

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Streptococcus agalactiae* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

Antibiotic Susceptibilities of Streptococcus agalactiae Strains Isolated from Clinical Samples

Kübra Evren*^{ORCID}, Hale Ahsen Yardibi Demir*^{ORCID}, Fatma Mutlu Sarıgüzel**^{ORCID}, Bedia Dinç*^{ORCID}

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Sağlık Uygulama ve Arştırma Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Atf/Cite as: Evren K, Yardibi Demir HA, Mutlu Sarıgüzel F, Dinç B. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus agalactiae* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(3):239-44.

Öz

Amaç: Sağlıklı yetişkinlerin bağırsak ve vajinal florasında kolonize olabilen Grup B streptokoklar (GBS), özellikle yenidoğanlarda menenjit ve sepsis, gebeler ve altta yatan hastalığı olan erişkinlerde yumuşak doku enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. GBS enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih penisilinlerdir. Ancak, son zamanlarda bildirilen azalmış penisilin duyarlılığı, alternatif ajanlara karşı artan direnç oranları ve penisilin allerjisi olan hastalar nedeniyle antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi tedaviye yön vermek açısından önemlidir. Bu çalışmada, laboratuvarımızda izole edilen GBS izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2017-Haziran 2018 yılları arasında laboratuvarımıza gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 166 GBS izolatının antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildi. Bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler ve VITEK® 2 (BioMérieux, Fransa) ile yapıldı. Antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi çalışıldı. Makrolidlere direnç saptanması durumunda çift disk sinerji yöntemi (D testi) ile direnç fenotipleri belirlendi.

Bulgular: Çalışmada, bütün GBS izolatları penisilin, vankomisin, tiğesiklin ve linezolid duyarlı bulundu. İzolatların nitrofurantoin, levofloksasin ve norfloksasine duyarlılıkları sırasıyla %94.5, %78.3 ve %77.7 olarak saptandı. Eritromisin ve klindamisin direnci sırasıyla %35.5 ve %30.7; iMLSB oranı %73 olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda, GBS izolatlarında penisilin direnci saptanmadı. Eritromisin, klindamisin ve levofloksasine karşı direnç oranları, bu ilaçların profilaksi ve tedavi için kullanıldığı durumlarda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle klinikte kullanılacak ilaçların seçimine rehberlik etmek ve GBS direnç profilinin belirlenmesi için antibiyotik duyarlılık testleri önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Grup B streptokok, antimikrobiyal duyarlılık, penisilin

ABSTRACT

Objective: Group B streptococci (GBS), which can colonize in the intestinal and vaginal flora of healthy adults, cause meningitis and sepsis in newborns, soft tissue infections and urinary tract infections in pregnant women and adults with underlying diseases. Penicillins are the first choice in the treatment of GBS infections. However, it is important to know the antibiotic sensitivities to manage the treatment due to recently reported decreased penicillin sensitivity, increased resistance to alternative agents and patients with penicillin allergy. In this study, we aimed to determine the antibiotic susceptibility profile of GBS strains isolated in our laboratory.

Method: Antibiotic susceptibilities of 166 GBS strains, isolated from various clinical samples sent to our laboratory between January 2017 and June 2018 were evaluated. Bacterial identification was performed using conventional methods and VITEK® 2 (BioMérieux, France) testing system. Antibiotic susceptibility was determined by disk diffusion method according to EUCAST criteria. In case of resistance to macrolides, double disc synergy method was used to determine resistance phenotypes.

Results: All GBS isolates were susceptible to penicillin, vancomycin, tigecycline and linezolid. The susceptibility levels to nitrofurantoin, levofloxacin and norfloxacin was 94.5%, 78.3% and 77.7%, respectively. Erythromycin and clindamycin resistance rates were 35.5% and 30.7%, respectively; iMLSB was detected as 73%.

Conclusion: In our study, penicillin resistance was not determined in GBS isolates. Resistance to erythromycin, clindamycin and levofloxacin suggests that caution should be exercised when using these drugs for prophylaxis and treatment. Thus, antibiotic susceptibility tests are recommended for the selection of drugs to be used in the clinic and to determine the resistance profile.

Keywords: Group B streptococcus, antimicrobial susceptibility, penicillin

Alındığı tarih / Received:

12.02.2021 / 12. February.2021

Kabul tarihi / Accepted:

25.02.2021 / 25. February.2021

Yayın tarihi / Publication date:

07.09.2021 / 07. September.2021

ORCID Kayıtları

K. Evren 0000-0002-2512-470X

H.A. Yardibi Demir 0000-0002-2451-7480

F. Mutlu Sarıgüzel 0000-0003-2747-0208

B. Dinç 0000-0001-8318-2556

✉ kubrademirevren@gmail.com

GİRİŞ

Grup B streptokoklar (*Streptococcus agalactiae*; GBS), sağlıklı yetişkinlerin %10-30'unun bağırsak ve vajinal florasında kolonize olabilen Gram pozitif kapsüllü bakterilerdir⁽¹⁾. *Streptococcus agalactiae*, yenidoğanlarda, gebe kadınlar ve altta yatan hastalığı olan erişkinlerde menenjit, sepsis, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ve postpartum endometrit gibi önemli enfeksiyonlara neden olmaktadır⁽¹⁻³⁾. Diabetes mellitus, siroz ve immunsupresyon gibi durumlar invazif GBS enfeksiyonları için risk faktörüdür⁽²⁾. GBS'ler penisiline duyarlı olduğu için, GBS enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlar penisilinlerdir^(1,4). Duyarlı olduğu diğer antibiyotikler ampisilin, vankomisin, teikoplanin, birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, imipenem ve meropenemdir^(5,6). Penisilin alerjisi olan kişilerde klindamisin veya eritromisin ikinci seçenek ilaç olarak tercih edilir^(5,7). GBS'lerin, penisiline ve diğer betalaktamlara duyarlı olduğu bilinmekle birlikte, son yıllarda azalmış penisilin duyarlılığı da bildirilmiştir^(4,8,9). Bununla birlikte, penisilin alternatifi olarak tedavide kullanılan, özellikle makrolid, linkozamid ve florokinolonlara karşı direnç birçok ülkeden bildirilmiştir^(5,10). GBS'lerdeki klindamisin ve eritromisin direnci %15-32 oranında olup, bu oran giderek artmaktadır⁽¹¹⁾. Penisilin alerjisinin %0.7-10 oranında görülme sıklığının yanı sıra eritromisin ve klindamisine direnç göz önüne alındığında, kinolonlar GBS'lerin tedavisinde önemli alternatiflerdir⁽¹²⁾. *S. agalactiae*'da florokinolon direnci ilk defa 2003 yılında Japonya'dan bildirilmiştir⁽¹³⁾.

Bu nedenle GBSlerin neden olduğu enfeksiyonlarda ampirik antibiyotik tedavisi verilmeden önce antimikrobiyal duyarlılıkların bilinmesi tedaviye yön vermek açısından önemlidir^(12,14). Bu çalışmada, hastanemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilen GBS izolatlarının antibiyotik duyarlılık profilinin belirlenmesi ve ampirik tedavi için seçeneklerin yine değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik

Kurulu tarafından 10.12.2020 tarih ve 12.2020/487 no'lu karar ile onaylanmıştır. Ocak 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen farklı klinik örneklerden izole edilen 166 *S. agalactiae* izolatının antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildi. Laboratuvarımıza gelen örneklerin %5 koyun kanlı agar ve Eosine Metilen Blue (EMB) agara (RTA, Türkiye) ekimleri yapıldı ve 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Morfolojik olarak şüpheli beta hemolitik, katalaz negatif koloniler basitrasin A (0.04 IU, BBL, Becton Dickinson, ABD), trimetoprim-sulfametoksazol (SXT, 23.75 µg/ml-1.25 µg/ml, BBL, Becton Dickinson, ABD) duyarlılıkları, CAMP testi pozitifliği, hippurat hidroliz testi ve Streptocard Enzyme latex (Becton Dickinson, ABD) aglütinasyon testi kullanılarak tanımlandı. *S. agalactiae* olarak tanımlanan izolatlar çalışma gününe kadar %15 gliserol içeren buyyonda -80°C'de dondurularak saklandı. Antibiyotik duyarlılığı ise European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ile %5 at kanlı Mueller Hinton Agar (MHA) besiyerinde çalışıldı. Makrolid grubu antibiyotiklere dirençli olduğu saptanan izolatların çift disk yöntemi (D testi) ile direnç fenotipleri belirlendi. Dirençli izolatlar, steril %0.9'luk NaCl içinde 0.5 McFarland standart bulanıklıkta süspansiyonu hazırlanarak, %5 at kanlı MHA besiyeri yüzeyine inoküle edildi ve üzerine merkezden merkeze 15 mm aralıklı olacak şekilde eritromisin (15 µg) (BBL, Becton Dickinson, ABD) ve klindamisin (2 µg) (BBL, Becton Dickinson, ABD) diskleri yerleştirildi. Eritromisin ve klindamisinin her ikisinde de inhibisyon zonu olmaması yapısal Makrolid-Linkozamid Streptogramin B (MLS_B) fenotipi; eritromisin diski etrafında inhibisyon zonu olmaması ve klindamisin inhibisyon zonunda iki disk arasında eritromisin diskine yakın olan kısımda düzleşme görülmesi indüklenebilir Makrolid-Linkozamid Streptogramin B (iMLS_B) fenotipi direnç; eritromisine direnç varken, klindamisine duyarlı saptanması ise Makrolid (M) fenotipi direnç olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamında, 123 idrar (%74), 38 vajen-serviks (%23), beş yara (%3) örneğinden olmak üzere

Tablo 1. Eritromisin dirençli izolatlarda direnç fenotipi.

Direnç fenotipi	izolat sayısı (%)
Yapısal MLSB direnci	8 (13.5)
M fenotipi direnç	8 (13.5)
iMLSB fenotipi direnç	43 (73)

Tablo 2. Eritromisin dirençli (EMR) izolatların örnek türüne göre dağılımı.

Örnek sayısı	EMR izolat sayısı n	D test pozitif izolat sayısı/ EMR izolat sayısı n (%)	D test negatif izolat sayısı/EMR izolat sayısı n (%)
Yara (n=5)	3	3/3 (100)	0/3 (0)
İdrar (n=123)	42	30/42 (71)	12/42 (29)
Vajen-serviks (n=38)	14	10/14 (71)	4/14 (29)
Toplam (N=166)	59	43/59 (73)	16/59 (27)

toplam 166 izolat değerlendirildi. Hastaların 156'sı (%94) kadın, 10'u (%6) erkekti. Örneklerin ikisi (%1.2) yoğun bakım ünitesinden, 9'u (%5.4) servislerden ve 155'i (%93.4) polikliniklerden laboratuvarımıza kabul edilen örneklerdi. Polikliniklere göre değerlendirme yapıldığında, örnekler en fazla kadın hastalıkları ve doğum polikliniğinden (n=87) olmak üzere sırasıyla üroloji (n=28) ve iç hastalıkları (n=19) polikliniklerinden geldi. İzolatların tümü penisilin, vankomisin, tigesiklin ve linezolidde duyarlı bulundu. Nitrofurantoin, levofloksasin ve norfloksasin duyarlılığı sırasıyla 157 (%94.5), 130 (%78.3) ve 129 (%77.7) olarak saptandı. Çalışmaya alınan izolatların 59'u (%35.5) eritromisine dirençli bulunurken, bu izolatların sekizinde (%13.5) yapısal tipte MLSB fenotipi, sekizinde (%13.5) M fenotipi, 43'ünde (%73) iMLSB_B fenotipi belirlendi (Tablo 1, Tablo 2). D test pozitifliği saptanan izolatların üçü servislerden, biri anestezi yoğun bakımdan ve geri kalan 39'u poliklinik hastalarından alınan örnekler aitti. Levofloksasin dirençli izolatların 29'u (%80.5) idrar, altısı (%6) vajen-serviks, bir tanesi yara örneklerinden izole edildi.

TARTIŞMA

Grup B streptokoklar (GBS), kadınların %10-30'unda

normal vajinal ve alt gastrointestinal sistem florasında bulunur ve üriner sistemde asemptomatik bakteriüriden, piyelonefrit ve ürosepsis gibi ciddi tablolara kadar farklı sorunlara yol açabilir^(1,15). GBS'ler penisilinlere duyarlı kabul edilir ve penisilinler GBS enfeksiyonlarının hem profilaksisi hem de tedavisinde ilk basamak tedavi seçeneği olarak kullanılır. Ancak, son yıllarda penisilin toleransına bağlı tedavi başarısızlıklarının olduğu ve penisilin duyarlılığında azalma bildirilmekle birlikte^(4,8), bu çalışmada GBS penisiline dirençli izolat saptanmamıştır.

Makrolid grubu antibiyotikler, özellikle eritromisin, penisiline alerjisi olan hastalarda gelişen *S. agalactiae*'ya karşı tedavisi ve proflekside önemli bir terapötik ajanlardır^(3,7). Eritromisine karşı artan direnç özellikle GBS ile kolonize gebelerin profleksisi için ilaç seçiminde ve invazif GBS enfeksiyonlarının yönetiminde ikinci seçecek ilaçların yeniden gözden geçirilmesine ve alternatif ilaçların aranmasına yol açmıştır. Bu durum yalnızca M fenotipli suşların artması nedeniyle değil; klindamisin, transplasental bariyeri daha iyi geçerek fetüste daha yüksek seviyelere ulaşmasına da bağlıdır^(3,16). Çalışmamızda, ikinci basamak profilaksi ve tedavi seçeneği olan eritromisin ve klindamisin direnç oranları sırasıyla %35.5 ve %30.7; iMLSB_B oranı %73 olarak bulunmuştur. Dünyada makrolid grubu antibiyotiklere direnç oranları eritromisin için %7-45, klindamisin için %3-25; Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise sırasıyla %5-50 ve %5-23.7 olarak bildirilmiştir^(11,14,15,17-20). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Atalay ve ark.⁽⁶⁾, 2011 yılında yaptıkları çalışmada klinik örneklerden izole edilen 131 GBS izolatını penisilin, seftriksim ve vankomisine karşı duyarlı saptamış; eritromisin ve klindamisine karşı sırasıyla %14.5 ve %13 oranında dirençli bulmuşlardır. Yenişehirli ve ark.⁽²⁰⁾, çalışmalarında, izolatların %24.5'ini eritromisine ve %19.4'ünü klindamisine dirençli olarak bildirmişlerdir⁽²⁰⁾. Çalışmamızdaki eritromisin direnci Savcı ve ark.nın⁽¹⁹⁾ bildirdiği (%50) orandan düşükken Türkiye'den bildirilen diğer oranlardan yüksektir. Kanada'da yapılan bir çalışmada, eritromisin ve klindamisin direnci çalışmamızla uyumlu olarak sırasıyla %36 ve %33 bildirilirken, Brezilya ve Latin Amerika'dan yapılan çalışmalarda, makrolid direnç oranları daha düşük bulunmuştur^(5,18,21,22). Bu

farklılıklar, çalışmamıza dahil edilen hastaların farklı polikliniklere başvuruda bulunmuş heterojen bir grupta yer almasına ve mikroorganizmanın izole edildiği vücut bölgesine bağlı olabilir.

Literatürde makrolid direncine yol açan gen bölgeleri *ermA*, *ermB* and *mefA* olarak bildirilmiştir^(5,7,14). Bu çalışmada, PCR yöntemi kullanılmadığından makrolid direnç genleri tanımlanamamış, ancak, direnç fenotiplerini tanımlamak için dirençli izolatlar üzerinde D testi yapılmıştır. İndüklenebilir direnç %73, yapısal direnç %13.5 ve M fenotipi %13.5 olarak bulunmuştur. Berg ve ark.nın prenatal tarama örneklerinden izole edilen 387 GBS izolatını inceledikleri çalışmalarında, eritromisin direnci %45.2 (n=175), indüklenebilir klindamisin direnci ise %17.7 (31/175) olarak bildirilmiştir. Bu oran saptadığımız iMLSB oranlarından çok daha düşüktür⁽¹⁴⁾. Çalışmamızdaki yüksek iMLS_B fenotipi rutin laboratuvar çalışmalarında, GBS'ler için D testi yapılmasının yararlı olabileceğini ve bu antibiyotiklerden herhangi birini kullanmadan önce her bir izolat için makrolid ve linkozamid duyarlılığını göz önünde bulundurmak gerektiğini göstermektedir.

Tüm dünya ve Türkiye'de yapılan çalışmalar göstermektedir ki penisilin alerjisi olan hastalarda GBS tedavisinde ikinci basamak tercih olan makrolidlere bildirilen artmış dirence ek olarak kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç de artan sıklıkla bildirilmektedir^(12,23). Çalışmamızda, levofloksasine karşı %21.7 ise oranında direnç saptanmıştır. Bu oran ABD ve genel olarak Avrupa'da bildirilen oranlardan daha yüksektir^(24,25). Çalışmamızdaki levofloksasin direnci Çin'de saptanan direnç oranından (%37.7) daha düşükken, Japonya'da (%18.4) bildirilen oranla benzerlik göstermektedir^(12,26). Avrupa ve Amerika kıtasında kinolonlara karşı düşük direnç oranları gözlemlenmesine rağmen^(10,24,27), hem klinik ve tarımsal amaçlarla hem de hayvan beslemelerinde yaygın olarak kinolonların sürekli ve geniş kullanımı GBS dahil olmak üzere birçok mikroorganizmada kinolonlara karşı direncin artmasına ve dirençli suşların seçilmesine katkıda bulunabilir^(10,23). Güney Kore ve Çin'de yapılan çalışmalarda idrar yolu örneklerinden izole edilen *S. agalactiae* izolatlarında siprofloksasin ve

levofloksasine direnç, hamile kadınlardan izole edilen kolonize suşlara göre daha yüksek oranda bildirilmiştir^(12,27). Benzer şekilde ülkemizde Baba ve ark.⁽¹⁵⁾ yakınması olan hastaların idrarlarından izole edilen GBS izolatlarında kinolon direncini kolonizasyonu olan gruptan daha yüksek saptamışlardır. Bu durum idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde kinolon grubu antibiyotiklerin çok sık kullanılmasıyla ilişkilendirilmiştir⁽¹⁵⁾. Bizim çalışmamızda da levofloksasin direnç yüksekliği izolatların ağırlıklı olarak idrar yollarından izole edilmesine ve reçetesiz antibiyotik kullanımının yoğun olduğu dönemde idrar yolu yakınmalarında ilk seçenek olarak kinolon grubu antibiyotiklerin kullanılmış olmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, GBS'lerde penisilin direnci saptanmamıştır. Ancak, eritromisin, klindamisin ve levofloksasine karşı saptanmış direnç oranları, penisilin alerjisi olan hastalarda profilaksi ve tedavi için bu antimikrobiyal ajanların kullanılacağı durumlarda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Klinikte kullanılacak ilaçların seçimine rehberlik etmek ve GBS kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde en çok kullanılan ilaçlara direnç profilini belirlemek ve değişiklikleri belirlemek için duyarlılık testlerinin yapılması önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Araştırma, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 10.12.2020 tarih ve 2020-12/487 no.lu karar ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Ankara Training and Research Hospital Ethics Committee (12.10.2020-2020-12/487).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Hays C, Louis M, Plainvert C, et al. Changing epidemiology of Group B *Streptococcus* susceptibility to fluoroquinolones and aminoglycosides in France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7424-30.

- <https://doi.org/10.1128/AAC.01374-16>
2. Wang YH, Chen HM, Yang YH, et al. Clinical and microbiological characteristics of recurrent group B streptococcal infection among non-pregnant adults. *Int J Infect Dis.* 2014;26:140-5.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.05.026>
 3. Aracil B, Minambres M, Oteo J, De La Rosa M, Gomez-Garcés JL, Alos AJ. Susceptibility of strains of *Streptococcus agalactiae* to macrolides and lincosamides, phenotype patterns and resistance genes. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(11):745-8.
<https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00450.x>
 4. Kimura K, Suzuki S, Wachino J, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(8):2890-7.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00185-08>
 5. Nakamura PA, Schuab RB, Neves FP, Pereira CF, Paula GR, Barros RR. Antimicrobial resistance profiles and genetic characterisation of macrolide resistant isolates of *Streptococcus agalactiae*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2011;106(2):119-22.
<https://doi.org/10.1590/s0074-02762011000200001>
 6. Atalay A, Olcu M, Perçin D. Antibiotic susceptibilities and serotyping of clinical *Streptococcus agalactiae* isolates. *Balkan Med J.* 2010;28:362-5.
<https://doi.org/10.5174/tutfd.2010.03979.2>
 7. Otaguiri ES, Morguette AEB, Morey AT, et al. Development of a melting-curve based multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of *Streptococcus agalactiae* and genes encoding resistance to macrolides and lincosamides. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):126.
<https://doi.org/10.1186/s12884-018-1774-5>
 8. Longtin J, Vermeiren C, Shahinas D, et al. Novel mutations in a patient isolate of *Streptococcus agalactiae* with reduced penicillin susceptibility emerging after long-term oral suppressive therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(6):2983-5.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01243-10>
 9. van der Linden M, Mamede R, Levina N, et al. Heterogeneity of penicillin-non-susceptible group B streptococci isolated from a single patient in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(2):296-9.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkz465>
 10. Barros RR, Kegele FC, Paula GR, Brito MA, Duarte RS. Molecular characterization of the first fluoroquinolone resistant strains of *Streptococcus agalactiae* isolated in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(5):476-8.
<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.05.003>
 11. Barros RR, de Souza AF, Luiz FBO. Polyclonal spread of *Streptococcus agalactiae* resistant to clindamycin among pregnant women in Brazil. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(7):2054-6.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkw085>
 12. Wang H, Zhao C, He W, et al. High prevalence of fluoroquinolone-resistant group B streptococci among clinical isolates in China and predominance of sequence type 19 with serotype III. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(3):1538-41.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02317-12>
 13. Kawamura Y, Fujiwara H, Mishima N, et al. First *Streptococcus agalactiae* isolates highly resistant to quinolones, with point mutations in *gyrA* and *parC*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(11):3605-9.
<https://doi.org/10.1128/aac.47.11.3605-3609.2003>
 14. Berg BR, Houseman JL, terSteege ZE, LeBar WD, Newton DW. Antimicrobial susceptibilities of group B streptococcus isolates from prenatal screening samples. *J Clin Microbiol.* 2014;52(9):3499-500.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01781-14>
 15. Baba S, Aydın MD. İdrar örneklerinden izole edilen Grup B streptokokların serotip dağılımı, biyofilm üretimi ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2016;50(3):353-60.
<https://doi.org/10.5578/mb.26466>
 16. Leszczynski P, Sokol-Leszczynska B, Pietrzak B, Sawicka-Grzelak A, Wielgos M. Erythromycin or clindamycin - is it still an empirical therapy against *Streptococcus agalactiae* in patients allergic to penicillin? *Pol J Microbiol.* 2017;66(2):265-8.
<https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.7878>
 17. de Azavedo JC, McGavin M, Duncan C, Low DE, McGeer A. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in invasive and noninvasive group B streptococcus isolates from Ontario, Canada. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(12):3504-8.
<https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3504-3508.2001>
 18. Teatero S, Ferrieri P, Martin I, Demczuk W, McGeer A, Fittipaldi N. Serotype distribution, population structure, and antimicrobial resistance of Group B *Streptococcus strains* recovered from colonized pregnant women. *J Clin Microbiol.* 2017;55(2):412-22.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01615-16>
 19. Savcı Ü, Toprak S, Sungur M. *Streptococcus agalactiae* suşarının antimikrobiyal direnç paterni: beş yıllık tek merkez değerlendirmesi. *J Health Sci Med.* 2018;1(2):25-9.
<https://doi.org/10.32322/jhsm.425661>
 20. Yenisehirli G, Bulut Y, Demirturk F, Caliskan AC. Gebe kadınlardan izole edilen *Streptococcus agalactiae* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları ve serotip dağılımı. *Mikrobiyol Bul.* 2006;40(3):155-60.
 21. Dutra VG, Alves VM, Olendzki AN, et al. *Streptococcus agalactiae* in Brazil: serotype distribution, virulence determinants and antimicrobial susceptibility. *BMC*

- Infect Dis. 2014;14:323.
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-323>
22. Melo SC, Santos NC, Oliveira M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2016;58:83.
<https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658083>
23. Lee WT, Lai MC. High prevalence of *Streptococcus agalactiae* from vaginas of women in Taiwan and its mechanisms of macrolide and quinolone resistance. J Microbiol Immunol Infect. 2015;48(5):510-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.03.002>
24. Piccinelli G, Gargiulo F, Corbellini S, et al. Emergence of the first levofloxacin-resistant strains of *Streptococcus agalactiae* isolated in Italy. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(4):2466-9.
<https://doi.org/10.1128/AAC.05127-14>
25. Biedenbach DJ, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Characterization of fluoroquinolone-resistant beta-hemolytic *Streptococcus* spp. isolated in North America and Europe including the first report of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2004). Diagn Microbiol Infect Dis. 2006;55(2):119-27.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.12.006>
26. Ueno H, Yamamoto Y, Yamamichi A, Kikuchi K, Kobori S, Miyazaki M. Characterization of Group B *Streptococcus* isolated from women in Saitama city, Japan. Jpn J Infect Dis. 2012;65(6):516-21.
<https://doi.org/10.7883/yoken.65.516>
27. Ki M, Srinivasan U, Oh KY, et al. Emerging fluoroquinolone resistance in *Streptococcus agalactiae* in South Korea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(11):3199-205.
<https://doi.org/10.1007/s10096-012-1685-8>