Özgün Araştırma/Original Article *Mikrobiyol Bul 2024;58(4):380-392*/doi: 10.5578/mb.20249663

Geliş Tarihi (Received): 15.04.2024 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 14.10.2024

Gebe Kadınlardan İzole Edilen Grup B Streptokok İzolatlarının, Kapsül Genotipleri, Antibiyotik Duyarlılık Profilleri ve Biyofilm Oluşturma Yeteneklerinin İncelenmesi

Examination of Capsule Genotypes, Antibiotic Susceptibility Profiles and Biofilm Forming Abilities of Group B Streptococcus Isolates Isolated from Pregnant Women

Suna KIZILYILDIRIM[1] (ID), Fatih KÖKSAL[2] (ID)

1 Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana.
1 Çukurova University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, Adana, Türkiye.

2 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana.
2 Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Adana, Türkiye.

Makale Atıfı: *Kızılyıldırım S, Köksal F. Gebe Kadınlardan İzole Edilen Grup B Streptokok İzolatlarının, Kapsül Genotipleri, Antibiyotik Duyarlılık Profilleri ve Biyofilm Oluşturma Yeteneklerinin İncelenmesi. Mikrobiyol Bul 2024;58(4):380-392.*

ÖZ

Grup B streptokoklar (GBS) veya *Streptococcus agalactiae*, gebelik sırasında ciddi enfeksiyonlara neden olan bir patojendir. Bu çalışmada, gebe kadınlardan izole edilen GBS izolatlarının kapsül genotipleri, antibiyotik duyarlılık profilleri ve biyofilm oluşturma yeteneklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada, Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesine 2018-2023 yılları arasında başvuran 252 gebe dahil edilmiştir. Antibiyotik duyarlılığı, disk difüzyon yöntemiyle incelenmiştir. Eritromisin (*erm*B, *erm*TR ve *mef*A), klindamisin (*lin*B) ve tetrasiklin (*tet*M ve *tet*O) direncinden sorumlu genler ile kapsül genotipleri (Ia-IX) multipleks polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle araştırılmıştır. Biyofilm varlığı, polistiren mikroplak yöntemiyle tanımlanmıştır. Çalışmada; GBS izolatlarının sırasıyla, %44.8'inin III, %29'unun Ib, %20.6'sının Ia, %2.4'ünün V, %1.6'sının IV, %1.2'sinin II ve %0.4'ünün VI genotiplerinde bulunduğu saptanmıştır. İzolatların tamamı penisilin, vankomisin, ampisilin, sefotaksim ve linezolide duyarlı; %42.5'i tetrasikline, %33.3'ü eritromisine ve %24.2'si klindamisine dirençli bulunmuştur. Eritromisin ve tetrasiklin direnç genleri en fazla kapsül III genotipinde tespit edilmiştir. Grup B streptokok izolatlarının %6.3'ünün güçlü, %56'sının orta ve %37.7'sinin zayıf düzeyde biyofilm ürettiği belirlenmiştir. Çalışmada, GBS izolatlarının yıllara göre kapsül genotiplerinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profillerindeki değişiklikler ortaya koyulmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, GBS enfeksiyonlarına yönelik yapılacak epidemiyolojik çalışmalara veri sağlayarak katkıda bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: *Streptococcus agalactiae; biyofilm; tetrasiklin; eritromisin.*

İletişim (Correspondence): *Dr. Öğr. Üyesi Suna Kızılyıldırım, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.*
Tel (Phone): *+90 (544) 374 34 58,* ***E-posta (E-mail):*** *skizilyildirim@cu.edu.tr, suna_ky@hotmail.com*

ABSTRACT

Group B *Streptococcus* (GBS) or *Streptococcus agalactiae* is a pathogen that causes infections during pregnancy. The aim of this study was to investigate the antibiotic sensitivity profiles, capsule genotypes and biofilm forming capabilities of GBS isolates obtained from pregnant women . The study included 252 pregnant women who applied to Adana Gynecology and Children's Hospital between 2018 and 2023. The disk diffusion method was used to test antibiotic susceptibility. The multiplex polymerase chain reaction method was used to examine capsule genotypes (Ia-IX) and the genes responsible for resistance to erythromycin (*erm*B, *erm*TR, and *mef*A), clindamycin (*lin*B) and tetracycline (*tet*M and *tet*O). The polystyrene microplate method was used to determine the presence of biofilm production. As a result of the study; It was observed that GBS isolates consisted of 44.8% III, 29% Ib, 20.6% Ia, 2.4% V, 1.6% IV, 1.2% II and 0.4% VI genotypes, respectively. All of the isolates were found be susceptible to cefotaxime, ampicillin, vancomycin, penicillin, and linezolid; however, 42.5% of the isolates were resistant to tetracycline, 33.3% to erythromycin and 24.2% to clindamycin. Erythromycin and tetracycline resistance genes were mostly detected in the capsule III genotype. It was observed that 6.3% of GBS isolates produced strong biofilm, 56% produced moderate biofilm and 37.7% produced weak biofilm. In the study, the distribution of capsule genotypes and changes in antibiotic susceptibility profiles of GBS isolates over the years were revealed. The results of this study contributed to the epidemiological studies on GBS infections by providing data.

Keywords: *Streptococcus agalactiae; biofilm; tetracycline; erythromycin.*

GİRİŞ

Grup B streptokoklar, gebe kadınların genitoüriner ve gastrointestinal sisteminde bulunan bakterilerdir. Dünya çapında gebe kadınların yaklaşık %18'inde GBS kolonizasyonu saptanmaktadır; bu da her yıl toplam 21 milyondan fazla kadına denk gelmektedir[1]. Grup B streptokoklar yılda en az 409000 anne/bebek olgusu ile 147000 ölü doğum ve bebek ölümüne neden olmaktadır[2].

Gebe kadınlarda GBS'nin vajinal kolonizasyonu, bebeklerde GBS-erken başlangıçlı hastalığı (GBS-EBH) için önemli bir risk faktörüdür[3]. Menenjit, sepsis ve ağır pnömoni gibi enfeksiyonlar GBS-EBH'nin bir parçasıdır. Doğum sırasında veya sonrasında GBS'ler, yenidoğanlarda bakteriyel enfeksiyonun en yaygın nedenidir ve erken doğan bebeklerde yüksek mortaliteye neden olmaktadır[4]. Ayrıca, gebe ve lohusa kadınlarda koryoamniyonit, doğum sonrası endometrit, sezaryen sonrası cerrahi yara ve idrar yolu gibi enfeksiyonlarına da neden olabilmektedir[5]. Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention), yenidoğan enfeksiyonlarını önlemek amacıyla 35-37 haftalık gebe kadınlara GBS testinin yapılmasını önermiştir[5,6].

Grup B streptokokların en önemli virülans faktörü, *cps* geni tarafından kodlanan polisakkarit kapsülüdür. Grup B streptokoklarda on farklı kapsül serotipi (Ia, Ib, II-IX) vardır[7]. Gebe kadınların vajen veya perianal bölgelerinde en sık saptanan serotipler, Ia, Ib, III ve V olarak belirlenmiştir[8-10]. Yenidoğanlarda ve hamile kadınlarda GBS enfeksiyonlarına sıklıkla Ia, II, III ve V serotipleri neden olmaktadır[1,11-13]. Grup B streptokokların serotiplendirilmesi, yüksek riskli gebe hasta veya yenidoğanların belirlenme-

sinde yardımcı olmaktadır[3]. Kapsül serotiplerinin araştırılması, GBS enfeksiyonlarının önlenmesi için geliştirilecek çok değerlikli aşıların belirlenmesini sağlamaktadır. Grup B streptokokların epidemiyolojik çalışmaları, serotiplerin coğrafik dağılımının saptanmasının yanı sıra serotip dağılımında ortaya çıkan değişiklikler konusunda da bilgi vermektedir. Düşük-orta gelirli ülkelerde GBS serotip dağılımına ilişkin, aşı epitoplarının seçimine ışık tutabilecek bölgesel veriler halen yetersizdir. Grup B streptokoklar üzerine aşı stratejilerinin geliştirilmesi için serotipleri belirlemeyi amaçlayan epidemiyolojik çalışmalara gereksinim bulunmaktadır[5].

Grup B streptokokların enfeksiyonlarının tedavisinde penisilin ve ampisilin tercih edilen antibiyotiklerdir. Bunu birinci kuşak sefalosporinler ve vankomisin takip etmektedir. Penisilin alerjisi olan kişilerde linkozamid ve makrolidler gibi alternatif antibiyotikler kullanılmaktadır[14]. Ancak birçok ülkede GBS izolatlarının duyarlılığında azalma tespit edilmiştir[11]. Makrolidler, linkozamidler ve florokinolonlara karşı direnç birçok ülkede görülmüştür[15-18]. Grup B streptokokların birden fazla antimikrobiyal direnç genine sahip olabildiği bilinmektedir[14]. Grup B streptokoklarda eritromisin direncinin ana mekanizmalarına, *mef*A genlerinin aracılık ettiği atım pompası veya *erm* genleri (*erm*B, *erm*A/TR) tarafından kodlanan ribozomal bölgenin metilasyonu aracılık etmektedir. Klindamisin direnci daha az sıklıkta görülmekte olup direnç, *lin*B genlerinin kodladığı ribozomal translasyondan kaynaklanmaktadır[14]. Linkozamid nükleotidil transferazı kodlayan *lin*B geni, eritromisine orta düzeyde duyarlılık ve klindamisine karşı ise direnç gelişimine yol açmaktadır[19]. Grup B streptokoklarda tetrasiklin direnci, genellikle *tet*O ve *tet*M'nin varlığıyla karakterize edilir ve sık görülmektedir (> %80)[20].

Grup B streptokoklar, inatçı biyofilmler oluşturarak geleneksel tedavide yer alan antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilmektedir[21]. Biyofilm, biyotik ve abiyotik materyallerden oluşan bir yüzeye tutunmuş, ekzopolisakkaritler, proteinler ve nükleik asitlerden oluşan hücre dışı matriks içinde kapsüllenmiş, çok hücreli bir mikroorganizma topluluğudur. Biyofilmlerdeki bakteriler, fagositoza ve antimikrobiyal ajanlara karşı direnç göstermektelerdir[22]. Biyofilm üretimi, kolonizasyon ve hastalığın ilerlemesi ile bağlantılı olan önemli bir virülans belirleyicisidir[23].

Bu çalışmada, gebe kadınların vajen sürüntü örneklerinden izole edilen GBS izolatlarının kapsül genotipleri, antibiyotik duyarlılık profilleri ve biyofilm oluşturma yeteneklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 02.06.2017, Sayı: 65, Karar no: 18).

Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesine Ocak 2018-2023 tarihleri arasında, Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olan, rutin tarama için başvuran, ayakta tedavi gören 35-37 haftalık gebe kadınlardan klinisyenler tarafından alınan 610 vajen

sürüntü örneği çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri (isim, yaş vb.) ile klinik şikayetleri hakkında hiçbir bilgi verilmedi. Grup B streptokok izolatlarının tanımlanması, %5 koyun kanı içeren Columbia agarda β-hemolitik beyazımsı-gri kolonilerin makroskobik değerlendirmesine dayanarak gerçekleştirildi. Konvansiyonel kültür değerlendirilmesinden sonra, GBS izolatları lateks aglütinasyon testi (Slidex® Strepto Plus, bioMérieux, Fransa) ile doğrulandı[24]. Grup B streptokok izolatları, diğer analizler yapılıncaya kadar %15 gliserol içeren Todd Hewitt sıvı besiyerinde -20 °C'de saklandı.

Antimikrobiyal Duyarlılık Testi

Grup B streptokok izolatlarının antibiyotik duyarlılığı, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (The Clinical and Laboratory Standards Institute)'nün standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi (Kirby-Bauer) ile belirlendi. Grup B streptokok izolatlarının; penisilin (10 ünite), ampisilin (10 µg), vankomisin (30 µg), sefotaksim (30 µg), linezolid (30 µg), klindamisin (2 µg), tetrasiklin (30 µg) ve eritromisin (15 µg) dahil olmak üzere sekiz farklı antibiyotiğe karşı in vitro duyarlılığı araştırıldı[25].

Eritromisin, Klindamisin ve Tetrasiklin Direnç Genlerinin Tespiti

Eritromisin (*erm*B, *erm*TR ve *mef*A), klindamisin (*lin*B) ve tetrasikline (*tet*M ve *tet*O) direnç genlerinin varlığı (Tablo I), multipleks-polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] yöntemiyle araştırıldı[24,26]. Multipleks-PCR amplifikasyon koşulları; 95 °C'de beş dakika ön denatürasyon, 95 °C'de bir dakika, 55 °C'de iki dakika, ardından 72 °C'de iki dakika toplam 35 döngü, son uzama 72 °C'de 10 dakika şeklinde ısı döngü cihazında (Applied Biosystems 2720 Termal Cycler) tamamlandı. PCR ürünleri %2'lik agaroz jelde yürütülerek oluşan bantlar UV ışığı altında (Gel Logic 1500 Imaging System, Kodak Company, NY, ABD) görüntüleme cihazında incelendi.

Tablo I. *Eritromisin, Klindamisin ve Tetrasiklin Direnç Genlerinin Primer Dizileri*

Gen	Primer	Primer Sekansı (5'–3')	Baz Çifti (bp)[24,26]
***erm*B**	*erm*B1 *erm*B2	5'_GAA AAG GTA CTC AAC CAA ATA-3'_(F) 5'_AGT AAC GGT ACT TAA ATT GTT TAC-3'_(R)	640
***erm*TR**	*erm*TR1 *erm*TR2	5'_GAA GTT TAG CTT TCC TAA-3'_(F) 5'_GCT TCA GCA CCT GTC TTA ATT GAT-3'_(R)	400
***mef*A**	*mef*A1 *mef*A2	5'_GCT AAT ATT GTT TAA ATC GTC AAT'_(F) 5'_AGT ATC ATT AAT CAC TAG TGC-3'_(R)	328
***lin*B**	*lin*B1 *lin*B2	5'_CCT ACC TAT TGT TTG TGG AA-3'_(F) 5'_ATA ACG TTA CTC TCC TAT TC-3'_(R)	944
***tet*M**	*tet*M1 *tet*M2	5'_GTG GAG TAC TAC ATT TAC GAG'_(F) 5'_GAA GCG GAT CAC TAT CTG AG'_(F)	359
***tet*O**	*tet*O1 *tet*O2	5'_GCG GAA CAT TGC ATT TGA GGG'_(F) 5'_CTC TAT GGA CAA CCC GAC AGA AG'_(F)	538

Kapsül Genotiplendirme

Grup B streptokokların kapsüler genotipleri (Ia-IX), daha önceden yayımlanmış çalışmalarda belirlenmiş primer dizileri kullanılarak multipleks-PCR yöntemiyle analiz edildi[27,28]. PCR reaksiyonu ve amplifikasyon işlemleri daha önce yapılan çalışmada tarif edildiği şekilde yapıldı[24]. PCR amplifikasyonu; 95 °C'de 15 dakika ilk denatürasyon, 35 döngü; 94 °C'de 30 saniye denatürasyon, 54 °C'de bir dakika 30 saniye bağlanma, 72 °C'de bir dakika uzama ve son uzama 72 °C'de 10 dakika şeklinde termal döngü cihazında (Applied Biosystems 2720 Termal Cycler) gerçekleştirildi.

Biyofilm Testi

Biyofilm oluşturma özellikleri, mikroplak yöntemi kullanılarak gösterildi[11,23]. Biyofilm üretimi bir mikroplak okuyucu (Thermo Scientific SkanIt™ Software for Microplate Readers) kullanılarak absorbans okumaları (OD595) elde edilerek ölçüldü. Pozitif kontrol olarak biyofilm oluşturan *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, negatif kontrol olarak biyofilm oluşturmayan *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 suşu kullanıldı. Grup B streptokokların izolatları, optik yoğunluğa (OD) göre; negatif: OD≤ ODc, zayıf: Odc < OD ≤ 2 x ODc, orta: 2 x Odc < OD≤ 4 x ODc, güçlü: 4 x ODc < OD biyofilm oluşturan olmak üzere dört grup olarak sınıflandırıldı[29].

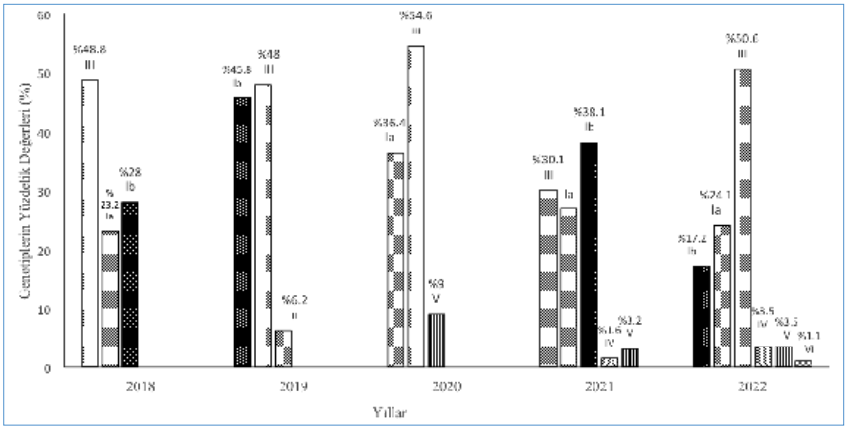
BULGULAR

Çalışmada; 610 gebe kadından alınan vajen süruntü örnekleri fenotipik testlerle analiz edilmiş ve 252 (%41.3)'si GBS izolatı olarak tanımlanmıştır. Grup B streptokok izolatlarının yıllara göre dağılımı: 2018; 43 (%17.1), 2019; 48 (%19), 2020; 11 (%4.4), 2021; 63 (%25), 2022; 87 (%34.5) olarak belirlenmiştir.

Çalışmada, GBS izolatlarının tamamında kapsül genotipleri belirlenmiştir. Grup B streptokok izolatlarının kapsül genotiplerinin yıllara göre çeşitliliği ve dağılımı farklılık göstermiştir. GBS III genotipinin, tüm yıllarda en fazla saptanan kapsül genotipi olduğu görülmüştür. Grup B streptokok izolatlarının (n= 252) kapsüler genotip dağılımı incelendiğinde; 113 (%44.8) III, 73 (%29) Ib, 52 (%20.6) Ia, 6 (%2.4) V, 4 (%1.6) IV, 3 (%1.2) II ve bir (%0.4) VI genotipinden oluştuğu saptanmıştır. Grup B streptokokların genotiplerinin yıllara göre dağılımı Tablo II ve Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo II. *Grup B Streptokok İzolatlarının Kapsül Genotipleri ve Yıllara Göre Dağılımı*

Yıl	Ia (n, %)	Ib (n, %)	II (n, %)	III (n, %)	IV (n, %)	V (n, %)	VI (n, %)	Toplam (n, %)
2018	10, %23.2	12, %28	-	21, %48.8	-	-	-	43, %17.1
2019		22, %45.8	3, %6.2	23, %48	-	-	-	48, %19
2020	4, %36.4	-	-	6, %54.6	-	1, %9	-	11, %4.4
2021	17, %27	24, %38.1	-	19, %30.1	1, %1.6	2, %3.2	-	63, %25
2022	21, %24.1	15, %17.2	-	44, %50.6	3, %3.5	3, %3.5	1, %1.1	87, %34.5
Toplam	52, %20.6	73, %29	3, %1.2	113, %44.8	4, %1.6	6, %2.4	1, %0.4	252, %100



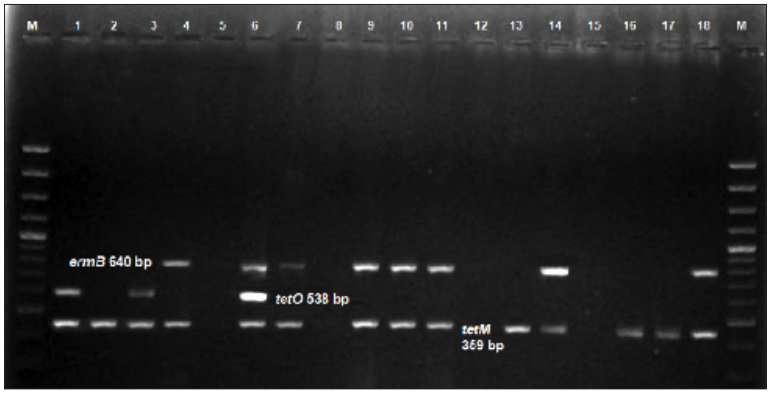
Şekil 1. *GBS genotiplerinin yıllara göre dağılımı.*

Grup B streptokokların tamamı penisilin, vankomisin, ampisilin, sefotaksim ve linezolide duyarlı bulunmuştur. İzolatların %42.5 (n= 107)'i tetrasikline, %33.3 (n= 84)'ü eritromisine ve %24.2 (n= 61)'si klindamisine dirençli bulunmuştur. Grup B streptokok izolatlarının eritromisin, tetrasiklin ve klindamisin direncinin yıllara göre dağılımı Tablo III'te verilmiştir.

Eritromisine dirençli GBS izolatlarının %82.1 (n= 69)'inde *erm*TR, %14.3 (n= 12)'ünde *erm*B geni, %3.6 (n= 3)'sında ise *mef*A geni tespit edilmiştir. Tetrasikline dirençli GBS izolatlarının %73.8 (n= 79)'inde *tet*M geni , %26.2 (n= 28)'sinde *tet*O geni bulunmuştur (Şekil 2).

Tablo III. *GBS İzolatlarının Eritromisin, Tetrasiklin ve Klindamisin Direncinin Yıllara Göre Dağılımı*

Antibiyotik	2018 (n, %)	2019 (n, %)	2020 (n, %)	2021 (n, %)	2022 (n, %)	Toplam (n, %)
Klindamisin	8, %13.1	11, %18	-	17, %27.9	25, %41	61, %24.2
Eritromisin	19, %22.6	18, %21.4	3, %3.6	20, %23.8	24, %28.6	84, %33.3
Tetrasiklin	16, %15	19, %17.7	8, %7.5	26, %24.3	38, %35.5	107, %42.5



Şekil 2. *GBS izolatlarında ermB (640 bp), tetM (359 bp) ve tetO (538 bp) direnç genleri. [M: Marker (100 bp), 1-18: GBS izolatları].*

Klindamisin direncinden sorumlu *lin*B geni ise GBS izolatlarında tanımlanmamıştır. Eritromisin ve tetrasiklin direnç genleri en fazla kapsül III genotipinde görülmüştür. *erm*TR geni %90, *tet*M geni %54.4 oranında kapsül III genotipine sahip GBS izolatlarında tanımlanmıştır. *mef*A geni sadece Ia genotipine sahip üç (%100) GBS izolatında tespit edilmiştir. Eritromisin (*erm*B, *erm*TR, *mef*A) ve tetrasiklin (*tet*M, *tet*O) direnç genlerinin, GBS kapsül genotiplerine göre dağılımı Tablo IV'te verilmiştir.

Tablo IV. *Eritromisin ve Tetrasiklin Direnç Genlerinin, GBS Kapsül Genotiplerine Göre Dağılımı*

Genler	Ia (n, %)	Ib (n, %)	II (n, %)	III (n, %)	IV (n, %)	V (n, %)	VI (n, %)	Toplam (n, %)
***erm*B**	5, %41.7	3, %25	1, %8.3	3, %25	-	-	-	12, %14.3
***erm*TR**	-	4, %5.8	1, %1.4	62, %90	1, %1.4	1, %1.4	-	69, %82.1
***mef*A**	3, %100	-	-	-	-	-	-	3, %3.6
***tet*M**	11, %14	18, %22.7	1, %1.3	43, %54.4	2, %2.5	3, %3.8	1, %1.3	79, %73.8
***tet*O**	7, %25	12, %42.8	-	5, %17.9	1, %3.6	2, %7.1	1, %3.6	28, %26.2

Çalışmada, GBS izolatlarının tamamının (%100) biyofilm ürettiği tespit edilmiştir. Grup B streptokok izolatlarının %6.3 (n= 16)'ünün güçlü, %56 (n= 141)'sının orta ve %37.7 (n= 95)'sinin ise zayıf derecede biyofilm ürettiği görülmüştür. Güçlü biyofilm üreten GBS izolatlarının %50'si Ia, orta derecede biyofilm üreten GBS izolatlarının ise %61 oranında kapsül III genotipine sahip olduğu tespit edilmiştir. Zayıf biyofilm üreten GBS izolatlarının ise en fazla (%32.6'sının) kapsül Ib genotipine sahip olduğu görülmüştür (Tablo V).

Tablo V. *GBS İzolatlarının Biyofilm Oluşturma Yeteneklerinin, Kapsül Genotiplerine Göre Dağılımı*

Biyofilm	Ia (n, %)	Ib (n, %)	II (n, %)	III (n, %)	IV (n, %)	V (n, %)	VI (n, %)	Toplam (n, %)
Güçlü	8, %50	4, %25	-	-	-	4, %25	-	16, %6.3
Orta	14, %9.9	38, %27	-	86, %61	-	2, %1.4	1, %0.7	141, %56
Zayıf	30, %31.6	31, %32.6	3, %3.2	27, %28.4	4, %4.2	-	-	95, %37.7

Güçlü biyofilm üreten GBS izolatlarının %75 (n= 12)'inde eritromisin, %25 (n= 4)'inde tetrasiklin direnci tespit edilmiştir. Orta biyofilm üreten GBS izolatlarının %51 (n= 72)'inde eritromisin, %37 (n= 52)'sinde tetrasiklin, %12 (n= 17)'sinde ise klindamisin direnci belirlenmiştir. Zayıf biyofilm üreten GBS izolatlarının %53.7'si tetrasikline (n= 51), %46.3 (n= 44)'ü ise klindamisine dirençli bulunmuştur.

TARTIŞMA

Grup B streptokoklar, hamile kadınlarda ve bebeklerde önemli bir enfeksiyon nedenidir. Grup B streptokok izolatlarının kapsüler tiplendirmesi, patojenitenin ve aşı gelişiminin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir[30,31]. Grup B streptokok kapsül genotip III, dünya çapında en yaygın görülen türdür ve Ia, Ib, II ve V kapsül genotipleri ile birlikte izolatların

toplam %96'sını temsil ettiği bildirilmiştir[13,32]. Özellikle GBS izolatları arasında en virülan serotip olan serotip III'ün, geç başlangıçlı enfeksiyonların çoğuna neden olduğu iyi bilinmektedir. Grup B streptokokların serotipini/serotiplerini belirlemeyi amaçlayan epidemiyolojik çalışmalar, erken/geç başlangıçlı neonatal riskli hastalıklara ilişkin bir tahmin verebilir ve aşı geliştirilmesine katkıda bulunabilir[25].

Çalışmada, GBS izolatlarının tamamında kapsül genotipleri tespit edilmiştir. Grup B streptokok izolatlarının kapsül genotipleri sırasıyla %44.8 III, %29 Ib, %20.6 Ib, %2.4 V, %1.6 IV, %1.2 II ve %0.4 VI olarak bulunmuştur. Kapsül genotiplerinin çeşit ve dağılımı ise yıllara göre farklılık göstermiştir. Endonezya'da yapılan bir çalışmada; gebelerde en yaygın serotipin II (%30) olduğu belirlenmiş, bunu serotip III (%23), Ia ve IV (%13) izlemiştir2. Güney Hindistan'da genotip Ib'nin baskın olduğu (%34.9) ve bunu III (%20.9), II (%16.3), Ia (%12.7) ve V'in (%11.6) takip ettiği beş genotip tanımlanmıştır[33]. Çin'de yapılan çalışmada en yaygın görülen serotipin III (%45.7) olduğu, bunu V (%23.6), Ib (%18.6) ve Ia'nın (%7) izlediği bildirilmiştir[34]. İtalya'da yapılan bir çalışmada, gebe kadınlardan izole edilen GBS izolatlarında en yaygın serotiplerin III (%34.9) ve V (%30.6) olduğunu, bunu tiplendirilemeyen serotipler (%16.3), Ia (%15.7) ve Ib (%1.3) serotiplerinin takip ettiğini bildirmişlerdir[25]. Kuzeybatı Etiyopya'da yapılan bir çalışmada, GBS izolatlarında II (%68.8), V (%18.8), Ia ve VI (%6.3) serotipleri tespit edilmiştir[35]. Bu çalışmada en yaygın tespit edilen kapsül III genotipi, Hindistan, Çin ve İtalya'da yapılan çalışmalara benzerlik göstermekle birlikte Kuzeybatı Etiyopya ve Endonezya'da diğer tespit edilen kapsül genotip çeşitleriyle de uyum göstermiştir[2,33-35]. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde ise Ia, Ib, II, III ve V serotiplerinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir[1,36]. Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda bu çalışmada olduğu gibi serotip III yaygın görülmüş ve diğer tanımlanan Ib, Ia, II, IV, V serotipleri de tespit edilmiştir[37,38]. Global aşı çalışmalarına katkıda bulunmak için GBS genotiplerini ortaya koyacak ülke çapında daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Araştırmalara göre, gebe kadınlarda GBS enfeksiyonunun görülme sıklığı ve serotip-genotiplerin insidansı, dağılımı bölgeye, etnik kökene ve örneklem büyüklüğüne göre değişiklik göstermektedir. Dünyanın farklı bölgeleri arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte, baskın serotipler bölgesel ve hatta zamansal olarak değiştiğinden, bir bölgedeki serotiplerin epidemiyolojik izlenmesi önemlidir[34,36]. Grup B streptokokların serotipleri-genotipleri çeşitli enfeksiyonlara neden olduğundan, ileride geliştirilecek GBS aşıları için GBS genotipleri-serotipleri hakkında daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Grup B streptokokların antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi, hem gebelikte enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin kısıtlanmasında hem de antimikrobiyal ajanlara karşı direncin azalmasında önem taşımaktadır. Grup B streptokoklarla enfekte yetişkinlerin tedavisinde ve intrapartum antibiyotik profilaksisinde tercih edilen primer ajan penisilindir[19]. Penisiline alerjisi olan gebelerde eritromisin ve klindamisinin kullanılması endikedir ancak bu ilaçlara karşı bakteriyel direnç oluşursa vankomisin tercih edilebilmektedir[39,40].

Çalışmada, GBS izolatlarının %100'ü penisilin, vankomisin, ampisilin, sefotaksim ve linezolide duyarlı; %42.5'i tetrasikline, %33.3'ü eritromisine ve %24.2'si klindamisine dirençli bulunmuştur. Eritromisin ve tetrasiklin direnç genleri en fazla kapsül III genotipine sahip GBS izolatlarında görülmüştür. *erm*TR geni %90, *tet*M geni %54.4 oranında kapsül III genotipine sahip GBS izolatlarında tespit edilmiştir. Bununla birlikte *mef*A geni, Ia kapsül genotipine sahip sadece üç GBS izolatında görülmüştür. *lin*B geni ise GBS izolatlarında tespit edilmemiştir. Hamşuoğlu çalışmasında[41], GBS izolatlarının penisilin, linezolid, gentamisin ve vankomisine duyarlı olduğunu, bununla birlikte tetrasikline %84.4 ve eritromisine %36.4 oranlarında dirençli olduğunu bildirmiştir. Vietnam'da yapılan bir çalışmada, 2016-2020 yılları arasında gebe kadınların vajinal-rektal sürüntü örneklerinden izole edilen 272 GBS izolatında direncin en yüksek tetrasikline (%89.66) karşı olduğu, bunu eritromisin (%76.23) ve klindamisinin (%58.21) takip ettiği rapor edilmiştir[42]. Çin'de 2021 yılında yapılan çalışmada, erken membran rüptürü olan gebe kadınların vajinal veya servikal sürüntü örneklerinden izole edilen 140 GBS izolatının penisilin G, ampisilin, kinupristin, linezolid, vankomisin ve tigesikline duyarlı; eritromisin (%70.0), klindamisin (%72.1), tetrasiklin (%81.4), levofloksasin ve moksifloksasine (%28.6) dirençli olduğunu bildirmişlerdir[34]. Safari ve arkadaşları[2], Endonezya'da, 53 gebe kadının vajinal sürüntü örneklerinden izole ettikleri GBS izolatlarının vankomisin, penisilin, ampisilin, sefotaksim, daptomisin ve linezolide duyarlı; tetrasiklin (%89), klindamisin (%21), eritromisin (%19) ve levofloksasine (%6) ise dirençli olduğunu tespit etmişlerdir. Kapsül serotip III'ü tanımladıkları GBS izolatlarının eritromisin, klindamisine ve levofloksasine karşı daha dirençli olduğunu gözlemlemişlerdir. Mousavi ve arkadaşları, 2013-2014 yılları arasında klinik örneklerden izole ettikleri 62 GBS izolatının penisilin, ampisilin, linezolid, sefazolin ve vankomisine duyarlı olduğunu, %35.5'inin ise eritromisine dirençli olduğunu bulmuşlardır. Eritromisine dirençli izolatların hepsinde üç eritromisin direnç genini (*erm*TR, *erm*B ve *mef*A/E) tespit etmişlerdir. Grup B streptokok izolatlarının hiçbirinde *lin*B geni tanımlanmamıştır[19]. Arjantin'de yapılan bir çalışmada, 2010-2020 yılları arasında gebe kadınların vajen sürüntü örnekleri ile çeşitli klinik örneklerden izole edilen 162 GBS izolatının virülans genetik özellikleri ve antimikrobiyal duyarlılığı araştırılmıştır. Grup B streptokok izolatlarının %27 (43/162)'sinde *erm*B, %51'inde *tet*M ve %92'sinde ise *tet*O geni tanımlanmıştır. Klindamisin dirençli izolatlarda ise *lin*B geni tespit edilememiştir[43]. Yapılan çalışmalardaki GBS antibiyotik duyarlılık profil analizleri bu çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmektedir. Bununla birlikte antibiyotik direnç oranları, profilaksi uygulamalarına, farklı klinik vakalara ve izolat sayısına bağlı olarak değişebilmektedir. Grup B streptokoklarda, Ia genotipi ile *mef*A geni arasında olası bir ilişki olduğu öne sürülmüştür[44]. Bu çalışmada da kapsül Ia genotipine sahip GBS izolatlarında *mef*A geni tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmanın sonucu eritromisine direncin en sık *erm*B ve *erm*TR genleriyle, tetrasiklin direncinin *tet*M veya *tet*O genleriyle, klindamisin direncinin ise *lin*B geni saptanmadığından diğer direnç mekanizmalarıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Çalışma sonucunda, GBS enfeksiyonlarında penisilinin halen ilk tercih edilecek antibiyotik olarak önemini koruduğu görülmüştür. Şiddetli penisilin alerjisi olan hastalar için eritromisin ve klindamisin ikinci basamak tedavi seçenekleridir. Ancak bu antibiyotik gruplarına dirençli,

ciddi GBS enfeksiyonlarında vankomisin tercih edilebilmektedir. Tedaviye eklenecek antibiyotik gruplarının, antibiyotik duyarlılık analizlerine göre reçete edilmesi gerekmektedir.

Biyofilmler patojenik bakteriler tarafından kullanılan bir savunma mekanizmasıdır[45]. Biyofilm oluşumu, GBS'de kolonizasyon ve patogenez için önem taşımaktadır. Grup B streptokok izolatlarının biyofilm oluşturma kapasiteleri filogenetik soy, izolasyon kaynağı ve kapsüler serotipine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Vajenin asidik pH'si, serotip III ve V suşlarında biyofilm oluşumunu teşvik etmektedir[46,47].

Çalışmada, GBS izolatlarının tamamının biyofilm ürettiği tespit edilmiştir. Grup B streptokok izolatlarının %6.3'ünün güçlü, %56'sının orta ve %37.7'sinin ise zayıf derecede biyofilm ürettiği görülmüştür. Güçlü biyofilm üreten GBS izolatlarının %50'si Ia, orta biyofilm üreten GBS izolatlarının ise %61 oranında kapsül III genotipine sahip olduğu belirlenmiştir. Zayıf biyofilm üreten GBS izolatlarının ise en fazla (%32.6) kapsül Ib genotipine sahip olduğu görülmüştür. Güçlü biyofilm üreten GBS izolatlarında eritromisin (%75), tetrasiklin (%25) direnci tespit edilmiştir. Orta biyofilm üreten GBS izolatlarının %51'inde eritromisin, %37'sinde tetrasiklin, %12'sinde klindamisin direnci belirlenirken; zayıf biyofilm üreten GBS izolatlarının %53.7'si tetrasikline, %46.3'ü ise klindamisine dirençli olarak belirlenmiştir. Çalışmaya benzer şekilde Polonya'da yapılan bir çalışmada; GBS izolatlarının %52.1'inin orta, %43.6'sının zayıf ve %4.2'sinin ise güçlü biyofilm ürettiklerini tespit etmişlerdir. Orta derecede biyofilm oluşturan izolatların %75'inin Ib, %52.6'sının II, %51.8'inin III, %57.1'inin V ve %66.7'sinin VI serotiplerini temsil ettiğini, güçlü biyofilm oluşturan yedi izolattan üçünün serotip III'e, ikisinin serotip V'e, birinin serotip Ia'ya, birinin serotip II'ye ait olduğunu bildirmişlerdir[11]. Ho ve arkadaşları, 80 GBS izolatının neredeyse tamamının pH 4.5'te yüksek biyofilm oluşturma kapasitesi gösterdiğini bildirmiş ve izolatları çok güçlü (%51), güçlü (%28) ve orta derecede biyofilm üreten (%18) olarak gruplandırmıştır. Ayrıca, güçlü biyofilm üreten izolatların %57'sini serotip III ve V'in oluşturduğunu, biyofilm oluşumu ile asidik ortamda kolonize olan GBS izolatlarının serotipleri arasında bir ilişki olabileceğini vurgulamışlardır[22.] Biyofilm çalışmalarında uygulanan metodolojik farklılıklar ve çeşitli yorumlama kriterleri, veri karşılaştırmalarını zorlaştırmaktadır ve bu da farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte, çalışmalarda GBS'lerin biyofilm oluşturma yetenekleri ile kapsül genotipleri ve antibiyotik direnç profilleri arasındaki ilişki halen belirsizliğini korumaktadır[11]. Bu nedenle, hem benzer metodolojik uygulamaları kullanan çalışmaların yapılarak kıyaslanması hem de GBS virülansında biyofilm oluşturma rolünü ortaya koyacak çalışmaların yapılarak GBS biyofilm yeteneklerinin aydınlatılması gerekmektedir.

Sonuç olarak; bu çalışma, Adana ilinde gebe kadınlardan elde edilen GBS izolatlarında kapsül genotiplerini, antibiyotik direnç profillerini ve biyofilm yeteneklerini araştıran ilk çalışmadır. Çalışma sonuçlarının, GBS enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik stratejilerin geliştirilmesine, tedavide kullanılacak antibiyotiklerin kısıtlanmasına ve ileride yapılacak epidemiyolojik çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Grup B streptokok enfeksiyonlarının aydınlatılması ve yeni aşıların geliştirilmesine yönelik daha güvenilir bir

hedef sağlamak için GBS kapsül genotipleri, antibiyotik direnç profilleri ve biyofilm oluşturma yetenekleri hakkında bilgi veren daha fazla araştırmaya gereksinim bulunmaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 02.06.2017 ve Karar No: 18).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J. Maternal colonization with group b streptococcus and serotype distribution worldwide: Systematic review and meta-analyses. Clin Infect Dis 2017; 65(2): 100-11. https://doi.org/10.1093/cid/cix658
2. Safari D, Gultom SM, Tafroji W, Azzahidah A, Soesanti F, Khoeri MM, et al. Prevalence, serotype and antibiotic susceptibility of group b streptococcus isolated from pregnant women in Jakarta, Indonesia. Plos One 2021; 16(5): e0252328. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252328
3. Yao Z, Jiayin W, Xinyi Z, Ling C, Mingyuan H, Simin M, et al. Identification of group b streptococcus serotypes and genotypes in late pregnant women and neonates that are associated with neonatal early-onset infection in a South China population. Front Pediatr 2020; 27; 8: 265. https://doi.org/10.3389/fped.2020.00265
4. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Prevention of group b streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG Committee opinion, number 797. Obstet Gynecol 2020; 135: 489-92. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003669
5. Bobadilla FJ, Novosak MG, Cortese IJ, Delgado OD, Laczeski ME. Prevalence, serotypes and virulence genes of Streptococcus agalactiae isolated from pregnant women with 35-37 weeks of gestation. BMC Infect Dis 2021; 21(1): 73. https://doi.org/10.1186/s12879-020-05603-5
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations-United States, 2003-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56(28):701-5.
7. Breeding KM, Ragipani B, Lee KD, Malik M, Randis TM, Ratner AJ. Real-time PCR-based serotyping of Streptococcus agalactiae. Scientific Reports 2016; 6: 38523. https://doi.org/10.1038/srep38523
8. Jones N, Oliver K, Jones Y, Haines A, Crook D. Carriage of group B streptococcus in pregnant women from Oxford, UK. J Clin Pathol 2006; 59: 363-6. https://doi.org/10.1136/jcp.2005.029058
9. Ippolito DL, James WA, Tinnemore D, Huang RR, Dehart MJ, Williams J, Wingerd MA, Demons ST. Group b streptococcus serotype prevalence in reproductive-age women at a tertiary care military medical center relative to global serotype distribution. BMC Infect Dis 2010; 10: 336. https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-336
10. Maisey HC, Doran KS, Nizet V. Recent advances in understanding the molecular basis of group b streptococcus virulence. Expert Rev Mol Med 2008; 10: e27. https://doi.org/10.1017/S1462399408000811
11. Kaminska D, Ratajczak M, Szumała-K□kol A, Dlugaszewska J, Nowak-Malczewska DM, Gajeck M. Increasing resistance and changes in distribution of serotypes of Streptococcus agalactiae in Poland. Pathogens 2020; 9(7): 526. https://doi.org/10.3390/pathogens9070526
12. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group b streptococcal disease in the United States, 1999-2005. JAMA 2008; 299(17): 2056-65. https://doi.org/10.1001/jama.299.17.2056
13. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT, et al. Infant group b streptococcal disease incidence and serotypes worldwide: Systematic review and meta-analyses. Clin Infect Dis 2017; 65(2): 160-72. https://doi.org/10.1093/cid/cix656 https://doi.org/10.1093/cid/cix656

14. Bolukaoto JY, Monyama CM, Chukwu MO, Lekala SM, Nchabeleng M, Maloba MR, et al. Antibiotic resistance of Streptococcus agalactiae isolated from pregnant women in Garankuwa, South Africa. BMC Res Notes 2015; 20(8): 364. https://doi.org/10.1186/s13104-015-1328-0

15. Felemban EM, Juaid DAM, Alsani WF, Hassan MM, Gaber A. Correlation between strain distribution and antibiotic resistance genes pattern of Streptococcus agalactiae group b from patients in Taif, Saudi Arabia. J Pure Appl Microbiol 2019; 13 (1): 257-63. https://doi.org/10.22207/JPAM.13.1.27

16. Duarte RS, Bellei BC, Miranda OP, Brito MA, Teixeira LM. Distribution of antimicrobial resistance and virulence-related genes among Brazilian group b streptococci recovered from bovine and human sources. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(1): 97-103. https://doi.org/10.1128/AAC.49.1.97-103.2005

17. Novosak M, Bobadilla F, Delgado O, Vergara M, Laczeski M. Phenotypic and genotypic characterization of resistance to macrolides and lincosamides in Streptococcus agalactiae Isolated from pregnant women in Misiones, Argentina. Microb Drug Resist 2020; 26(12): 1472-81. https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0328

18. Pinheiro S, Radhouani H, Coelho C, Gonçalves A, Carvalho E, Carvalho JA, et al. Prevalence and mechanisms of erythromycin resistance in Streptococcus agalactiae from healthy pregnant women. Microb Drug Resist 2009; 15(2): 121-4. https://doi.org/10.1089/mdr.2009.0895

19. Mousavi SM, Nasaj M, Hosseini SM, Arabestani MR. Survey of strain distribution and antibiotic resistance pattern of group b streptococci (Streptococcus agalactiae) isolated from clinical specimens. GMS Hyg Infect Control 2016; 11: 18.

20. Meroni G, Sora VM, Martino PA, Sbernini A, Laterza G, Zaghen F, Soggiu A, Zecconi A. Epidemiology of antimicrobial resistance genes in Streptococcus agalactiae sequences from a public database in a one health perspective. Antibiotics (Basel) 2022; 11(9): 1236. https://doi.org/10.3390/antibiotics11091236

21. Pattnaik S, Syed A, and Siddhardha B. Pathogenesis, virulence factors, and antibiotic resistance of group b streptococcus. Model Organisms for Microbial Pathogenesis, Biofilm Formation and Antimicrobial Drug Discovery 2020: 117-30. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1695-5_8

22. Ho YR, Li CM, Yu CH, Lin YJ, Wu CM, Harn IC, et al. The enhancement of biofilm formation in group b streptococcal isolates at vaginal pH. Med Microbiol Immunol 2013; 202(2): 105-15. https://doi.org/10.1007/s00430-012-0255-0

23. Parker RE, Laut C, Gaddy JA, Zadoks RN, Davies HD, Manning SD. Association between genotypic diversity and biofilm production in group b streptococcus. BMC Microbiol 2016; 16: 86. https://doi.org/10.1186/s12866-016-0704-9

24. Kızılyıldırım S, Kandemir T, Sucu B, Köksal F. Çeşitli klinik ve polikliniklerde takip edilen hastalardan izole edilen grup b streptokok izolatlarının kapsül tiplerinin belirlenmesi, antibiyotik direnç profilleri ve filogenetik ilişkilerinin araştırılması. Mikrobiyol Bul 2024; 58(1): 1-12. https://doi.org/10.5578/mb.20249901

25. Genovese C, D'Angeli F, Salvatore V, Tempera G, and Nicolosi D. Streptococcus agalactiae in pregnant women: serotype and antimicrobial susceptibility patterns over five years in Eastern Sicily (Italy). Eur J Clin Microbiol Infect Di 2020; 39(12): 2387-96. https://doi.org/10.1007/s10096-020-03992-8

26. Poyart C, Jardy L, Quesne G, Berche P, Trieu-Cuot P. Genetic basis of antibiotic resistance in Streptococcus agalactiae strains isolated in a French hospital. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47(2): 794-7. https://doi.org/10.1128/AAC.47.2.794-797.2003

27. Poyart C, Tazi A, Réglier-Poupet H, Billoët A, Tavares N, Raymond J, et al. Multiplex PCR assay for rapid and accurate capsular typing of group b streptococci. J Clin Microbiol 2007; 45(6): 1985-8. https://doi.org/10.1128/JCM.00159-07

28. Kong F, Lambertsen LM, Slotved HC, Ko D, Wang H, Gilbert GL. Use of phenotypic and molecular serotype identification methods to characterize previously nonserotypeable group b streptococci. J Clin Microbiol 2008, 46(8), 2745-50. https://doi.org/10.1128/JCM.00189-08

29. 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

30. Cheng Z, Qu P, Ke P, Yang X, Zhou Q, Lan K, et al. Antibiotic resistance and molecular epidemiological characteristics of Streptococcus agalactiae isolated from pregnant women in Guangzhou, South China. Can J Infect Dis Med Microbiol 2020: 1368942. https://doi.org/10.1155/2020/1368942

31. Bianchi-Jassir F, Paul P, To KN, Carreras-Abad C, Seale AC, Jauneikaite E, et al. Systematic review of group b streptococcal capsular types, sequence types and surface proteins as potential vaccine candidates. Vaccine 2020; 38: 6682-94. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.052
32. Kfouri RA, Pignatar ACC, Kusano EJU, Rocchetti TT, Fonseca CL, Weckx LY. Capsular genotype distribution of group b streptococcus colonization among at-risk pregnant women in Sao Paulo, Brazil. Braz J Infect Dis 2021; 25(3): 101586. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101586
33. Sangeetha AV, Devi S, Subramanian A, Daniel M, Anandh P. Genotype distribution and antibiotic susceptibility pattern of clinical ısolates of group b streptococcus in a Tertiary Care Hospital in Puducherry, South India. J Trop Med 2023; 8: 9910380. https://doi.org/10.1155/2023/9910380
34. Liang B, Chen H, Yu D, Zhao W, Cai X, Qiu H, et al. Molecular epidemiology of group b streptococcus isolates from pregnant women with premature rupture of membranes in Fuzhou, China. Infect Drug Resist 2023; 14; 16: 269-78. https://doi.org/10.2147/IDR.S393935
35. Gizachew M, Tiruneh M, Moges F, Adefris M, Tigabu Z, Tessema B. Molecular characterization of Streptococcus agalactiae isolated from pregnant women and newborns at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. BMC Infect Dis 2020; 20: 35. https://doi.org/10.1186/s12879-020-4776-7
36. Shabayek S, Spellerberg B. Group b streptococcal colonization, molecular characteristics, and epidemiology. Front Microbiol 2018; 14(9): 437. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00437
37. Yenişehirli G, Bulut Y, Demirtürk F, Çalışkan AC. Gebe kadınlardan izole edilen Streptococcus agalactiae suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları ve serotip dağılımı. Mikrobiyol Bul 2006; 40: 155-60.
38. Sultan N, Güner H, Şanal L. Son trimestır gebelerde grup b streptokokların farklı besiyerleri ile izolasyonu ve serotiplendirilmeleri. Ortadoğu Tıp Derg 2012; 4 (3): 127-32.
39. Melo SC, Santos NC, Oliveira M, Scodro RB, Cardoso RF, Pádua RA, 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
40. Yook JH, Kim MY, Kim EJ, Yang JH, Ryu HM, Oh KY. Risk factors associated with group b streptococcus resistant to clindamycin and erythromycin in pregnant Korean women. Infect Chemother 2013; 45: 299-307. https://doi.org/10.3947/ic.2013.45.3.299
41. Hamşuoğlu E. Gebelerden izole edilen Streptococcus agalactiae kökenlerinde antimikrobiyal direnç profilleri ve virülans faktörleri. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi.
42. Van Du V, Dung PT, Toan NL, Van Mao C, Bac NT, Van Tong H, et al. Antimicrobial resistance in colonizing group b streptococcus among pregnant women from a hospital in Vietnam. Scientific reports 2021; 11(1): 20845. https://doi.org/10.1038/s41598-021-00468-3
43. Hernandez LB, Cadona JS, Traverso F, Altamiranda SM, Bustamante AV, Sanso AM. Virulence profiles and antimicrobial resistance of Streptococcus agalactiae infective and colonizing strains from Argentina. Curr Microbiol 2022; 79(12): 392. https://doi.org/10.1007/s00284-022-03050-w
44. Motallebirad T, Fazeli H, Azadi D, Shokri D, Moghim S, Esfahani BN. Determination of capsular serotypes, antibiotic susceptibility pattern, and molecular mechanism of erythromycin resistance among clinical isolates of group b streptococcus in Isfahan, Iran. Adv Biomed Res 2021; 29: 10: 27. https://doi.org/10.4103/abr.abr_269_20
45. Balasubramanian N, Pounpandi P, Varatharaju G, Shanmugaiah V, Balakrishnan K, Thirunarayan MA. Distribution of virulence genes and biofilm characterization of human isolates of Streptococcus agalactiae: A pilot study. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 2023; 223: 113151. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113151
46. Noble K, Lu J, Guevara MA, Doster RS, Chambers SA, Rogers LM, et al. Group b streptococcus cpsE Is required for serotype V capsule production and AIDS in biofilm formation and ascending infection of the reproductive tract during pregnancy. ACS Infect Dis 2021; 7(9): 2686-96. https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00182
47. D'Urzo N, Martinelli M, Pezzicoli A, De Cesare V, Pinto V, Margarit I, et al; Members of the DEVANI Study Group. Acidic pH strongly enhances in vitro biofilm formation by a subset of hypervirulent ST-17 Streptococcus agalactiae strains. Appl Environ Microbiol 2014; 80(7): 2176-85. https://doi.org/10.1128/AEM.03627-13