

DETECTION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE AND CAPSULAR TYPES OF GROUP B STREPTOCOCCI ISOLATED FROM VAGINAL SWABS OF PREGNANT WOMEN

DETEKCIJA REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE I KAPSULARNIH TIPOVA STREPTOKOKA GRUPE B IZOLOVANIH U VAGINALNOM BRISU TRUDNICA

Bojana Paunović¹, Dušan Kekić², Jovana Kabić², Ina Gajić², Miloš Jovićević²

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: paunovicb88@gmail.com

Abstract

Introduction: Group B streptococcus (GBS) is an opportunistic pathogen that colonizes the gastrointestinal and genital tract of 10 - 30% of healthy people. It can cause early or late-onset neonatal disease manifested as pneumonia, sepsis, and meningitis. Penicillins are the first-choice therapy and prophylaxis of mother-to-child transmission. In the case of penicillin allergy, macrolides or vancomycin are used.

Aim: The objectives of study were to determine antimicrobial susceptibility and macrolides resistance phenotypes of GBS isolates, as well as to determine capsular types (CPS) and detection of hypervirulent ST17 clone.

Material and methods: From January 1st to December 31st 2021, 134 GBS isolates were collected from vaginal swabs of pregnant women. Identification was performed using conventional microbiological methods and molecular detection of species-specific *dltR* gene. The disk diffusion method was used to test antibiotic resistance according to EUCAST standards. Capsular typing was conducted by multiplex PCR method. A hypervirulent ST17 clone was identified by the detection of the *hvgA* gene using PCR.

Results: All isolates were susceptible to penicillin, vancomycin, and fluoroquinolones. Tetracycline resistance was the most common, detected in 81.3% (109/134) strains. Macrolide resistance was detected in 3.3% (50/134) of isolates, while 14.9% (20/134) showed resistance to high doses of gentamicin. Resistance to chloramphenicol was noticed in 1.5% (2/134) isolates. The most common macrolide resistance phenotype was cMLS (31/50, 62.0%). The most identified CPS were V found in 33 isolates (25.0%) and III identified in 30 strains (22.0%). A hypervirulent ST17 clone was detected in 12.7% (17/134) of isolates; 15 belonged to CPS III and 2 to CPS IV.

Conclusion: The high frequency of macrolide resistance in group B streptococci isolated from colonized pregnant women is a severe public health concern. Also, the detection of numerous CPS III isolates and ST17 clones indicates the need for continuous screening and monitoring of the prevalence of GBS infections in pregnant women and neonates.

Keywords:

group B streptococcus,
resistance,
capsular distribution,
clone ST17

Sažetak

Uvod: Streptokok grupe B (GBS) predstavlja oportunistički patogen koji kolonizuje gastrointestinalni i genitalni trakt 10 - 30% zdravih ljudi. Može da prouzrokuje ranu ili kasnu neonatalnu bolest koja se najčešće manifestuje kao pneumonija, sepsa i meningitis. Penicilini predstavljaju prvi izbor u lečenju i prevenciji transmisije GBS, a kod alergije na penicilin koriste se makrolidi ili vankomicin.

Cilj: Ciljevi istraživanja su bili da se za izolate GBS ispita osetljivost na antibiotike i fenotip rezistencije na makrolide, kao i određivanje kapsularnih tipova i detekcija hipervirulentnog klona ST17.

Materijal i metode: U periodu od 1. januara do 31. decembra 2021. godine iz vaginalnih briseva trudnica detektovano je 134 izolata GBS. Identifikacija je vršena konvencionalnim mikrobiološkim tehnikama i molekularnom detekcijom specifičnog *dltR* gena. Za ispitivanje osetljivosti na antibiotike korišćen je disk difuzioni metod prema EUCAST standardu. Kapsularna tipizacija GBS rađena je multipleks metodom polimerazne lančane reakcije (PCR). Hipervirulentan ST17 klon je identifikovan detekcijom *hvgA* gena korišćenjem PCR metode.

Rezultati: Svi izolati bili su osetljivi na penicilin, vankomicin i fluorohinolone. Rezistencija na tetraciklin je bila najučestalija i uočena je kod 81,3% (109/134) izolata. Rezistencija na makrolide je detektovana kod 37,3% (50/134), dok je 14,9% izolata GBS pokazivalo rezistenciju na visoke doze gentamicina. Kod dva izolata (1,5%) uočena je rezistencija na hloramfenikol. Najučestaliji fenotip rezistencije na makrolide je cMLS (31/50, 62,0%). Najčešće identifikovani polisaharidni kapsularni tipovi su bili tip V, koji je nađen kod 33 izolata (25,0%) i tip III, koji je identifikovan kod 30 sojeva (22,0%). Hipervirulentni klon ST17 je detektovan kod 12,7% (17/134) izolata, od čega je 15 pripadalo tipu III, a dva IV kapsularnom tipu.

Zaključak: Visoka učestalost rezistencije na makrolide kod sojeva grupe B streptokoka izolovanih iz uzoraka kolonizovanih trudnica je zabrinjavajuća. Detekcija velikog broja izolata kapsularnog tipa III i hipervirulentnog klona ST17 ukazuje na potrebu sprovođenja kontinuiranog skrininga i praćenje prevalencije GBS infekcija trudnica i neonatusa.

Ključne reči:

grupa B streptokoka, rezistencija, kapsularna distribucija, klon ST17

Uvod

Streptococcus agalactiae (grupa B streptokoka, GBS) oportunistički je patogen koji predstavlja deo normalne mikrobiote gastrointestinalnog i genitalnog trakta 10 - 30% zdravih žena u reproduktivnom dobu (1). Procenjuje se da je prevalencija kolonizacije genitalnog trakta trudnica GBS 18% na svetskom nivou sa geografskim varijacijama i predstavlja glavni faktor rizika za razvoj rane neonatalne bolesti (1,2). Pored širokog spektra invazivnih neonatalnih infekcija, kolonizacija ovom bakterijom je povezana sa komplikacijama u trudnoći, kao što su prevremeni porođaj i intrauterina smrt ploda (2,3). Osim infekcija novorođenčeta, GBS može da dovede do značajnih infekcija trudnica, kao što su endometritis, mastitis sa pojavom apscesa, meningitis i sepsa (4-7).

Infekcija novorođenčeta uzrokovana GBS može se manifestovati kao rana neonatalna bolest (engl. *Early-onset disease* - EOD) koja nastaje u prvih sedam dana života novorođenčeta i najčešće se ispoljava kao sepsa ili pneumonija. Ukoliko infekcija GBS nastane nakon sedmog dana života, naziva se kasna neonatalna bolest (engl. *Late-onset disease* - LOD), koja se ispoljava kao meningitis i predstavlja vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta neonatusa (8).

Uvođenje intraportalne antibiotske profilakse tokom porođaja kod trudnica kojima je skriningom između

35. i 37. gestacijske nedelje otkrivena kolonizacija GBS značajno je smanjilo učestalost EOD (9). Antibiotici prvog izbora u prevenciji EOD su penicilin G i ampicilin (9). U slučaju alergije na peniciline, makrolidi su lekovi drugog izbora. Rezistencija na klindamicin i eritromicin poslednjih godina je u značajnom porastu (10). Rezistencija na makrolide se može ispoljiti u četiri fenotipa: M-fenotip, L-fenotip, konstitutivni MLS (engl. *Constitutive MLS* - cMLS) i inducibilni MLS (engl. *Inducible MLS* - iMLS) fenotip (10). Ukoliko je izolat GBS rezistentan na klindamicin, preporučena je upotreba vankomicina (9).

U odnosu na građu kapsularnog polisaharida specifičnog za vrste (engl. *Capsular polysaccharide* - CPS), GBS se može klasifikovati u 10 kapsularnih tipova (Ia, Ib, II-IX). Najrasprostranjeniji kapsularni tipovi u Evropi i Sjedinjenim američkim Državama (SAD) detektovani kod više od 80% sojeva su Ia, Ib, II, III, IV i V (11). Studije povezuju kapsularni tip Ia sa ranom neonatalnom bolešću, a kapsularni tip III je jedan od najznačajnijih uzročnika neonatalnog meningitisa (12). Poseban problem danas predstavlja sve učestalija pojava hipervirulentnog GBS klona III/ST17, koji se najčešće povezuje sa invazivnim neonatalnim bolestima (13).

Ciljevi ovog istraživanja su bili da se sojevima GBS, koji su izolovani od kolonizovanih trudnica, odrede osetljivost na antibiotike i fenotip rezistencije na makrolide, distribucija kapsularnih tipova, kao i da se detektuje

prisustvo hipervirulentnog ST17 klona.

Materijal i metode

U Studija je obuhvatila sojeve GBS iz kolekcije Nacionalne referentne laboratorije (NRL) za streptokok, Institut za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, sa odgovarajućom bazom podataka o ispitivanim sojevima. U istraživanje je uključeno 134 sojeva GBS izolovanih iz vaginalnog brisa trudnica, sakupljenih u periodu od 1. januara do 31. decembra 2021. godine u NRL za streptokok.

Identifikacija

Potvrda identifikacije ispitivanih sojeva je izvršena na osnovu mikroskopskih osobina, kulturalnih osobina (β -hemoliza na krvnom agaru), bacitracinskog testa (*bioRad*, SAD), pozitivnog CAMP testa i reakcije lateks aglutinacije sa grupno specifičnim antitelima za B-antigen streptokoka (*bioRad*, SAD).

Molekularna potvrda identifikacije GBS je vršena detekcijom prisustva *dltR* gena specifičnog za vrste primenom reakcije lančane polimerizacije (engl. *polimerase chain reaction* - PCR) u skladu sa postupkom opisanom od strane Pojarta (*Poyart*) i sar. (14).

Disk difuzioni metod antibiograma

Testiranje osetljivosti GBS izolata je vršeno disk difuzionom metodom antibiograma. Svim izolatima je ispitivana osetljivost na penicilin (1 U), norfloksacin (10 μ g), vankomicin (5 μ g), eritromicin (15 μ g), klindamicin (2 μ g), hloramfenikol (30 μ g) i tetraciklin (30 μ g) (*bioRad*, SAD). Rezultat antibiograma smo interpretirali prema standardu Evropskog komiteta za ispitivanje osetljivosti na antimikrobne lekove (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST, 2021) kao S (engl. *Susceptible, standard dosing regimen*; osetljiv, standardni režim doziranja), I (engl. *Susceptible, increased exposure*; osetljiv, povećana izloženost) i R (engl. *Resistant, rezistentan*) (15). Osetljivost na visoke doze gentamicina (500 μ g) interpretirali smo prema standardu Komiteta za antibiotike francuskog mikrobiološkog društva (fr. *Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie*, CASFM) (16).

Određivanje fenotipa rezistencije na makrolide

Određivanje fenotipa rezistencije na makrolide izvršeno je primenom testa dvostruke disk difuzije. Diskovi koji sadrže eritromicin (15 μ g) i klindamicin (2 μ g) postavljani su na međusobnoj udaljenosti 12 - 16 mm na Miler-Hintonov (*Mueller-Hinton*) agar sa dodatkom 5% konjske krvi. Nakon 18 ± 2 časa, u aerobnim uslovima na 37°C, očitavani su rezultati. Postojanje M-fenotipa ispoljava se rezistencijom na eritromicin, uz istovremenu osetljivost na klindamicin. Ukoliko je izolat rezistentan i na eritromicin i na klindamicin, radi se o cMLS fenotipu, a pojava D-fenomena oko klindamicina ka disku sa eritromicinom

ukazuje na prisustvo iMLS fenotipa. Ukoliko je izolat rezistentan na klindamicin, a osetljiv na eritromicin, detektuje se L-fenotip.

Kapsularna tipizacija

Izolacija bakterijske DNK je vršena korišćenjem TRIS-EDTA-SDS pufera za lizu. U 200 μ l pufera za lizu je resuspendovano 3 - 5 kolonija sveže kulture ispitivanih izolata GBS. Nakon inkubacije i centrifugiranja supernatant se prebacuje u nove mikrotube. Zatim se dodaje 500 μ l apsolutnog etanola i nakon centrifugiranja supernatant se odbacuje. Natant koji sadrži bakterijsku DNK se resuspenduje u elucionom puferu (*Quiagen*, Nemačka).

Određivanje kapsularnih tipova ispitivanih izolata grupe B streptokoka izvršeno je multipleks PCR metodom, sa prajmerima opisanim od strane Pojarta (*Poyart*) i sar. (14). Korišćene su dve reakcione smeše, čija je pojedinačna zapremina po uzorku iznosila 25 μ l, a sastojala se od 12,5 μ l Master mix-a (*Quiagen*, Nemačka), 0,5 μ l svakog od prajmera koncentracije 20 μ mol/l, 2,5 μ l vode i 5 μ l bakterijske DNK. Prva smeša je sadržala prajmere za kapsularne tipove Ia, Ib, II, III i IV, a druga za kapsularne tipove V, VI, VII, VIII i IX. Vizuelizacija dobijenih produkata je vršena elektroforezom u 2% agaroznom gelu.

Identifikacija hipervirulentnog ST17 klona

Identifikacija hipervirulentnog ST17 klona je vršena detekcijom *hvgA* gena, primenom PCR metode (17). Reakciona smeša finalne zapremine 25 μ l se sastojala od 12,5 μ l Master mix-a (*Quiagen*, Nemačka), 1 μ l svakog od prajmera koncentracije 20 μ mol/l, 5,5 μ l vode i 5 μ l bakterijske DNK. Produkti reakcije su vizuelizovani elektroforezom u 2% agaroznom gelu.

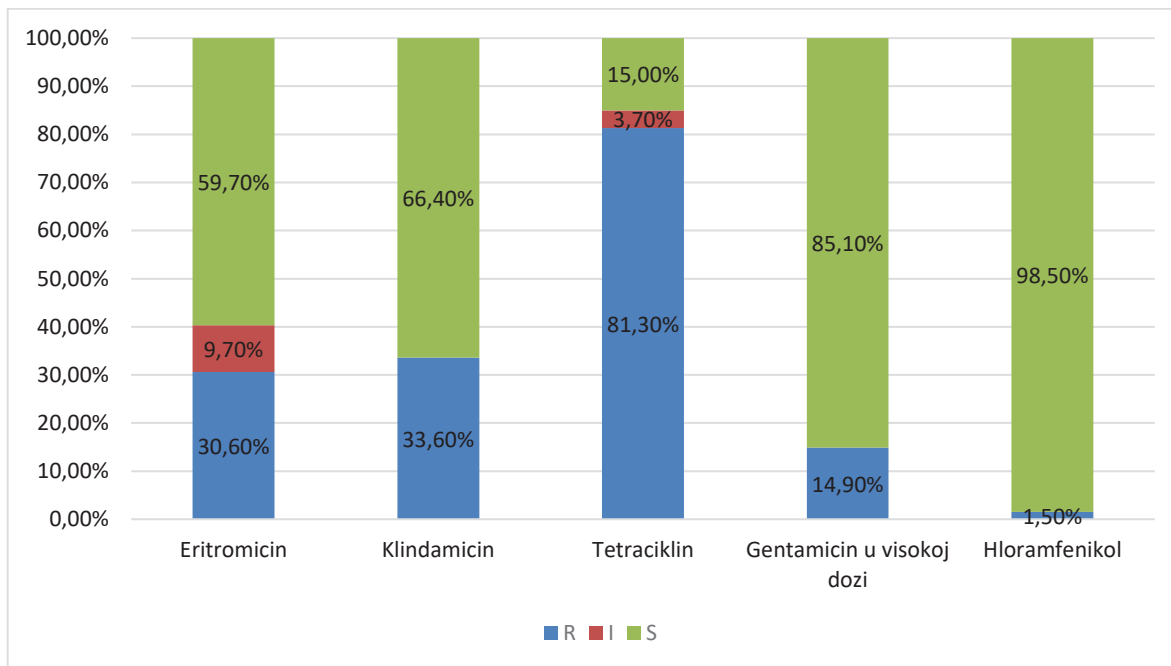
Rezultati

Tokom ispitivanog perioda u NRL za streptokok je sakupljeno 134 soja GBS izolovanih iz vaginalnog brisa trudnica. Prosečna starost trudnica je iznosila 32 godine (20 - 51 godina) i sve trudnice su bile asimptomatski kolonizovane. Detekcijom *dltR* gena potvrđena je standardna mikrobiološka identifikacija svih izolata uključenih u studiju.

Učestalost rezistencije na antibiotike korišćene u istraživanju prikazana je u **grafikonu 1**. Svi ispitivani sojevi su bili osetljivi na penicilin i vankomicin. U našem istraživanju nije uočena rezistencija na fluorohinolone kod izolata. Najučestalija je bila rezistencija na tetraciklin, uočena kod 109 izolata. Trećina ispitivanih GBS izolata je bila rezistentna na eritromicin i klindamicin. Rezistencija na hloramfenikol je uočena kod dva GBS izolata.

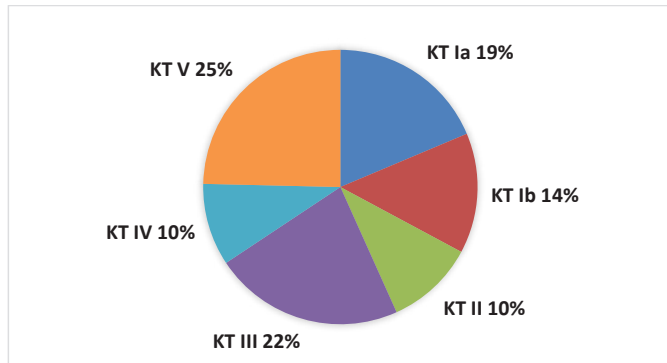
Određivanjem fenotipova rezistencije na makrolide uočen je cMLS fenotip kod 62% (31/50) sojeva, dok je iMLS fenotip nađen kod 14 (28%) izolata. M-fenotip je detektovan kod 5 (10%) izolata.

Najučestaliji kapsularni tipovi GBS u našem istraživanju su bili CPS III i CPS V, koji su uočeni kod skoro polovine ispitivanih sojeva (63 izolata, 47%). Nešto ređe su



Grafikon 1. Osetljivost izolata GBS na eritromicin, klindamicin, tetraciklin, visoke doze gentamicina i hloramfenikol.

detektovani kapsularni tipovi Ia (25 izolata, 19,0%) i Ib (19 izolata, 14,0%), dok su najmanje bili zastupljeni kapsularni tipovi II i IV (**grafikon 2**). Kapsularni tipovi VI, VII, VIII i IX nisu detektovani u našem istraživanju.



Grafikon 2. Učestalost kapsularnih polisaharidnih tipova (KT) izolata GBS. Kapsularni tipovi VI, VII, VIII i IX nisu detektovani.

Distribucija rezistencije na antibiotike prema kapsularnim tipovima prikazana je u **tabeli 1**. Najveći broj (36,5%) izolata rezistentnih na makrolide pripadao je kapsularnom tipu V.

Gen *hvgA* je detektovan kod 17 izolata, čime je potvrđeno postojanje hipervirulentnog ST17 klona kod 12,7% sojeva. Većina hipervirulentnih izolata (88,2%, 15/17) pripadala je kapsularnom tipu III (III/ST17), dok su dva soja (11,8%) pripadala kapsularnom tipu IV (IV/ST17).

Diskusija

Sprovedena studija pruža uvid u rasprostranjenost

kapsularnih tipova *S. agalactiae* izolovanih iz vaginalnog brisa kolonizovanih trudnica tokom 2021. godine, detekciju hipervirulentnog ST17 klonu, kao i osetljivost sojeva na antibiotike uključene u terapijski protokol infekcija.

U našem istraživanju su svi sojevi GBS, izolovani iz vaginalnih briseva kolonizovanih trudnica, bili osetljivi na penicilin i vankomicin. Uočena je visoka učestalost rezistencije na tetracikline i makrolide kod ispitivanih izolata. Najučestalija je bila rezistencija na tetraciklin, nađena kod više od 80% izolata GBS, a sličan rezultat je prikazan i u studiji iz Slovenije (18). Rezistencija GBS na tetracikline je povezana sa *tetM* i *tetO* genima, koji kodiraju protektivne proteine ribozoma (engl. *ribosomal protection proteins* - RPP), kao i *tetK* i *tetL* genom koji kodiraju efluks pumpe koje izbacuju antibiotik iz bakterijske ćelije u spoljašnju sredinu (10, 19). Značajna učestalost rezistencije na tetracikline kod humanih GBS izolata, koja u nekim istraživanjima prevazilazi 95%, ukazuje na pozitivnu selekciju rezistentnih klonova usled neadekvatne primene ove grupe antibiotika (19).

Učestalost rezistencije na makrolide kod prikupljenih izolata GBS iznosila je čak 37%. Detektovana je niža učestalost rezistencije na eritromicin u odnosu na rezultate dobijene u Italiji (32,2%), a veća u odnosu na rezultate dobijene u istraživanju u Irskoj (20,21). Zastupljenost rezistencije na klindamicin je manja u odnosu na rezultate dobijene u Italiji (43,75%) i Portugalu (34%) (21,22). Više od polovine izolata GBS rezistentnih na makrolide pokazivalo je cMLS fenotip. Konstitutivni MLS fenotip rezistencije na makrolide, koji se karakteriše istovremenom rezistencijom na eritromicin i klindamicin, registrovan je u većem procentu u odnosu na rezultat dobijen u istraživanju sprovedenom u Švajcarskoj (52,8%) (23). Mehanizmi rezistencije GBS na makrolide genetski se zasnivaju na modifikaciji ribozoma i na efluksu makrolidnih antibiotika preko *mefA*-kodiranih efluks pumpi (10). Rezistencija bazirana na efluks pumpama kodiranih od strane *mefA* gena može se povezati sa M-fenotipom (24).

Tabela 1. Učestalost rezistencije kod različitih kapsularnih tipova izolata *S.agalactiae* na eritromicin, klindamicin, tetraciklin i hloramfenikol.

Antibiotik	Kapsularni tip					
	Ia (n = 25)	Ib (n = 19)	II (n = 14)	III (n = 30)	IV (n = 13)	V (n = 33)
Eritromicin	2 (8%)	5 (26,3%)	5 (35,7%)	6 (20%)	8 (61,5%)	15 (45,4%)
Klindamicin	0 (0%)	5 (26,3%)	6 (42,8%)	7 (23,3%)	8 (61,5%)	19 (57,5%)
Tetraciklin	23 (92%)	13 (68,4%)	10 (71,4%)	23 (76,6%)	12 (92,3%)	27 (81,8%)
Hloramfenikol	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,3%)	0 (0%)	1 (3%)

Rezistencija na makrolide opisana kod cMLS i iMLS fenotipa povezuje se sa metilacijom 50S subjedinice ribozoma od strane metil-transferaze kodirane *erm* genima (10, 24).

Sve veća učestalost rezistencije na lekove drugog izbora u lečenju GBS infekcija, kao i prisustvo konstitutivnog i inducibilnog MLS fenotipa, značajno sužava terapijski spektar kod osoba kod kojih ne možemo da primenjujemo penicilin zbog preosetljivosti.

Dok se u evropskim zemljama poput Francuske beleži porast rezistencije na fluorohinolone, gde je 2019. godine bila prisutna u 2,7% uzoraka, u našem istraživanju ona nije uočena (25). Ista studija zabeležila je manju zastupljenost rezistencije na visoke doze gentamicina (0,4%) u odnosu na naše rezultate (14,9%) (25).

Rezistencija na hloramfenikol kod GBS je opisana, ali je i dalje retka. U našem istraživanju rezistencija na ovaj antibiotik je uočena kod 1,5% izolata. Studija sprovedena u Japanu 2019. godine beleži smanjenje osetljivosti GBS na hloramfenikol (99 - 81%), a mogući uzrok ove pojave jeste sve češća upotreba hloramfenikola u terapiji bakterijske vaginoze (26). Najznačajnijim nosiocem rezistencije na hloramfenikol smatraju se *cat* geni koji kodiraju acetyl-transferazu (engl. *chloramphenicol acetyltransferase* - CAT) i na taj način omogućavaju enzimsku inaktivaciju antibiotika (27). U ostale mehanizme rezistencije na pomenuti antibiotik ubrajaju se efluks pumpe i mutacije u genima koji kodiraju mesto vezivanja hloramfenikola na 50s subjedinici ribozoma (27).

S obzirom na globalno povećanje učestalosti rezistencije na antibiotike drugog izbora, terapija infekcija grupe B streptokoka je značajno limitirana kod osoba alergičnih na beta laktame. Vankomicin predstavlja lek poslednjeg izbora u terapiji ovih infekcija, ali zabrinjava činjenica da je opisano nekoliko slučajeva pojave rezistencije i na ovaj antibiotik kod GBS (28).

Kapsularnom tipizacijom streptokoka grupe B potvrđeno je prisustvo CPS Ia, Ib, II-V, koji predstavljaju najrasprostranjenije kapsularne tipove u Evropi (29). Za razliku od nekih evropskih zemalja, poput Švajcarske, Nemačke i Češke, u kojima je najučestaliji kapsularni tip III, u našem istraživanju je dominirao kapsularni tip V (23, 28). Treći po učestalosti bio je kapsularni tip (Ia) detektovan kod 19% izolata, a slična zastupljenost ovog CPS je zabeležena i u Švajcarskoj (19,2%) (23). Učestalost pojave kapsularnog tipa Ib zapažena kod nas (14%) oko dva puta je veća u odnosu na njegovu učestalost u Sloveniji, gde je 2018. godine ona iznosila 7,1% (18). Ista studija je registrovala znatno

manju prevalenciju kapsularnog tipa IV (2%) kod kolonizovanih trudnica u odnosu na rezultate dobijene u ovom istraživanju (10%) (18).

Među svim izolatima rezistentnim na makrolide u ovom istraživanju prevladava kapsularni tip V, a tu povezanost je pokazala i studija sprovedena na teritoriji Nemačke (30). Uočeno je da izolati rezistentni na klindamicin dominantno pripadaju kapsularnom tipu V u odnosu na druge CPS, što je pokazano u našoj studiji (23). Istraživanje sprovedeno od strane von Bota (*Von Both*) i sar. ističe svojevrsnu povezanost između pojedinih fenotipova rezistencije na makrolide i kapsularnih serotipova, pa se tako CPS III može povezati sa M-fenotipom, odnosno CPS V sa konstitutivnim i inducibilnim MLS fenotipom rezistencije (24).

Uočena je niža učestalost hipervirulentnog ST17 klona (12,7%) u odnosu na učestalost registrovanu u Mađarskoj, gde je iznosila 21,9% (31). Istraživanje sprovedeno na teritoriji Rumunije 2012. godine zabeležilo je duplo manju prevalenciju (6,1%) u odnosu na naš rezultat (32). Fenotip III/ST17, koji je najzastupljeniji u ovoj studiji, dominirao je i u istraživanju sprovedenom na teritoriji Srbije tokom 2018. godine (33). Značaj ST17 klona ogleda se u njegovoj sposobnosti da prodre kroz hematoencefalnu barijeru i izazove invazivne infekcije, pre svega meningitis, češće manifestovan kao LOD (31).

U Srbiji ne postoji sistematsko praćenje distribucije kapsularnih tipova i rezistencije na antibiotike kod izolata GBS. Shodno tome, rezultati dobijeni sprovođenjem ovog istraživanja značajno mogu da doprinesu stvaranju opšte slike učestalosti rezistencije na antibiotike i kapsularnih tipova kod grupe B streptokoka, što je od velikog značaja za prevenciju i terapiju oboljenja GBS u našoj zemlji.

Zaključak

Rezistencija na makrolide, uočena kod skoro 40% izolata GBS, predstavlja značajan problem. Najzastupljeniji kapsularni tipovi *S. agalactiae* su CPS V (25%) i CPS III (22%). Prisustvo hipervirulentnog ST17 klona u 12,7% slučajeva predstavlja veliki rizik za infekciju ploda tokom porođaja i razvoj invazivnih infekcija sa teškim posledicama.

Shodno tome, neophodno je odrediti osetljivost GBS izolata na ove antibiotike pre primene terapije, kao i da se oni ne mogu koristiti empirijski u našoj populaciji kod osoba alergičnih na peniciline. Na osnovu navedenog, potrebno je kontinuirano prikupljanje podataka o

rasprostranjenosti kapsularnih tipova i osetljivosti na antibiotike streptokoka grupe B u cilju unapređenja profilakse i terapije infekcija koje ova bakterija uzrokuje, naročito invazivnih neonatalnih infekcija.

Literatura

1. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J, et al. Maternal Colonization with Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(suppl_2):S100–11.
2. 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. *Sci Rep*. 2021; 11(1):1–7.
3. Valkenburg-Van Den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, Dorr PJ, Kanhai HHH. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(9):958–67.
4. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010; 37(2):339–54.
5. Zimmermann P, Gwee A, Curtis N. The controversial role of breast milk in GBS late-onset disease. *J Infect*. 2017; 74:S34–40.
6. George I, Mathews J, Mathews K. Postpartum Group B streptococcal meningitis. *J Postgrad Med*. 2008; 54(1):65–6.
7. Cape A, Tuomala RE, Taylor C, Puopolo KM. Peripartum bacteremia in the era of group B streptococcus prophylaxis. *Obstet Gynecol*. 2013; 121(4):812–8.
8. Shabayek S, Spellerberg B. Group B streptococcal colonization, molecular characteristics, and epidemiology. *Front Microbiol*. 2018; 9(MAR):1–14.
9. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. Management of infants at risk for group B streptococcal disease. *Pediatrics*. 2019; 144(2).
10. Hayes K, O'Halloran F, Cotter L. A review of antibiotic resistance in Group B Streptococcus: the story so far. *Crit Rev Microbiol*. 2020; 46(3):253–69.
11. Brimil N, Barthell E, Heindrichs U, Kuhn M, Lütticken R, Spellerberg B. Epidemiology of *Streptococcus agalactiae* colonization in Germany. *Int J Med Microbiol*. 2006; 296(1):39–44.
12. Furfaro LL, Chang BJ, Payne MS. Perinatal *Streptococcus agalactiae* epidemiology and surveillance targets. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(4):1–18.
13. Martins ER, Pedrosa-Roussado C, Melo-Cristino J, Ramirez M, Oliveira H, Vaz T, et al. Streptococcus agalactiae causing neonatal infections in Portugal (2005–2015): Diversification and emergence of a CC17/PI-2b multidrug resistant sublineage. *Front Microbiol*. 2017; 8(MAR):1–9.
14. Poyart C, Tazi A, Ne Réglie-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.
15. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 11.0 (1 Jan 2021). 2021; 45–9.
16. Société Française de Microbiologie. In: CASFM/EUCAST: Société Française de Microbiologie Ed. 2020; p.6–82.
17. Lamy MC, Dramsi S, Billoët A, Réglie-Poupet H, Tazi A, Raymond J, et al. Rapid detection of the “highly virulent” group B streptococcus ST-17 clone. *Microbes Infect*. 2006; 8(7):1714–22.
18. Perme T, Golparian D, Bombek Ihan M, Rojnik A, Lučovnik M, Kornhauser Cerar L, et al. Genomic and phenotypic characterisation of invasive neonatal and colonising group B Streptococcus isolates from Slovenia, 2001–2018. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1):1–9.
19. Da Cunha V, Davies MR, Douarre PE, Rosinski-Chupin I, Margarit I, Spinali S, et al. Streptococcus agalactiae clones infecting humans were selected and fixed through the extensive use of tetracycline. *Nat Commun*. 2014; 5:1–12.
20. Hayes K, Cotter L, Barry L, O'Halloran F. Emergence of the L phenotype in Group B Streptococci in the South of Ireland. *Epidemiol Infect*. 2017; 145(16):3535–42.
21. Matani C, Trezzi M, Matteini A, Catalani C, Messeri D, Catalani C. Streptococcus agalactiae: Prevalence of antimicrobial resistance in vaginal and rectal swabs in Italian pregnant women. *Infez Med*. 2016; 24(3):217–21.
22. Lopes E, Fernandes T, Machado MP, Carriço JA, Melo-Cristino J, Ramirez M, et al. Increasing macrolide resistance among *Streptococcus agalactiae* causing invasive disease in non-pregnant adults was driven by a single capsular-transformed lineage, Portugal, 2009 to 2015. *Euro Surveill*. 2018; 23(21):1700473.
23. Fröhlicher S, Reichen G, Müller M, Surbek D, Droz S, Spellerberg B, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of group B streptococci in pregnant women: Results from a Swiss tertiary centre. *Swiss Med Wkly*. 2014; 144(March):1–6.
24. Von Both U, Buerckstuehmer A, Fluegge K, Berner R. Heterogeneity of genotype-phenotype correlation among macrolide-resistant *Streptococcus agalactiae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(7):3080–2.
25. Vuillemin X, Hays C, Plainvert C, Dmytruk N, Louis M, Touak G, et al. Invasive group B Streptococcus infections in non-pregnant adults: a retrospective study, France, 2007–2019. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(1):129.e1–129.e4.
26. Gomi Y, Wang L, Matsushima H, Kawabe A, Kikugawa A, Takagi A, et al. Variations in antibiotic susceptibility of group B Streptococcus in Japanese women: A long-term population-based cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019; 58(6):805–7.
27. Schwarz S, Kehrenberg C, Doublet B, Cloeckart A. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiol Rev*. 2004; 28(5):519–42.
28. Patras KA, Nizet V. Group B Streptococcal maternal colonization and neonatal disease: Molecular mechanisms and preventative approaches. *Front Pediatr*. 2018; 6(February):1–17.
29. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008; 87(3):260–71.
30. Von Both U, Ruess M, Mueller U, Fluegge K, Sander A, Berner R. A serotype V clone is predominant among erythromycin-resistant Streptococcus agalactiae isolates in a southwestern region of Germany. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(5):2166–9.
31. Kardos S, Tóthpál A, Laub K, Kristóf K, Ostorházi E, Rozgonyi F, et al. High prevalence of group B streptococcus ST17 hypervirulent clone among non-pregnant patients from a Hungarian venereology clinic. *BMC Infect Dis*. 2019; 19(1):1–10.
32. Usein CR, Grigore L, Georgescu R, Băltoiu M, Strău M, Cristea V. Molecular characterization of adult-colonizing Streptococcus agalactiae from an area-based surveillance study in Romania. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(9):2301–10.
33. Gajic I, Plainvert C, Kekic D, Dmytruk N, Mijac V, Tazi A, et al. Molecular epidemiology of invasive and non-invasive group B Streptococcus circulating in Serbia. *Int J Med Microbiol*. 2019; 309(1):19–25.