

## GRUPUL PROTEEAE – IMPLICAȚII ÎN PATOLOGIE ȘI PERSPECTIVE TERAPEUTICE LA PACIENȚI SPITALIZAȚI

### PROTEEAE GROUP – IMPLICATIONS IN PATOLOGY AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES IN HOSPITALIZED PATIENTS

*Maria Adelina Ursu<sup>1</sup>, Delia Liliana Nicoară<sup>2</sup>, Mihaela Elena Idomir<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Universitatea Transilvania Brașov, Facultatea de Medicină

*Autor corespondent: Mihaela Elena Idomir, email midomir@yahoo.com*

#### Abstract

*Introduction:* The Proteeae group includes the genres *Proteus*, *Providencia* and *Morganella* that are Gram negative bacilli of the Enterobacteriaceae family with the ability to oxidatively deaminate phenylalanine and to hydrolyze urea. These bacterial group are involved in human infections of various locations and can acquire resistance to various classes of antimicrobials. The study group has included 461 strains from Proteeae group isolated from patients admitted in the Brasov Clinical County Emergency Hospital during 2021.

*Aimes:* The purpose of the study was to evaluate the etiological involvement and antibiotic resistance of Proteeae group germs in hospitalized patients.

*Discussion:* *Proteus* spp. were more frequently isolated from Internal Diseases (24.10%) and ICU (17.99%) departments and *Providencia* spp. from ICU (53.3%), Internal Diseases (24.18%) and Urology (6.59%) departments. *Proteus* spp. were more often isolated from urine (51.08%) and infected wound secretions (26.98%). The majority of *Providencia* strains were isolated from urine (39.56%), trachea-bronchial secretions (35.71%) and secretions of infected wounds (12.09%). *Proteus* spp. strains were sensitive in high percentages to meropenem (100%) and amikacin (97.47%). For the rest of the tested antibiotics, varying levels of resistance were obtained, higher for ampicillin (68.23%), nalidixic acid (56.62%) and trimethoprim-sulfamethoxazole (51.03%).

*Conclusion:* *Providencia* strains have recorded high levels of resistance to all tested antibiotics.

#### Rezumat

*Introducere.* Grupul Proteeae include genurile *Proteus*, *Providencia* și *Morganella* care sunt bacili Gram negativi din familia Enterobacteriaceae cu capacitate de a dezamina oxidativ fenilalanina și de a hidroliza ureea. Acest grup bacterian este implicat în infecții umane cu diferite localizări și poate să dobândească rezistență la diverse clase de antibiotice. Lotul de studiu a inclus 461 de tulpini bacteriene din grupul Proteeae izolate de la pacienții internați în Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov în anul 2021.

*Scop.* Scopul studiului a fost evaluarea implicării în patologie și a rezistenței la antibiotice a grupului Proteeae la pacienți spitalizați.

*Discuții.* *Proteus* spp. a fost cel mai frecvent izolat din departamentele Boli Interne (24,10%) și ATI (17,99%) iar *Providencia* spp. din secțiile ATI (24,18%), Boli interne (24,18%) și Urologie (6,59%). *Proteus* spp. a fost izolat mai frecvent din urină (51,08%) și secreții de plăgi infectate (26,98%). Majoritatea tulpinilor de *Providencia* spp. au fost izolate din urină (39,5%), secreții traheo-bronșice (35,71%) și secreții ale plăgilor infectate (12,09%). *Proteus* spp. a fost sensibil în procentaje înalte la meropenem (100%) și amikacină (97,47%). Pentru restul antibioticelor testate au fost obținute niveluri variate de rezistență, mai mari la ampicilină (68,23%), acid nalidixic (56,62%) și trimetoprim-sulfametoxazol (51,03%).

*Concluzii.* Tulpinile de *Providencia* au înregistrat niveluri înalte de rezistență la toate antibioticele testate.

**Key-words:** *Proteus* species, *Providencia* stuarti, infections, antimicrobial resistance.

**Cuvinte cheie:** *Proteus* species, *Providencia* stuarti, infecții, rezistență la antibiotice

## Introducere

Conform Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Enterobacteriaceae este o largă familie de bacili Gram negativi încadrați taxonomic în prezent în 44 de genuri și peste 100 de specii, multe dintre acestea putând fi implicate în patologia umană. Sunt germeni fermentativi de glucoză, aerobi facultativ anaerobi, mobili sau imobili. Pot fi cultivați în vitro pe medii de cultură acelulare, condițiile optime pentru aceștia fiind reprezentate de o temperatură de 37°C și aerobioză. Răspândirea acestora este ubicvitară în natură (apă, plante, sol) putând fi implicate în infecții umane cu variate localizări. Au abilitatea de a dobândi rezistență la antimicrobiene prin diverse mecanisme. (Brenner and Krieg, 2005; Berceanu-Văduva, 2018; Licker, 2020)

Grupul Proteeae, parte din familia Enterobacteriaceae, reunește genurile de importanță medicală *Proteus*, *Morganella* și *Providencia*, incluzând bacili Gram negativi, cu extremitățile rotunjite și cu flageli peritrichi ce le conferă o mobilitate înaltă. Genul *Proteus* include speciile *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. penneri*, *P. myxofaciens*, genul *Providencia*, *P. stuartii*, *P. rettgeri*, *P. alcalifaciens* și *P. rustigianii* iar genul *Morganella*, specia *M. morganii*. Grupul este definit de capacitatea acestor bacili de a dezamina oxidativ fenilalanina și de a hidroliza ureea (cu excepția unor specii de *Providencia*). Diferențierea genului *Providencia* se face pe baza capacității *Proteus* de a produce hidrogen sulfurat și a *Morganella* de a folosi citratul ca sursă de carbon. (Brenne and Kriegr, 2005; Donnenberg, 2015; Buiuc and Neguț, 2022; Jamil et al, 2022)

La genul *Proteus* au fost puși în evidență factori de virulență, cei mai importanți fiind reprezentați de hemaglutinine și fimbrii. Tulpinile cu hemaglutinine MR/K au o afinitate mare pentru materialele din care sunt fabricate cetererele fiind incriminate în infecții prelungite ale tractului urinar la pacienții cateterizați. Fimbriile tip IV, numite și MR/P, au fost asociate cu colonizarea regiunilor superioare ale tractului urinar. Fimbriile tip NAF ar putea avea un rol în inițierea infecțiilor urinare iar cele tip PMF intervin în colonizarea vezicii urinare. *Proteus* spp. produc hemolizine citotoxice (HlyA și HpmA) și enzime proteolitice care degradează imuno-globulinele. Unele tulpini de *P. vulgaris*, *P. mirabilis* și *P. penneri* produc imunoglobulină A protează iar *P. mirabilis* uropatogene produc o protează impli-

cată în creșterea capacității de a infecta tractul urinar. Endotoxina, eliberată prin liza bacteriană, ca și pătrunderea intracelulară sunt importante caractere de virulență. *Proteus* spp. au rol foarte important în apariția litiazei urinare prin capacitatea de a descompune ureea. Creșterea nivelului de amoniac alcalinizează urina, ceea ce determină suprasaturarea calciului fosfat și magneziului fosfat care va conduce la formarea de calculi și la leziuni ale epiteliului tractului urinar. Bacteriile prinse în interiorul calculului sunt refractare la tratamentul cu antibiotice.

*Providencia* species au antigenele somatice (AgO) cu specificitate de grup și antigene flagelare (Ag H) cu specificitate de tip. Fimbriile au distribuție complexă având proprietăți de adezivitate responsabile de patogenitatea acestor specii. Fimbriile tip 3 aderă la cateterul urinar inducând persistența îndelungată a infecțiilor. Și capacitatea *Providencia* de a forma biofilme a fost confirmată. (Brenner and Krieg, 2005; Donnenberg, 2015)

*M. morganii* are hemaglutinine (MSHA) și enterotoxine iar 1/2 dintre tulpini produc o hemolizină. Producerea de urează și activitatea optimă la pH de 5,5 îi permite supraviețuirea în condiții în care alte bacterii Gram-negative urează-pozitive sunt distruse. (Sadar et al, 2017; Rakov et al, 2021)

*Proteus* spp., mai ales *P. mirabilis*, sunt implicate cel mai des în infecții de tract urinar, cu precădere nosocomiale, asociate cu cateterizarea urinară, instrumentarea urologică în scop diagnostic / terapeutic sau intervenția chirurgicală la nivelul tractului urinar. Infecțiile comunitare apar de obicei la pacienți diabetici sau cu anomalii anatomice/ funcționale ale tractului urinar. Pot determina și infecții cu alte localizări în spitale (pneumonii, meningite, infecții de plagă, peritonite, endocardite, osteomielite) și digestive la sugari și copii mici. (Brenner and Krieg, 2005; Donnenberg, 2015; Alqurashi et al, 2022, Jamil et al, 2022)

*Providencia* spp., mai ales *P. stuartii*, au fost implicate în aceleași categorii de infecții ca și *Proteus* spp., mai ales la pacienți spitalizați cateterizați urinar sau intubați. Infecțiile urinare se situează pe primul loc ca frecvență. Infecțiile plăgilor chirurgicale sau ale arsurilor se pot complica cu septicemii cu prognostic nefavorabil. (Nazir et al, 2017; Sadar et al, 2017; Sah et al, 2019; Pourheidar et al, 2020; Girlich et al, 2020)

*Proteus* spp., variabil în funcție de specie, au rezistență naturală la aminopeniciline și la cefalosporine generația 1, tetraciline, tigeciclină,

colistin și nitrofurani. Rezistența dobândită se poate datora producerii ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamases) și hidrolizei antibioticelor, mai rară decât la alte Enterobacteriaceae dar îngrijorătoare, mutațiilor la nivelul porinelor care scad permeabilitatea membranelor, activării pompelor de eflux ce reduc accesul antibioticului la țintă sau modificării structurale a acestuia. Susceptibilitatea la imipenem este redusă fiind posibilă chiar și sinteza de carbapenemaze la acest gen bacterian. În terapia infecțiilor urinare se utilizează curent trimetoprim-sulfametoxazol, fluorochinolone sau chiar aminoglicozide. Pot fi eficiente, sub controlul antibiogrammei, cefalosporinele de generație 2 sau 3. (Brenner and Krieg, 2005; Girlich et al, 2020; CLSI, 2021; Alqurashi et al, 2022)

Providencia spp., în funcție de specie, pot avea rezistență intrinsecă la aminopeniciline, combinații cu inhibitori de beta-lactamaze, cefalosporine generația 1, gentamicină, tobramicină, colistin și nitrofurantoin. Rezistența datorită se poate datora producerii de  $\beta$ -lactamaze AmpC inductibile, ESBL și metalo  $\beta$ -lactamaze. La P.stuartii, rezistența la carbapeneme se poate datora unor  $\beta$ -lactamaze (NDM-1) și metalo  $\beta$ -lactamaze (VIM-1, VIM-19, KPC-2, IPM-1, OXA-48) iar la P.rettgeri, carbapenemazei OXA-72. Pot interveni și modificări la nivelul porinelor sau o activare a pompelor de eflux. Alarmant este potențialul Proteeae spp., mai ales al Providencia spp., de a dezvolta multirezistențe, inclusiv la carbapeneme, în contextul în care au rezistență intrinsecă la colistin și tigeciclină la unele specii. (Shin et al, 2018; Sah et al, 2019; Hoard et al, 2020; Karakonstantis et al, 2020; Piza-Buitrago et al, 2020; Rus et al, 2020; Yuan et al, 2020; Maria da Silva and Melo de Oliveira, 2021)

La Morganella morganii au fost depistate, începând din 1990 și până în 2009, 5 tipuri de gene de rezistență mediate plasmidic - qnrA, qnrB, qnrC, qnrD și qnrS, evidențiabile și la izolate de la om. (Yaiche et al, 2014)

Scopul studiului retrospectiv-descriptiv a constat în evaluarea implicării în patologie și a pattern-ului de rezistență a bacililor Gram negativi din grupul Proteeae izolați din specimene clinice obținute de la pacienții internați în Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov în 2021.

### Material și metodă

Lotul de studiu a inclus 461 tulpini bacteriene din grupul Proteeae izolate din diverse

produse patologice recoltate de la pacienții internați în Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov în cursul anului 2021.

În perioada studiului, în laboratorul de analize medicale din Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, au fost utilizate mediile solide Columbia Blood Agar, Brilliance UTI Agar, Mac Conkey Agar, în scopul obținerii de culturi pure.

Identificarea de gen (Proteus/ Providencia/ Morganella) s-a bazat pe testele biochimice Triple Sugar Iron (TSI), Urea Agar și Simmons Citrate Agar iar confirmarea acestuia sau a speciei a fost efectuată pe analizorul VITEK 2 COMPACT.

De rutină, antibiograma a fost realizată prin metoda difuzimetrică, interpretată conform ghidului CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 2021. Confirmarea sau extinderea antibiogrammei precum și detecția unor fenotipuri de rezistență a fost efectuată tot cu analizorul VITEK 2 COMPACT.

### Rezultate și discuții

A fost analizat inițial numărul de tulpini din fiecare gen al grupului Proteeae care au fost izolate de la pacienții internați în Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov în perioada studiată.

Tabelul 1 ilustrează numărul de tulpini din fiecare gen bacterian.

| Gen de Proteeae   | Nr. tulpini |
|-------------------|-------------|
| Genul Proteus     | 278         |
| Genul Providencia | 182         |
| Genul Morganella  | 1           |
| <b>Total</b>      | <b>461</b>  |

Tabelul nr. 1 – Nr. tulpini de Proteeae

Figura 1 ilustrează o frecvență mai mare de izolare a tulpinilor din genul Proteus (60,3% din tulpinile aparținând grupului Proteeae) dar și un procent ridicat (39,48%) de tulpini din genul Providencia (specia Providencia stuartii) a căror prezență este îngrijorătoare datorită potențialului ridicat de a dobândi multirezistență. A fost izolată, în perioada studiată, o singură tulpină din genul Morganella, din specia M. morganii.

Rezultatele sunt ilustrate grafic în Fig.nr. 1.

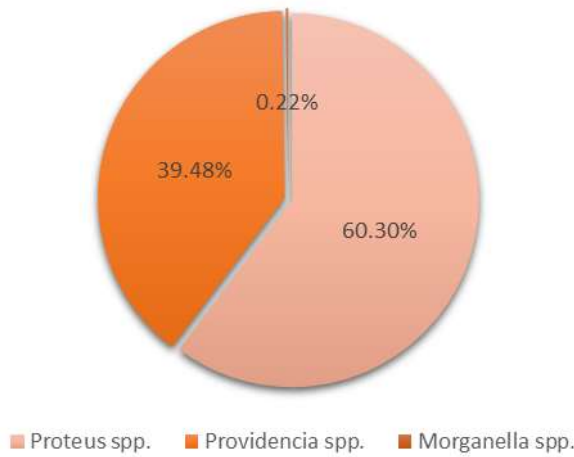


Fig.nr. 1– Pondereea genurilor bacteriene din grupul Proteeae în perioada studiată

Studii anterioare în aceeași unitate medicală relevă faptul că Providencia spp. a început să fie implicată în infecții la pacienții spitalizați din 2018, numărul de cazuri fiind în creștere semnificativă în anii pandemici comparativ cu anii anteriori. (Idomir, 2021)

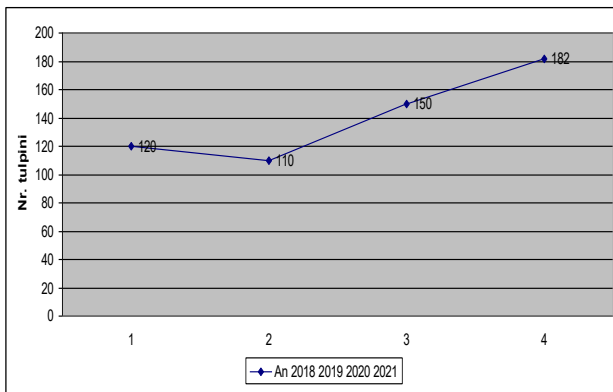


Fig.nr. 2 – Dinamica nr. de tulpini de Providencia spp. în perioada 2018-2021

În cadrul studiului a fost analizată distribuția tulpinilor din grupul Proteeae în secțiile de spital unde se aflau pacienții, pentru fiecare gen bacterian, așa cum ilustrează figurile 3-4.

Proteus spp. au fost izolate cu frecvențe mai mari de la pacienți din secțiile Boli interne (24,10%), ATI (17,99%) și Chirurgie generală (7,91%). Distribuția pe secții a fost largă în cazul genului Proteus, germeii provenind atât din secții cu profil medical cât și chirurgical.

Tulpinile de Providencia spp. izolate mai frecvent au provenit de la pacienți internați în secția ATI (53,3%) dar și Boli interne (24,18%) și Urologie (6,59%).

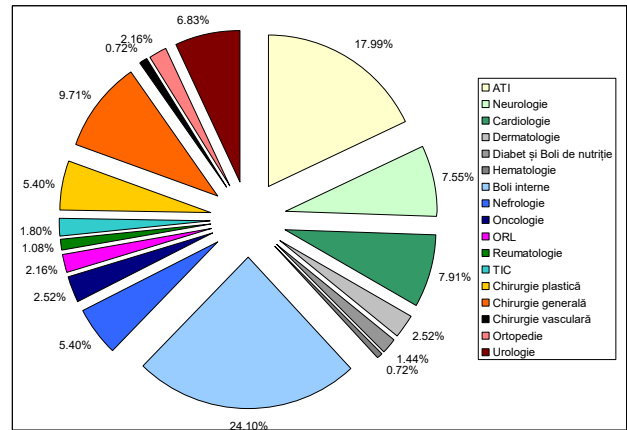


Fig.nr. 3 – Distribuția tulpinilor de Proteus spp. în raport cu secțiile spitalicești

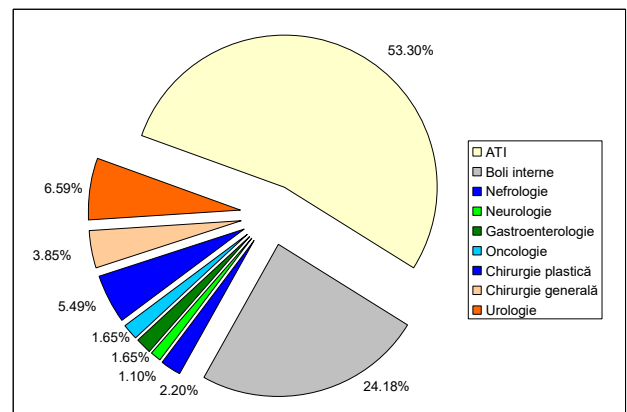


Fig.nr. 4 – Distribuția tulpinilor de Providencia spp. în raport cu secțiile spitalicești

În scopul evaluării implicării în patologie la pacienți spitalizați a acestor germeni, a fost analizată și distribuția tulpinilor din genul Proteeae în raport cu produsele patologice din care au putu fi izolate în perioada studiată, așa cum ilustrează figurile 5-6.

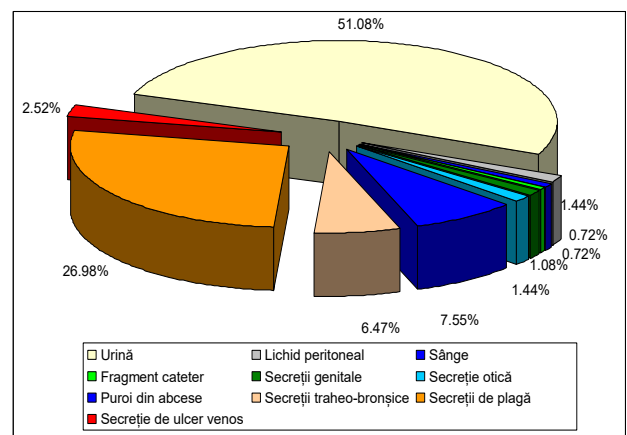


Fig.nr. 5 – Distribuția tulpinilor de Proteus spp. în raport cu produsele patologice



Tulpina de *Morganella morganii* din lotul de studiu a fost izolată din proba de urină a unui pacient internat la departamentul Urologie.

*Proteus spp.* au fost mai frecvent izolate din urină (51,08%) și secreții de plăgi supurate (26,98%). Cu frecvențe mai reduse, acești germeni au fost izolați dintr-o gamă largă de produse patologice prelevate de la pacienții spitalizați indicând implicarea etiologică într-o gamă largă de infecții.

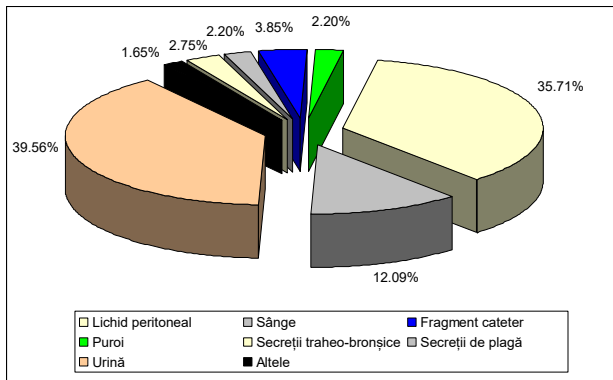


Fig.nr. 6. – Distribuția tulpinilor de *Providencia spp.* în raport cu produsele patologice

Majoritatea tulpinilor de *Providencia spp.* au provenit din aceleași categorii de produse patologice ca și genul *Proteus*, pe primul loc ca frecvență situându-se probele de urină (39,56%) ceea ce confirmă implicarea predominantă a acestor germeni în infecții urinare.

Frecvențe mai mari de izolare a *Providencia spp.* au fost observate și în cazul secrețiilor traheo-bronșice (35,71%) și a secrețiilor din plăgi supurate (12,09%).

Tulpinile de *Providencia* provenind din ATI provin din probele de urină sau secreții ale căi respiratorii inferioare ale unor pacienți cateterizați sau intubați și au fost identificate ca fiind din specia *Providencia stuartii*. De asemenea, 3,85% dintre tulpini au provenit de la pacienți de la care au fost analizate fragmente de catetere intravasculare.

Un alt obiectiv al studiului a constat în evaluarea, pe baza rezultatelor antibiogramelor, a pattern-urilor de rezistență la antibiotice a germenilor din genurile *Proteus* și *Providencia*, cele mai frecvent izolate în perioada studiată.

*Proteus spp.* au fost sensibile, în procente ridicate la meropenem (100%) și la amikacină (97,47%). La restul antibioticelor testate au fost obținute niveluri variate de rezistență, cele mai

înalte fiind la ampicilină (68,23%), la acid nalidixic (56,62%) și la trimetoprim-sulfametoxazol (51,03%), aspect concordant cu faptul că multe tulpini de *Proteus* din lotul studiat au provenit de la pacienți cu infecții urinare.

În cazul tulpinilor de *Providencia spp.* au fost înregistrate niveluri înalte de rezistență la toate antibioticele testate. Cele mai multe tulpini, dar în procente scăzute, au fost sensibile la meropenem (9,14%) și amikacină (8,75%).

Tulpina de *Morganella morganii* a fost rezistentă la ampicilină, amoxicilină-clavulanat și ciprofloxacin.

Reprezentarea grafică a rezultatelor obținute referitoare la sensibilitatea la antibiotice din diverse clase de antimicrobiene a fost realizată în figurile 7-8.

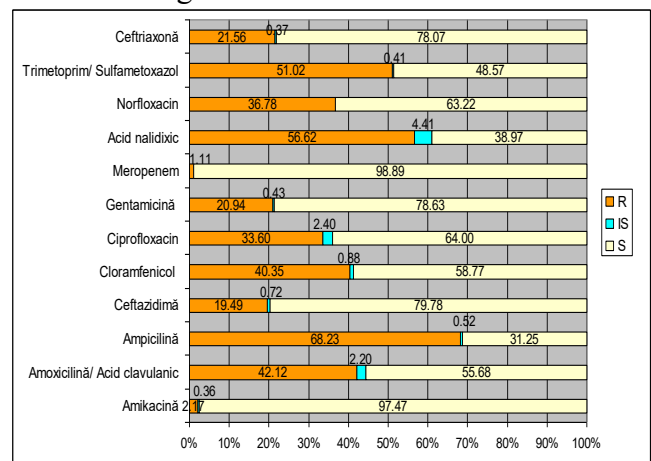


Fig.nr. 7 – Sensibilitatea *Proteus species* la antibiotice

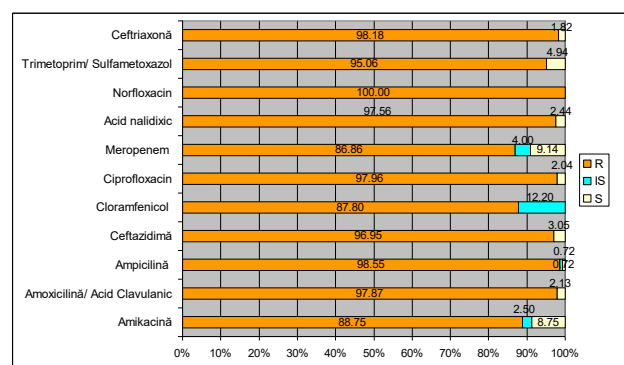


Fig.nr. 8 – Sensibilitatea *Providencia species* la antibiotice

Studiul realizat a relevat o creștere semnificativă a numărului tulpinilor de *Providencia species* (2018: 120; 2019: 110; 2020: 150; 2021: 182) izolate ceea ce indică creșterea gradului de implicare în infecții la pacienți spitalizați a acestor bacterii din grupul *Proteeae* în timp ce

ponderea tulpinilor de *Proteus* nu a suferit variații relevante iar *Morganella* spp. au fost izolate foarte rar. (Idomir, 2021)

Ca și în studiile desfășurate anterior în aceeași unitate medicală, tulpinile de *Proteae* au fost izolate cu frecvențe mai mari de la pacienți internați în departamentele de ATI și Boli interne. Implicarea în infecții urinare, infecții traheo-bronșice și infecții de plagă s-a situat pe primele locuri și în studii anterioare din spital și în alte studii publicate, în studiul de față fiind pregnantă implicarea lor cea mai frecventă în infecțiile urinare. (Idomir, 2019; Idomir, 2020; Idomir, 2021)

*Proteus* spp. a prezentat grade variate de rezistență la majoritatea antibioticelor testate, nivelurile cele mai înalte de sensibilitate fiind înregistrate la meropenem (100%) și amikacină (97,47%) iar de rezistență la ampicilină (68,23%), acid nalidixic (56,62%), trimetoprim-sulfametoxazol (51,03%), aspecte concordante cu studiile desfășurate anterior în spital (2017-2018: 98,58% S la meropenem; 82,11% S la amikacină; 2019: 100% S la amikacină și meropenem)

În cazul tulpinilor de *Providencia* au fost înregistrate niveluri înalte de rezistență la toate antibioticele testate la fel ca în anii precedenți și în concordanță cu alte studii publicate (Sadar et al, 2017; Idomir, 2019; Idomir, 2020; Karakonstantis et al, 2020; Idomir, 2021)

### Concluzii

- În perioada studiată, procentul cel mai mare de tulpini din grupul *Proteae* a fost reprezentat de cele din genul *Proteus* (278), urmat de *Providencia* spp. (182) și *Morganella morganii* (1).
- Distribuția tulpinilor de *Proteus* în raport cu secțiile spitalicești a fost largă, cele mai multe provenind de la pacienți internați în departamentele Boli interne (24,10%), ATI (17,99%) și Chirurgie generală (7,91%).
- Tulpinile de *Providencia* spp. au provenit mai frecvent de la pacienți internați în secția ATI (53,3%) dar și Boli interne (24,18%) și Urologie (6,59%).
- Tulpinile de *Proteus* spp. au fost depistate în proporții mai ridicate din urină (51,08%) și din secrețiile de plăgi supurate (26,98%) dar izolarea dintr-o gamă largă de produse patologice indică implicarea etiologică în variate infecții.
- Majoritatea tulpinilor de *Providencia* au fost izolate din urină (39,56%), secreții traheo-bronșice (35,71%) și secreții din plăgi supurate (12,09%).
- Proteus* spp. au fost sensibile, în procente ridicate la meropenem (100%) și la amikacină (97,47%). La restul antibioticelor testate au fost obținute niveluri variate de rezistență, mai mari la ampicilină (68,23%), acid nalidixic (56,62%), trimetoprim-sulfametoxazol (51,03%).
- În cazul tulpinilor de *Providencia* spp. au fost înregistrate niveluri înalte de rezistență la toate antibioticele testate.
- Studiul relevă importanța crescândă a implicării în patologie a acestor germeni în spitale și a abilității de a dobândi rezistență la antibiotice din diverse clase ceea ce indică importanța monitorizării tulpinilor MDR (Multidrug resistant) și XDR (Extensive Drug Resistant) și în cazul genurilor din grupul *Proteae*, cu precădere în cazul *Providencia* spp., în scopul evitării selectării și răspândirii acestora și a unui management cât mai adecvat al cazurilor de infecții.

### Bibliografie

- Alqurashi E, Elbanna K, Ahmad I, et al. - Antibiotic resistance in *Proteus mirabilis*: mechanism, status and public health significance, *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 2022, 16(3): 1550-1561.
- Berceanu-Văduva DM - *Curs de bacteriologie specială. Noțiuni de bază*, Ed. Victor Babeș, Timișoara, 2018, 46-47.
- Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT et al, *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Volume 2: The Proteobacteria Part B: The Gammaproteobacteria*, 2005, ISBN: 978-0-387-28022-6
- Buiu D., Neagu M., *Tratat de microbiologie clinică, Ediția a III-a*, 2022, Ed. Medicală, București, 2022, 695-709.
- Donnenberg MS, *Principles and Practice of Infectious Disease (8-th edition)*, 2015.
- Girlich D, Bonnin RA, Dortet L, et al. – Genetics of Acquired Antibiotic Resistance Genes in *Proteus* spp., *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 1-21.
- Hoard A, Montana S, et al – Genomic analysis of two NDM-1 *Providencia stuartii* strains recovered from a single patient. *Current Microbiology*, 2020, 77(12): 4029-4036.
- Idomir M. – Studiu asupra rezistenței la carbapeneme a bacililor Gram negativi implicați în patologie la pacienți spitalizați, *Jurnal Medical Brașovean*, 2019, 2: 21-27.
- Idomir M. – Evaluarea rezistenței la antibiotice a germenilor uropatogeni la pacienți spitalizați,

- Jurnal Medical Braşovean, 2020, 1: 52-59.
- [10]Idomir M. – Providencia species – involvement in pathology and multidrug resistance in a Romanian county hospital, Bulletin of Transilvania University, series VI: Medical Sciences, 2021, 14(63), 1: 43-50.
- [11]Jamil RT, Foris LA, Snowden J. – Proteus mirabilis infections, StatPearls [Internet], 2022, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442017/>
- [12]Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. – Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review of current epidemiology, prognosis and treatment options. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2020, 75(2): 271-282.
- [13]Licker M. - Curs de microbiologie specială - vol 1. - Bacteriologie pentru studenții Facultății de Medicină, Victor Babeş, Timișoara, 2020: 63-64.
- [14]Maria da Silva S, Melo de Oliveira MB. - First report of the aac(6')-Ib-cr gene in Providencia stuartii isolates in Brazil, Revista da Sociedade de Brasileira de Medicina Tropical, 2021: 54.
- [15]Nazir S, Dekyong A, Fomda BA, et al. - Providencia rettgeri: an unexpected cause of sepsis, International Journal of Advanced Research, 2017, 5(12):1442-1444.
- [16]Piza-Buitrago A, Del Pilar Rincon R, et al. - Genome-based characterization of two Colombian clinical Providencia rettgeri isolates co-harboring NDM-1, VIM-2 and other  $\beta$ -lactamases. BMC Microbiology, 2020, 20(1): 345.
- [17]Pourheidar E, Hassanpour R, et al - Description of an effective treatment regimen for ventilator-associated pneumonia due to pandrug-resistant Providencia: a case report. Sciendo, 69(1), 2020, 53-56.
- [18]Rakov C, Porat SB et al. - Targeting biofilm of MDR Providencia stuartii by phages using a catheter model. Antibiotics, 2021, 10(4): 375.
- [19]Rus M, Licker M, et al – Distribution of NDM1 carbapenemase-producing Proteeae strains on high-risk hospital wards infections and drug resistance. Infect and Drug Resistance, 2020, 13: 4751–4761.
- [20]Sadar S, Narasimhaswamy N., D'Souza J, et al - Providencia rettgeri: an emerging nosocomial uropathogen in an indwelling urinary catheterized patients. Journal of Clinical Diagnostic Research, 2017, 11(6), DD01-DD02.
- [21]Sah R, Khadka S., Shrestha GS, et al. - Detection of pandrug resistance OXA-48 producing Providencia in an ICU patient for the first time in Nepal. Antimicrobial Resistance & Infection Control, 2019, 8, 155.
- [22]Shin S, Jeong SH, Lee H, et al. - Emergence of multidrug-resistant Providencia rettgeri isolates co-producing NDM-1 carbapenemase and PER-1 extended-spectrum  $\beta$ -lactamases causing a first outbreak in Korea. Annals of Clinical Microbiology and Anti-microbials, 2018, 17: 20.
- [23]Yaiche MN, Rafrat ID, Guo Q, et al – Type II and type IV topoisomerase mutations in clinical isolates of Morganella morgani harbouring the qnrD gene, Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 2014, 13, 34: 1-4.
- [24]Yuan C, Wei Y, Zhang S, et al – Comparative genomic analysis reveals genetic mechanisms of the variety of pathogenicity, antibiotic resistance and environmental adaptation of Providencia genus, Frontiers in Microbiology, 2020, 572642.
- [25]Clinical & Laboratory Standards Institute, CLSI M100, 2021 Edition, March 2021, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing

**Contribuția autorilor:** conceptualizare: MAU, DLN, MEI; culegerea datelor: MAU, DLN, MEI; analiza datelor și / sau interpretarea datelor: MAU, DLN, MEI; scriere-pregătirea textului inițial MAU, MEI; revizuire și editare: MAU, MEI.

**Surse de finanțare:** niciuna

**Conflicte de interese:** autorii nu au conflicte de interese relevante pentru acest articol.