

Boğaz Dışı Klinik Örneklerden İzole Edilen Beta Hemolitik Streptokok Suşları, Oluşturdukları Enfeksiyonların Özellikleri ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Çiğdem ARABACI¹
Rabiye ALTINBAŞ²

Özet: Beta hemolitik streptokok (BHS) türleri, tonsillofarenjit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları dışında idrar yolu enfeksiyonu, deri/yumuşak doku enfeksiyonları, yenidoğan menenjit, sepsis, pnömoni gibi enfeksiyonlarda da rol oynarlar. Bu çalışmanın amacı boğaz dışı klinik örneklerde üreyen BHS türleri, enfeksiyonun özellikleri ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesidir. Retrospektif olarak incelenen 487 suşun; 388'i (%79.7) B grubu, 66'sı (%13,5) A grubu, 33'ü (%6,8) C, G ve F grubu beta hemolitik streptokok olarak tanımlanmıştır. Saptanan BHS enfeksiyonlarının, 338'i (%69) idrar yolu enfeksiyonu, 108'i (%22) deri/yumuşak doku enfeksiyonu, 14'ü (%3) kan dolaşımı enfeksiyonu, 9'u (%2) menenjit ve pnömonidir. 18 (%4) B grubu streptokok izolatu, vajinal kolonizasyon olarak değerlendirilmiştir. 83 (%17) hastada, altta yatan birden fazla hastalık saptanmıştır. Antibiyogram çalışılan tüm izolatlarda penisilin, vankomisin, linezolid ve tigesiklin duyarlı bulunmuştur. Eritromisin, klindamisin ve tetrasiklin direnci, A ve B grubu streptokok için sırasıyla % 6, %2, % 36 ve %38, %11, % 94 saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik duyarlılık, enfeksiyon, *Beta Hemolitik Streptococcus spp.*

Characteristics of Beta Haemolytic Streptococcus Strains Isolated From Clinical Specimens Other Than Throat Culture and Characteristics of Streptococcal Infections

Abstract: Beta hemolytic streptococcus (BHS) species also play a role in infections such as urinary tract infection, skin / soft tissue infections, newborn meningitis, sepsis, pneumonias, as well as upper respiratory tract infections such as tonsillopharyngitis. The aim of this study was to determine the antibiotic susceptibility of BHS species, isolated from cultures other than throat and the characteristics of the infection in patients. Out of 487 retrospectively examined BHS isolates; 388 (79.7%) group B, 66 (13.5%) group A, 33 (6.8%) group C, G and F were defined as beta haemolytic streptococci. From detected BHS infections; 338 (69%) urinary tract infection, 108 (22%) skin / soft tissue infection, 14 (3%) blood stream infection, 9 (2%) meningitis and pneumonia. 18 (4%) Group B Streptococci isolates were reported as vaginal colonization. In 83 (17%) of patients, there was more than one co morbid condition. All BHS isolates were susceptible to penicillin, vancomycin, linezolid and tigecycline. Erythromycin, clindamycin and tetracycline resistance were 6%, 2%, 36% and 38%, 11%, 94% for *Group A Streptococcus* and *Group B Streptococcus*, respectively.

Key Words: Antibiotic susceptibility, infection, *Beta Haemolytic Streptococcus spp.*

¹ S.B.Ü Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, cigdem.arabaci@okmeydani.gov.tr

² Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikoloji Laboratuvarı

GİRİŞ

Streptococcus cinsi bakteriler doğada yaygın olup; insan ağız, yutak, alt gastrointestinal sistem ve vajen normal florasında da bulunabilir. Streptokoklar tonsillofarenjit gibi üst solunum enfeksiyonları dışında nekrotizan fasiit, endokardit, yenidoğan menenjit, sepsis ve pnömoni gibi hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara sebep olurlar. Streptokoklar içinde beta hemolitik streptokoklar (BHS) invazif enfeksiyonlara yol açması açısından önemli bir gruptur. Lancefield tarafından hücre duvarı karbonhidratlarındaki antijenik farklılığa göre serogruplara (A'dan H 'ye ve K'dan V'ye kadar) ayrılır. A, B, C ve G grubu BHS, insanlarda en sık enfeksiyon etkeni olan gruplardır (1). İnvazif BHS enfeksiyonlarının dünya genelinde artış, göstermesi, yaşamı tehdit etmesi açısından, erken tanı ve tedavinin önemini arttırmıştır (2,3). Bu çalışmada boğaz dışı klinik örneklerinde BHS üremesi olan olguların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

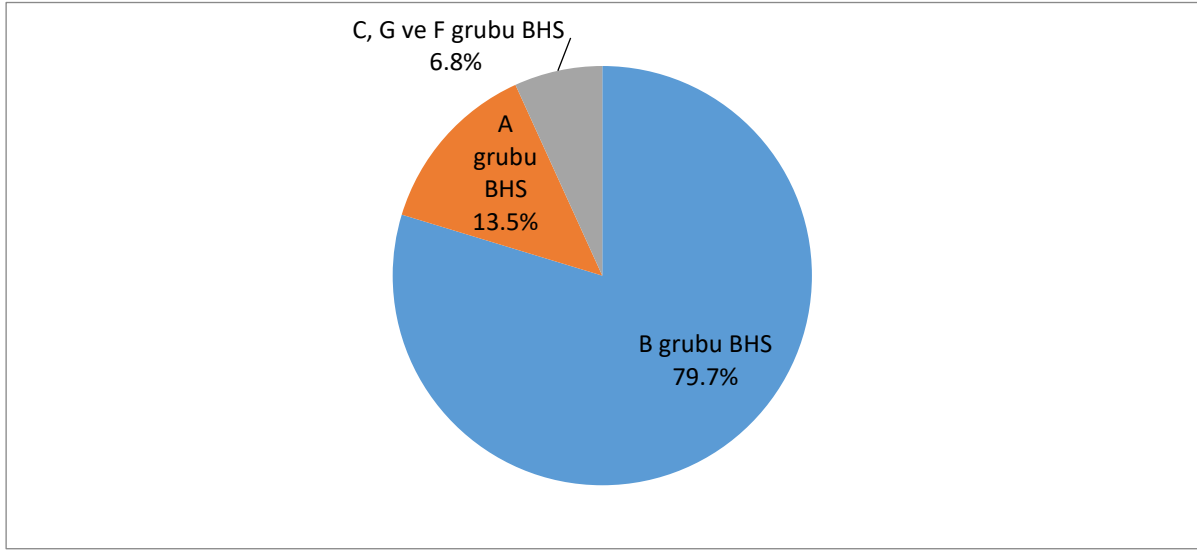
YÖNTEMLER

Bu çalışma ile S.B.Ü Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ocak 2014- Haziran 2018 yılları arasında 386'sı (% 79) poliklinik ve 101'i (%21) yatan hastalardan gelen örneklerde üreyen 487 beta hemolitik streptokok suşu, enfeksiyonlarının özellikleri ve antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir. Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen örnekler, %5 koyun kanlı agar besiyerine ekilerek %5-10 CO₂ li ortam sağlayacak olan mumlu kavanoza konularak 37°C etüvde, 24 saat inkübe edilmiştir. 24 saat inkübasyon sonunda petrilerdeki üremeler kontrol edilerek, β-hemoliz oluşturan koloniler değerlendirmeye alınmıştır. Bu kolonilerden Gram boyasında zincir yapmış gram pozitif koklardan katalaz testi negatif olan kolonilerden, streptokok lam aglütinasyon kiti (Streptococcal latex test, Plasmatec, UK) ile gruplama yapılmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılıkları Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) önerileri doğrultusunda belirlenmiştir (4).

BULGULAR

Çalışmadaki 487 suşun 388 sı (%79.7) B grubu, 66'sı (%13,5) A grubu, 33'ü (%6,8) C, G ve F grubu BHS olarak tanımlanmıştır. İzole edilen streptokokların en sık yol açtığı enfeksiyonlar; 338'i (%69) idrar yolu enfeksiyonu, 108'i (%22) deri/yumuşak doku enfeksiyonu , 14'ü (%3) kan dolaşımı enfeksiyonu, 9' u (%2) menenjit ve pnömonidir. 18 (%4), Grup B Streptokok (GBS) izolatu vajinal kolonizasyon olarak değerlendirilmiştir.

Şekil 1: İzole edilen beta hemolitik streptokokların yüzde dağılımı



Tablo 1: İzole edilen beta hemolitik streptokokların örneklerle göre dağılımı

Örneklerin dağılımı	İdrar	Doku/abse	Kan	Balgam	BOS	Vajen
A grubu (n=66)	4	53	3	6	0	0
B grubu (n=388)	334	25	8	0	3	18
C grubu (n=13)	0	13	0	0	0	0
G grubu (n=4)	0	3	1	0	0	0
F grubu (n=16)	0	14	2	0	0	0
Toplam (n=487)	%69(n=338)	%22(n=108)	%3(n=14)	%1(n=6)	%0.6(n=3)	%4(n=18)

Grup A Streptokok (GAS) ve GBS lere bağlı enfeksiyonlar diğer beta hemolitik streptokoklara göre daha fazladır. GAS ve GBS'nin, kan ve BOS gibi örneklerde üremeleri invazif enfeksiyon olarak değerlendirildiğinde 17 hastada sepsis/ bakteriyemi ve menenjit olduğu saptanmıştır. Yatarak takip edilen hastaların tanıları; %46.5 oranında deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, %21.7 genitoüriner sistem enfeksiyonu, %13.8 sepsis/bakteriyemi, %6 pnömoni ve %3 oranında menenjit idi. Poliklinik hastalarında ise %84 genitoüriner sistem enfeksiyonu ve %16 deri yumuşak doku enfeksiyonu tanıları ile izlendiği saptandı. Tüm hastaların 83' ünde (%17) altta yatan birden fazla hastalık olduğu görüldü. Bu hastalıklar sırasıyla %33.7 diyabet, %19.2 böbrek ve üreter taşı, %15.6 travma ve cerrahi, %14.4 malignite, %4.8 böbrek yetmezliği ve %2.4 HIV idi. Antiyotik duyarlılık testi 100 adet GBS ve 50 adet GAS izolatu için çalışıldı. Çalışılan tüm izolatlarda penisilin, vankomisin, linezolid ve tigesiklin duyarlı bulundu. Eritromisin, klindamisin ve tetrasiklin direnci, GAS ve GBS için sırasıyla (%6, %2, %36) ve (%38, %11 ve %94) idi. GBS izolatlarında eritromisin, klindamisin ve tetrasiklin direnci, GAS lara göre oldukça yüksek bulundu.

TARTIŞMA

Uzun yıllardır enfeksiyon etkeni olarak karşılaşılan streptokok cinsi bakterilerin insan sağlığı için öneminin giderek daha fazla önem kazandığı görülmektedir. Genellikle toplumsal kaynaklı enfeksiyonlara yol açarlar ancak hastane enfeksiyonu etkeni olarak da akılda tutulması gereken mikroorganizmalar olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Özellikle altta yatan hastalığı olan olgularda önemli morbidite ve mortalite oluşturan enfeksiyonlara sebep olabilirler. İnvazif GAS enfeksiyonları, dünya genelinde morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkili olmaya devam etmektedir. ABD de her yıl 1136-1607 ölümlerle sonuçlanan tahmini 10 649-13 434 vaka vardır. Kanada'da invazif GAS insidansına (4.3 / 100.000) ve birçok Avrupa ülkesine (2-4 / 100 000) benzerdir. Aynı çalışmada, altta yatan komorbid hastalıklar varlığında, yaşlı ve bakım evlerinde uzun süre kalan hastalarda ölüm oranlarının arttığını saptamışlardır (5). Bir başka çalışmada GAS lara bağlı bakteriyemilerin, en sık, yumuşak doku enfeksiyonlarına sekonder geliştiği ve en sık görülen komorbid durumun diabetes mellitus olduğu vurgulanmıştır (6). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, tüm enfeksiyonlar için, diabet en sık görülen komorbid hastalıktı. GAS, GBS, GCS ve GGC (SDSE) bakteriyemisinin incelendiği diğer bir çalışmada; kardiyovasküler hastalık, malignite ve diabetes mellitus en sık görülen altta yatan hastalıklar olarak belirtilmiştir. En sık görülen enfeksiyonun deri / yumuşak doku enfeksiyonları olduğu, idrar yolu enfeksiyonlarının, diğer gruplardan ziyade GBS grubunda (%12.4) daha sık görüldüğü sonucuna varmışlardır (7). Topkaya ve arkadaşlarının yaptıkları, bir yıl içerisinde farklı bölgelerden 46 mikrobiyoloji laboratuvarının katıldığı bir çalışmada, 65 invazif GAS izolatu toplandı, sonuç olarak Türkiye'de invazif GAS enfeksiyon insidansının düşük olduğu sonucuna varmışlardır (8). Türkiye'de yapılan boğaz dışı örneklerden izole edilen GAS ile ilgili çalışmalar daha ziyade serotiplendirme ile ilgilidir. Ünlü ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, boğaz dışı örneklerden izole edilen streptokoklardan 161 suşun dokuzu (%5,6) A grubu, 64'ü (%39,7) B grubu, ikisi (%1,2) C grubu, üçü (%1,8) D grubu, ikisi (%1,2) G grubu, 57'si (%35,4) viridans streptokok ve 24'ü (%14,9) pnömokok olarak tiplendirmişler, izole edilen streptokokların en sık yol açtığı enfeksiyonlar; 52'si (%32,2) idrar yolu enfeksiyonu, 48'i (%29,8) deri/yumuşak doku enfeksiyonu ve 25'i (%15,5) pnömone olarak bulmuşlardır. Hastaların 87'sinde (%54) birden fazla altta yatan hastalık saptamışlardır (9).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık izole edilen grup GBS, en sık görülen enfeksiyonlar ise idrar yolu enfeksiyonu ve deri/yumuşak doku enfeksiyonuydu. Çalışmamızda %17 oranında hastada altta yatan bir hastalık saptanırken yukarıdaki çalışmada bu oran %54 tür. Bizim çalışmamızda viridans streptokoklar ve pnömokokların olmaması bu oranın az çıkmış olmasına neden olabilir. Son yıllarda, GBS, maternal ve neonatal enfeksiyonlardan sorumlu en yaygın patojenlerden biri olmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde GBS kolonizasyonu ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, gelişmiş ülkelerde kadınların %20-30' unun GBS tarafından kolonize olduğu bilinmektedir. Maternal intrapartum GBS kolonizasyonu, bebeklerde erken başlangıçlı *S. agalactiae* enfeksiyonu için birincil risk faktörüdür. Tedavi edilmeyen veya gerekli önlemlerin alınmadığı durumlarda, *S. agalactiae* ile kolonize annelerden doğan bebeklerin %1-2'sinin neonatal pnömone, sepsis ve menenjit dahil olmak üzere erken başlangıçlı *S. agalactiae* enfeksiyonu geliştiği tahmin edilmektedir. Şiddetli *S. agalactiae* enfeksiyonları neonatal mortalite veya kalıcı hasar ile sonuçlanabilir (10). Türkiye 'den Karadağ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, doğum eylemindeki 300 gebede %3 oranında GBS kolonizasyonu saptamışlardır (11).

Karadeniz ve arkadaşlarının, gebelerde ve yenidoğan bebeklerinde GBS sıklığının araştırıldığı çalışmada gebelerde %8, o gebelerin yenidoğan bebeklerinde %5 oranında GBS kolonizasyonu

saptamışlar, doğumu takip eden bir aylık sürede kolonize olan yenidoğanların hiç birinde enfeksiyon gelişmediğini bildirmişlerdir (12). Çalışmamızda GBS ye bağlı üç neonatal menenjit ve üç yenidoğan sepsisi saptandı. Ancak annelerdeki kolonizasyon bilinmiyordu. Ek olarak, son raporlar, hamile olmayan yetişkinlerde ve yaşlılarda da bu enfeksiyonların sayısının arttığını ortaya koymaktadır. Bu erişkinlerde GBS enfeksiyonu insidansı 1990'da 3,6 vakadan / 100,000 kişiden, 2007'de 7,3 vakaya / 100,000 kişiden artmış, vaka ölüm oranı ise % 15 olarak belirtilmiştir (13).

Çalışmamızda, streptokoksik genitoüriner sistem enfeksiyonu tanısı ile izlenen hastaların neredeyse tamamında B grubu streptokokların etken olduğu görüldü. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı ile takip edilen olguların büyük çoğunluğunda altta yatan ürolojik patoloji varlığı saptandı. Son yıllarda C ve G grubu streptokokların yer aldığı invazif enfeksiyonların görülme oranları artmıştır. GAS lara benzer enfeksiyon tablolarına yol açmaktadırlar (14). Çalışmamızda da C ve G grubu streptokoklar, GAS gibi yumuşak doku enfeksiyonlarından izole edildi görülmüştür. GGS a bağlı gelişen bakteriyeminin, internal protez cihazına sekonder geliştiği saptanmıştır. Son dönemde, tüm dünyada invazif beta hemolitik streptokok enfeksiyonu insidansının arttığı yönünde raporlar sunulmasına rağmen, BHS'lerin, penisilin ve diğer yaygın kullanılan β -laktam antibiyotiklere duyarlılığı devam etmektedir. Her ne kadar penisiline karşı hassas kalsa da, eritromisin ve klindamisin direncinin dünya çapında yayılması da büyük bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır, çünkü eritromisin penisilin alerjisi olan hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir.

Hindistan'da yapılan bir çalışmada araştırmacılar; toplam 296 BHS izolatının tamamında penisilin, ampisilin, linezolid ve vankomisini duyarlı bulmuşlar, 220 adet GAS izolatları için, eritromisin, klindamisin, tetrasiklin siprofloksasine direnç oranlarını sırasıyla 102 (% 46), 0 (%0), 174 (% 79) ve 21 (% 9.5) saptamışlardır. D-testi ile 61 GAS izolatlarında indüklenebilir klindamisin direnci fenotipi gözlemlemişler, 11 adet GBS suşunun tümünde eritromisin, klindamisin ve siprofloksasini duyarlı bulmuşlar, yedi izolatta ise tetrasiklinin dirençli olduğunu raporlamışlardır (15). Matani ve arkadaşlarının İtalya'da, GBS suşları ile yaptıkları bir çalışmada; tüm izolatların linezolid ve tigesikline duyarlı olduğunu, glikopeptidlere duyarlılığın % 90 üzerinde, ampisilin ve penisilin duyarlılığını, sırasıyla % 87, 10 ve % 87, 93 bulmuşlardır. Klindamisin ve eritromisin karşı direncin yüksek ve sırasıyla %43, 75 ve %32, 20 olduğunu belirtmişlerdir (16). Ancak EUCAST; GAS, GBS, GCS, GGS için, hem penisilin hem de glikopeptidler açısından duyarlı olmayan izolatların nadir veya henüz bildirilmemiş olduğunu, tesbit edilmesi durumunda, tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testi sonucunun doğrulanmasını ve izolatın referans laboratuvarına gönderilmesini önermektedir. Çalışmada sonuçların referans laboratuvarında doğrulandığına dair bilgi edinilememiştir.

Ünlü ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, dokuz GAS izolatında penisilin, klindamisin direncini sırasıyla %0 ve %11, 64 GBS izolatında ise penisilin, eritromisin, klindamisin direncini sırasıyla %4, %31.5, %21.8 oranında bulmuşlardır (9). Türkiye 'den Karadağ ve arkadaşlarının GBS'lerle yaptıkları çalışmada, penisilin G, ampisilin, meropenem ve vankomisine direnç saptanmazken, tetrasikline %89, eritromisin ve klindamisine ise %22 oranında direnç tesbit etmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda da literatürlerle uyumlu olarak antibiyogram çalışılan tüm izolatlarda penisilin, vankomisin, linezolid ve tigesiklin duyarlı bulunmuştur. Eritromisin, klindamisin ve tetrasiklin direnci, A grubu streptokok için sırasıyla % 6, %2, % 36 saptanmış, literatürdeki direnç oranlarından daha az olduğu görülmüştür. GBS izolatlarında eritromisin, klindamisin ve tetrasiklin direnci sırasıyla %38, %11, % 94 saptanmıştır. Tetrasiklin direncinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür.

SONUÇ

Streptokoklara bağlı enfeksiyonlar; tonsillit, tonsillofarenjit gibi daha hafif seyirli enfeksiyonlardan nekrotizan fasiit , sepsis, menejit gibi invaziv enfeksiyonlara kadar uzanan geniş bir yelpazede yer alır. Özellikle altta yatan komorbid hastalıkların varlığında, bu invaziv enfeksiyonlar ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilmektedir. Erken tanı ve uygun antibiyoterapi streptokok enfeksiyonlarının yönetiminde önemli parametrelerdir. Özellikle GAS lara bağlı cerrahi alan enfeksiyon ve nekrotizan fasiit gibi yumuşak doku enfeksiyonlarının hızla ilerleyebileceği unutulmamalıdır. GBS için özellikle yenidoğan enfeksiyonları önemlidir. Bu sebeple annede gebeliği sırasında vajinal ve rektal kolonizasyon araştırılmalı, sonuca göre gerekli önlemler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tille, P. (2017) *Streptococcus, Enterococcus, and Similar Organisms. Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology*. 14th ed. St. Louis: Missouri, 2017;14:264-281
2. Oppegaard, O., Mylvaganam, H., Kittang, BR. (2015) Beta- haemolytic group A, C and G streptococcal infections in Western Norway: a 15 year retrospective survey. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:171-7.
3. Cossette, A.C., Carignan, A., Mercier, Desruisseaux, C., Valiquette, L., Pe'pin L. (2018) Secular trends in incidence of invasive beta-hemolytic streptococci and efficacy of adjunctive therapy in Quebec, Canada, 1996- 2016 . *PLOS ONE* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206289> October 23, 2018
4. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST 2018. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.1_Breakpoint_Tables.pdf
5. Nelson, G., Pondo, T., Toews, K.A., Farley M.M., et al. (2016) Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infections in the United States, 2005–2012, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 63, Issue 4, 15 August 2016, Pages 478–486,
6. Hupp, JA., Kallstrom, G., Myers, JP .(2018) *Streptococcus pyogenes*: Review of 68 Episodes Over 10-Year Period in a Large Community Teaching Hospital Bacteremia in Adults in the 21st Century: Review of 68 Episodes Over 10-Year Period in a Large Community Teaching Hospital *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 26(1):31–34, JAN 2018
7. Takakura, S., Gibo, K., Takayama, Y., Shiiki, S., Narita, N.(2017) Clinical characteristics of *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* bacteremia in adults: A 15-year retrospective study at a major teaching hospital in Okinawa, Japan. *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 4, Issue suppl_1, 1 October 2017, Pages S559
8. Eren Topkaya, A., Balıkcı, A., Aydın, F., Hasçelik, G., ve arkadaşları. (2014) Türkiye'de invaziv streptokok enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, klinik ve mikrobiyolojik özellikleri: 2010-2011. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48(1): 1-13
9. Ünlü, F., Özgenç,O., Arı, A., Coşkuner, S.A., Avcı, M. (2017) Boğaz dışı klinik örneklerden izole edilen streptokok suşları ve oluşturdukları enfeksiyonların özellikleri. *Med Bull Haseki* 2017;55:292-8 DOI: 10.4274/haseki.08108
10. Wang, P., Tong, Jj., Ma, Xh., Song, F., Fan, L. , et al. (2015) Serotypes, Antibiotic Susceptibilities, and Multi-Locus Sequence Type Profiles of *Streptococcus agalactiae* Isolates Circulating in Beijing, China. *PLOS ONE* 10(3): e0120035.

11. Yılmaz Karadağ, F., Hızıl, K., Gelişen, O. (2013) Doğum eylemindeki gebelerde Grup B Streptokok kolonizasyonu. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol)*, 2013; Cilt: 10, Sayı: 1, Sayfa: 16- 20
12. Karadeniz, M., Akın Ekmekçioğlu, Y., Öztürk, R., Tokuç, G., Özgüner, A. (1998) Gebelerde ve yenidoğan bebeklerinde Grup B Streptokok (St. Agalactiae) sıklığının araştırılması. *Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri*. Cilt IX: 1-4, 1998, sayfa(683-686)
13. Skoff, TH., Farley, MM., Petit, S., et al. (2009) Increasing burden of invasive group B streptococcal disease in nonpregnant adults, 1990–2007. *Clin Infect Dis.* 2009;49:85–92
14. Oppegaard, O., Mylvaganam, H., Skrede, S., Christoffer, P., et al. (2017) Emergence of a *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* stG62647-lineage associated with severe clinical manifestations. *Scientific Reports* volume 7, Article number: 7589 (2017)
15. Bhardwaj, N., Mathur, P., Behera, B., Mathur, K., Kapil, A., Misra, M.C. (2018) Antimicrobial resistance in beta-haemolytic streptococci in India: A four-year study. *Indian J Med Res.* 2018 Jan; 147(1): 81–87.
16. Matani, M., Trezzi, M., Matteini, A., Catalani, C., Messeri, D., Catalani, C. (2016) Streptococcus agalactiae prevalence of antimicrobial resistance in vaginal and rectal swabs in Italian pregnant women *Le Infezioni in Medicina*, n. 3, 217-221, 2016.