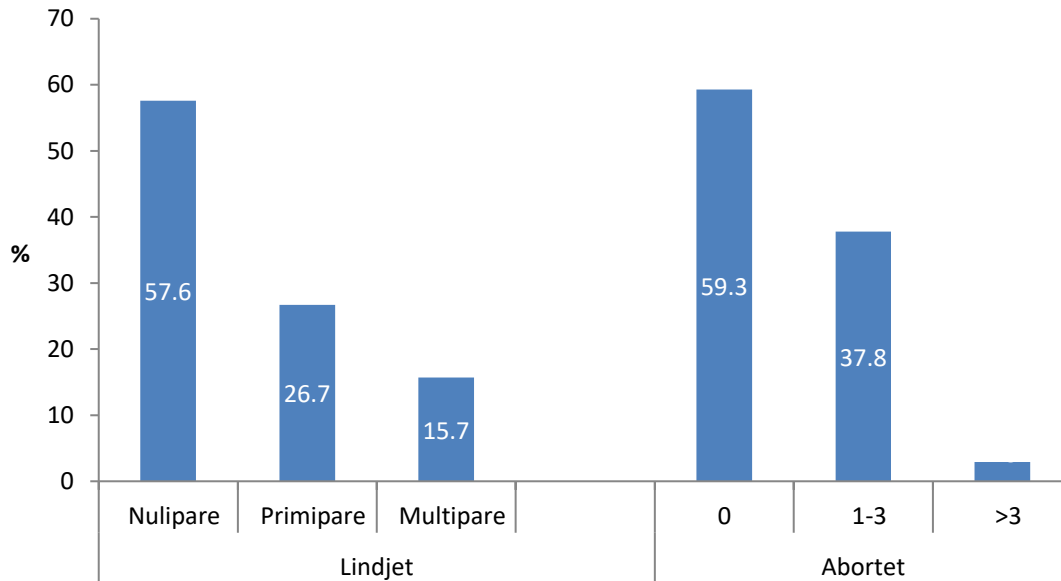
Në studim morën pjesë 172 gra me moshë mesatare 28.3 ( $\pm 5.4$ ) vjeç dhe rang 16 vjeç deri në 49 vjeç. Moshë nuk i nënshtrohet shpërndarjes normale.



**Figura 3. 2** Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës

Në shpërndarjen sipas grupmoshës mbizotërojnë gratë në grupmoshën 20-29 vjeç (52.3%), me ndryshim sinjifikant me grupmoshat e tjera ( $p < 0.01$ ). Mbizotërimi i moshës 20-29 vjeç

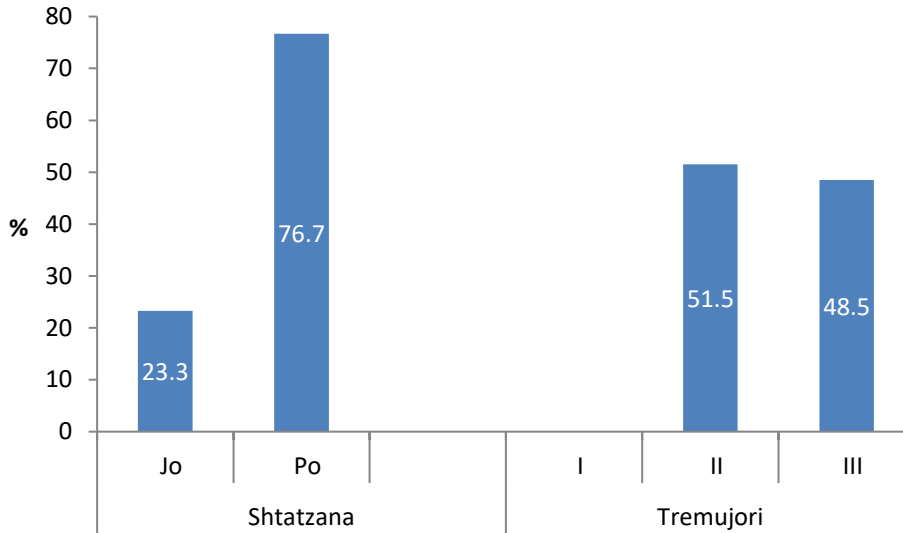
është i lidhur me faktin se megjithëse trendi moshor i startimit të vonshëm të një shtatzënie ka filluar të gjej terren edhe në Shqipëri, përsëri mentaliteti klasik i startimit të një shtatzënie në moshën 20-29 vjeçe mbetet akoma solid dhe i pacënueshëm. Ky mentalitet buron nga njëra në faktin që rreziku i përballjes me një shtatzëni me anomali strukturore apo kromozomike në këtë periudhe moshe është më i ulët dhe nga ana tjetër impakti i pathologjive të tjera amtare mbi fetus qofshin ato dhe të karakterit infeksioz siç janë infeksionet e traktit riprodhues nga Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum janë më pak të mundshme ose më mirë të përballueshme në këtë moshë riprodhuese.



**Figura 3. 3 Shpërndarja sipas paritetit dhe numrit të aborteve**

Në studim mbizotërojnë gratë nulipare. 99 (57.6%) e tyre ishin nulipare, 46 (26.7%) ishin primipare dhe 27 (15.7%) ishin multipare, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ( $p < 0.01$ ).

Shumica e grave 102 (59.3%) nuk kanë kryer aborte, 65 (37.8%) e tyre kanë kryer 1-3 aborte ndërsa 5 (2.9%) e tyre kanë kryer >3 aborte, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ( $p < 0.01$ ). Mbizotërimi i grave nulipare në testim është i lidhur me dy konstatime, së pari ndjeshmëria dhe ndërgjegjësimi në rritje i çifteve të reja në lidhje me të sjellurit në jetë të një fëmije të shëndetshëm, i cili nuk do të cënonte apo kompromentonte rrjedhjen sociale të familjes së re i shtyn këto çifte të përkujdesen në detaje për të garantuar një ecuri sa më normale të shtatzënisë (102 gra të përfshira në studim) dhe së dyti në grupin e nulipareve bëjnë pjesë dhe ato çifte që kanë pasur një abort përpara javës së 20 të shtatzënisë me një shkak idiospatik apo infeksioz dhe që kërkojnë të evitojnë çdo faktor negativ të mundshëm i cili do të çonte në kompromentimin e një shtatzënie të dytë (65 gra që kanë pësuar nga 1-3 aborte).



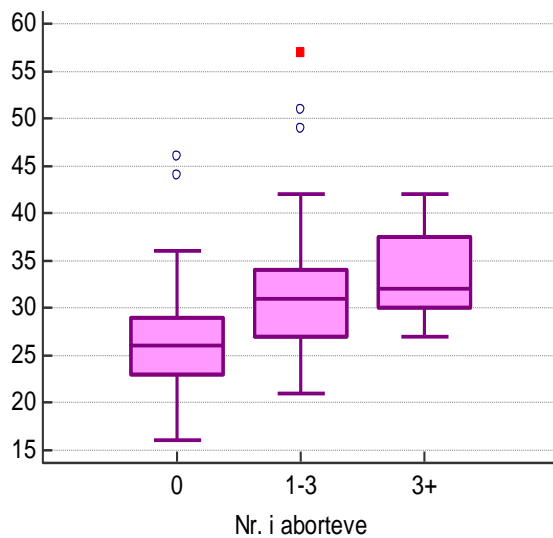
**Figura 3. 4 Shpërndarja sipas tremujorit të shtatzënisë**

Shumica e grave ishin shtatzëne 132 (76.7% e tyre ndërsa 40 (23.3%) nuk ishin shtatzëne ( $p < 0.01$ ).

Mosha mesatare e shtatzënisë ishte 25.5 ( $\pm 4.9$ ) jave me rang 14 javë deri në 35 javë. 68 (51.5%) e grave ishin në tremujorin e II ndërsa 64 (48.5%) e tyre në tremujorin e III të shtatzënisë, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ( $p = 0.7$ ). Siç mund të shihet nga grafiku kemi një mbizotërim të lehtë të numrit të rasteve me Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum të rekrutuara në tremujorin e dytë të shtatzënisë përkundrejt tremujorit të tretë. Kjo e dhënë erdhi si pasojë përditësimit me literaturën bashkëkohore, e cila na udhëzonte se një nga rrugët e uljes së lindjeve preterm të shkaktuara nga infeksionet mycoplasmatike ishte që diagnostikimi dhe trajtimi i këtyre infeksioneve në gratë shtatzëna të kryhej nga java 16 deri në javën e 20 të shtatzënisë, krejt ndryshe nga sa ne ishim të mësuar deri në atë kohë kur ky ekzaminim rekomandohej në javën e 30 të shtatzënisë.

**Tabela 3. 2 Moshë mesatare sipas numrit të aborteve**

Factor	n	M	SD	E ndryshme (P<0.05) nga faktori nr
(1) 0	102	26.5 vj	4.81	(2)(3)
(2) 1-3	65	31.5 vj	6.582	(1)
(3) >3	5	33.6 vj	5.683	(1)

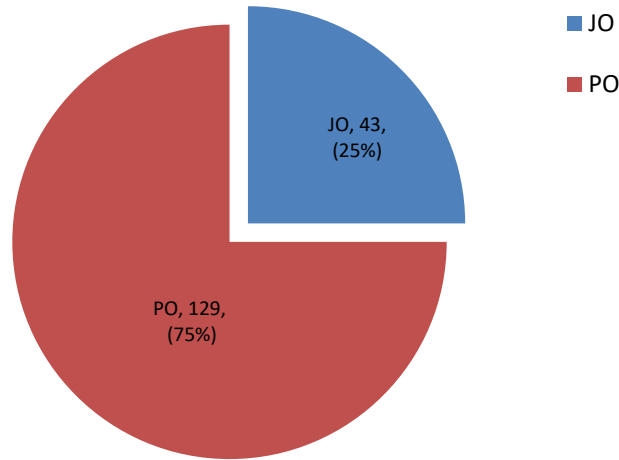


**Figura 3. 5 Moshë mesatare sipas numrit të aborteve**

Numri i aborteve është rritur me rritjen e moshës mesatare të grave, (p<0.01)

**Tabela 3. 3 Shpeshtësia e hasjes së mycoplasmave**

Mycoplasmat	N	%	95%CI
JO	43	25.0	18.72 - 32.16
PO	129	75.0	18.72 - 32.16
Total	172	100.0	

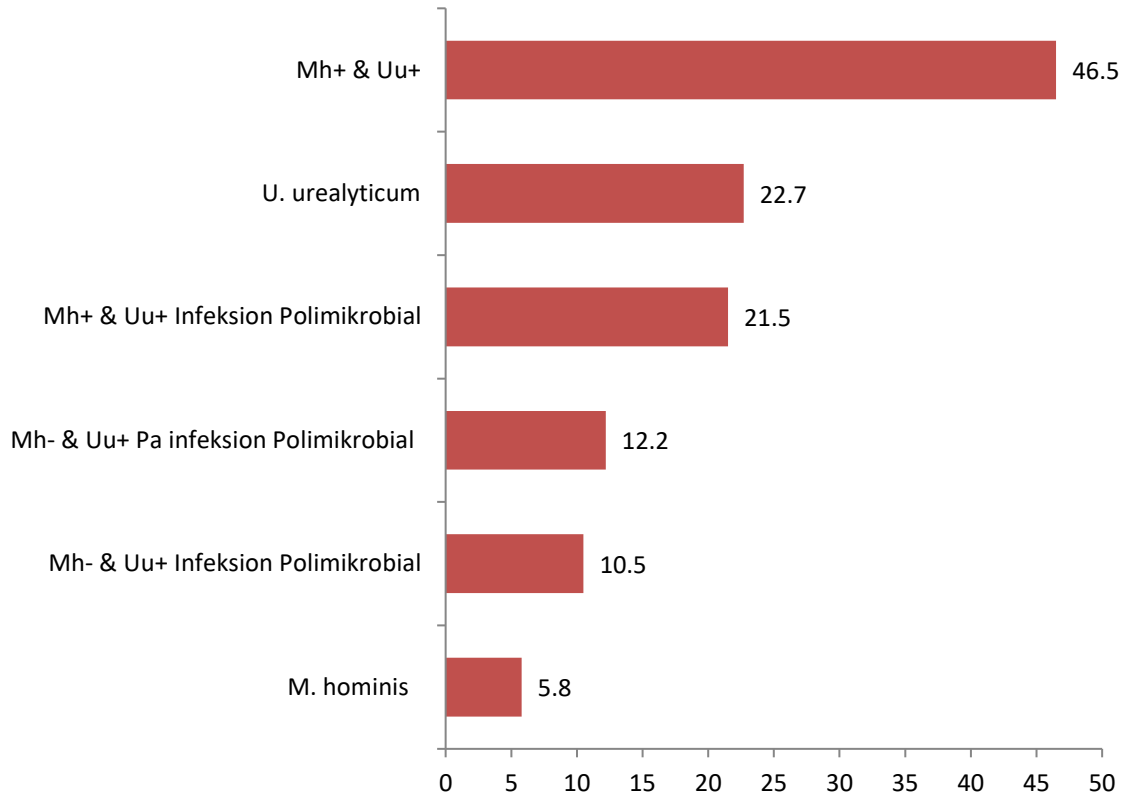


**Figura 3. 6 Shpeshtësia e hasjes së mycoplasmave**

Mycoplasmat u gjetën në 129 (75%) të pacienteve. Kjo është një pasqyrë e përpjekjeve të vazhdueshme për të rekrutuar në studim, raste që realisht kishin nevojë për këtë lloj ekzaminimi me një anamnezë të ngarkuar apo që tentonin të startonin një shtatzëni në kushte sa më të mira për të pasur një mirëqenie feto amtare sa më të garantuar.

**Tabela 3. 4 Shpeshtësia e *M. hominis* dhe *U. urealyticum* dhe infeksionit polimikrobiale**

Mykoplasmat	N	%	95% CI
<i>M. hominis</i>	10	5.8	2.813 - 10.415
<i>U. urealyticum</i>	39	22.7	16.671 - 29.695
<i>Mh+</i> & <i>Uu+</i>	80	46.5	38.874- 54.249
<i>Mh+</i> & <i>Uu+</i> Infeksion Polimikrobiale	37	21.5	15.611 - 28.398
<i>Mh-</i> & <i>Uu+</i> Infeksion Polimikrobiale	18	10.5	6.349 - 16.075
<i>Mh-</i> & <i>Uu+</i> Pa infeksion Polimikrobiale	21	12.2	7.711 - 18.045



**Figura 3. 7 Shpeshtësia e *M. hominis* dhe *U. urealyticum* dhe infeksionit polimikrobiale**

*M. hominis* u gjet në 5.8%

*U. urealyticum* 22.7%

*Mh+* & *Uu+* 46.5%

*Mh+* & *Uu+* Infeksion Polimikrobiale 21.5%

*Mh-* & *Uu+* Infeksion Polimikrobiale 10.5%

*Mh-* & *Uu+* Pa infeksion Polimikrobiale 12.2%

**Tabela 3. 5 Shpeshhtësia e MH sipas grupmoshës**

Grupmosha	<i>M. Hominis</i>		Total
	JO	PO	
≤20	2 (25.0)	6 (75.0)	8
21-30	52 (49.5)	53 (50.5)	105
31-40	27 (51.9)	25 (48.1)	52
41-50	0	5 (100.0)	5
>50	1 (50.0)	1 (50.0)	2
<b>Total</b>	82	90	172

P=0.1

**Tabela 3. 6 Shpeshhtësia e UU sipas grupmoshës**

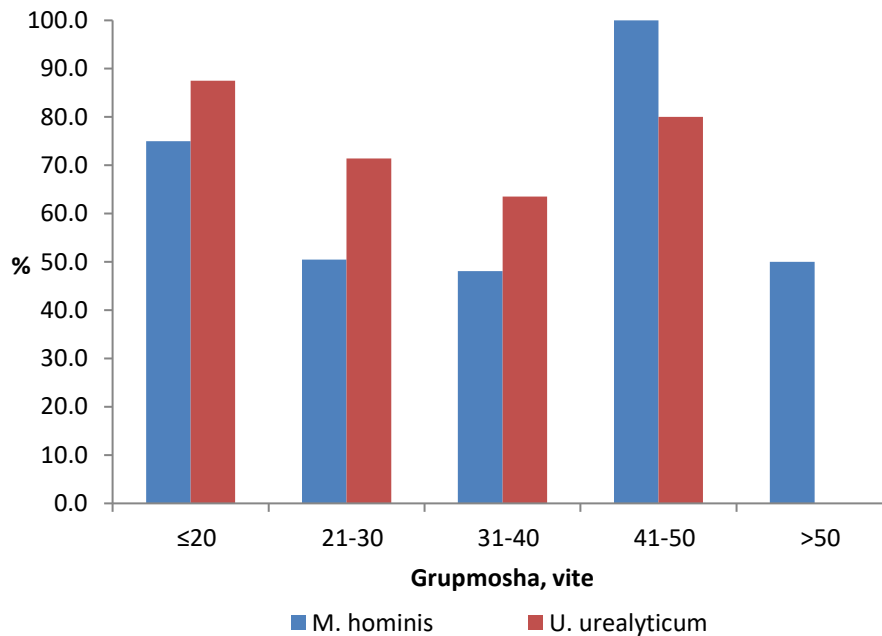
Grupmosha	<i>U. urealyticum</i>		Total
	JO	PO	
≤20	1 (12.5)	7 (87.5)	8
21-30	30 (28.6)	75 (71.4)	105
31-40	19 (36.5)	33 (63.5)	52
41-50	1 (20.0)	4 (80.0)	5
>50	2 (100.0)	0	2
<b>Total</b>	53	119	172

P=0.06

Ureaplasma urealyticum dhe Mycoplasma hominis nga nënat e infektuara mund të transmetohen vertikalisht në 40% të bebeve të porsalindura. Kolonizimi i shumicës së infantëve është tranzitor pasi është konfirmuar një rënie e ndjeshme e pranisë së tyre tek bebet 3 muaj pas lindjes(8). Kjo rënie vazhdon deri në moshën e pubertetit, moshë në të cilën frekuenca dhe intensiteti i kolonizimit të traktit të poshtëm genital nga mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum pësojnë një ringritje. Incidenca e tyre tek fëmijët e rritur, por pa eksperiencë seksuale është më pak se 10%. Ky kolonizim pas pubertetit rritet me fillimin e aktivitetit seksual, me frekuencën e marrëdhënieve seksuale si dhe me numrin e partnerëve. Shumica e investigimeve kanë zbuluar se incidenca më e lartë e kolonizimit gjeneral në gratë ndodh gjatë shtatzënisë. Pas menopauzës incidenca e mbartësve të Mycoplasma dhe Ureaplasma bie në mënyrë të ndjeshme. Frekuenca e kolonizimit nga



Mycoplasma hominis në të dyja sekset është më e ulët se ajo e Ureaplasma urealyticum (12), por shumë studime të tjera konfirmojnë të kundërtën ashtu siç u paraqit në studimin tonë. Një shpjegim i mundshëm do të lidhej me faktin se një pjesë e konsiderueshme e këtyre pacienteve në anamnezën e tyre paraqisnin dhimbje kronike pelvike(DhPK) ku endometrioza ishte e përjashtuar plotësisht nëpërmjet diagnozës laparoscopike në 60 % të pacienteve me DHPK. Tashmë dihet botërisht se midis infeksionit nga Mycoplasma hominis dhe okluzioneve tubare partiale apo totale ka një lidhje të qartë shkak pasojë, krejt të ngjashme me lidhjen midis Chlamydia Trachomatis dhe DHPK.



**Figura 3. 8 Shpeshhtësia e MH dhe UU sipas grupmoshës**

Mycoplasmat kanë pothuajse të njëjtën shpërndarje sipas grupmoshës.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e MH ( $p=0.1$ ) dhe UU ( $p=0.06$ ) sipas grupmoshës.

Gjithashtu, nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet shpërndarjes së MH krahasuar me shpërndarjen e UU ( $p=0.4$ ).

**Tabela 3. 7 Shpeshtësia e MH sipas statusit të shtatzënisë**

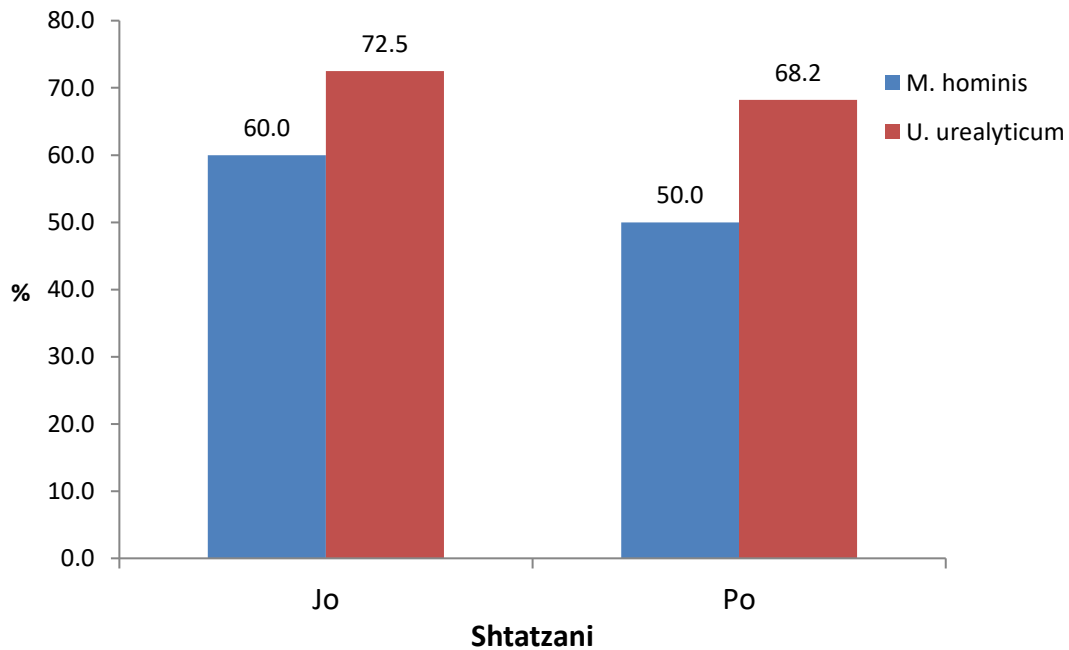
Gravide	<i>M. Hominis</i>		Total
	JO	PO	
Jo	16 (40.0)	24 (60.0)	40
Po	66 (50.0)	66 (50.0)	132
Total	82	90	172

P=0.3

**Tabela 3. 8 Shpeshtësia e UU sipas statusit të shtatzënisë**

Gravide	<i>U. urealyticum</i>		Total
	JO	PO	
Jo	11 (27.5)	29 (72.5)	40
Po	42 (31.8)	90 (68.2)	132
Total	53	119	172

P=0.6



**Figura 3. 9 Shpeshtësia e MH dhe UU sipas statusit të shtatzënisë**

Mycoplasmat kanë pothuajse të njëjtën shpërndarje edhe sipas statusit të shtatzënisë.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e MH ( $p=0.3$ ) dhe UU ( $p=0.6$ ) sipas statusit të shtatzënisë.

Gjithashtu, nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet shpërndarjes së MH krahasuar me shpërndarjen e UU ( $p=0.7$ ).

**Tabela 3. 9 Shpeshësia e MH sipas paritetit**

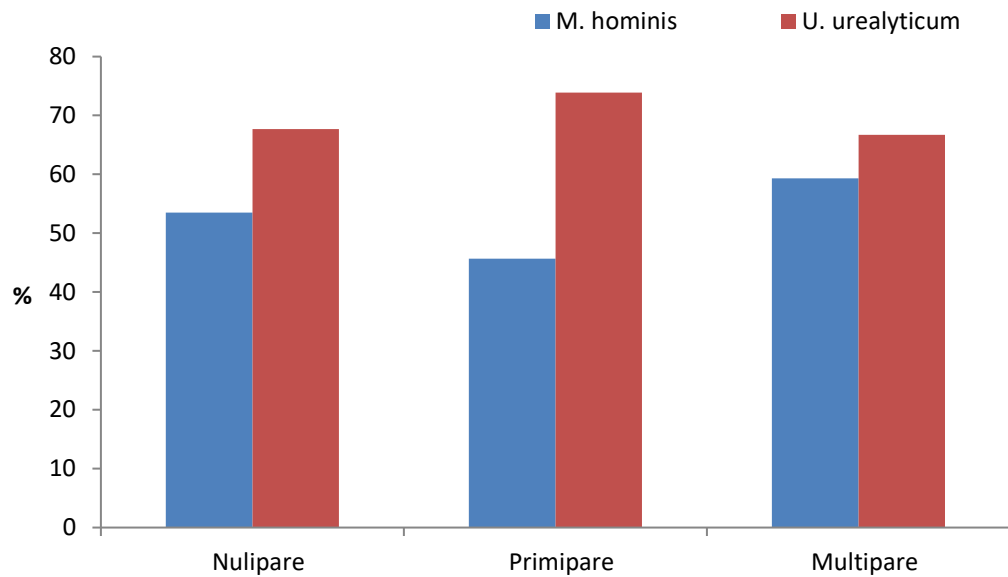
Pariteti	<i>M. Hominis</i>		Total
	JO	PO	
Nulipare	46 (46.5)	53 (53.5)	99
Primipare	25 (54.3)	21 (45.7)	46
Multipare	11 (40.7)	16 (59.3)	27
<b>Total</b>	82	90	172

$P=0.5$

**Tabela 3. 10 Shpeshësia e UU sipas paritetit**

Pariteti	<i>U. urealyticum</i>		Total
	JO	PO	
Nulipare	32 (32.3)	67 (67.7)	99
Primipare	12 (26.1)	34 (73.9)	46
Multipare	9 (33.3)	18 (66.7)	27
<b>Total</b>	53	119	172

$P=0.8$



**Figura 3. 10 Shpeshhtësia e MH dhe UU sipas paritetit**

Mycoplasmat kanë pothuajse të njëjtën shpërndarje edhe sipas paritetit.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e MH ( $p=0.5$ ) dhe UU ( $p=0.8$ ) sipas paritetit.

Gjithashtu, nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet shpërndarjes së MH krahasuar me shpërndarjen e UU ( $p=0.6$ ).

**Tabela 3. 11 Shpeshhtësia e MH sipas numrit të aborteve**

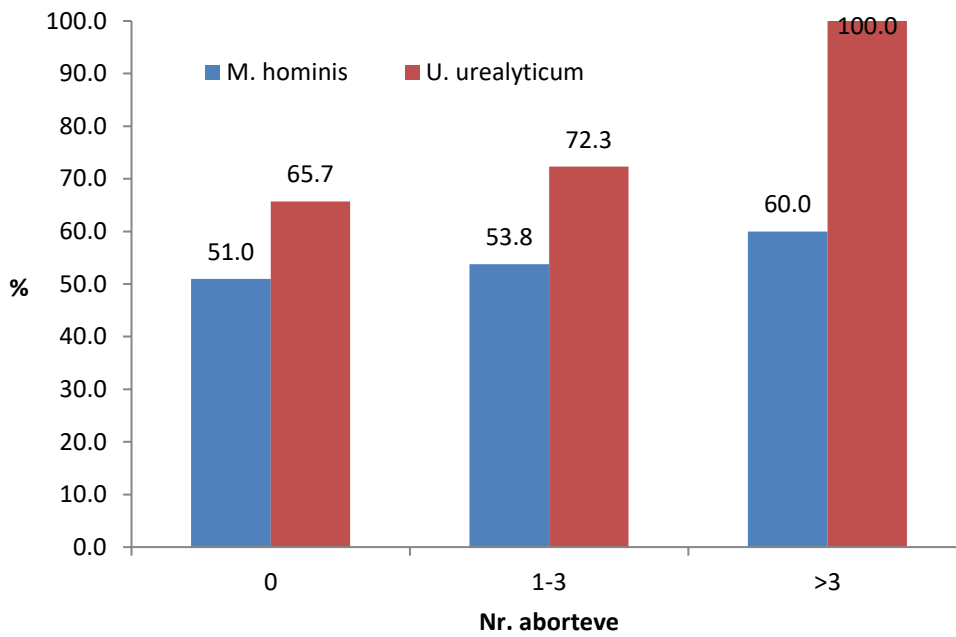
Nr. Aborte	<i>M. Hominis</i>		Total
	JO	PO	
<b>0</b>	50 (49.0)	52 (51.0)	102
<b>1-3</b>	30 (46.2)	35 (53.8)	65
<b>3+</b>	2 (40.0)	3 (60.0)	5
<b>Total</b>	82	90	172

$P=0.8$

**Tabela 3. 12 Shpeshësia e UU sipas numrit të aborteve**

Abortcat	<i>U. urealyticum</i>		Total
	JO	PO	
<b>0</b>	35 (34.3)	67 (65.7)	102
<b>1-3</b>	18 (27.7)	47 (72.3)	65
<b>3+</b>	0	5 (100.0)	5
<b>Total</b>	53	119	172

P=0.2



**Figura 3. 11 Shpeshësia e MH dhe UU sipas numrit të aborteve**

P=0.9

Mycoplasmat kanë pothuajse të njëjtën shpërndarje edhe sipas numrit të aborteve.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e MH (p=0.8) dhe UU (p=0.2) sipas numrit të aborteve. Mycoplasma hominis akuzohet gjithnjë e më shumë si shkak i abortit spontan). Infeksionet në gratë shtatzëne duket se janë përgjegjës për rreth 15% të aborteve të hershme dhe 66% të aborteve të vonshme. Infeksionet embrio-fetale janë raportuar në shumë studime si shkak i aborteve spontane rekurente në më pak se 4% të rasteve. Megjithëse gratë shtatzëne të infektuar nga Mycoplasma hominis përjetojnë aborte spontane rekurente, prapëseprapë akoma nuk është demonstruar në mënyrë definitive një lidhje midis infeksioneve aktive të Mycoplasmas dhe aborteve spontane rekurente. Kjo ka bërë të mundur të justifikojë diapazonin e gjërë të shifrave të abortit spontan rekurent të shkaktuar nga mycoplasma hominis nga njëri studim në tjetrin(110).

Gjithashtu, nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet shpërndarjes së MH krahasuar me shpërndarjen e UU (p=0.9)

**Tabela 3. 13 Shpeshësia e MH sipas tremujorit të shtatzënisë**

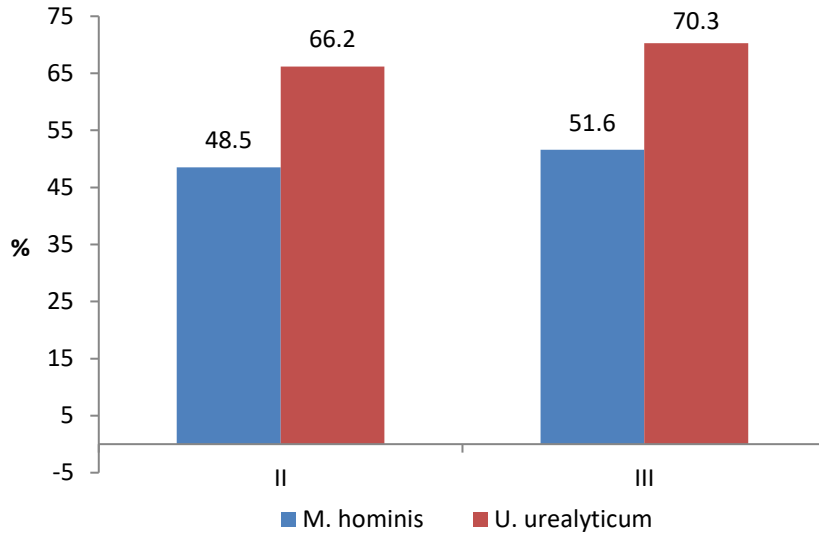
Tremujori	<i>M. Hominis</i>		Total
	JO	PO	
<b>II</b>	35 (51.5)	33 (48.5)	68
<b>III</b>	31 (48.4)	33 (51.6)	64
<b>Total</b>	66	66	132

P=0.7

**Tabela 3. 14 Shpeshësia e UU sipas tremujorit të shtatzënisë**

Tremujori	<i>U. urealyticum</i>		Total
	JO	PO	
<b>II</b>	23 (33.8)	45 (66.2)	68
<b>III</b>	19 (29.7)	45(70.3)	64
<b>Total</b>	42	90	132

P=0.6



**Figura 3. 12 Shpeshësia e MH dhe UU sipas tremujorit të shtatzënisë**

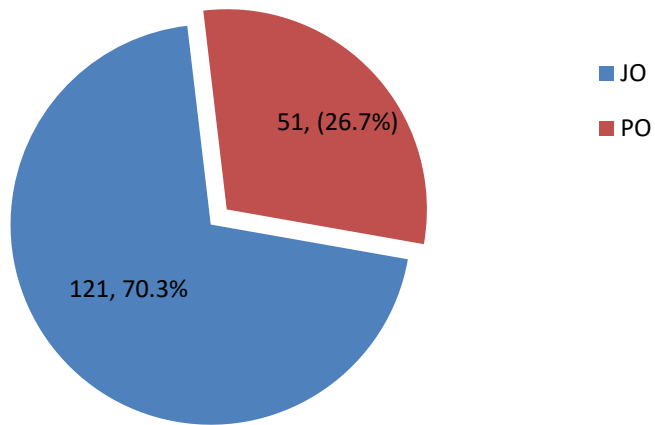
Mycoplasmat kanë pothuajse të njëjtën shpërndarje edhe sipas tremujorit të shtatzënisë.

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e MH ( $p=0.7$ ) dhe UU ( $p=0.6$ ) sipas numrit të aborteve.

Gjithashtu, nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet shpërndarjes së MH krahasuar me shpërndarjen e UU ( $p=0.9$ ).

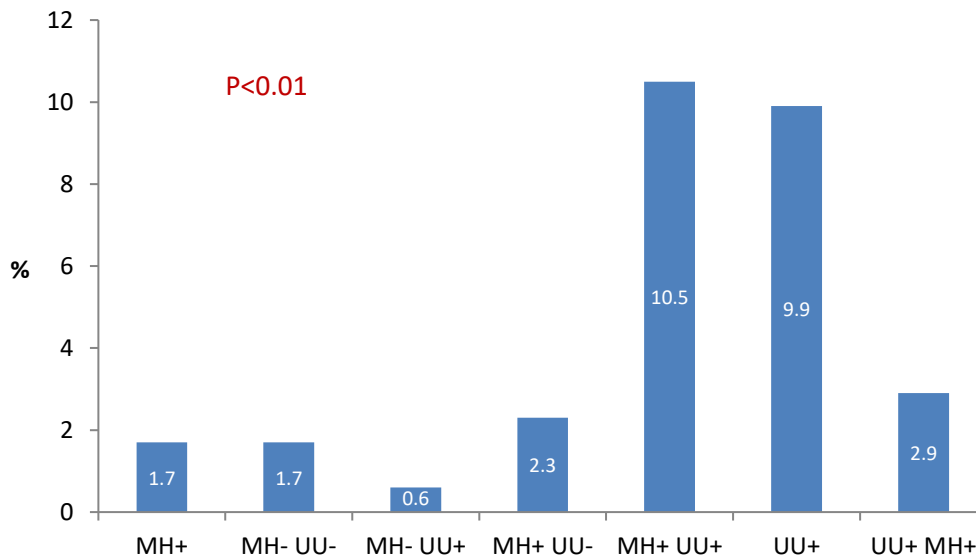
**Tabela 3. 15 Rezultati i ekzaminimit të II**

Mykoplasma	N	%
Jo	50	29.1%
MH+	3	1.7%
MH- UU-	3	1.7%
MH- UU+	1	0.6%
MH+ UU-	4	2.3%
MH+ UU+	18	10.5%
UU+	17	9.9%
UU+ MH+	5	2.9%
Neg	71	41.3%
Total	172	100.0%



**Figura 3. 13 Shpeshtësia e infeksionit miks**

Infeksion miks u gjet në 51 (26.7%) të grave.



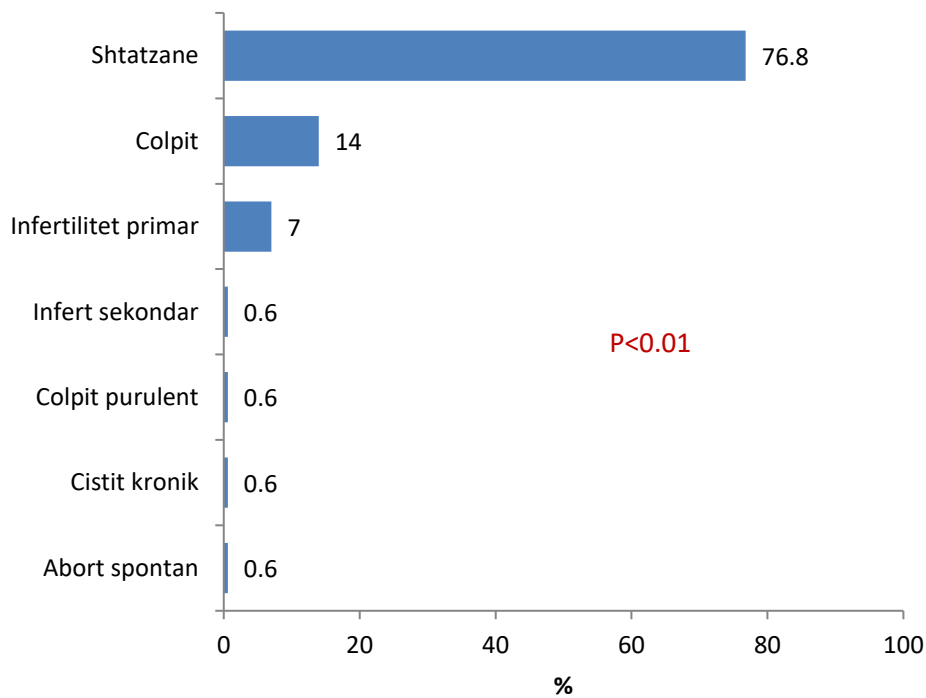
**Figura 3. 14 Tipi i infeksionit miks**

Shpeshtësia e infeksionit miks ishte më e lartë për MH+ UU+ (10.5%) ndjekur nga UU+ (9.9%).



**Tabela 3. 16 Arsyeja e ekzaminimit të II**

Arsyeja e ekzaminimit	N	%
Abort spontan	1	0.6
Cistit kronik	1	0.6
Colpit	2	14.0
Colpit purulent	1	0.6
Infert sekondar	1	0.6
Infertilitet primar	12	7.0
Shtatzëne	132	76.8
Total	172	100.0



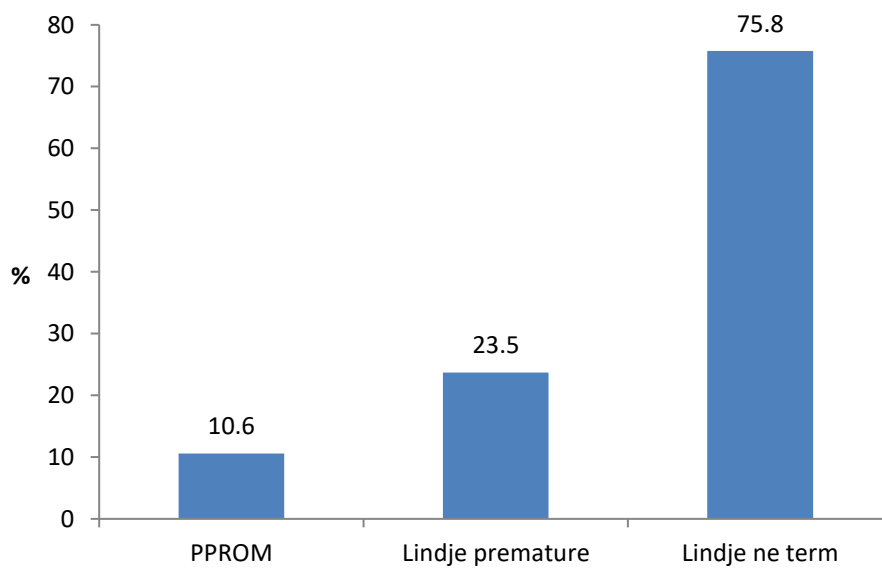
**Figura 3. 15 Arsyeja e ekzaminimit të II**

Arsyeja kryesore e ekzaminimit të dytë është shtatzënia në 132 (76.8%) të grave, ndjekur nga infertiliteti primar në 12 (7%) të tyre, ( $p < 0.01$ ).

**Tabela 3. 17 Karakteristikat klinike të grave shtatzëna në lindje**

Karakteristikat klinike	N	%
PPROM	14	10.6
Lindje premature	31	23.5
Lindje në term	100	75.8

PPROM u shfaq në 14 (10.6%) të grave shtatzëne, lindja premature në 31 (23.5%) dhe lindja në term në 100 (75.8%) të tyre.

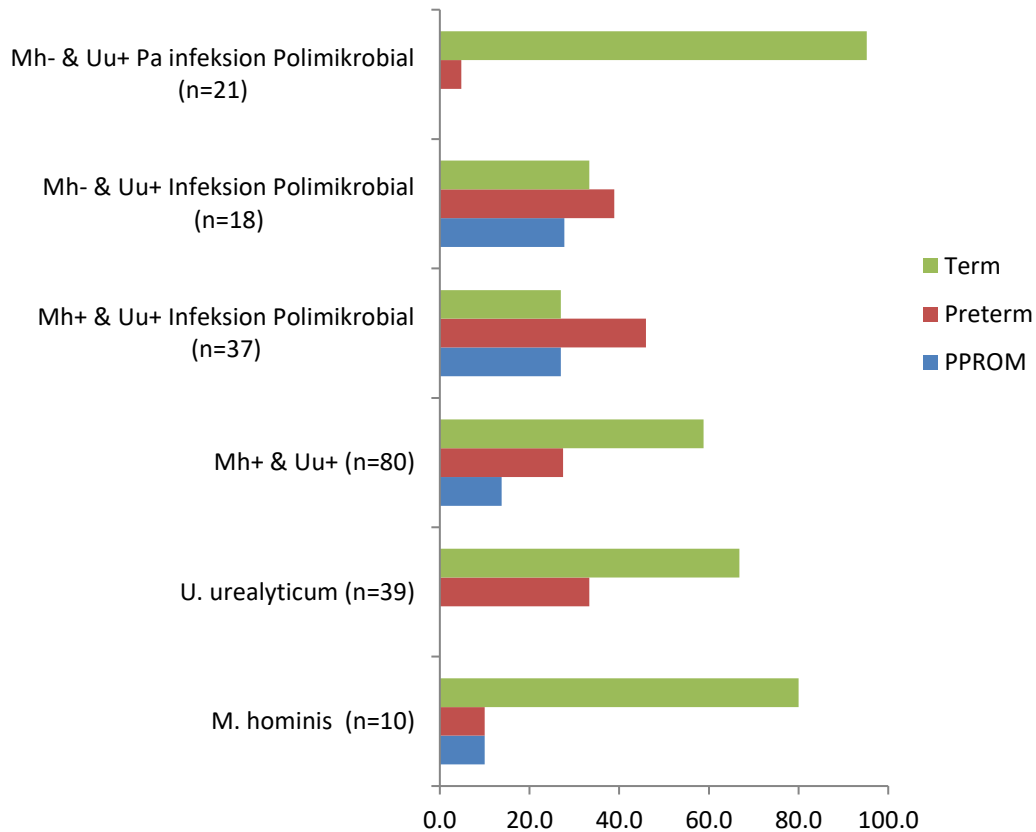


**Figura 3. 16 Karakteristikat klinike të grave shtatzëne në lindje**

PPROM u shfaq në 14 (10.6%) të grave shtatzëne, lindja premature në 31 (23.5%) dhe lindja në term në 100 (75.8%) të tyre.

**Tabela 3. 18 Shoqërimi i karakteristikave klinike me mycoplasmat**

Mykoplasmat	PPROM n (%)	Preterm n (%)	Term	P
<i>M. hominis</i> (n=10)	1 (10.0)	1 (10.0)	8 (80.0)	<b>&lt;0.01</b>
<i>U. urealyticum</i> (n=39)	0	13 (33.3)	26 (66.7)	<b>0.04</b>
<i>Mh+</i> & <i>Uu+</i> (n=80)	11 (13.8)	22 (27.5)	47 (58.8)	<b>&lt;0.01</b>
<i>Mh+</i> & <i>Uu+</i> Infeksion Polimikrobial (n=37)	10 (27.0)	17 (46.0)	10 (27.0)	0.3
<i>Mh-</i> & <i>Uu+</i> Infeksion Polimikrobial (n=18)	5 (27.8)	7 (38.9)	6 (33.3)	0.8
<i>Mh-</i> & <i>Uu+</i> Pa infeksion Polimikrobial (n=21)	0	1 (4.8)	20 (95.2)	<b>&lt;0.01</b>



**Figura 3. 17 Shoqërimi i karakteristikave klinike me mycoplasmat**

Lindja në term mbizotëron tek pacientet me:

- M. hominis (p<0.01)
- U. Urealyticum (p=0.04)
- Mh+ & Uu+ (p<0.01)
- Mh- & Uu+ Pa infeksion Polimikrobial (p<0.01)

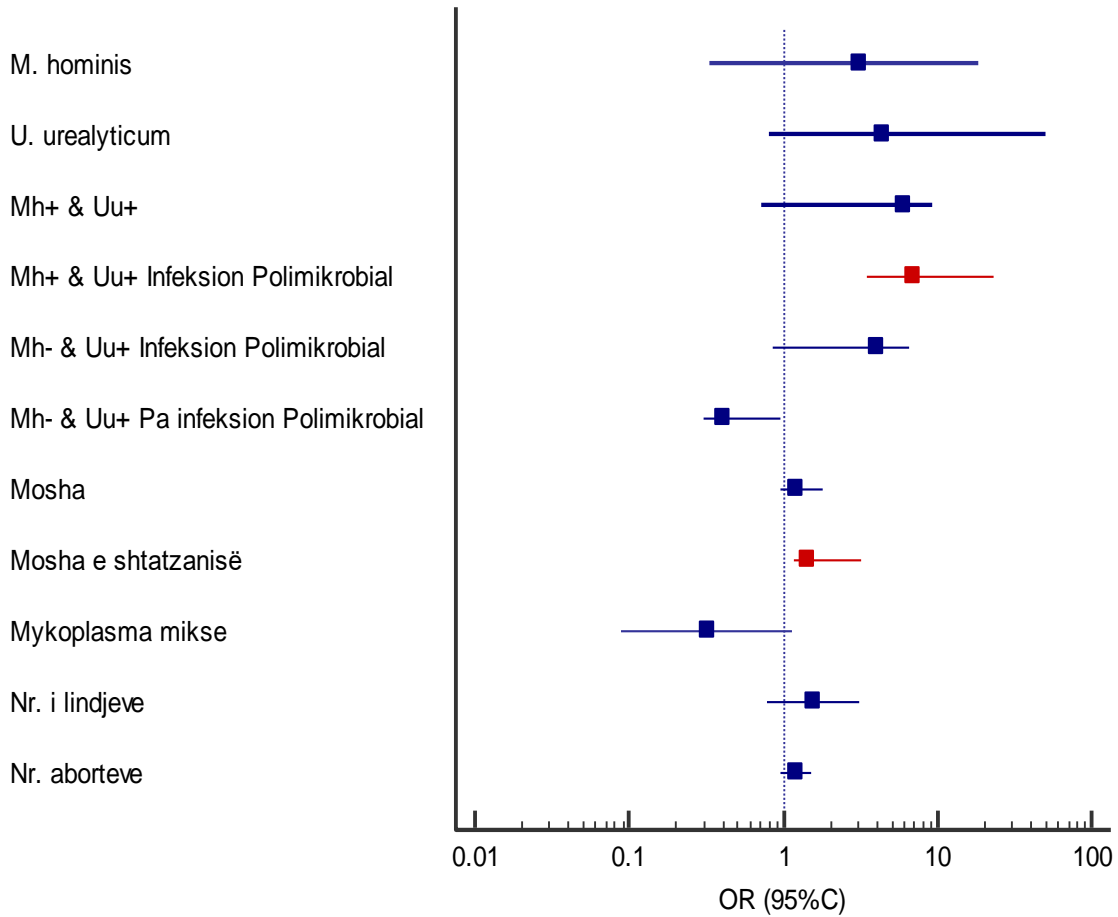
Ndërsa nuk u gjet ndryshim në shpeshësinë e lindjes në term për:

- Mh+ & Uu+ Infeksion Polimikrobial (p=0.3)
- Mh- & Uu+ Infeksion Polimikrobial (p=0.8)

çka nënkupton që tek gratë me këto infeksione nuk mbizotëron lindja në term por janë njësoj të riskuara edhe nga PPRM edhe nga lindja preterm.

**Tabela 3. 19 Faktorët parashikues të PPRM. Regresioni logjistik multivariat**

Variable	Coefficient (β)	Std. Error	Ëald	P
<i>M. hominis</i>	22.04385	8769.58	0.00000631	0.9
<i>U. urealyticum</i>	8.17870	364238.10	5.0405	1.0
<i>Mh+ &amp; Uu+</i>	18.80390	8769.58	0.0004	0.9
<i>Mh+ &amp; Uu+ Infeksion Polimikrobial</i>	4.28995	1.479	8.413	<b>0.003</b>
<i>Mh- &amp; Uu+ Infeksion Polimikrobial</i>	12.99635	364237.10	1.272	1.0
<i>Mh- &amp; Uu+ Pa infeksion Polimikrobial</i>	-7.94171	364299.270	4.7526	1.0
Mosha	0.19133	0.116	2.713	0.09
Mosha e shtatzënisë	0.19613	0.091	4.577	<b>0.03</b>
Nr. Lindjeve	-1.14756	0.65	3.081	0.07
Nr. Aborteve	0.43648	0.353	1.526	0.2



**Figura 3. 18 Faktorët parashikues të PPRM. Regresioni logjistik multivariate**

Në modelin e regresionit logjistik multivariat faktor risku parashikues të PPRM rezultuan:

Mh+ & Uu+ Infeksion Polimikrobial OR= 6.7 [95%CI 2.128 14.112]

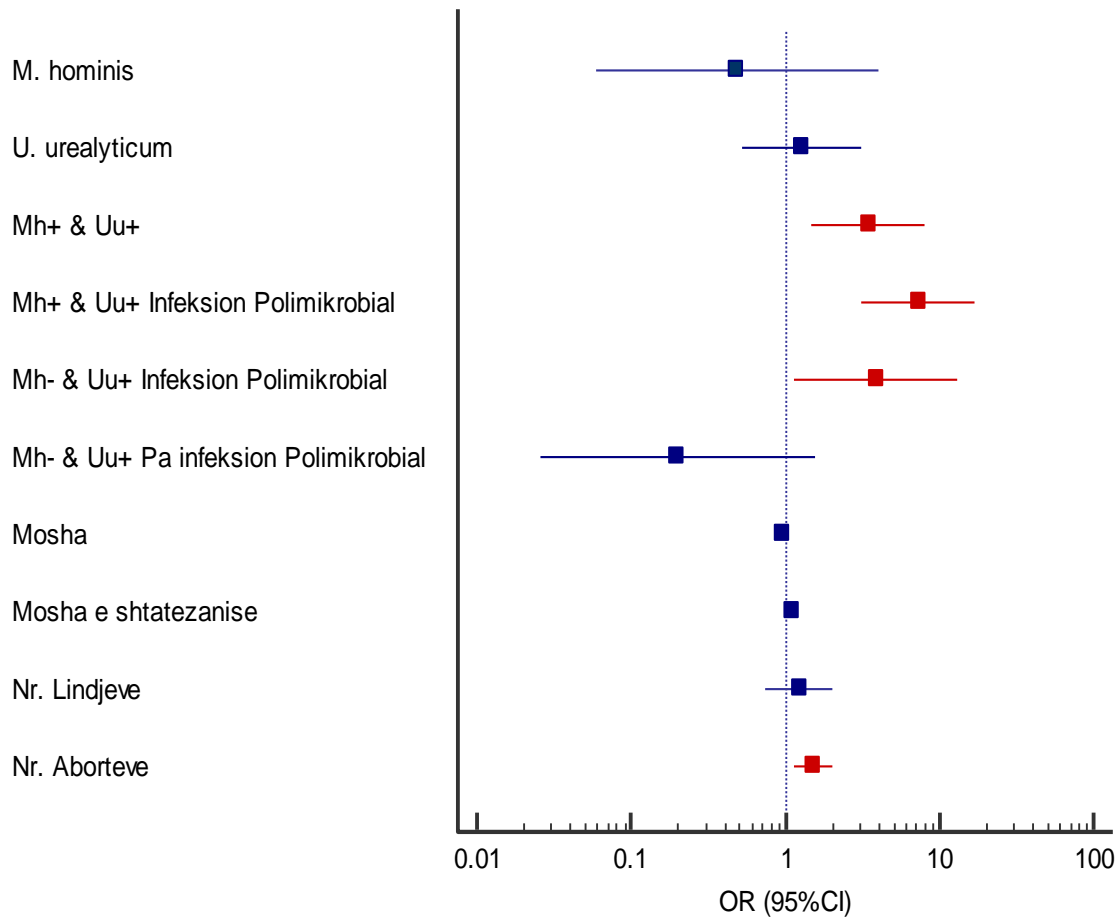
Mosha e shtatzënisë OR=2.9 [95%CI 1.1002 6.789]

Pavarësisht se në regresionin logistik univariate faktorë të veçantë mund të kenë sinjifikancë, në regresionin logistic multivariate del se faktorë sinjifikante dhe të pavarur risku janë MH pozitiv UU positive plus inf polimicrobial dhe mosha e rritur e shtatzënisë në tre mujorin e tretë. Analiza multivariate eliminon të gjithë faktorët e mundshëm confondues të shoqërimit. Numri i lindjeve na rezulton si faktorë protector i PPRM sepse  $p=0,07$  ??? Kjo është një e dhënë shumë interesante. Pyetja kyçe për të cilën akoma nuk ka një përgjigje është: përse disa gra shtatzëne zhvillojnë infeksion intraamniotik ascedent dhe disa të tjera jo? Thjesht mendohet se ekziston një marrëdhënie midis mukozës së traktit të poshtëm genital (vagina

dhe cervixi) dhe ekosistemit mikrobial, e cila ndryshon nga një grua në një tjetër, nga një grua shtatzëne në një grua jo shtatzëne. Ecosistemi vaginal ose e ashtuquajtura microbiota vaginale në shtatzënitë normale duket se është më e qëndrueshme se sa në gratë që pësojnë lindje premature(64). Tashmë dihet se egziston një ndryshim fiziologjik i colum uterit nga njëra lindje në tjetrën, e cila shoqërohet nga një dilatacion permanent të tij por jo deri në atë shkallë sa që të shkaktojë beance cerviko isthmike. Pavarësisht nga këto pyetje dhe kundrapyetje për momentin kjo e dhënë nuk ka ndonjë shpjegim të qartë përkundrazi reflekton të kundërtën e asaj që është zbuluar deri më sot që pluripariteti është një faktor riskant i lindjes preterm. Argumenti i vetëm që më vjen në mendje është se numri i pluripareve që i nënshtrohen ekzaminimit të kulturave të sekrecioneve vaginale në tremujorin e dytë të shtazënisë pavarësisht se në total është akoma i ulët ai po rritet nga viti në vit, mbase kjo ka lidhje me një ndërgegjesim gjithnjë e në rritje të grave pluripare në lidhje me kujdesin antenatal.

**Tabela 3. 20 Faktorët parashikues të lindjes premature. Regresioni logjistik univariat**

Variable	Coefficient ( $\beta$ )	Std. Error	Wald	P
<i>M. hominis</i>	-0.72322	1.07335	0.4540	0.5
<i>U. urealyticum</i>	0.24323	0.45924	0.2805	0.5
<i>Mh+ &amp; Uu+</i>	1.24009	0.43128	8.2678	<b>0.004</b>
<i>Mh+ &amp; Uu+ Infeksion Polimikrobial</i>	1.98592	0.43426	20.9129	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Mh- &amp; Uu+ Infeksion Polimikrobial</i>	1.35301	0.62627	4.6674	<b>0.03</b>
<i>Mh- &amp; Uu+ Pa infeksion Polimikrobial</i>	-1.60944	1.04483	2.3728	0.1
Mosha	-0.031205	0.035582	0.7691	0.3
Mosha e shtatzënisë	0.096799	0.045263	4.5736	<b>0.03</b>
Nr. Lindjeve	0.20703	0.25629	0.6525	0.4
Nr. Aborteve	0.42148	0.14993	7.9025	<b>0.004</b>



**Figura 3. 19 Faktorët parashikues të lindjes premature. Regresioni logjistik univariat**

Në modelin e regresionit logjistik univariat faktorë risku parashikues të lindjes preterm rezultuan:

Mh+ & Uu+ OR = 3.4 [95%CI 1.4841 8.0478]

Mh+ & Uu+ Infeksion Polimikrobial OR= 7.3 [95%CI 3.1104 17.0657]

Mh- & Uu+ Infeksion Polimikrobial OR=3.8 [95%CI 1.1337 13.2037]

**Tabela 3. 21 Faktorët e riskut për lindje preterm. Regresioni logjistik multivariat**

Variablat	Coefficient ( $\beta$ )	Std. Error	Wald	P
<i>M. hominis</i>	21.11552	6125.31	0.000011	0.9
<i>U. urealyticum</i>	20.26603	2484095	6.6561E	1
<i>Mh+</i> & <i>Uu+</i>	19.87799	6125.313	0.00001	0.9
<i>Mh+</i> & <i>Uu+</i> Infeksion Polimikrobial	2.96124	0.8058	13.5	<b>0.0002</b>
<i>Mh-</i> & <i>Uu+</i> Infeksion Polimikrobial	2.23045	248404.1	8.0625	1
<i>Mh-</i> & <i>Uu+</i> Pa infeksion Polimikrobial	-1.08048	248404.1	1.892	1
Mosha	1.003	1104.03	1.0211	0.7
Mosha e shtatzënisë	0.24468	0.0771	10.05	<b>0.001</b>
Nr. Lindjeve	0.12419	0.41	0.091	0.7
Nr. Aborteve	0.4189	0.224	3.48	<b>0.04</b>



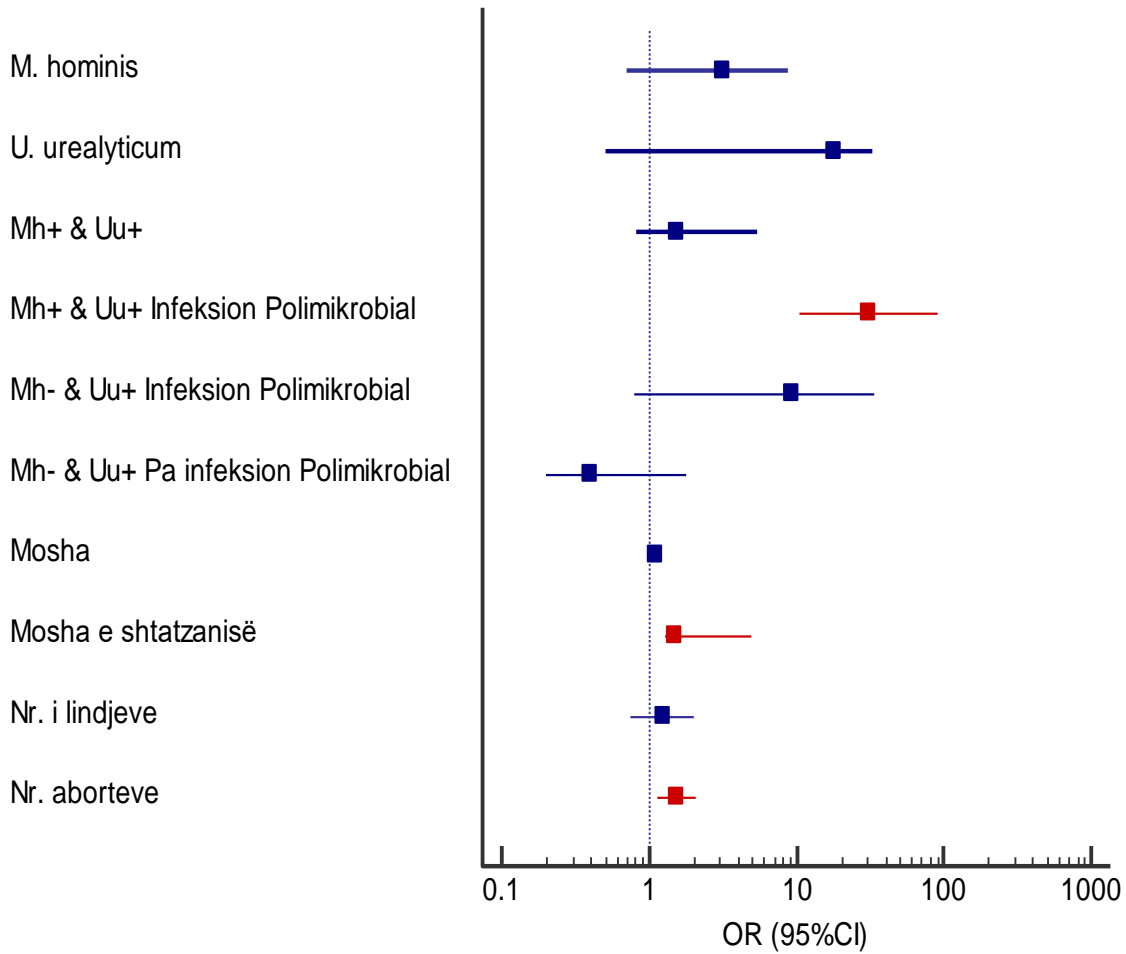


Figura 3. 20 Faktorët e riskut për lindje preterm. Regresioni logjistik multivariat

Në modelin e regresionit logjistik multivariat faktorë sinjifikante dhe të pavarur të riskut të lindjes preterm rezultuan:

*Mh+ & Uu+ Infeksion Polimikrobiale*  $p=0.0002$

- Mosha e shtatzënisë  $p=0.001$

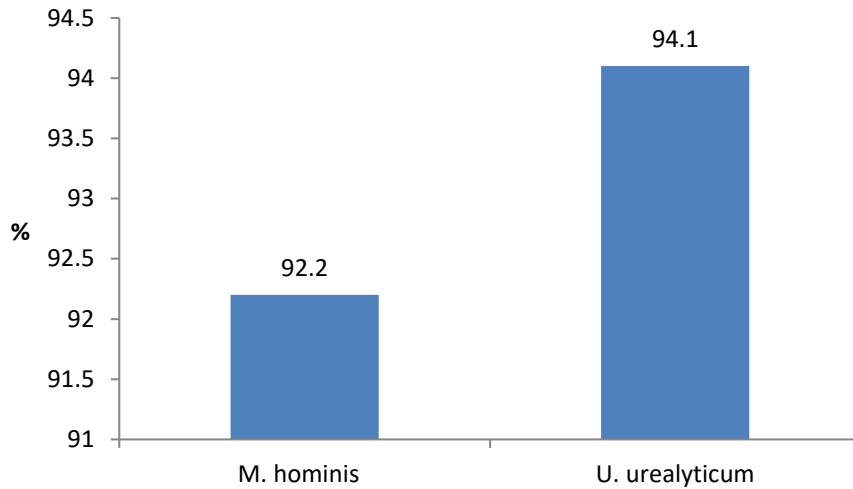
- Nr. Aborteve  $p=0.04$

Në regresionin logjistik multivariat që kontrollon të gjithë faktorët konfundues të mundshëm, faktorë sinjifikant dhe të pavarur për Lindjen preterm janë MH+UU+ infeksion polimikrobiale, mosha në rritje e shtatzënisë dhe numri i rritur i aborteve.

Lindja preterm është një sindrom që i atribuohet proceseve patologjike të shumta. Ekzistojnë mekanizma të shumtë që implikohen në lindjet spontane preterm të tilla si: infeksioni, çrregullimet vaskulare, distendimi i uterusit, plakja apo degradimi i deciduas, sëmundjet cervikale, thyerja e tolerancës feto amtare, stresi, idiopatik. Prej gjithë këtyre mekanizmave vetëm infeksioni intraamniotik ka konfirmuar lidhjen shkak pasojë midis infeksionit dhe lindjes spontane preterm(19,40). Një në çdo tre lindje preterm është nga nënat me infeksion intraamniotik të konfirmuar nga ana klinike dhe laboratorike(49). Mikroorganizmat e izoluar nga likidi amniotik janë të ngjashëm me atë të izoluar në traktin e poshtëm genital duke konfirmuar faktin se rruga ascendente është rruga më e shpeshtë e infeksionit intrauterin. Nga ana tjetër bakteriet e përfshira në sëmundjet periodontale janë gjetur në likidin amniotik duke sygjëruar se diseminimi hematogjen dhe kalimi transplacentar i këtyre mikrobeve mund të ndodhë(50). Kompetenca e barrierës cervikale ndaj ngjitjeve mikrobiale ka gjithashtu shumë mundësi të luajë një rol shumë të rëndësishëm në përcaktimin e lindjes preterm. Një cerviks i shkurtër në shtatzëni shoqërohet me një risk të rritur të kolonizimit mikrobial dhe lindjen para kohe spontane(58,59,60). Antikorpët specifike të prodhuara në përgjigje të një infeksioni bakterial në përgjithësi dhe të infeksionit ureaplasmatik në veçanti mund të detektohen në serum in e nënës shtatzëne (seropositiv). 50% e pacienteve me invazion mikrobial kanë më shumë se një mikroorganizëm të izoluar nga kaviteti amniotik dhe në 71 % të rasteve madhësia e inokulimit është më e madhe se  $10^5$  njësi koloni formuese per mililitër (cfu/mL). Studime të shumta kanë nxjerrë në pah kombinimin e specieve të mycoplasmës me fusobakteriet(74,75,76).

**Tabela 3. 22 Shpeshësia e administrimit të antibiotikeve**

Administrimi i antibiotikëve	N	%
<i>M. hominis</i>	83	92.2
<i>U. urealyticum</i>	112	94.1



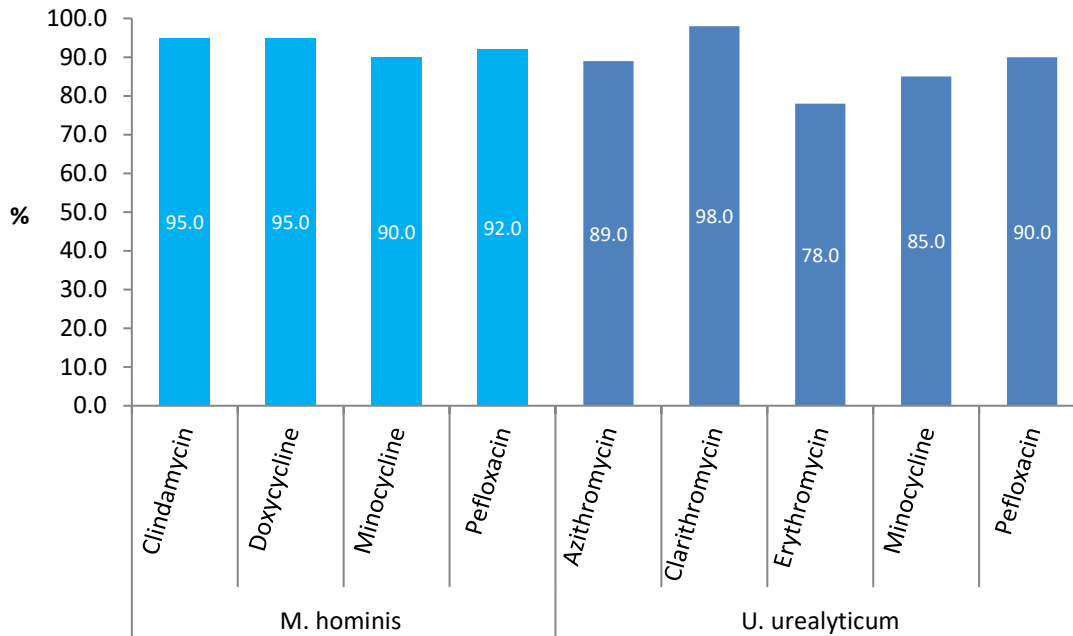
**Figura 3. 21 Shpeshësia e administrimit të antibiotikëve**

Me antibiotikë u trajtuan 83 (92.2%) nga gratë me *M. hominis* dhe 112 (94.1%) nga gratë me *U. urealyticum*.

**Tabela 3. 23 Ndjeshmëria ndaj antibiotikeve e *M. hominis* and *U. urealyticum***

Antibiotikët	<i>M. hominis</i>	Antibiotikët	<i>U. urealyticum</i>
Clindamycin	95.0	Azithromycin	89.0
Doxycycline	95.0	Clarithromycin	98.0
Minocycline	90.0	Erythromycin	78.0
Pefloxacin	92.0	Minocycline	85.0
		Pefloxacin	90.0

Tre të parat janë përdorur për *U. urealyticum* dhe infeksionet polimicrobiale, dy për *M. hominis* dhe inf polimicrobiale, vetëm ciprofloxacina, minocyclina, pefloxacina (nuk është aprovuar përdorimi i saj në USA) janë përdorur për MH dhe UU së bashku.



**Figura 3. 22 Ndjeshmëria ndaj antibiotikëve e M. Hominis dhe U. Urealyticum**

Në studim u gjet ndjeshmëri e lartë ndaj antibiotikëve si për M.hominis dhe për U. Urealyticum,

Në këtë studim, për trajtimin e Mycoplasma hominis u përdorën nga grupi i tetraciklinave (tetracycline, doxycycline) vetëm doxycyclina 2 x 100 mg për os për 14 ditë kryesisht në gratë jo shtatzëna, nga grupi Lincosamide u përdor Clindamycina në doza 4 x 150 mg për os për 7 ditë, nga fluoroquinolonet është përdorur ciprofloxacina dhe shumë rrallë janë përdorur ofloxacina dhe moxifloxacina.

Për trajtimin e Ureaplasma urealyticum janë përdorur macrolide (erythromycina, claritromycina, azithromycina). Azithromycina dhe erythromycina janë shumë aktive kundrejt ureaplasma urealyticum, ata mbeten preparate të zgjedhura në shtatzëni pavarësisht faktit se kalimi transplacentar i tyre në krahasim me Claritromycinen është më i varfër. Clarythromycina zotëron një kalim transplacentar shumë aktiv por nuk rekomandohet përdorimi i saj në shtatzëni për shkak të evidencave të pakta në lidhje me efektet teratogjene të këtij preparati. Pothuajse të gjitha rastet me Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma Urealyticum pozitiv njëkohësisht si alternativë të parë mjekimi kemi përdorur ciprofloxacinen 3 herë 500 mg për 7 ditë, ndërsa në rastet të tjera kemi kombinuar erythromycinen ose azithromycinen me clindamycin, rrallë herë kombinimi i erythromycinës apo i azithromycinës është bërë me doxycyclinën në doza terapeutike, por kjo vetëm në tremujorin e parë të shtatzënisë kur kjo është parë e arsyeshme për tu mjekuar.

Disa pyetje në drejtim të mjekimit mbeten akoma pa përgjigje: pyetja nëse Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum në mungesë të vaginozës bakteriale mund të luajë ndonjë rol në zhvillimin e lindjes preterm?; Cila nga ureaplasmat është më agresive në shkaktimin e sëmundjeve amtare dhe neonatale?;- mbeten për tu sqaruar në studimet e ardhshme. Mycoplasmat dhe ureaplasmat janë oportunistë dhe mund të jenë në mënyrë simultante së bashku me patogjenët e tjerë në shumë infeksione të poshtme dhe të sipërme të traktit genital. Vendimi për mjekim duhet të marrë në konsideratë këtë posibilitet. Mjekimi i suksesshëm përcaktohet jo vetëm nga fakti i diagnostikimit dhe i konsiderimit të mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum si faktor etiologjik sa më shpejt që të jetë e mundur, por dhe nga koha e fillimit të mjekimit, sa më shpejt të jetë e mundur, preferohet përpara javës së 20-të të shtatzënisë(90,91). Sot nga njëra anë akoma mbetet e vështirë për të cituar me siguri gjetjen e një antibiotiku ideal kundrejt Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum, dhe nga ana tjetër rezistenca ndaj antibiotikëve të përdorur deri më sot po rritet në mënyrë të ndjeshme duke i bërë këto infeksione gjithnjë e më rebele. Tetracyclina, clindamycina, erythromycina, clarithromycina, azithromycina mbeten akoma ilaçe të zgjedhura në trajtimin e Mycoplasma Hominis dhe/ose Ureaplasma Urealyticum(1,3,7).

#### IV DISKUTIM

Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum, njihen gjerësisht si mycoplasma gjenitale dhe gjenden në mjedisin vaginal deri në 80% të grave shtatzëne dhe jo shtatzëne(1). Mycoplasmat janë mikroorganizmat më të vegjël të njohura si free-living (të pavarur) dhe për nga madhësia zënë një vend të ndërmjetëm midis baktereve dhe viruseve. Ata gjenden kudo, në njerëz, kafshë dhe insekte. Patogjeneza e mycoplasmës gjenitale ende nuk kuptohet qartë. Dëmtimet që lidhen me infeksionet e mycoplasmës gjenitale mund të jenë rezultat i përgjigjeve imunitare dhe inflamatore të shkaktuara, sesa nga efektet toksike direkte të përbërësve qelizorë të mycoplasmës(2). Megjithëse mycoplasmat e kanë origjinën nga mikroorganizmat gram - pozitiv atyre ju mungon aftësia për të sintetizuar murin qelizor. Mungesa e një muri qelizor rigid përbën dhe karakteristikën e vetme, të veçantë dhe përgjegjëse për grupimin e tyre në një klase të veçantë, të njohur me emrin klasa mollicutes. Shumë prej karakteristikave biologjike të mycoplasmave të tilla si: rezistenca ndaj të gjithë antibiotikëve B laktamikë, pleomorfizmi i dukshëm midis vetë qelizave, ndjeshmëria e rritur ndaj gjendjeve ambientale të pafavorshme, veçanërisht ndaj thatësirës, ndryshimeve osmotike si dhe metaboliteve toksikë janë pasojë e mungesës së këtij muri qelizor rigid(3). Mycoplasma hominis ka një korrelacion të drejtpërdrejtë me ethet post partum dhe post abortum, ajo është shkak i sëmundjes inflamatore pelvike(SIP), i infertilitetit tubar apo i gravidancës extrauterine kur obliterimi tubar ka qenë i pjesshëm. Ky citim mbështetet nga fakti se në kulturat e marra nga tubat e fallopit me salpingitis, Mycoplasma Hominis është izoluar në 8% të pacienteve(24,25,26). Ndërsa korrelacioni i Mycoplasma hominis me infertilitetin tubar është mëse i qartë, lidhja e tij me infertilitetin ovarial dhe endometrial mbetet për tu exploruar. M. hominis akuzohet gjithnjë e më shumë si shkak i aborteve spontane por ende nuk është qartësuar plotësisht. Mycoplasma hominis mund të transmetohet vertikalisht nga nëna tek fetusin, ka një shoqërim pozitiv me rakturën premature të membranave dhe për pasojë me lindjen preterm. Efektet anësore mbi fetusin të tilla si meningiti, septicemia dhe sëmundjet pulmonare janë konfirmuar nga një sërë studimesh. Cilësitë antigjenike të Mycoplasma hominis janë të vështira për tu përkufizuar për shkak të antigenicitetit të lartë dhe heterogjenitetit genomik çka lë në pikëpyetje dhe korrelacionin e saj me infertilitetin ovarial dhe atë endometrial. Nga ana tjetër, Ureaplasma urealyticum akuzohet si shkak i infertilitetit mashkullor, i lindjes premature dhe rakturës preterm të membranave(4,11,40,41,42), ajo gjendet shpesh në indet placentare në likidin amniotik dhe në bebet e porsalindura(24,51,52,53). Prezenca e antikorpeve antiureaplazmatik dhe roli i tyre në parashikimin e lindjes preterm mbetet një dilemë e madhe dhe nevojitet të sqarohet në të ardhmen(62). Të dyja infeksionet si Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum së bashku mund të shkaktojnë aborte spontane, infertilitet dhe lindje të parakohshme. Gjatë shtatzënisë, Ureaplasma spp. mund të shkaktojë chorioamnionitis, abort spontan, lindje të parakohshme. Roli patogjen i U. urealyticum në infeksionet e traktit urogenital njihet gjerësisht dhe zbulimi i këtyre organizmave gjatë shtatzënisë është raportuar në disa studime(5).

Në studim morën pjesë 172 gra me moshë mesatare 28.3 ( $\pm 5.4$ ) vjeç dhe nga 16 vjeç deri në 49 vjeç. Moshë nuk i nënshtrohet shpërndarjes normale. Shumica e grave ishin shtatzëne 132 (76.7% e tyre ndërsa 40 (23.3%) nuk ishin shtatzëne. Moshë mesatare e shtatzënisë ishte 25.5 ( $\pm 4.9$ ) javë me rang 14 javë deri në 35 javë. Në shpërndarjen sipas grupmoshës mbizotërojnë gratë në grupmoshën 20-29 vjeç (52.3%), me ndryshim sinjifikant me grupmoshat e tjera ( $p < 0.01$ ). Mbizotërimi i kësaj moshe është me traditën klasike të familjes shqiptare, që pavarësisht nga trendi modern i fillimit të një shtatzënie në moshë të madhe pas konsolidimit të karrierës së tyre profesionale mbetet akoma dominues. Kjo në të vërtetë lidhet dhe me kulturën dhe mentalitetin pozitiv të popullatës shqiptare që një shtatzëni në moshën 20 -29 vjeçare ka më pak shanse për tu prekur nga anomalitë strukturore, kromozomike dhe infeksionet amaro fetale në përgjithësi dhe nga ato të Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum në veçanti. Në studim mbizotërojnë gratë nulipare. 99 (57.6%) e tyre ishin nulipare, 46 (26.7%) ishin primipare dhe 27 (15.7%) ishin multipare, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre. Mbizotërimi i grave nulipare ka gjasa të lidhet nga njëra anë me ndjeshmërinë dhe ndërgjegjësimin në rritje të çifteve të reja në lidhje me të sjellurit në jetë të një fëmijë të shëndetshëm i cili nuk do të cënonte apo kompromentonte rrjedhjen sociale të familjes së re i shtyn këto çifte të përkujdesen në detaje për të garantuar një ecuri sa më normale të shtatzënisë (102 gra të përfshira në studim) dhe nga ana tjetër në grupin e nulipareve bëjnë pjesë dhe ato çifte që kanë pasur një abort përpara javës së 20 të shtatzënisë nga një shkak idiopatik apo infeksioz dhe që kërkojnë të evitojnë çdo faktor negativ të mundshëm i cili do të çonte në kompromentimin e një shtatzënie të dytë (65 gra që kanë pësuar nga 1-3 aborte). Shumica e grave 102 (59.3%) nuk kanë kryer aborte, 65 (37.8%) e tyre kanë kryer 1-3 aborte ndërsa 5 (2.9%) e tyre kanë kryer  $>3$  aborte, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre. 68 (51.5%) e grave ishin në tremujorin e II ndërsa 64 (48.5%) e tyre në tremujorin e III të shtatzënisë, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre. Megjithatë nuk ka ndonjë ndryshim sinjifikativ midis rasteve të përfshira në tremujorin e dytë dhe ato në tremujorin e tretë përsëri vihet re një mbizotërim i lehtë në vlerë absolute i rasteve në tremujorin e dytë. Kjo e dhënë ka ardhur si pasojë përditësimit me literaturën bashkëkohore, ku lider të fushës së lindjes preterm të tillë si Romero et al. prezantuan studime të fuqishme dhe udhëzonin se një nga rrugët e uljes së lindjeve preterm të shkaktuara nga infeksionet mycoplasmatike ishte që diagnostikimi dhe trajtimi i këtyre infeksioneve në gratë shtatzëna të kryhej nga java 16 deri në javën e 20 të shtatzënisë, krejt ndryshe nga sa ne ishim të mësuar deri në atë kohë kur ky ekzaminim rekomandohej në javën e 30 të shtatzënisë. Numri i aborteve është rritur me rritjen e moshës mesatare të grave, ( $p < 0.01$ ), natyrisht që ne këtu nuk kemi bërë ndonjë diferencim midis nr të aborteve spontane dhe ndërprerjeve vullnetare të shtatzënisë.

M. hominis u gjet në 5.8%, U. urealyticum 22.7%, Mh+ & Uu+ 46.5%, Mh+ & Uu+ Infeksion Polimikrobial 21.5%, Mh- & Uu+ Infeksion Polimikrobial 10.5%, Mh- & Uu+ Pa infeksion Polimikrobial 12.2%. Kjo është një pasqyrë e përpjekjeve të studimit, për të rekrutuar njerëz që kishin realisht nevojë për këtë testim, që do të thotë që mbartnin një

anamnezë të ngarkuar obstetrikale gjinekologjike apo që tentonin të startonin një shtatzëni në kushte sa më optimale për një mbarëvajtje sa më të mirë të saj. Mycoplasmat kanë pothuajse të njëjtën shpërndarje sipas grupmoshës. Nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet shpërndarjes së MH krahasuar me shpërndarjen e UU. Mycoplasmat kanë pothuajse të njëjtën shpërndarje edhe sipas statusit të shtatzënisë. Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e MH ( $p=0.3$ ) dhe UU ( $p=0.6$ ) sipas statusit të shtatzënisë.

Mycoplasmat kanë pothuajse të njëjtën shpërndarje edhe sipas numrit të aborteve. Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e MH ( $p=0.8$ ) dhe UU sipas numrit të aborteve. Gjithashtu, nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet shpërndarjes së MH krahasuar me shpërndarjen e UU.

Mycoplasmat kanë pothuajse të njëjtën shpërndarje edhe sipas tremujorit të shtatzënisë. Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e MH dhe UU sipas numrit të aborteve. Gjithashtu, nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet shpërndarjes së MH krahasuar me shpërndarjen e UU. Nuk u gjet ndryshim sinjifikativ midis shpërndarjes së M hominis krahasuar me Ureaplasma Urealyticum sipas grupmoshës.

Infeksion miks u gjet në 51 (26.7%) të grave.

Lindja në term mbizotëron tek pacientët me:

- M. hominis ( $p<0.01$ )
- U. Urealyticum ( $p=0.04$ )
- Mh+ & Uu+ ( $p<0.01$ )
- Mh- & Uu+ Pa infeksion Polimikrobial ( $p<0.01$ )

Kjo shpjegohet edhe me faktin se pjesa më madhe e grave shtatzëna u testuan për Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum në tremujorin e dytë të shtatzënisë, dhe ato të cilat rezultuan pozitiv për Mycoplasma Hominis dhe/ose Ureaplasma Urealyticum u trajtuan me antibiotik bazuar në antibiogramë, çka ka bërë të mundur mos plasjen e membranave në mënyrë të parakohshme, e cila për pasojë do të çonte në lindje preterm.

Ndërsa nuk u gjet ndryshim në shpeshësinë e lindjes në term për:

- Mh+ & Uu+ Infeksion Polimikrobial ( $p=0.3$ )
- Mh- & Uu+ Infeksion Polimikrobial ( $p=0.8$ )

çka nënkupton që tek gratë me këto infeksione nuk mbizotëron lindja në term por janë njësoj të riskuara edhe nga PPRM edhe nga lindja preterm.

Kjo konfirmon dhe njëherë faktin që infeksioni nga Mycoplasma hominis nuk është shkak i lindjes preterm por i infertilitetit tubar, etheve post partum, post abortum apo i infeksioneve neonatale të tilla si pneumoni, gjendje septike etj.

Pjesa më e madhe e publikimeve në lidhje me ndikimin e IST-ve në rrezikun e lindjes premature janë kryer në vende me të ardhura të mesme dhe të larta dhe shumë më pak në



vënde me të ardhura të ulëta. Kjo është e lidhur me koston e lartë të ekzaminimit sidomos në rastet e identifikimit të MH dhe UU(1). Ekzistojnë mekanizma të shumtë që implikohen në lindjet spontane preterm të tilla si: infeksioni, çrregullimet vaskulare, distendimi i uterusit, plakja apo degradimi i deciduas, sëmundjet cervikale, thyerja e tolerancës feto amtare, stresi idiopatik. Prej gjithë këtyre mekanizmave vetëm infeksioni intraamniotik ka konfirmuar lidhjen shkak pasojë midis infeksionit dhe lindjes spontane preterm(19,40). Një në çdo tre lindje preterm vjen nga nënat me infeksion intraamniotik të konfirmuar nga ana klinike dhe laboratorike(49). Mikroorganizmat e izoluar nga likidi amniotik janë të ngjashëm me atë të izoluar në traktin e poshtëm genital duke konfirmuar faktin se rruga ascendente është rruga më e shpeshtë e infeksionit intrauterin. Nga ana tjetër bakteriet e përfshira në sëmundjet periodontale janë gjetur në likidin amniotik duke sygjëruar se diseminimi hematogjen dhe kalimi transplacentar i këtyre mikrobeve mund të ndodhë(50). Kompetenca e barrierës cervikale ndaj ngjitjeve mikrobiale ka gjithashtu shumë mundësi të luajë një rol shumë të rëndësishëm në përcaktimin e lindjes preterm. Një cerviks i shkurtër në shtatzëni shoqërohet me një risk të rritur të kolonizimit mikrobial dhe të lindjes para kohe spontane(58,59,60).

Infeksioni në javët e fundit të shtatzënisë (javë 34-36) është i pazakontë, por shfaqja në këtë periudhë ka shumë pak gjasa të çojë në lindje preterm. Kjo e dhënë e vyer është konfirmuar dhe nga literatura bashkëkohore e cila konfirmon faktin se infeksionet e hershme nga Mycoplasma Hominis dhe/ose Ureaplasma Urealyticum kryesisht në javët 16-24 janë përgjegjës për rakturën premature preterm të mebranave dhe për pasojë për lindjen preterm. Pavarësisht nga përpjekjet e shumta të bëra në këtë drejtim akoma nuk dihet se sa kohë i duhet infeksionit nga Ureaplasma Urealyticum apo Mycoplasma apo të dyve së bashku të krijojnë ndryshimet e duhura lokale dhe qelizore në amnion apo cerviks që i paraprijnë rakturës premature preterm të mebranave(11,24,52,53,58,59,60). Deri më sot, një përmbledhje sistematike në lidhje me rezultatet e pafavorshme të shtatzënisë, nga Lis et al (12), zbuloi se mycoplasmat (mycoplasma hominis dhe/ose ureaplasma urealyticum) shoqërohen me lindje të parakohshme dhe abort spontan. Në një studim rishikim sistematik të literaturës që ka sintetizuar të dhëna sasiore në lidhje me shoqërimin midis këtyre mycoplasmave gjenitale dhe efekteve anësore të shtatzënisë. M. hominis, në veçanti, është e lidhur me vaginozën bakteriale (BV) e cila në vetvete është e lidhur fort me rezultatet anësore të shtatzënisë(13).

Në modelin e regresionit logjistik multivariat faktore risku parashikues te PPRM rezultuan:

Mh+ & Uu+ Infeksion Polimikrobial OR= 6.7 [95%CI 2.128 14.112]  
 Moshë e shtatzënisë OR=2.9 [95%CI 1.1002 6.789]

Në modelin e regresionit logjistik univariat faktorë risku parashikues të lindjes preterm rezultuan:

Mh+ & Uu+ OR = 3.4 [95%CI 1.4841 8.0478]  
Mh+ & Uu+ Infeksion Polimikrobia OR= 7.3 [95%CI 3.1104 17.0657]  
Mh- & Uu+ Infeksion Polimikrobia OR=3.8 [95%CI 1.1337 13.2037]

Në modelin e regresionit logjistik multivariat faktorë sinjifikantë dhe të pavarur të riskut të lindjes preterm rezultuan:

*Mh+ & Uu+ Infeksion Polimikrobia* p=0.0002

- Moshë e shtatzënisë p=0.001

- Nr. Aborteve p=0.04

Sidoqoftë, në regresionin logjistik univariat *M. hominis* u shoqërua ndjeshëm me abortin, PPRM-in dhe lindjen e parakohshme. Në shumë studime, këta mikroorganizma janë raportuar të shkaktojnë rezultate të pafavorshme shtatzënie, të tilla si lindja e parakohshme, dhe korioamnionitis(16). *Ureaplasma urealyticum* mund të shkaktojë inflamacion placentar(placentit) dhe mund të invadojë sakusin amniotik duke shkaktuar një infeksion persistent dhe të përkeqësojë outcome-in e shtatzënisë duke përfshirë këtu dhe lindjen prematurë. *Mycoplasma hominis* është izoluar nga gjaku afërsisht në 10% të grave me ethe post partum ose post abortum, por jo nga gratë afebrile të cilat kanë abortuar apo nga gratë e tjera të shëndetshme dhe shtatzënë(2,4).

Lindja preterm (para javës së 37 të shtatzënisë) takohet në 5-18 % të shtatzënieve, shkaqet e së cilës janë të shumta por sindromi inflamator amniotik-fetal përbën pikën më kryesore të kësaj patologjie.

Infeksioni intrauterin në bazë të vendlokalizimit të mikroorganizmave ndahet në 2 kategori të mëdha: në infeksion intraamniotik dhe infeksion extraamniotik. Standarti i artë për diagnozën e një infeksioni intrauterin është prania e kulturave mikrobiologjike pozitive për mikroorganizmat(65,66).

Kaviteti amniotik normalisht është steril. Izolimi i ndonjë mikroorganizmi nga likidi amniotik konfirmon faktin që invazioni mikrobial ka ndodhur. Kjo gjendje shpesh herë ekziston në mungesë të shenjave dhe të simptomave të infeksionit. Për të analizuar likidin amniotik kërkohet fillimisht marrja e tij nëpërmjet rrugës transabdominale, amniocentezes(67).

Rrugët e infeksionit intrauterin. Mikroorganizmat mund të arrijnë në kavitetin uterin dhe në fetus nëpërmjet rrugëve të mëposhtme:

1. Infeksioni ascedent nga vagina dhe cerviksi
2. Kalimi i infeksionit transplacentar (diseminimi hematogjen nëpërmjet placentës
3. Rruga retrograde nga kaviteti peritoneal nëpërmjet tubave të fallopit
4. Infeksioni aksidental gjatë procedurave invazive të tilla si: biopsia e vileve koriale, amniocenteza si dhe marrja e gjakut nga skalpi fetal.(68-73)

Infeksioni intrauterin mendohet se kalon nëpër 4 stade.

**Stadi i parë** karakterizohet nga një mbirritje e organizmave fakultativ ose nga prania e mikroorganizmave patologjik (psh neisseria gonorrhoeae) në vaginë ose cervix. Vaginoza bakteriale mund të jetë manifestimi i hershmë i stadi të parë të infeksionit intrauterin. **Stadi i dytë.** Kur mikroorganizmat arrijnë në kavitetin intrauterin ata vendosen në decidua. Një reaksion inflamator i lokalizuar çon në shfaqjen e deciduitis i cili më vonë kalon në chorionitis. Infeksioni mund të invadojë vazat fetale (choriovasculitis) ose të vazhdojë nëpërmjet amnionit (amnionitis) në kavitetin amniotik duke çuar në **stadin e tretë** i cili quhet ndryshe dhe infeksioni intraamniotik. Ruptura e membranave nuk është kusht për infeksion intraamniotik meqenëse mikroorganizmat janë vetë të aftë për të kaluar membranat intakte. Kur infeksioni në kavitetin amniotik pasohet me prekjen e fetusit nga bakteriet atëherë kemi të bëjmë me **stadin e katërt** të këtij infeksioni. Aspirimi i likidit amniotik të infektuar nga fetusi mund të çojë në pneumoni kongenitale, ndërsa otitis, conjunctivitis dhe omphalitis janë infeksione të lokalizuara që shfaqen që në stadin e tretë të infeksionit intrauterin. Kalimi i këtyre mikroorganizmave nga vendet e mësipërme në qarkullimin fetal çon në shfaqjen e bakteremisë dhe të sepsisit. Një rrugë tjetër e mundshme e sepsisit fetal është përhapja e infeksioneve nga decidua parietalis në decidua bazalis dhe pastaj nga këtu në qarkullimin villoz fetal. Mikroorganizmat më të shpeshtë janë ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis, fusobacteriet(67). 50% e pacienteve me invazion mikrobial kanë më shumë se një mikroorganizëm të izoluar nga kaviteti amniotik dhe në 71 % të rasteve madhësia e inokulimit është më e madhe se  $10^5$  njësi koloni formuese per mililiter(cfu/mL). Studimet në lidhje me situatën e lindjeve preterm kanë treguar se 1/3 e të gjithë pacienteve me aktivitet uterin preterm kanë qenë me membrana intakte, 1/3 e pacienteve ka qenë me rupturë prematurë preterm të membranave (PPROM) dhe 1/3 e mbetur është për shkak të indikacioneve fetale apo amtare (preeclampsia, diabeti dhe IUGR-ja. Në lidhje me invazionin mikrobial të kavitetit amniotik në pacientet me lindje preterm dhe membrana intakte janë rreth 33 studime që konfirmojnë këtë korrelacion në gratë shtatzëna që janë nënshtruar amniocentezës. Përqindja e kulturave mikrobiale pozitive në likidin amniotik ka rezultuar në masën 12.8%, ndërsa në pacientet me invazion mikrobial të kavitetit amniotik me rupturë prematurë preterm të membranave, kjo shifër është 32.4% (74,77-82,83,84,85,86). Invazioni mikrobial i kavitetit amniotik në pacientet e paraqitura me incompetencë cervikale akute (beanca cerviko-isthmice): rreth 51.5 % e

pacienteve të paraqitura me dilatacion cervikal prej 2cm e më shumë dhe membrana intakte në javët 14-24 të shtatzënisë kanë rezultuar me kulturë mikrobiale pozitive të likidit amniotik dhe ku pjesa dërrmuese e tyre janë shoqëruar me rupturë të membranave, chorioamnionitis ose humbje të shtatzënisë(87). Përqindja e mortalitetit neonatal në neonatët me sepsis kongenital varion nga 25-90% (88,89,90,91,92). Vetëm identifikimi dhe trajtimi i hershëm (në tremujorin e dytë të shtatzënisë) i Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, fusobacterium apo dhe specieve të tjera të mycoplasmës pa përjashtuar dhe chlamidia trachomatis dhe neisseria gonorhea çon në një përmirësim jashtëzakonisht të ndjeshëm të outcome-it fetal dhe neonatal(18).

Një gjetje interesante por që ne nuk jemi në gjendje ta argumentojmë në mënyrë të qartë dhe të besueshme është fakti se numri i lindjeve shërben si faktor protektor i rupturës premature preterm të membranave?? Pavarësisht se në regresionin logistic univariate faktorë të veçantë mund të kenë sinjifikancë, në regresionin logistic multivariate del se faktorë sinjifikante dhe të pavarur risku janë MH pozitiv UU positive plus infeksioni polimicrobial, mosha e rritur e shtatzënisë në tremujorin e tretë dhe numri i lindjeve. Analiza multivariate eleminon të gjithë faktorët e mundshëm konfondues të shoqërimit. Numri i lindjeve na rezulton si faktor protector i PPRM sepse  $p = 0,07?! Kjo është një e dhënë shumë interesante. Pyetja kyçe për të cilën akoma nuk ka një përgjigje është: përse disa gra shtatzëna zhvillojnë infeksion intraamniotik ascedent dhe disa të tjera jo? Thjesht mendohet se ekziston një marrëdhënie midis mukozës së traktit të poshtëm genital (vagina dhe cerviksi) dhe ekosistemit mikrobial e cila ndryshon nga një grua në një tjetër, nga një grua shtatzënë në një grua jo shtatzëne. Ecosistemi vaginal ose e ashtuquajtura microbiota vaginale në shtatzënitë normale duket se është më e qëndrueshme sesa në gratë që pësojnë lindje premature (64). Tashmë dihet se egziston një ndryshim fiziologjik i colum uterit nga njëra lindje në tjetrën, i cili shoqërohet nga një dilatacion permanent të tij, por jo deri në atë shkallë sa të shkaktojë beance cerviko isthmike. Kjo mbështet deri diku idenë se një zgjerim i lehtë i kanalit cervikal redukton efektin tamponues të columit të mbyllur ndaj polusit inferior të membranave, por kjo nuk është e vetmja arsye që çon në plasjen parakohe të membraneve. Proçesi i plasjes së membranave lidhet edhe me integritetin e tyre, konsumimin e elementeve elastike të tyre të cilët vijnë si pasojë e një inflamacioni lokal të shkaktuar nga infeksionet lokale apo të përgjithshme. Pavarësisht nga këto pyetje dhe kundrapyetje për momentin kjo e dhënë nuk ka ndonjë shpjegim të qartë përkundrazi reflekton të kundërtën e asaj që është zbuluar deri më sot që pluripariteti është një faktor riskant i lindjes preterm. Argumenti i vetëm që më vjen në mendje është se numri i pluripareve që i nënshtrohen ekzaminimit të kulturave të sekrecioneve vaginale në tremujorin e dytë të shtatzënisë është akoma i ulët, megjithëse ai po rritet nga viti në vit, (dhe në studimin tonë kjo është rreth 52 %) mbase kjo ka lidhje me një ndërjegjësim gjithnjë e në rritje i grave pluripare në lidhje me kujdesin antenatal.$

Antibiotikët u administruan në 83 (92.2%) të grave shtatzëna me M. hominis dhe në 112 (94.1%) gratë shtatzëna me U. urealyticum. Lindja preterm përbën problemin obstetrikal

më sinjifikativ në vendet e zhvilluara, ku mortaliteti perinatal dhe çrregullimet neurologjike afatgjata (cerebralpalsy) llogariten përkatësisht në 60 dhe 50% (83,84). Shkaku i shumicës së lindjeve preterm është i panjohur por të dhëna të shumta tregojnë se sindromi inflamator në përgjithësi dhe ai i shkaktuar nga Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma Urealyticum në veçanti po konfirmohet gjithnjë dhe më shumë nga shumë studime. Ashtu si dhe diagnostikimi dhe trajtimi i hershëm i sindromave inflamatore të shkaktuara nga infeksionet e përmendura më sipër shoqërohet me një reduktim të ndjeshëm të rasteve që shkojnë në lindje preterm(84,85,86).

Për shkak se mycoplasmave gjenitale i mungon një mur qelizor, ato janë rezistente ndaj agjentëve antimikrobikë që janë aktivë kundër kësaj strukture të tilla si erythromycina, azithromycina, clarithromycina. Tetracyclinat (tetracycline dhe Doxycycline) ka një efekt shumë të mirë mbi Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum Mycoplasma fermentans, ndërsa doxycyclina përveç efekteve të mësipërme vepron jashtëzakonisht shumë mirë mbi Mycoplasma genitalium. Por tetracyclina nuk rekomandohet të përdoret në shtatzëni. Doxycyclina nga ana tjetër nuk rekomandohet të përdoret në tremujorin e dytë dhe të tretë të shtatzënisë për shkak se jep dekolim të dhëmbëve si dhe një frenim të kthyesëm të rritjes kockore, përdorimi i saj në tremujorin e parë është më i mundur por gjithsesi studimet në lidhje me përdorimin e saj në këtë tremujor janë akoma të pakta. Gjithësesi shumë studime të tjera rekomandojnë se përdorimi i saj në doza terapeutike nuk ka treguar ndonjë efekt teratogen apo humbje të shtatzënisë. E mira e këtyre dy preparateve është se ata veprojnë mbi të dy agjentet infeksioz Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma Urealyticum pa harruar këtu dhe Mycoplasma fermentans dhe ajo gjenitale. Prandaj penicilinat, cefalosporinat dhe vankomicina janë joefektive në trajtimin e kushteve të shkaktuara nga këta mikroorganizma. Mycoplasma është e ndjeshme ndaj agjentëve që pengojnë sintezën e proteinave. Makrolidet (erythromycina, Azithromycina, clarithromycina) shpesh përdoren në mënyrë empirike të gratë shtatzëna. Ata janë shumë efikas mbi Ureaplasma Urealyticum por janë inefikas ndaj Mycoplasma Hominis(19,20). Azithromycina, Roxithromycina, Erithromycina e kalojnë me vështirësi barrierën placentare, krejt e kundërta ndodh me Clarithromycinën, e cila jo vetëm që arrin një përqëndrim jashtëzakonisht të lartë në gjakun fetal por e kalon dhe shumë shpejt barrierën placentare, por kjo e fundit nuk rekomandohet të përdoret në shtatzëni për shkak të efekteve teratogjene të saja, të cilat realisht akoma nuk janë konfirmuar plotësisht.

Ethet post partum dhe post abortum të shkaktuara kryesisht nga Mycoplasma hominis dhe shumë rrallë nga Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum njëkohësisht në shumicën e rasteve kalojnë pa mjekim, por nëse ato persistojnë dhe nevojitet të mjekohen atëherë kombinimi i Clindamycines që është efektiv kundrejt Mycoplasma Hominis me Clarithromycinen që është efektive kundrejt Ureaplasma Urealyticum është mëse i justifikuar. Clindamycina është një preparat mjaft efikas ndaj Mycoplasma hominis, ajo ka të njëjtin mekanizëm veprimi si ai i macrolideve (erythromycin dhe Clarithromycine).

Përdorimi i saj përpara javës së 22 të shtatzënisë në gratë me florë vaginale anormale është shoqëruar me një reduktim të ndjeshëm të përqindjes së lindjeve preterm dhe të bebeve me peshë të vogël në lindje(89,90,91). Nga ana tjetër kjo paraqet një kontradikte sepse sot infeksioni nga Ureaplasma Urealyticum dhe jo ai nga Mycoplasma hominis akuzohet si shkak i lindjes premature. Përveç saj Clindamycina vepron vetëm kundrejt Mycoplasma hominis dhe jo ndaj Ureaplasma Urealyticum. Studimet e mësipërme nuk kanë sqaruar dot paqartësitë në lidhje me atë që Clindamycina është përdorur për trajtimin e Mycoplasma hominis vetëm apo është përdorur në rastet ku në florën bakteriale vaginale të këtyre pacienteve janë parë prania e Mycoplasma hominis dhe e agjentëve të tjerë mikrobiale, gjithashtu e paqartë në studimet e tyre është dhe fakti që pas trajtimit me Clindamycine a është riekzaminuar secrecioni vaginal i këtyre pacienteve në lidhje me llojin e shtameve bakteriale reziduale si dhe me faktin që Mycoplasma hominis ka vazhduar të jetë prezente apo jo pas mjekimit me Clindamycine(92,93). Clindamycina është një mjekim alternativ ndaj Mycoplasma hominis kur kjo paraqet rezistencë ndaj tetracilinës por është fare pak ose aspak efektive kundrejt Ureaplasma urealyticum. Clindamycina është një preparat i zgjedhur kundrejt Mycoplasma hominis dhe për shkak të faktit se ajo mund të përdoret në tremujorin e dytë dhe të tretë të shtatzënisë dhe duket se nuk ka ndonjë efekt dëmtes mbi fetusin, ndërsa përdorimi i saj në tremujorin e parë është akoma i rezervuar për shkak të të dhënave të pakta që janë në dispozicion në lidhje me efektin teratogjen të saj në këtë tremujor. Fluoroquinolonet janë një alternative e vlefshme për mjekimin e infeksioneve të shkaktuara nga Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum brenda në traktin urogenital dhe në disa zona extragenitale. Aktiviteti i quinoloneve nuk ka lidhje me faktin nëse Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum janë ose jo rezistent ndaj tetracilinave, ata janë një regjim alternativ mjaft atraktiv për mjekimin e infeksioneve nga Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum, por përdorimi i fluoroquinoloneve po kufizohet gjithnjë e më shumë për shkak të efekteve anësore të tyre. Levofloxacin dhe moxifloxacin paraqiten mjaft potente në mjediset in vitro ndërsa për mjediset in vivo informacioni është i varfër. Mycoplasma hominis është shumë herë më ndjeshme ndaj fluoroquinoloneve në ambiente in vitro se sa ureaplasma urealyticum(1,2,3). Ekzistojnë një numër i kufizuar i barnave të disponueshëm kundër mycoplasmave gjenitale në gratë shtatzëne. Agjentët si  $\beta$ -laktamat janë plotësisht joaktiv ndaj Ureaplasma urealyticum dhe Mycoplasma hominis për shkak të mungesës së një muri qelizor. Penicilinat dhe Rifamycinat janë tërësisht inefikas kundrejt mycoplasmave. Sidoqoftë, efikasiteti i tyre terapeutik mund të jetë i paparashikueshëm për shkak të rritjes së rezistencës. Shkalla e rezistencës antimikrobike ndryshon gjeografikisht sipas politikave të ndryshme të terapisë antimikrobike dhe historisë së përdorimit paraprak të agjentëve antimikrobikë(10). Ndjeshmëria antimikrobiale e mycoplasmave gjenitale ka ndryshuar me kalimin e kohës nga njëri vend në tjetrin(11). Disa pyetje në drejtim të mjekimit mbeten akoma pa përgjigje: pyetja nëse Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum në mungesë të vaginozës bakteriale mund të luajë ndonjë rol në zhvillimin e lindjes preterm?; cila nga ureaplasmat

është më agresive në shkaktimin e sëmundjeve amtare dhe neonatale?;- mbeten për tu sqaruar në studimet e ardhshme. Mycoplasmat dhe ureaplasmat janë oportunistë dhe mund të jenë në mënyrë simultante së bashku me patogjenët e tjerë në shumë infeksione të poshtme dhe të sipërme të traktit genital. Vendimi për mjekim duhet të marrë në konsideratë këtë posibilitet. Mjekimi i suksesshëm përcaktohet jo vetëm nga fakti i diagnostikimit dhe i konsiderimit të mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum si faktor etiologjik sa më shpejt që të jetë e mundur, por dhe nga koha e fillimit të mjekimit, sa më shpejt të jetë e mundur, preferohet përpara javës së 20-të të shtatzënisë(90,91). Për një trajtim të suksesshëm të mycoplasmaeve gjenitale, është e rëndësishme të njihet ndjeshmëria mikrobiale(e mycoplasma hominis, ureaplasma urealyticum) ndaj antibiotikëve, në një vend ose rajon specifik gjeografik të caktuar. Startimi apo jo i mjekimit me antibiotikë në rastin e pranisë së Mycoplasma hominis në traktin e poshtëm genital mbetet një dilemë. Gjithsesi, thjesht prezenca e një numri të vogël të Mycoplasma hominis dhe/ose Ureaplasma urealyticum nuk justifikon fillimin e mjekimit, por kjo nuk mund të aplikohet edhe për mycoplasma genitalium, e cila ka një patogjenicitet shumë herë më të lartë se mycoplasma hominis dhe ureaplasma urealyticum. Identifikimi i kolonizimit gjenital anormal në gratë të cilat kanë rrisht të lartë të lindjes preterm si pasojë e infeksionit duhet të shoqërohet nga mjekimi me antibiotikë i cili do të parandalonte shpërthimin e kaskadës inflamatorë dhe për pasojë aktivitetin e lindjes preterm(4,7,18,83).

Përdorimi i terapisë me antibiotikë për trajtimin e BV në shtatzëni është gjetur se zhdruk BV gjatë shtatzënisë, por nuk zvogëlon rrezikun e lindjes së parakohshme, ose prekjen e parakohshme të membranave. Ky citim i hershëm nuk po gjen më terren besueshmërie me daljen në dritë të disa studimeve multicentrike të udhëhequr nga Romero et.al të cilët nga dita në ditë po provojnë të kundërtën por me një ndryshim që diagnostikimi dhe trajtimi i tyre të behet në tremujorin e dytë ose herët në fillim të tremujorit të tretë(18,65,66,87,88).

Do të ishte e dobishme të hulumtohet nëse BV bashkë-ekzistuese modifikon ndonjë lidhje midis mycoplasmaeve gjenitale dhe rezultateve anësore të shtatzënisë. Identifikimi dhe trajtimi i hershëm (në tremujorin e dytë të shtatzënisë) i Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, fusobacterium apo dhe specieve të tjera të Mycoplasmae pa përjashtuar dhe chlamidia trachomatis dhe neisseria gonorhea çojnë në një përmirësim jashtëzakonisht të ndjeshëm të outcome-it fetal dhe neonatal(18).

IST dhe mycoplasma gjenitale mund të bashkëjetojnë dhe prezenca e tyre e përbashkët po haset gjithnjë e më shpesh(15).

Pavarësisht nga të dhënat kontradiktore në lidhje me mjekimin, incidencën dhe prevalencën e Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum, ndryshueshmëria e vazhdueshme e ndjeshmërisë së Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum ndaj antibiotikoterapisë, mos definimi i qartë i aktivitetit të antibiotikëve në mjediset in vivo krahasuar me ato in vitro, grada e kalimit të barrierës placentare, efektet teratogjene të tyre

mbi fetus apo neonat, rezistencat e kryqëzuara ndaj antibiotikëve pa harruar këtu dhe rolin e strukturës antigjenike të Ureaplasma urealyticum, na bën më të vëmendshëm në drejtim të zgjedhjes së mjekimit.

Më poshtë po paraqesim disa pika të rëndësishme në lidhje me diagnozën dhe mjekimin e infeksionit mycoplasmatik:

1. Së pari është mirë që diagnostikimi i infeksioneve nga Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum të kryhet në javën e 16 deri 24 të shtatzënisë.
2. Së dyti, mjekimi është mirë të fillohet në këtë periudhë.
3. Së treti, terrenet për mbledhjen, rritjen e Mycoplasmave të jenë të një cilësie sa më të mirë. Njohja me protokollin e AGF testit dhe zbatim me korrektësi i tij do të ishte një mjet ndihmës mjaft i mirë.
4. Së katërti, diagnoza laboratorike dhe lloji i kiteve influencon shumë në rezultatin e mbjelljes si dhe atë të antibiogramës.
5. Së pesti, të bëhen të gjitha përpjekjet e mundëshme për të gjetur një antibiotik i cili do të godiste të dy këto mikroorganizma njëkohësisht.
6. Së gjashti, përdorimi i dy antibiotikëve kundrejt Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum apo kundrejt Mycoplasma hominis ose Ureaplasma urealyticum plus infeksion polimikrobial do të ishte një alternativë e mirë me kusht që efekti teratogjen të shmangej sa më shumë që të ishte e mundur.
7. Së shtati, në lidhje me faktin se a duhet të mjekojmë infeksionet nga Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum një nga një apo të dyja këto të kombinuara me një infeksion polimikrobial në tremujorin e dytë apo në fillimin e tremujorit të tretë, ne rekomandojmë linjën më të fundit të menaxhimit të këtyre infeksioneve që në momentin e diagnostikimit.
8. Së teti, a gjendet një antibiotik universal që mund të na zgjidhë të treja problemet infeksioze menjeherë, - përgjigja është e prerë jo, por ne do japim disa rekomandime për llojet e antibiotikëve, dozat e tyre në rastet e infeksioneve nga M. Hominis, U. Urealyticum dhe infeksionet polimikrobiale.
  - a) Tetraciklinat (tetracyclina, doxycyclina) janë alternative e parë në trajtimin e Mycoplasma hominis dhe/ose ureaplasma urealyticum, tetracyclina është kundër



indikuar në shtatzëni ndërsa Doxycyclina duhet të përdoret me kujdes dhe në doza terapeutike nëse nuk ka alternative tjetër mjekimi dy herë 100 mg për 7 ditë dhe vetëm në raste rebele deri në 14 ditë.

- b) Clindamycina përdoret kundrejt mycoplasma hominis me shumë efikasitet por nuk vepron kundrejt Ureaplasma urealyticum. Ajo përdoret për 7 ditë në doza 3 x 150 ose 3 x 300 mg per os.
- c) Fluoroquinolonet nuk sugjerohen të përdoren në shtatzëni, ndërsa ciprofloxacina në doza terapeutike dy ose tre herë 500 mg/ditë, për 7 ditë mund të japin efekt shumë të mirë kundrejt Mycoplasma hominis dhe/ose Ureaplasma urealyticum. Ka një ekpëriencë të gjatë në përdorimin e saj në shtatzëni dhe deri tani nuk ka ndonjë informacion nga case study, case control studies, observational studies ku të jetë konfirmuar ndonjë korrelacion midis përdorimit të saj dhe malformacioneve strukturore fetale, missed abort apo ndonjë efekt anësor i rëndë amaro fetal.
- d) Macrolidet janë mjaft efikas ndaj Ureaplasma urealyticum dhe aspak të tillë ndaj Mycoplasma hominis. Makrolidet më të reja (p.sh. azitromicina dhe clarithromicina) lejojnë një tolerueshmëri më të mirë(16). Të tre macrolidet (erythromycin, clarithromycin, azithromycin veprojnë shumë mirë ndaj Ureaplasmes në shtatzëni, të tre kalojnë barrierën placentare por kaluesi më i mirë dhe në përqëndrime më të larta është Clarithromycina. Kjo e fundit përdoret në doza 2 x 250/500 mg në ditë per os për 7 ditë. Nuk ka akoma të dhëna të besueshme për përdorimin e saj në infeksionet urogenitale, por nuk rekomandohet të përdoret në shtatzëni për shkak të efekteve teratogjene të saj, të cilat realisht akoma nuk janë konfirmuar plotësisht.
- e) Azithromycina doza fillestare 500 mg e pasuar nga 250 mg per os në ditë, për 2-5 ditë. Nuk ka të dhëna mbi përdorimin e saj në shtatzëni ku të jetë konfirmuar lidhja preparat efekt teratogjen mbi fetusin apo preparat missed abort, nuk ka të dhëna mbi ndonjë efekt anësor amaro fetal. Trajtimi me azithromicinë është po aq i suksesshëm sa ai me erithromicinë por me më pak efekte anësore(17). Për të përjetësuar përdorimin efektiv të agjentëve antimikrobikë, aktivitetet antimikrobike të agjentëve të tillë duhet të monitorohen shpesh. Specifikimi i bakteve mund të ndihmojë në sqarimin e patogjenezës së kushteve specifike mjekësore(18) Erythromycina ka të njëjtin efekt si azithromycina. Rreth 10 % e ureaplasmeve që janë rezistente ndaj tetracilinës paraqesin rezistencë dhe ndaj erythromycines(89,90), erythromycina përdoret 4 x 250/500 mg per os për 7 ditë, megjithëse kalon me vështirësi në qarkullimin cerebrospinal të neonatit përsëri ajo

përdoret me shumë sukses; egzistojnë shumë raste ku erythromycina çrrënjës plotësisht Ureaplasmen nga likidi cerebrospinal neonatal.

- f) Si konkluzion mund të themi se Mycoplasma hominis është e ndjeshme ndaj Tetracyclinës, Clindamycinës, Doxycyclines, Ciprofloxacinës, Levofloxacinës dhe rezistent ndaj Erythromycinës, Clarythromycinës, Azithromycines(7,1,3,96). Ureaplasma Urealyticum është e ndjeshme ndaj Erythromycines, Doxycyclines, Clarythromycines, Azithromycines,ciprofloxacines Levofloxacines dhe resistente ndaj Clindamycinës ndërsa të dyja Mycoplasma hominis dhe Ureaplasma urealyticum janë të dyja njëkohësisht të ndjeshëm ndaj Tetracyclines, Doxycyclines, Minocyclines, Ciprofloxacines, Levofloxacines(7, 1, 96).

## V PËRFUNDIME

*M. hominis* u gjet në 5.8%

*U. urealyticum* 22.7%

*Mh+* & *Uu+* 46.5%

*Mh+* & *Uu+* Infeksion Polimikrobial 21.5%

*Mh-* & *Uu+* Infeksion Polimikrobial 10.5%

*Mh-* & *Uu+* Pa infeksion Polimikrobial 12.2%

Arsyeja kryesore e ekzaminimit të dytë është shtatzënia në 132 (76.8%) të grave, ndjekur nga infertiliteti primar në 12 (7%) të tyre.

Lindja në term mbizotëron tek pacientet me:

-*M. hominis* ( $p < 0.01$ )

-*U. Urealyticum* ( $p = 0.04$ )

-*Mh+* & *Uu+* ( $p < 0.01$ )

-*Mh-* & *Uu+* Pa infeksion Polimikrobial ( $p < 0.01$ )

Ndërsa nuk u gjet ndryshim në shpeshësinë e lindjes në term për:

-*Mh+* & *Uu+* Infeksion Polimikrobial ( $p = 0.3$ )

-*Mh-* & *Uu+* Infeksion Polimikrobial ( $p = 0.8$ )

Tek gratë me këto infeksione nuk mbizotëron lindja në term por janë njësoj të riskuara edhe nga PPRM edhe nga lindja preterm.

Në modelin e regresionit logjistik multivariat faktorë risku parashikues të PPRM rezultuan:

*Mh+* & *Uu+* Infeksion Polimikrobial OR= 6.7 [95%CI 2.128 14.112]

Mosha e shtatzënisë OR=2.9 [95%CI 1.1002 6.789]

Në modelin e regresionit logjistik univariat faktorë risku parashikues të lindjes preterm rezultuan:

*Mh+* & *Uu+* OR = 3.4 [95%CI 1.4841 8.0478]

Mh+ & Uu+ Infeksion Polimikrobia OR= 7.3 [95%CI 3.1104 17.0657]  
Mh- & Uu+ Infeksion Polimikrobia OR=3.8 [95%CI 1.1337 13.2037]

Në modelin e regresionit logjistik multivariat faktorë sinjifikante dhe të pavarur të riskut të lindjes preterm rezultuan:

*Mh+ & Uu+ Infeksion Polimikrobia* p=0.0002

- Moshë e shtatzënisë p=0.001

- Nr. Aborteve p=0.04

Me antibiotikë u trajtuan (92.2%) nga gratë me *M. hominis* dhe (94.1%) nga gratë me *U. urealyticum*.

U gjet ndjeshmëri e lartë ndaj antibiotikëve si për *M. hominis* dhe për *U. urealyticum*

## VI. REKOMANDIME

Organizimi i programeve:

- të depistimit,
- identifikimit
- dhe trajtimit të hershëm

të infeksionit nga mycoplasmat për parandalimin e lindjes së parakohshme dhe uljen e kostos së trajtimit të saj.

Për të mbajtur një shtatzëni të sigurt, është e rëndësishme identifikimi i izolateve dhe përdorimi menjëherë i antibiotikëve të duhur.

Në dijeninë time ky është studimi i tretë në lidhje me influencën e Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum mbi Shëndetin Riprodhues i parë në tre aspekte të ndryshme.

Ndaj tani e në vijim do të mendoja të kishte studime të fokusuar në elementë të veçantë të influencës së këtyre infeksioneve mbi Shëndetin Riprodhues duke aplikuar:

- kritere përfshirëse dhe përjashtuese të rrepta,
- të jenë prospektive,
- dhe mbi të gjitha të gjejnë dhe burime financiare për të mbështetur këto studime

për shkak se kostoja e ekzaminimit është akoma e vështirë dhe kur mendohet se pas mjekimit duhet një riekzaminim tjetër atëherë kostoja financiare mbi pacienten bëhet një barrë e rëndë.

## VII. SHTOJCA

Pyetësi i pacientit.

Emër Mbiemër

Mosha

A keni dijeni mbi testin?                      Po                      Jo                      Pjesërisht

Arsyeja e ekzaminimit

Numri i lindjeve

Numri i aborteve

Numri i shtatzënive

A keni patur lindje të mëparshme premature?

Mosha e shtatzënisë në javë në momentin e ekzaminimit

Kur e keni kryer testin e parë të ekzaminimit?

Rezultati

Mjekimi i përdorur

A keni përsëritur testin pas mjekimit?

Cili ka qenë rezultati i testit pas mjekimit?

## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. G. H. Cassell, A Blanchard et al. Infection Diseases . Text book. Chapter 26; Mycoplasmas pg 491 – 501 , 1999.
2. Ken Waites,MD, Division of Laboratory Medicine, University of Alabama at Birmingham. Infection Disease; Updated: March 27,2009.
3. Radhouane Gdoura, iem Kchaou et al. BMC infectious Diseases 2007, 7:129. 1186 – 1199.
4. Mycoplasmas in pregnancies. D Taylor-Robinson, RF Lamont. DOI10.1111/J.1971-0528.2010.02766.x.www.bjog.org.
5. Gilles Kayem et.al. Antibiotics for amniotic-fluid colonization by Ureaplasma spp. To prevent preterm birth: A randomized trial . <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206290>
6. Illopoulou S et.al. Mycoplasma hominis Infection in Spontaneous Abortions in Thrace Population: Detection by PCR
7. Roberto Romero et. al. Preterm Labor: One Syndrome, Many Causes
8. Hamid Bahrami et. al. Prevalence of Ureaplasma urealyticum in Endocervical Specimens of Female Patients in Qazvin, Iran
9. Dati di archivio Liofilchem s.r.l. A.F.GENITAL SYSTEM (Giunio 2003) Murray, Baron et.al:manual of clinical Microbiology, 1999
10. Mehmet Refik Bayraktar et. al. Prevalence and antibiotic susceptibility of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in pregnant women
11. Radhouane Gdoura et. al. Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium infections and semen quality of infertile men
12. Marianne Styler, Sander S. Shapiro Mycoplasma in infertility
13. Taylor-Robinson D, Munday PE. Mycoplasmal infection of the female genital tract and its complications. In: MJ Hare, editor. Genital infections in Women. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1988, 228– 47.
14. Furr PM, Taylor-Robinson D. Factors influencing the ability of different mycoplasmas to colonize the genital tract of hormone-treated female mice. Int J Exp Pathol1993; 74: 97– 101.
15. Taylor-Robinson D. The role of mycoplasmas in pregnancy outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol2007; 21: 425– 38.
16. Wallace RJ Jr, Alpert S, Browne K, Lin JS, McCormack WM. Isolation of Mycoplasma hominis from blood cultures in patients with postpartum fever. Obstet Gynecol1978; 51: 181– 5.
17. Soromon Kataoka et. al. Association between Preterm Birth and Vaginal Colonization by Mycoplasmas in Early Pregnancy
18. Roberto Romero et.al. The role of infection in preterm labour and delivery
19. Rose M. Viscardi. Ureaplasma species: Role in Diseases of Prematurity

20. Yoon BH, Romero R, Chang JW, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity with *Ureaplasma urealyticum* is associated with a robust host response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1254–1260.
21. Moss TJ, Knox CL, Kallapur SG, et al. Experimental amniotic fluid infection in sheep: effects of *Ureaplasma parvum* serovars 3 and 6 on preterm or term fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):e121–e128. 122.
22. Kirchner L, Helmer H, Heinze G, et al. Amnionitis with *Ureaplasma urealyticum* or other microbes leads to increased morbidity and prolonged hospitalization in very low birth weight infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;134(1):44–50.
23. Novy MJ, Duffy L, Axthelm MK, et al. *Ureaplasma parvum* or *Mycoplasma hominis* as sole pathogens cause chorioamnionitis, preterm delivery, and fetal pneumonia in rhesus macaques. *Reprod Sci.* 2009;16(1):56–
24. Demelza J. Ireland, Jeffrey A. Keelan. The maternal serological response to intrauterine *Ureaplasma* sp. infection and prediction of risk of pre-term birth
25. Perni SC, Vardhana S, Korneeva I, et al. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in midtrimester amniotic fluid: association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1382–1386.
26. Gray DJ, Robinson HB, Malone J, Thomson RB., Jr Adverse outcome in pregnancy following amniotic fluid isolation of *Ureaplasma urealyticum*. *Prenat Diagn.* 1992;12(2):111–117.
27. Berg TG, Philpot KL, Welsh MS, et al. *Ureaplasma/Mycoplasma*-infected amniotic fluid: pregnancy outcome in treated and nontreated patients. *J Perinatol.* 1999;19(4):275–277.
28. Grattard F, Soleihac B, De Barbeyrac B, et al. Epidemiologic and molecular investigations of genital mycoplasmas from women and neonates at delivery. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1995;14:853–858.
29. Kafetzis DA, Skevaki CL, Skouteri V, et al. Maternal genital colonization with *Ureaplasma urealyticum* promotes preterm delivery: association of the respiratory colonization of premature infants with chronic lung disease and increased mortality. *Clin Infect Dis.* 2004;39(8):1113–1122.
30. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, Faye-Petersen O, Cliver SP, Carlo WA, et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol*2008; 198: 43– 5.
31. Benstein BD, Crouse DT, Shanklin DR, Ourth DD. *Ureaplasma* in lung. 2. Association with bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. *Exp Mol Pathol*2003; 75: 171– 7.



32. Colaizy TT, Morris CD, Lapidus J, Sklar RS, Pillers DA. Detection of ureaplasma DNA in endotracheal samples is associated with bronchopulmonary dysplasia after adjustment for multiple risk factors. *Pediatr Res*2007; 61: 578– 83.
33. Walsh WF, Butler J, Coalson J, Hensley D, Cassell GH, deLemos RA. A primate model of Ureaplasma urealyticum infection in the premature infant with hyaline membrane disease. *Clin Infect Dis*1993; 17( Suppl 1): S158– 62.
34. Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum. *Cochrane Database Syst Rev*2003; 4: CD003744.
35. Bjornelius E, Jensen JS, Lidbrink P. Conjunctivitis associated with Mycoplasma genitalium infection. *Clin Infect Dis*2004; 39: e67– 9.
36. Elder HA, Santamarina BA, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:441-62
37. J.S. Jensen, M. Cusini, M. Gomberg, H. Moi 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections
38. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, et al. *Lancet*. 2012;379:2162.
39. Romero R, Garite TJ. Twenty percent of very preterm neonates (23–32 weeks of gestation) are born with bacteremia caused by genital Mycoplasmas. *Am J Obstet Gynecol*2008; 198: 1– 3.
40. Taylor-Robinson D. The role of mycoplasmas in pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*2007; 21: 425– 38.
41. Munday PE, Porter R, Falder PF, Carder JM, Holliman R, Lewis BV, et al. Spontaneous abortion – an infectious aetiology? *Br J Obstet Gynaecol*1984; 91: 1177– 80.
42. Govender S, Theron GB, Odendaal HJ, Chalkley LJ. Prevalence of genital mycoplasmas, ureaplasmas and chlamydia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*2009; 29: 698– 701.
43. Mitsunari M, Yoshida S, Deura I, Horie S, Tsukihara S, Harada T, et al. Cervical Ureaplasma urealyticum colonization might be associated with increased incidence of preterm delivery in pregnant women without prophlogistic microorganisms on routine examination. *J Obstet Gynaecol Res*2005; 31: 16– 21.
44. Harada K, Tanaka H, Komori S, Tsuji Y, Nagata K, Tsutsui H, et al. Vaginal infection with Ureaplasma urealyticum accounts for preterm delivery via induction of inflammatory responses. *Microbiol Immunol*2008; 52: 297– 304.
45. Abele-Horn M, Scholz M, Wolff C, Kolben M. High-density vaginal Ureaplasma urealyticum colonization as a risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*2000; 79: 973– 8.

46. Gauthier DW, Meyer WJ, Bieniarz A. Expectant management of premature rupture of membranes with amniotic fluid cultures positive for *Ureaplasma urealyticum* alone. *Am J Obstet Gynecol*1994; 170: 587– 90.
47. Yoon BH, Chang JW, Romero R. Isolation of *Ureaplasma urealyticum* from the amniotic cavity and adverse outcome in preterm labor. *Obstet Gynecol*1998; 92: 77– 82.
48. Yoon BH, Romero R, Lim JH, Shim SS, Hong JS, Shim JY, et al. The clinical significance of detecting *Ureaplasma urealyticum* by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*2003; 189: 919– 24.
49. Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, et al. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15(Suppl 2):41.
50. Tan H, Yi L, Rote NS, Hurd WW, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E719.
51. Hunjak B, Sabol I, Vojnovic G, Fistic I, Erceg AB, Persic Z, et al. *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* in women of reproductive age. *Arch Gynecol Obstet* (2014) 289(2):407–12.10.1007/s00404-013-2980-z
52. Agbakoba NR, Adetosoye AI, Adewole IF. Presence of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* species in the vagina of women of reproductive age. *West Afr J Med* (2007) 26(1):28–31.10.4314/wajm.v26i1.28299
53. Namba F, Hasegawa T, Nakayama M, Hamanaka T, Yamashita T, Nakahira K, et al. Placental features of chorioamnionitis colonized with *Ureaplasma* species in preterm delivery. *Pediatr Res* (2010) 67(2):166–72.10.1203/PDR.0b013e3181c6e58e
54. Horowitz S, Mazor M, Horowitz J, Glezerman M. Antibodies as reagents for identification of intraamniotic infection with *Ureaplasma urealyticum* during pregnancy. *Isr J Med Sci* (1994) 30(5–6):450–4.
55. Oh KJ, Lee SE, Jung H, Kim G, Romero R, Yoon BH. Detection of *Ureaplasmas* by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency. *J Perinat Med* (2010) 38(3):261–8.10.1515/JPM.2010.040
56. Yoon BH, Chang JW, Romero R. Isolation of *Ureaplasma urealyticum* from the amniotic cavity and adverse outcome in preterm labor. *Obstet Gynecol* (1998) 92(1):77–82.10.1016/S0029-7844(98)00122-7
57. Yoon BH, Romero R, Park JS, Chang JW, Kim YA, Kim JC, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity with *Ureaplasma urealyticum* is associated with a robust host response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol* (1998) 179(5):1254–60.10.1016/S0002-9378(98)70142-5
58. Lee SE, Romero R, Park CW, Jun JK, Yoon BH. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* (2008) 198(6):e1–8.10.1016/j.ajog.2007.11.047

59. Romero R, Yeo L, Miranda J, Hassan SS, Conde-Agudelo A, Chaiworapongsa T. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. *J Perinat Med* (2013) 41(1):27–44.10.1515/jpm-2012-0272
60. Guimaraes Filho HA, Araujo Junior E, Pires CR, Nardoza LM, Moron AF. Short cervix syndrome: current knowledge from etiology to the control. *Arch Gynecol Obstet* (2013) 287(4):621–8.10.1007/s00404-013-2740-0
61. Beeton ML, Daha MR, El-Shanawany T, Jolles SR, Kotecha S, Spiller OB. Serum killing of *Ureaplasma parvum* shows serovar-determined susceptibility for normal individuals and common variable immuno-deficiency patients. *Immunobiology* (2012) 217(2):187–94.10.1016/j.imbio.2011.07.009
62. Horowitz S, Mazor M, Horowitz J, Glezerman M. Antibodies as reagents for identification of intraamniotic infection with *Ureaplasma urealyticum* during pregnancy. *Isr J Med Sci* (1994) 30(5–6):450–4.
63. Mariana DL Passos et. al. Ureaplasma Urealyticum and Mycoplasma Hominis in preterm labor.
64. Renthall NE, Williams KC, Mendelson CR. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:391.
65. Cassell G, Andrews W, Hauth J, Cutter G. Isolation of microorganisms from the chorioamnion is twice that from amniotic fluid at cesarean delivery in women with intact membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; 168: 424 (A462)
66. Cassell G, Andrews W, Hauth J, Cutter G. Chorioamnion colonization: correlation with gestational age in women delivered following spontaneous labor versus indicated delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; 168: 425 (A464)
67. Romero R & Mazor M. Infection and preterm labor. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1988; 31: 553– 584.
68. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, et al. Infection and labor: V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intra-amniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1989; 161: 817.
69. Blanc W. Pathways of fetal and early neonatal infection: Viral placentitis, bacterial and fungal chorioamnionitis. *Journal of Pediatrics* 1964; 59: 473– 496.
70. Blanc W. Infection amniotique et néonatal. *Gynaecologia* 1953; 136: 101– 104.
71. Benirschke K & Clifford S. Intrauterine bacterial infection of the newborn infant. *Journal of Pediatrics* 1959; 54: 11– 18.
72. Benirschke K. Routes and types of infection in the fetus and the newborn. *American Journal of Diseases of Children* 1965; 28: 714– 721.
73. Driscoll S. Pathology and the developing fetus. *Pediatric Clinics of North America* 1965; 12: 493– 514.

74. Leigh J & Garite T. Amniocentesis and the management of premature labor. *Obstetrics and Gynecology* 1986; 67: 500– 506.
75. Altshuler G & Hyde S. Clinicopathologic considerations of fusobacteria chorioamnionitis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1988; 67: 513– 517.
76. Hillier S, Martius J, Krohn M, Kivat N, Holmes K, Eschenback D. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *New England Journal of Medicine* 1988; 319: 972– 978.
77. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, *et al.* Infection and labor: V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intra-amniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1989; 161: 817– 824.
78. Miller J, Pupkin M, Hill G. Bacterial colonization of amniotic fluid from intact fetal membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1980; 136: 796– 804.
79. Bobbit J, Hayslip C, Damato J. Amniotic fluid infection as determined by transabdominal amniocentesis in patients with intact membranes in premature labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1981; 140: 947– 952.
80. Wallace R & Herrick C. Amniocentesis in the evaluation of premature labor. *Obstetrics and Gynecology* 1981; 57: 483– 486.
81. Hameed C, Tejani N, Verma UL, Archbald F. Silent chorioamnionitis as a cause of preterm labor refractory to tocolytic therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1984; 149: 726– 730.
82. Wahbeh CJ, Hill GB, Eden RD, Gall SA. Intra-amniotic bacterial colonization in premature labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1984; 148: 739– 743.
83. Gauthier D, Meyer W, Bieniarz A. Correlation of amniotic fluid glucose concentration and intra-amniotic infection in patients with preterm labor or premature rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1991; 165: 1105– 1110.
84. Coultrip L & Grossman J. Evaluation of rapid diagnostic tests in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992; 167: 1231– 1242.
85. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998; 179: 194– 202.
86. Hussey MJ, Levy ES, Pombar X, Meyer P, Strassner HT. Evaluating rapid diagnostic tests of intra-amniotic infection: Gram stain, amniotic fluid glucose

- level, and amniotic fluid to serum glucose level ratio. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998; 179: 650– 656.
87. Romero R, Gonzalez R, Sepulveda W, Brandt F, Ramirez M, Sorokin Y, *et al.* Infection and labor: VIII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: prevalence and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992; 167: 839– 851.
88. Placzek MM & Whitelaw A. Early and late neonatal septicemia. *Archives of Disease in Childhood* 1983; 58: 728– 731.
89. Boyer KM, Gadzala C, Burd LI, Fisher DE, Paton JB, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early onset disease. I. Epidemiologic rationale. *Journal of Infectious Diseases* 1983; 148: 795– 801.
90. Ohlsson A & Vearncombe M. Congenital and nosocomial sepsis in infants born in regional perinatal unit: cause, outcome, and white blood cell response. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1987; 156: 407– 413.
91. Gerdes JS. Clinicopathological approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clinical Perinatology* 1991; 18: 361– 381.
92. Thompson PJ, Greenough A, Gamsu HR, Nicolaides KH, Philpott-Howard J. Congenital bacterial sepsis in very preterm infants. *Journal of Medical Microbiology* 1992; 36: 117– 120.
93. Keck C, Gerber-Schafer C, Clad A, Wilhelm C, Breckwoldt M. Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options. *Hum Reprod Update*. 1998;4:891–903. doi: 10.1093/humupd/4.6.891.
94. Friberg J, Gnarpe H. Mycoplasmas in semen from fertile and infertile men. *Andrologia*. 1974;6:45–52.
95. Wang Y, Liang CL, Wu JQ, Xu C, Qin SX, Gao ES. Do *Ureaplasma urealyticum* infections in the genital tract affect semen quality? *Asian J Androl*. 2006;8:562–568. doi: 10.1111/j.1745-7262.2006.00190.x. Naessens A, Foulon W, Debrucker P, Devroey P, Lauwers S. Recovery of microorganisms in semen and relationship to semen evaluation. *Fertil Steril*. 1986;45:101–105.
96. Upadhyaya M, Hibbard BM, Walker SM. The effect of *Ureaplasma urealyticum* on semen characteristics. *Fertil Steril*. 1984;41:304–308.
97. Xu C, Sun GF, Zhu YF, Wang YF. The correlation of *Ureaplasma urealyticum* infection with infertility. *Andrologia*. 1997;29:219–226.
98. Montagut JM, Lepretre S, Degoy J, Rousseau M. *Ureaplasma* in semen and IVF. *Hum Reprod*. 1991;6:727–729.
99. Reichart M, Kahane I, Bartoov B. In Vivo and In Vitro Impairment of Human and Ram Sperm Nuclear Chromatin Integrity by Sexually

- Transmitted *Ureaplasma urealyticum*. *Infect Biol Reprod*. 2000;63:1041–1048. doi: 10.1095/biolreprod63.4.1041.
100. Bornman MS, Mahomed MF, Boomker D, Schulenburg GW, Reif S, Crewe-Brown HH. Microbial flora in semen of infertile African men at Garankuwa hospital. *Andrologia*. 1990;22:118–121.
  101. Taylor-Robinson D, Tully JG. Mycoplasmas, ureaplasmas, spiroplasmas and related organisms. In: A Balows, BI Duerden, editors. *Topley and Wilson's Systematic Bacteriology*, 9th edn. London: Arnold; 1998. pp. 799– 827.
  102. Razin S, Jacobs E. Mycoplasma adhesion. *J Gen Microbiol* 1992; 138: 407– 22.
  103. Pararas MV, Skevaki CL, Kafetzis DA. Preterm birth due to maternal infection: causative pathogens and modes of prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 562– 9.
  104. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 317– 26
  105. Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, prostaglandins and parturition – a review. *Placenta* 2003; 24(Suppl A): S33– 46
  106. Latino Ma et.al. Association between genital mycoplasmas, acute chorioamnionitis and fetal pneumonia in spontaneous abortion. *J. Perinatal medicine*, Vol 46, Issue 5, Pg 503-508, May 2017
  107. Hosny AE, et.al. Association between preterm labour and genitourinary tract infections caused by *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, Gram-negative bacilli, and coryneforms. *J chin Med ASSOC*, Vol 80, Issue 9, Pg 575-581, September 2017
  108. Donders GG et.al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG*/ 116, Issue 10, August 2009
  109. Otgonjargala B et.al. Effect of *Mycoplasma hominis* and cytomegalovirus infection on pregnancy outcome: A prospective study of 200 Mongolian women and their newborns. *PLOS ONE* 12(3): e017383, March 2017
  110. Giovanni Nigro et. al. Role of the infections in recurrent sponateous abortion. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Volume 24, 2011-Issue 8
  111. Robert CL et.al. Antibiotics for ureaplasma in the vagina in pregnancy. *Chocrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2
  112. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *New England Journal of Medicine* 1998;339(5):313-20.
  113. Gilbert GL. *Ureaplasma and human disease. Recent advances in microbiology*. Melbourne: Australian Society for Microbiology, 1995

114. Wood NS et. al. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *New England Journal of Medicine* 2000;343(6):378-84.
115. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes (Chocrane Review) *The Chocrane Library* 2002, Issue 1
116. King J, Flenady V. Antibiotics for preterm labour with intact membranes (Chocrane Review). *The Chocrane Library* 2002, Issue 1
117. Waites KB, Rikihisa Y, Taylor-Robinson D. Mycoplasma and Ureaplasma. In: PR Murray, EJ Baron, JH Jorgensen, MA Pfaller, RH Tenover, editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th edn. Washington DC: ASM Press; 2003. pp. 972– 90.
118. Foy H, Kenny G, Bor E, Hammar S, Hickman R. Prevalence of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum (T strains) in urine of adolescents. *J Clin Microbiol* 1975; 2: 226– 30.
119. Lamont RF, Nhan-Chang C-L, Sobel JD, Romero R. Clindamycin used in early pregnancy in women with abnormal vaginal flora for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Proceedings of the Annual Meeting of the Infectious Disease Society for Obstetrics and Gynecology*, Santa Fe, New Mexico, USA, Aug 2010.
120. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-11): 1– 94.
121. Haggerty CL, Totten PA, Astete SG, Lee S, Hoferka SL, Kelsey SF, et al. Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial *Mycoplasma genitalium* and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2008; 84: 338– 42.
122. Ogasawara KK, Goodwin TM. Efficacy of azithromycin in reducing lower genital *Ureaplasma urealyticum* colonization in women at risk for preterm delivery. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 12– 6.
123. Witt A, Sommer EM, Cichna M, Postlbauer K, Widhalm A, Gregor H, et al. Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 816– 9.
124. Ken B Waites, MD Ureaplasma infection: treatment and medication, infection diseases updated, March 27, 2008.
125. Tavo V. Prevalenca e Mycoplasma homonis dhe Ureaplasma urealyticum në gratë e moshes riprodhuese.
126. Murray, Baron et.al:Manual of clinical Microbiology (1999)

## Abstrakt

**Hyrje:** Mycoplasma genitale, përfshirë edhe M. Hominis, dhe U. urealyticum kontribuojnë në disa nga patologjitë e shëndetit riprodhues dhe përbejnë një problem të rëndësishëm të shëndetit publik që shoqërohet me lindje të parakohshme, abort spontan, lindje jo të gjalla dhe peshë të ulët në lindje.

**Qëllimi i studimit** ishte vlerësimi i rolit të Mycoplasma Hominis dhe Ureaplasma Urealyticum në shëndetin riprodhues.

**Materiali dhe metodat:** Ky është një studim prospektiv i kryer në Departamentin e Obstetrikës dhe Gjinekologjisë, të Spitalit Universitar "Koço Gliozheni", dhe në klinikën Obstetrikale-Gjinekologjike "Plus", Tiranë, Shqipëri, në periudhën 2013-2019. Ky studim përfshin 172 gra shtatzëna dhe jo shtatzëna. Me anë të një skede individuale u mblodhën të dhënat sociodemografike dhe klinike të grave pjesëmarrëse në studim.

**Rezultate:** *M. hominis* u gjet në 90 (52.3%) [95%CI 44.56 - 59.95] të totalit të grave ndërsa *U. urealyticum* në 119 (69.2%) [95%CI 61.72 - 76.0] të tyre. Mycoplasmat kanë pothuajse të njëjtën shpërndarje sipas grupmoshës, sipas statusit të shtatzënisë, paritetit dhe numrit të aborteve. Nuk u gjet ndryshim sinjifikant në shpërndarjen e MH (p=0.8) dhe UU (p=0.2) sipas numrit të aborteve. Infeksion miks u gjet në 51 (26.7%) të grave. Shpeshësia e infeksionit miks ishte më e lartë për MH+ UU+ (10.9%) ndjekur nga UU+ (9.9%). Në modelin e regresionit logjistik multivariat faktorë sinjifikante dhe të pavarur të riskut të lindjes preterm rezultuan: *U. Urealyticum* (p<0.01), Moshë e shtatzënisë (p=0.03) Mycoplasma mikse (p<0.001). Me antibiotike u trajtuan (92.2%) nga gratë me *M. hominis* dhe (94.1%) nga gratë me *U. urealyticum*.

**Konkluzion:** Organizimi i programeve të depistimit për infeksionin nga mycoplazmat për parandalimin e lindjes së parakohshme dhe uljen e kostos së trajtimit të saj. Për të mbajtur një shtatzëni të sigurt, është e rëndësishme identifikimi i izolateve dhe përdorimi menjëherë i antibiotikëve të duhur.

**Fjalë kyçe:** *M. Hominis*, *U. Urealiticum*, incidencë, shtatzëni, shëndeti riprodhues

## Abstract

**Introduction:** Genital mycoplasmas, including *M. hominis*, and *U. urealyticum* contribute to some of the reproductive health pathologies and pose a significant public health problem associated with preterm birth, miscarriage, stillbirth and low birth weight .

**Aim:** The aim of the study was the evaluation of the role of *Mycoplasma Hominis* and *Ureaplasma Urealyticum* in reproductive health.

**Material and methods:** This is a prospective study conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital "Koço Gliozheni", and the private Obstetric-Gynecology Clinic "Plus", Tirana, Albania, in the period 2013-2019. This study included 172 pregnant and non-pregnant women. Sociodemographic and clinical data of women participating in the study were collected through an individual file.

**Results:** *M. hominis* was found in 90 (52.3%) [95% CI 44.56 - 59.95] of total women while *U. urealyticum* in 119 (69.2%) [95% CI 61.72 - 76.0] of them. Mycoplasmas have almost the same distribution according to age group, pregnancy status, parity and number of abortions. No significant difference was found in the distribution of MH (p = 0.8) and UU (p = 0.2) according to the number of abortions. Mixed infection was found in 51 (26.7%) of women. The incidence of mixed infection was highest for MH + UU + (10.9%) followed by UU + (9.9%). In the multivariate logistic regression model significant and independent factors of preterm birth risk resulted: *U. Urealyticum* (p <0.01), Gestational age (p = 0.03) Mixed mycoplasma (p <0.001). (92.2%) of women with *M. hominis* and (94.1%) of women with *U. Urealyticum* were treated with antibiotics.

**Conclusion:** Organization of screening programs for infection by mycoplasmas to prevent premature birth and reduce the cost of its treatment. To maintain a safe pregnancy, it is important to identify the isolates and use the appropriate antibiotics immediately.

**Keywords:** *M. Hominis*, *U. Urealiticum*, incidence, pregnancy, reproductive health