

T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
MİKROBİYOLOĞI VE KLİNİK MİKROBİYOLOĞI
SERVİS ŐEFLİĐİ

SON TRİMESTR GEBELERDE STREPTOCOCCUS AGALACTIAE
(B GRUBU STREPTOKOK)
KOLONİZASYONUNUN PREVALANSI VE YENİDOĞANA
GEÇİŞ ORANININ ARAŞTIRILMASI

118420

UZMANLIK TEZİ

OGÜN SEZER

TBP. KD. YZB.

118420

T.C. YÖKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İSTANBUL-2002

ÖNSÖZ

“Son Trimestr Gebelerde Streptococcus agalactiae (B Grubu Streptokok) Kolonizasyonunun Prevalansı ve Yenidoğana Geçiş Oranının Araştırılması” konulu uzmanlık tezi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servis Şefliğinin 14 Şubat 2001 gün ve Mik: 9453-1-2001/50 sayılı emri ile verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Uzmanlık öğrenciliği eğitimim süresince ve tezimin çalışma, yazım aşamasında bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösterici olan değerli hocalarım Doç. Dr. Mustafa ÖZYURT, Yrd. Doç. Dr. Nurittin ARDIÇ ve Uzm. Dr. Ali ERDEMOĞLU'na teşekkür ve saygılarımı arz ederim.

Bu konudaki deneyimlerimden yararlandığım ve tezimin serotiplendirme çalışmaları sırasında katkılarını esirgemeyen Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalından Uzm. Dr. Aynur EREN'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte olduğumuz ve çalışmalarımnda gerekli yardım ve desteklerini esirgemeyen laboratuvar çalışma arkadaşlarıma ve tez çalışmam boyunca her türlü desteği gösteren Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'nin değerli hoca, asistan ve personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında sınırsız desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Selma SEZER'e teşekkür ederim.

Dr. Ogün SEZER

İstanbul 2002

İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ.....	1
II-GENEL BİLGİLER	2
A.TARİHÇE.....	2
B.YENİDOĞAN VE YETİŞKİNLERDE FLORA	2
1.VAJİNAL FLORA	2
2. BARSAK FLORASI	3
C. B GRUBU STREPTOKOKLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ	3
1.SINIFLANDIRMASI VE MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ	3
2. ÜREME VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ.....	4
D.ANTİJENİK YAPI	5
E. PATOJENİTE VE PATOGENEZ	6
1.YENİDOĞANLARDA GBS İNFEKSİYONLARI	7
2. ERİŞKİNLERDE GBS İNFEKSİYONLARI.....	10
F- LABORATUVAR TANI.....	12
G- KORUNMA	14
1. BAĞIŞIKLAMA.....	14
2. ANTİMİKROBİYAL PROFLAKSİ	14
H- TEDAVİ	15
III-GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
IV-BULGULAR.....	24
V-TARTIŞMA VE SONUÇ.....	27
VI-ÖZET	31
VII-YABANCI DİLDE ÖZET(SUMMARY	32
VIII-KAYNAKLAR	33

I-GİRİŞ

İnsanların genitoüriner ve gastrointestinal sisteminin normal flora üyeleri arasında yer alan *Streptococcus agalactiae* (Grup B Streptokok, GBS) ilk kez ineklerde mastit etkeni olarak dikkati çekmiş, 1930'lu yıllardan itibaren sepsis ve menenjitin major etkenlerinden biri olduğu saptanmıştır (5, 51, 59). Erişkinlerde, postpartum endometrit, maternal piyolonefrit, peripartum bakteriyemi, üriner sistem infeksiyonları, korioamnionit ve puerperal infeksiyon gibi maternal peripartum infeksiyonların başlıca sebebi olarak bilinmektedir (9, 57, 59).

Gebelerde GBS'un asemptomatik vajinal kolonizasyon oranı %4.6-40.6 arasında olup, maternal ve neonatal infeksiyonların en önemli nedenidir . GBS'lar, son trimester gebelerdeki vajinal kolonizasyonun prevalansına göre yenidoğanda da önemli infeksiyonlara neden olabilmektedir. Anorektal ve vajinal bölgelerinden GBS izole edilen gebelerden doğan bebeklerde, vertikal geçiş oranının ve bu yolla yenidoğanın infekte olma riskinin, annedeki GBS taşıyıcılığının yoğunluğu ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (21, 22, 30, 39, 47).

GBS'a bağlı vajinal kolonizasyon sonucu her 1000 doğumdan 0.7-3.7 arasında yeni doğan infeksiyonu gelişebilmekte ve bu infeksiyonların %90'ının ilk 24 saatte, %95'inin yaşamın ilk üç gününde görüldüğü ve infeksiyonlarda, sıklıkla serotip II ile III'ün etken olduğu bildirilmektedir (59).

Bu çalışmada GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nde son trimester gebelerden izole edilen GBS'ların kolonizasyon sıklığı, yenidoğana vertikal geçiş hızı ve serotiplerin araştırılması amaçlanmıştır.

II-GENEL BİLGİLER

A. TARİHÇE

ilk kez 1930'lu yıllarda Lancefield ve Hare, doğum sonrası asemptomatik kadınların vajinal sürüntü kültürlerinden, 1935'de Fry tarafından puerperal sepsisli hastalardan, 1964 yılında Eickhoff ve arkadaşlarınca erişkin ve yenidoğan infeksiyonlarından *Streptococcus agalactiae* etken olarak izole edilmiştir. 1970'li yılların ortasından itibaren, üç aydan küçük yenidoğanlarda menenjit ve septiseminin en yaygın etkeni olduğu belirlenmiştir. Önceleri yalnız pediatristlerin ilgisini çeken GBS, zamanla obstetrisyenler ve geriatristlerin de ilgisini çekmeye başlamıştır (22, 39, 56, 59).

B. YENİDOĞAN VE YETİŞKİNLERDE FLORA

1. Vajinal Flora

Yeni doğanda vajina sterildir. İlk 12-24 saatte vajina florasını stafilkoklar, enterokoklar ve difteroidler oluşturur. İki, üç gün içinde ise bu floranın yerini baskın olarak laktobasiller alır. Vajinada kolonize olabilen flora bakterileri östrojen hormonu, cinsel aktivite, rahim içi araç kullanımı gibi çeşitli faktörlerin etkisi altındadır (19).

Vajina epiteli, laktobasiller tarafından laktik asite çevrilen glikojenden zengindir. Bu dönemde vajina pH'sı asidiktir. Puberteye kadar olan dönemde pH normale döner. Florada kok ve basil karışımı bulunur. Pubertede ise aerobik ve anaerobik laktobasiller floraya hakim olur. Asit pH'nın korunması için karbonhidrat ve glikojenden asit üretimi olur. Asit pH, olası zararlı mikroorganizmaların etkisinden korunmada önemlidir (10, 13).

Menopoz sonrası laktobasillerin azalmasıyla flora karışık hale dönüşür. Normal vajinal florada; *S.epidermidis*, B ve D grubu streptokoklar, *Bacteroides* türleri, *Clostridium*'lar, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* ile bazı *Mobilincus* ve *Listeria* türleri bulunur (13, 19).

GBS'lar genellikle puberte öncesi vajen florasında bulunmazken, hamilelik döneminde %16, menopoz sonrası %23 oranlarında florada bulunabildiği bildirilmektedir (31).

2. Barsak Florası

Doğumda barsaklar sterildir. Alınan gıdalarla intestinal sisteme mikroorganizmaların yerleşmesi sonucunda flora oluşmaya başlar. Anne sütüyle beslenen çocukların barsaklarında laktik asit üreten streptokoklar ve laktobasiller yoğundur. Aynı zamanda *Bifidobacterium* türü bakterilerde anne sütüyle beslenen çocukların barsak florasında yaygın olarak bulunurlar (16).

Anne sütü dışında mama ile beslenen yenidoğan bebeklerde barsak florası karışıktır. Laktobasiller daha az sayıdadır. Buna karşılık gram negatif basiller, özellikle koliform bakteriler egemendir. Beslenme alışkanlıklarına göre barsak florasında değişim görülür. Normal erişkinde barsak florasının %96-99'unu anaerop, %1-4'ünü fakültatif anaerop bakteriler oluşturmaktadır (12).

C. B GRUBU STREPTOKOKLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

1. Sınıflandırılması ve Morfolojik Özellikleri

Sınıflandırma, bakterinin kanlı agar plağında hemoliz yapma özelliği ve biyokimyasal özellikleri ile (Tablo-I), antijenik yapı ve genetik analiz sonuçlarının bir arada değerlendirilmesine göre yapılır (55).

Tablo-I: Streptokokların morfolojik ve biyokimyasal özellikleri*

Grup	Hemoliz tipi	BCT	SXT	OPT	CAMP	HIP	PYR	ESK	%40 Safra	%6.5 NaCl
A grubu	Beta	S	R	R	-	-	+	-	-	-
B grubu	Beta	R	R	R	+	+	-	-	-	V
D grubu	Gama									
D grubu	Alfa	R	R	R	-	V	+	+	+	+
<i>Enterokok</i>	Beta									
	Gama									
D grubu Non enterokok	Alfa	R	S	R	-	-	-	+	+	-
C,F,G Grubu	Beta	V	S	R	-	-	-	-	-	-
Viridans Streptokok	Alfa	R	S	R	-	V	-	V	-	-
Pnömonokok	Gama									
	Alfa	V	S	S	-	-	-	-	-	-

R: Dirençli, S: Duyarlı, V: Değişken, BCT: Basitrasin, SXT: Trimetoprim/Sulfametoksazol, HIP: Hippurat hidrolizi, PYR: Pyrolydonyl arylamidase, ESK: Eskülin hidrolizi

Streptokok genusuna ait moleküler incelemeler sonucunda sınıflandırmada önemli değişiklikler olmuştur. Bu heterojen genusun sınıflandırılmasında tek bir sistem yeterli değildir. Lancefield, 1933 yılında serolojik teknikleri kullanarak beta hemoliz yapan streptokokları hücre duvarı yapısında bulunan karbonhidratların antijenik yapı farklılıklarına göre A'dan V'ye kadar değişen 20 farklı serogrupta toplamıştır. Son 10 yıldır yeni moleküler tekniklerin gelişmesine bağlı olarak sınıflandırmada DNA-DNA ve DNA-rRNA hibridizasyon teknikleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu temele dayandırılarak yapılan sınıflamada streptokoklar farklı gruplara ayrılmışlardır (32, 39, 55).

GBS'lar diğer streptokoklarda görüldüğü gibi morfolojik olarak 0.6-1.0 mikrometre çapında, zincir yapma eğiliminde olan gram pozitif koklardır. Yaptıkları zincirlerin uzunluğu, buldukları koşullara ve türlere göre çeşitli olabilir. Hyaluronik asitten oluşan bir kapsül yapısına sahiptir. Hücre duvarlarında serolojik gruplandırmayı sağlayan ve genellikle amino-şeker bileşiminde karbonhidrat olan C maddesi bulunur (16, 56). Hücre duvarının yapısını primer olarak bir çeşit karbonhidrat olan peptidoglikan tabakası oluşturur. Yapıda yer alan diğer elemanlar teikoik asid, lipoprotein ve yüzeyel protein antijenidir (14, 32).

2. Üreme ve Biyokimyasal Özellikleri

GBS'lar fakültatif anaerop olup , %5-7 defibrine koyun kanlı agarda 37°C'de 18-24 saat inkübasyon sonrası hemoliz yapan, dış koşullara duyarlı, katalaz negatif, gram pozitif beta hemolitik streptokoklardır. Sitokrom enzimi bulunmaması onları katalaz pozitif olan *Micrococcaceae* ailesinden ayırır. Karbonhidrat fermantasyonu ile laktik asit üretirler ve oksidaz negatiftir. Anaerop ortamda sarı-kırmızı pigment oluştururlar. Genellikle kolonilerin etrafında dar zonlu beta hemoliz görülür. Koloniler gri-beyaz renkte, yuvarlak ve mukoid yapıdadır . Ancak bazı suşları kapsülsüz olup, suşların %1-2'si de hemolizin aktivitesine sahip olmadığından nonhemolitik koloni yapar (10, 16, 22, 39).

Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), lateks aglutinasyonu gibi hızlı tanı yöntemlerine karşın, GBS'ların tanımlanmasında kültür yöntemi "altın standart" olma özelliğini korumaktadır. Koyun kanlı agardan izole edilen kolonilerin çapı 3-4 mm'dir. GBS'lar farklı besiyerlerinde üretilebilir. Gastrointestinal ve genital yoldaki GBS'ların doğru olarak tanımlanmasını artırabilmek için selektif besiyerleri kullanılır.

Bu amaçla, içinde antimikrobiyal ajan olarak nalidiksik asit-gentamisin, oksolinik asit veya kolistin içeren besiyerleri tercih edilir (18, 22).

GBS'lar beta hemoliz yapan diğer streptokoklardan sodyum hippuratı hidrolize etmeleri ile ayrılırlar. GBS'lardan başka grup D streptokoklar da sodyum hippuratı hidrolize edebilmektedir. Bunlardan ayrımı ise eskülini hidrolize etme özelliklerine göre yapılır. Grup D streptokokların %99'u eskülini hidrolize ederken, GBS'ların %99-100'ü bu reaksiyonu gerçekleştirmez. GBS'ların %98-100'ü CAMP (*Christie, Atkins, Munch-Petersen*) faktörü üretir. Bu faktörler koyun kanlı agarda *Staphylococcus aureus*'un beta lizini ile sinerjik etkileşime girerek ok başı şeklinde genişlemiş tipik hemolitik alan oluşumuna yol açarlar (15, 22, 39).

Üreyen beta hemolitik streptokokların GBS olarak rapor edilebilmesi için, GBS antijenine sahip olması gereklidir. Vajinal örneklerden GBS spesifik antijenlerin hızlı olarak tespit edilebilmesi için Extraction-latex particle agglutination yöntemi kullanılmaktadır. Yoğun kolonizasyonlu hastalar için konvansiyel metodların yanı sıra, GBS antijenleri için direkt immunokimyasal tanı yöntemleri kullanılabilir (51). Grup B antijenlerin tanımlanması için hiperimmün antiserumların kullanıldığı, çeşitli serolojik yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar karşıt immunoelktroforez (CIE), ELISA, indirek immunofloresans (IIF), stafilokok koaglutinasyonu ve lateks aglutinasyon yöntemleridir. En yaygın kullanılanı lateks aglutinasyon yöntemidir (16, 22, 39).

D. ANTİJENİK YAPI

B grubu streptokokların hücre çeperinde iki çeşit karbonhidrat antijeni bulunur. Bu antijenik yapıya göre serotiplere ayrılır. Bunlardan birisi gruba spesifik C substans, diğeri ise tiplere spesifik S substansdır. S substansa göre Ia, Ib, Ic, II, III olmak üzere beş farklı serotip tanımlanmıştır. 1990'dan önce serotip Ia, Ib, II ve III yaygın saptanan serotipler olmuş, 1993 yılında ABD'de serotip V ortaya çıkmıştır. Japonya'da ise serotip VI ve VIII'in ön planda olduğu bildirilmektedir. GBS suşlarının büyük çoğunluğu kapsüllüdür ve kapsül antijenlerine göre yapılan sınıflandırmaya göre bu gün için dokuz farklı serotipe (Ia, Ib, II-VIII) ayrılır (10, 22, 47).

Hücre duvarının yapısında bulunan C proteinleri alfa ve beta olmak üzere iki komponentden oluşur. Bu komponentlerin biri veya ikisi birden suşların spesifikliğini belirler. C antijeni, serotip Ia ve Ib suşların tümünde, tip II suşların %60'ında, tip III suşlarında nadiren bulunurken, serotip IV, V ve VI suşlarında ise saptanabilecek

düzeyde bulunmamıştır. Bundan dolayı C antijeni içeren suşlar Ia/c, Ib/c ve IIc olarak ifade edilirler (39).

Bazı suşlarda C proteininin dışında R, X ve Rib yüzeyel protein antijenleri bulunur. Bunlar serotip farklılıklarının karakterlerini belirlemede kullanılır. Fakat bu biyolojik işaretlerin fonksiyonları tam olarak anlaşılammıştır. Bu proteinler rutin mikrobiyolojik çalışmalardan çok, epidemiyolojik çalışmalar için önemlidir(14, 22, 32, 58).

E- PATOJENİTE VE PATOGENEZ

Streptokokların patojenitesi, piyojenik streptokokların yüzeyel yapısındaki hücrelerden salınan biyolojik aktivitesi yüksek toksinler ve enzimlere dayanır (14, 46). GBS'lar gastrointestinal sistem, genital kanal, perine ve anorektal bölge derisi ile üst solunum yolunda normal flora elamanı olarak bulunur. Üst solunum yolunda daha az bulunurken, 15-45 yaş arasındaki kadınların genital sisteminde yaygın olarak bulunur. Bulunma sıklığı düzensizdir ve menstruasyon öncesi dönemde ve gebelerde daha yüksektir (5, 32). Kolonizasyon oranının %60'ın üzerine çıktığı durumlarda taşıyıcılık söz konusudur. Asemptomatik kolonizasyon prevalansı; örneğin alındığı bölge, çalışılan populasyon ve kullanılan bakteriyolojik yöntemlere göre değişmektedir (22, 26, 39).

Kadınların genital sistemindeki kolonizasyonun sıklığını etkileyen faktörlerler; coğrafi bölge, ırk, sosyal durum, yaş, parite, gestasyonel dönemin süresi, kültür alınma yeri ve sayısı, partner sayısı, sigara alışkanlığı ve rahim içi araç kullanımındır (9, 22, 47).

Genital sistem taşıyıcılığı bakterinin bebeğe bulaşması yönünden önemlidir. Yenidoğanda GBS'lerin kolonizasyonu, anneden hematojen ve transplasental yolla veya nadirde olsa hastane infeksiyonu şeklindeki bulaşmalar mümkün olmaktadır (5, 22, 39).

Vertikal geçişi etkileyen en önemli risk faktörleri arasında; önceki doğumlarda GBS taşıyıcılığı, intrapartum ateşin 37.5°C'nin üzerinde olması, etnik yapı, doğum ağırlığının 2500 gramdan az olması ve membran rüptürünün 18 saatten uzun sürmesi yer alır. Ayrıca , gebelikte GBS bakteriürisi, korioamnionit, 37 haftanın altındaki gebelikler, anti-GBS kapsül antikorunun düşük olması ve anne yaşının 20'nin altında olması risk faktörleri arasında sayılabilir (1, 8, 22, 30, 59).

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde yapılan araştırmalarda yenidoğan sepsislerinden sorumlu patojen olarak GBS ilk sırada yer almaktadır. B grubu streptokokların erişkinlerde rektum ve üretrada normal flora elemanı olarak bulunduğu ve yakın komşuluk nedeniyle vajinaya bulaşarak doğum sırasında bebeği infekte ettiği bilinmektedir. Bunun yanısıra diabet, kronik akciğer hastalığı, HIV enfeksiyonu, malignansi gibi konağın immun sistemini zayıflatan durumlar da duyarlılığı artıran faktörlerdir (10, 22).

GBS enfeksiyonlarına karşı esas koruyucu faktörün kapsül polisakkaritine karşı oluşan antikorlar olduğu bilinmektedir. Yenidoğanda GBS enfeksiyonlarına duyarlılıkta spesifik antikorların yetersizliğinin yanında, diğer koruyucu mekanizmalardaki yetersizliklerin de rolü vardır. GBS hastalığının patogenezinde siyalik asit yapısındaki kapsül önemlidir. Bu madde özellikle tip Ia ve III kökenlerinde komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunu inhibe ederek opsonositofagositoza karşı dirence yol açmaktadır. Yenidoğanların enfeksiyona karşı duyarlılığında, anneden geçen antikor düzeyindeki düşüklük önemli bir göstergedir. Bunun yanısıra, bakterinin opsonositofagositozu için komplemanın ve opsoninlerin de yeterli olması gerekir (16, 32, 51).

Kapsüler polisakkarit GBS'ların majör virülans belirleyicisidir. Tipe spesifik antikorlar bu immunojenik moleküllere karşı etkili olarak vücut savunmasına yardım ederler ve enfeksiyona karşı koruyucudurlar (14). Virülansta rol oynayan; kapsül, C5a, peptidaz, beta hemolizin, lipoteikoik asit, yüzey protein antijenleri, hyaluronate ligaz, CAMP faktörü, proteaz, nükleaz, trombosit kümeleştirme faktörü, koloni opasitesini değiştiren faktör ve toksin gibi çeşitli maddeleri vardır (10).

1. Yenidoğanlarda GBS Enfeksiyonları

Yenidoğanlar arasında prematüre bebekler, GBS enfeksiyonundan en fazla etkilenen gruptur. Yenidoğanda görülen başlıca enfeksiyonlar sepsis, pnömoni, menenjit ve intrauterin asfiksidir. Enfeksiyonlar, erken dönem (7 günden önce), geç dönem (7 gün- 3 ay) ve ileri dönem (3 aydan sonrası) olmak üzere üç periyotta ele alınır (18, 22, 47, 59).

a. Erken Başlangıçlı Yenidoğan İnfeksiyonları

GBS'ların bir haftalıktan küçük yenidoğanlarda, doğum ve travay sırasında vertikal geçişine bağlı olarak gelişen infeksiyonlarıdır. Olguların %90'ı ilk 24 saatte, %95'i yaşamın ilk üç gününde görülür ve sıklıkla serotip II ve III'ün sorumlu olduğu bildirilmektedir. Hastalık ilk beş günde sık görülürken, vakaların yarısı doğum sonrası 12-20 saat arasında ortaya çıkar. İnsidansı 1000 canlı doğumda 0.7-3.7 arasında değişmektedir (39, 48, 51, 59).

Doğum kilosu 1000 gramdan az olan infantlar arasında erken dönem GBS infeksiyonu görülme oranı 1000 doğumda 20'dir. Erken dönem yenidoğan infeksiyonlarının %60-80'i 37 haftalık gestasyonel dönem ve üzerindedir (22, 24). Bununla birlikte 37 haftalık gebelik süresinden önce doğan bebeklerdeki semptomatik infeksiyon riski, miadında doğanlara oranla 15 kat fazladır (51). Taşıyıcı kadınlarda kapsül antijenine karşı IgG antikoru oluşur. Bu antikorumun bebeğe geçişi, ancak hamileliğin son döneminde yeterli düzeye ulaştığından prematüre doğan bebeklerde infeksiyon riski oldukça yüksektir (10).

Erken başlangıçlı neonatal infeksiyonlar; sepsisemi, pnömoni, menenjit, nötropeni, septik şok, dissemine intravasküler koagülasyon ve persistant pulmoner hipertansiyon gibi çeşitli klinik şekillerde görülür (16, 33, 39, 48, 51). Bu infeksiyonlarda tüm serotipler rol alabilir, ancak menenjit olgularında yaştan bağımsız olarak serotip III predominanttır. Yenidoğanlar arasında erken dönem infeksiyonlarının %35-40'ında serotip Ia, %30'unda serotip III ve %15'inde serotip V rol alır. Tip III GBS erken dönem infeksiyonlarının 1/3'ünü oluştururken, geç dönem infeksiyonlarının ortalama % 90'ından sorumlu olduğu bildirilmektedir (22, 39, 51).

Yenidoğana infeksiyonun geçmesi mukozalara direkt yayılım, sıyrıklar, skalp monitör yaralanmaları, vajinal sekresyon ve amnion sıvı aspirasyonu ve umbilikal kordon zedelenmeleri sonucunda direkt yolla olabilir. Yenidoğanda kolonizasyon sonrası sıklıkla bakteriyemi gelişir. Hastalığın ciddiyetini gebelik haftası, membran rüptürünün süresi, annede antikor varlığı ve mikroorganizmanın virülansı etkileyebilir (2, 59).

İnfeksiyon hyalen membran hastalığı veya respiratuar distres sendromunu (RDS) taklit etmektedir. Akciğer grafisi RDS'na benzer görünümündedir. Bakteri yenidoğanın kanı, serebrospinal sıvı, idrar, plevra sıvısı ve trakea aspirasyonunda izole edilebilir (32, 33, 59).

Mortalite oranı, prematüre ve düşük doğum ağırlığı olanlarda daha fazla olmak üzere erken başlangıçlı infeksiyonlarda % 58-71'dir. Buna karşın olguların % 50'sinden fazlası miadında doğan bebeklerde görülmektedir. Miadında doğan bebeklerdeki ölüm oranı %2-8 arasında değişmektedir (39, 59).

b.Geç Başlangıçlı Yenidoğan İnfeksiyonları

Geç başlangıçlı neonatal infeksiyonlar doğumdan sonra yedinci gün ile üç ay arasında ortaya çıkar. En sık doğum sonrası 3-4. haftalarda görülür. Geç dönem infeksiyonları da görülme sıklıklarına göre menenjit (genellikle bakteriyemi ile birlikte), odağı belirlenemeyen bakteriyemi, osteomyelit, otitis media, konjunktivit, plevral ampiyem, peritonit, endokardit, submandibuler lenfadenit, septik artrit ve diğer yumuşak doku infeksiyonları olarak sıralanmaktadır. Bu infeksiyonların görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 0.5-1.8 arasındadır. Geç dönem infeksiyonlarının %95'inden klinik seyire bağlı olmaksızın serotip III GBS'lar sorumludur (16, 22, 39, 51, 59).

Geç dönem neonatal infeksiyonlarında mortalite oranı %10-15'tir (39, 59). Geç dönemde görülen menenjit infeksiyonlarının % 50'sinden fazlasında kalıcı nörolojik komplikasyonlar, uzamış nöbet ve paralizisi meydana gelir. Bunun yanısıra diabetes insipidus, vücut ısısında düzensizlik, görme kaybı, sağırılık, mental retardasyon, letarji, beslenememe ve spastisite görülür . Bu hastaların serobrospinal sıvılarında tip III polisakkarit antijen konsantrasyonu yüksek bulunmuştur (22, 32).

c. İleri Dönem Erken Bebeklik İnfeksiyonları

Bu gruptaki hastalar üç aydan büyük, 18 yaşından küçük olduğundan geç "geç başlangıçlı infeksiyon" olarak adlandırılması ileri sürülmüştür. Üç aydan daha büyük bebekler geç başlangıçlı infeksiyonların %10-15'ini oluştururlar. Bu infeksiyonlar genellikle çok düşük doğum ağırlıklı ve uzun süre hastanede yatan komplikasyonlu prematürelere aittir. Sağlıklı infantlarda gizli bakteriyemi şeklinde ortaya çıkabilir. GBS'a bağlı ileri erken bebeklik infeksiyonu tanısı alan bebekler; konjenital kalp hastalığı, immun yetmezlik ve HIV infeksiyonu yönünden değerlendirilmelidir (22).

2. Erişkinlerde GBS İnfeksiyonları

İnvaziv GBS infeksiyonları erişkinlerde de mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir. GBS'lara bağlı bakteriyemi oranı 1000 hastada 0.2'dir. Kan kültürlerinden izole edilen GBS'ların % 53'ü yetişkinlere aittir (22, 30).

GBS postpartum dönemde kadınlarda önemli bir infeksiyon nedenidir. GBS kolonizasyonu olan anneler intraamniyotik infeksiyon, preterm membran rüptürü ve preterm eylem riski taşımaktadır. Postpartum endometritlerin % 20'sinde, sezaryan sonrası bakteriyemilerin % 25'inde, gebelik dönemi ve sonrasındaki asemptomatik bakteriyemilerin %25-30'unda etken GBS'dir (14, 39, 51). Gebe olmayan erişkinlerde GBS'ye bağlı pnömoni, endokardit, pyelonefrit, deri ve yumuşak doku infeksiyonları tanımlanmıştır. Bu grupta invaziv GBS infeksiyonunun insidansı giderek artmaktadır. 1986 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada GBS'in neden olduğu invaziv infeksiyonlar *H.influenzae*, *N.meningitidis* ve *L.monocytogenes*'in yol açtığı infeksiyonlardan yaygın olarak saptanmıştır. Farley ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada diabetes mellitus, malignite ve HIV infeksiyonunun, GBS infeksiyonu için artan sıklıkta risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (16, 56).

Erişkinlerde GBS infeksiyonu insidansı yaşla bağlantılı olarak artmaktadır. Erişkinlerde en önemli ve en sık rastlanan predispozisyon faktör zeminde yatan diabetes mellitustur. Bunu karaciğer yetmezliği, alkolizm, demans ve serebrovasküler bozukluklar gibi nörolojik olaylar, malignansi, HIV infeksiyonu, steroid kullanımı ve splenektomi gibi diğer nedenler izlemektedir (22, 39, 51). Karbonhidrat intoleransı nedeniyle diabetik gebelerde GBS kolonizasyon oranı daha yüksek olduğundan, bu gebelerin hepsinden rutin olarak rektovajinal kültür alınması önemlidir (45).

GBS'ların neden olduğu bakteriyemili hastalarla, polimikrobiyal bakteriyemiler arasında yaş dağılımı, mortalite oranı ve nozokomial olguların oranında fark bildirilmemektedir (22).

a. Pnömoni

GBS immun fonksiyonu bozuk olan hastalarda fırsatçı patojen olabilmektedir. Altta yatan spesifik mekanizma tam olarak belirlenememiştir. Bu hastalarda, genel olarak mukoz membranlardan kan dolaşımına organizmanın geçişi daha kolaydır. GBS pnömonili hastalarda sıklıkla diabetes mellitus (DM) ve nörolojik hastalıklar birliktelik gösterir. Pnömonili hastalar arasındaki fatalite oranı %30-85'tir (16, 22).

b.Endokardit

GBS'lara bağlı endokardit nadir olarak görülür. 1945 yılından beri bildirilen olgularda cinsiyete bağlı olmaksızın, akut veya subakut başlangıçlı olgular genellikle yaşlı hastalarda (ortalama 50 yaş) görülmektedir. GBS endokarditinden ölüm oranı yaklaşık olarak %50'dir (22).

c.Artrit ve Osteomyelit

GBS artritı sıklıkla diz, kalça ve omuz eklemine tutar ve genellikle monoartiküler olmasına rağmen poliartiküler de olabilir. DM, osteoartrit ve eklem protezleri en sık rastlanan predispozan faktörlerdir (22).

d.Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları

Fokal GBS infeksiyonları yaygın olarak deri ve yumuşak doku infeksiyonları şeklinde görülür. Bu infeksiyonlar rapor edilen hastaların %30'unu oluşturur. Selülit, ayak ülserleri, abse ve dekubitis ülserleri en sık görülen klinik tablolardır (22).

e.Menenjit

GBS'ların neden olduğu řu ana kadar 64 yetişkin menenjiti rapor edilmiştir. Hastaların çoğunda altta yatan predispozan faktörler bulunur. Ölüm oranı %34'tür. Hastalığın sonucunda koma ve septik şok tablosu gelişebilir. İyileşen hastaların %7'sinde sağırlık görülürken, nörolojik sekelle de sık olarak karşılaşılır (14, 22).

f.Seyrek Görülen İnfeksiyon Tabloları

GBS tek başına veya miks bir infeksiyonun komponenti olarak keratitli veya endoftalmitli hastalardan izole edilmiştir. GBS'lar hamile olmayan kadınlarda üriner infeksiyon nedeni olabilir.

GBS'lar erkeklerde nongonokokal üretrit etkeni olabilir. Nadir görülen diğer infeksiyonlar meme absesi, epiglottik abse, femoral arter anevrizması, karaciğer absesi ve peritonittir. GBS'lar travmatik splenektomi ve kardiyak kateterizasyon sonrası bakteriyemi ve kaynağı bilinmeyen ateşe neden olurlar (22).

g.Kadınlarda Genital Kanal İnfeksiyonları

Klinik olarak tanı konmuş erken postpartum endometritli kadınlarda GBS tek başına veya polimikrobiyal infeksiyonun bir bileşeni olarak, en yaygın izole edilen patojen bakteridir. Kadınlarda görülen en sık klinik tablo endometrit ve yara infeksiyonudur. Her iki klinik durum sezaryan-sectio ile ilişkilidir. Kadınlarda çoğunda infeksiyon bulguları doğumdan sonraki 48 saat içinde gelişir. Üriner infeksiyon, sık görülen diğer bir maternal morbidite tablosudur. GBS'in nedeni olduğu peripartum

bakteriüri, asemptomatik olabileceği gibi, sistit ve daha az sıklıkta da piyolonefrit şeklinde ortaya çıkabilir (22).

F. LABORATUVAR TANI

GBS'ların identifikasyonunda konvansiyonel yöntemler olarak; trimetoprim-sulfametoksazol (TMX) ve basitrasine direnç, sodyum hippurat hidrolizi, pozitif CAMP testi ve anaerobik ortamda sarı pigmentli koloniler oluşturması değerlendirmelerde en sık başvurulanlarıdır. Ayrıca serolojik olarak beta hemolitik streptokokların gruplandırılması ve GBS'ların serotiplendirilmesi yapılabilmektedir (15, 22, 46).

1. Basitrasin ve Trimetoprim-Sulfametoksazol (B-SXT) Direnci:

Beta hemolitik streptokoklar arasında *S.pyogenes* (A grubu) ile *S.agalactiae*'i (B grubu) birbirinden ayırt etmek için kullanılan testtir. İzolatların 0.04 Ünite basitrasin ve 1.25 mcg. trimetoprim + 23.75 mcg. sulfametoksazol içeren disklerle duyarlılıkları incelenir. *S.pyogenes* basitrasine duyarlı olmasına karşılık, GBS'lar B-SXT'ye dirençlidirler (15, 37).

2. CAMP Testi

İlk kez 1944'de Christie ve ark. GBS'ların ekstraselüler ürünü ve stafilokokal beta lizinin kombine etkisi ile koyun eritrositlerinde gelişen hemolizi tanımlamışlardır. CAMP sözcüğü, bu deneyi geliştirmiş olan Cristie, Atkins ve Munch-Petersen adlı araştırmacıların adlarının ilk harflerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur. Stafilokokal beta lizin, sfingomyelinaz olup eritrosit membranındaki lipidleri etkiliyerek eritrositleri çeşitli fiziksel, kimyasal veya biyolojik ajanlara duyarlı hale getirir. CAMP faktörü 23.500 molekül ağırlığında olan termostabil bir proteindir ve beta lizinle duyarlılaştırılmış koyun eritrositlerini yıkıma uğratabilir (15, 37, 39). Streptokoklarda CAMP faktörünün GBS'larla sınırlı olduğunun düşünülmesi nedeniyle mikroorganizmanın klasik tanısında pozitif CAMP reaksiyonu önemli yer tutmaktadır (Tablo- II) (39).

Tablo-II: Basitrasin, SXT ve CAMP Testi Sonuçları

Organizma	Basitrasin	SXT	CAMP Test
Grup A	Duyarlı	Dirençli	Negatif
Grup B	Dirençli	Dirençli	Pozitif
Non-grup A ve B	Değişken	Duyarlı	Negatif

3. Pigment Oluşturma

GBS'lar %95'i bazı kültür ortamlarında (*New Granada Medium, NGM*) anaerob koşullarda kırmızı-turuncu renkte pigment oluşturabilmektedir (39).

4. Hippurat Hidrolizi

B grubu beta hemolitik streptokoklar diğer beta hemolitik streptokokların aksine sodyum hippuratı hidrolize ettiklerinden, identifikasyonda hippurat hidrolizi deneyi önemli bir yer tutar. Hidroliz sonunda, GBS'lar sahip oldukları hippuraz enzimi ile sodyum hippurat'ı glisin ve benzoik asit'e parçalar. Glisin, ortama ilave edilen ninhidrin ayırıcı ile reaksiyona girerek mor renkli bir bileşik oluşturur. Mor renk sodyum hippuratın hidrolize edildiğini gösterir (15, 39).

5. Safralı Eskülinli Agar Test

GBS'lar safralı eskülinli agar besiyerinde üreyemezler. Bu test izole edilen beta hemolitik streptokokların D grubundan ayırt edilmeleri için uygulanır (15, 39).

6. Serolojik tanımlama

Gruplandırma ve B grubu streptokokların kesin tiplendirilmesi için bakteri hücre duvarında bulunan antijenin belirlenmesi gerekir. Antijenin belirlenmesi için çeşitli yöntemler kullanılır. Bunların başlıcaları, kapiller presipitasyon, CIE, ELISA, IIF, stafilokokal koaglutinasyon ve lateks aglutinasyon testleridir (15, 39).

G- KORUNMA

1. Bağışıklama

Invaziv GBS enfeksiyonlu gebe kadınlarda maternal antikor konsantrasyonu düşük olduğundan, buna paralel olarak yenidoğanda da dūşüktür. Son yıllarda yenidoğanları GBS enfeksiyonlarından korumak amacıyla aşı geliştirme çalışmalarına önem verilmiştir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda GBS'ların C proteini koruyucu determinant ve polisakkarit taşıyıcı immunojen olduğu gösterilmiştir (17, 22, 34, 42). Kapsül antijenleri ile deney hayvanlarında yapılan aşı çalışmaları da devam etmektedir. Gönüllü yetişkinlerde GBS pürifiye kapsüller polisakkarit tip Ia, II ve III'ün immunojenitesi ve güvenilirliği değerlendirilmiştir (22, 36, 40, 44).

2- Antimikrobiyal Profilaksi

B grubu streptokoklara bağlı enfeksiyonlarda morbidite ve mortalitenin önlenmesi için korunma stratejileri geliştirilmesi zorunludur. Bunlardan birisi yenidoğan ve anne enfeksiyonlarını önlemede antimikrobiyal profilaksidir (2, 59).

Proflakside amaç; gebeye verilen antimikrobiyal ajanlarla kolonizasyonun azaltılması veya ortadan kaldırılarak vertikal geçişin engellenmesi ve riskli yenidoğanlarda enfeksiyon gelişiminin önlenmesidir (1, 22).

Gotoff ve Bouyer 1986'da, Allen ve arkadaşları 1993'de intrapartum antibiyotik kullanımının erken dönem enfeksiyonları önlediklerini göstermişlerdir. Çalışmalarında bu terapi tipinin geç dönem enfeksiyonlarına etkili olduğunu gösterememişlerdir (18, 25, 49).

Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) 1996 yılında, Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Akademisi ve Amerikan Pediatri Akademisi'nin onayı ile erken neonatal GBS enfeksiyonundan korunma ilkelerini yayımlamıştır. Buna göre 35-37. haftada tüm gebelere anogenital kültür yapılması ve kolonize olan gebelere intrapartum antibiyotik profilaksisi uygulanması veya GBS kültür sonucu bilinmiyor veya alınmamış ise ve risk faktörü varsa intrapartum kemoprofilaksi önerilmektedir (27, 57, 59).

B grubu streptokok enfeksiyonlarına olan duyarlılık ile tipe özel antikapsüller antikorlar arasında belirgin bir korelasyon bulunması, bu enfeksiyonların önlenmesinde immunoproflaktik yöntemlerin kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda bakterinin kapsül polisakkarit antijenlerine karşı antikor oluştuğu belirlenmiştir. Miadından önce doğan bebeklerde anneden geçen antikorlar yeterli dezelere ulaşmamış olacağından bu Őekildeki koruyuculuk yetersiz kalacaktır. Böyle olgularda hiperimmun serumlar ile pasif immunizasyon uygulamasının infeksiyonları önleyeceği ya da semptomlarla doğan bebeklerde hastalığın seyrini hafifleteceği ileri sürülmektedir (41, 43).

H.TEDAVİ

GBS infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek 1940'lı yıllardan beri başarılı ile kullanılan penisilindir. Penisilin ile tedavideki başarısızlığın nedenleri yetersiz penisilin dozu, yetersiz hasta uyumu, penisilinlerin mukozal yzeylelere yeterince ulaşmaması ya da flora tarafından oluşturulan beta laktamazların inaktivasyonu ve ortam pH'sı çoğunlukla penisiline karşı tolerans gelişimine neden olmuştur (6, 11, 57).

Son yıllarda penisiline allerjik hastalara alternatif tedavi seçeneği olan klindamisin ve eritromisine karşı dirençte artış görülmektedir. Ayrıca, GBS'larda nalidiksik asit, trimetoprim-sulfametoksazol, metronidazol ve aminoglikozidlere de değişen oranlarda direnç bildirilmiştir (22, 29).

III-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Haziran 2001-Mayıs 2002 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi Polikliniğine kontrol amaçlı olarak başvuran son trimestrdaki 210 gebede GBS kolonizasyonu ile bunun bebeklerine vertikal geçişi araştırıldı. Ayrıca, çalışmaya, GBS kolonizasyonu saptanmayan, son trimestr 40 gebe, kontrol grubu olarak dahil edildi ve bunlardan doğan çocukları, GBS kolonizasyonu yönünden incelendi.

A.GEREÇLER

1. Etüv (Nüve En-500)
2. Otoklav (Pakkens)
3. Lam
4. Lamel
5. Cam tüp (12x75 mm)
6. Rutin mikroskop (Olympus)
7. Streptokok Gruplandırma Kiti (Avipath-Strep, Omega Diagnosticks-United Kingdom)
8. Grup- B Streptokok Serotiplendirme (Serotip I-V) Kiti (SEIKEN, Japan)
9. Boya, Ayıraç ve Diagnostik Diskler
 - a. Sodyum hippurat ayıracı (%1)
 - b. Ninhidrin ayıracı
 - c. Hidrojen peroksit (%3) (Drogsan)
 - d. Gram boyama eriyikleri
 - e. Basitrasin disk 0.04 U (Oxoid)
 - f. TMP-SXT disk (Oxoid)
10. Besiyerleri ve Supplementler
 - a. Koyun Kanlı Agar (Diomed)
 - b. Transystem-Amies (Copan,Italia)
 - c. Todd-Hewitt Buyyon (Oxoid)
 - d. Eskülin Agar (Oxoid)
 - e. Streptokok Selektif Supplementi, SR126 (Oxoid)
11. Standart bakteri suşları (*rutin olarak hazırlanan selektif besiyerlerinin kontrolü ve identifikasyon işlemlerinde kullanıldı*)

a. *S.agalactiae* ATCC 13813

b. *S. aureus* ATCC 25923

B. BESİYERİ VE AYIRAÇLARIN HAZIRLANIŞI (15)

1. Todd-Hewitt Buyyon (THB)

Todd-Hewitt Buyyon (Oxoid) 36.4 gr

Distile su 1000 ml

pH: 7.8

Dehidre besiyeri distile suda çözülerek 115°C'de 15 dakika otoklavlanır. 50°C'ye kadar soğutulduktan sonra içerisine yeni hazırlanmış Streptococcus selective supplement (SR126, Oxoid)'ten iki vial yavaşça ilave edilerek steril tüplere dağıtılır. Sterilite kontrolü tamamlandıktan sonra kullanılır .

2. Streptococcus selective supplement (SR126, Oxoid)

İçerik (bir vial'in)

Colistin sulphate 5.0 mg

Oxolinic asit 2.5 mg

Her bir vial 500 ml besiyeri için kullanılır. Supplement 2 ml steril distile su ile çözüldükten sonra otoklavlanmış ve 50°C'ye kadar soğumuş Todd-Hewitt Buyyon'a aseptik olarak ilave edilir.

3. Ninhidrin ayıracı

Ninhidrin 3.5 gr

Butanol-Aseton (50/50) 100 ml

Ninhidrin butanol aseton karışımına ilave edilerek iyice erimesi sağlanır. Kahverenkli şişe içerisinde 6 ay süreyle oda ısısında saklanır.

4.Sodyum hippurat ayıracı (%1'lik)

Sodyum hippurat 1 gr

Distile su 100 ml

Sodyum hippurat distile suda iyice eritilerek 0.4 ml olarak tüplere dağıtılır.

-20°C'de 6 ay kadar saklanabilir.

5. Safralı Eskülin Agar (Oxoid)

Dehidre besiyerinden 44.5 gram tartılıp 1 litre distile suya ilave edilir. Hazırlanan besiyeri kaynamayacak şekilde ısıtılarak eritilir. 121°C'de 15 dakika otoklavlanıp, 50°C'ye kadar soğutulduktan sonra steril petri plaklarına dökülerek katılaşmaya bırakılır.

6. Koyun Kanlı Agar (Diomed): İçinde % 5-7 defibrine koyun kanı bulunan hazır besiyeri kullanılmıştır.

C . YÖNTEM

1. Hasta Bilgileri

Hamileliği döneminde antibiyotik kullananlar, immun sistemi baskılıyan ve/veya kronik hastalığı bulunanlar, ilaç allerjisi olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan gebeler için, kimlik bilgileri ile, kaçınıcı gebeliği olduğu, gebelik haftası ve doğum şekli; yenidoğanlar için ise, kilosunu ve doğum haftası kaydedildi.

2. İzolasyon İşlemleri

a. Örneklerin Alınması

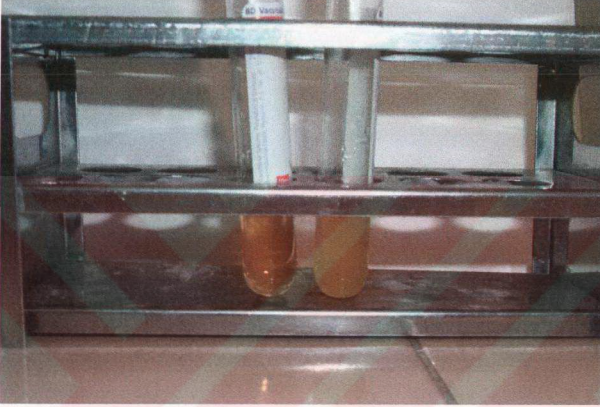
Son trimester gebelerin doğum öncesi muayenelerinde vajinanın posterior forniksinden ve rektumdan sürüntü örnekleri alındı . Ayrıca yenidoğanlardan düşük doğum ağırlığı, fizyolojik sarılık gibi nedenlerle hastanede kalması uygun görülen bebeklerden, hastane infeksiyonu takibi için 72 saat sonra umbilikal ve orafarengial sürüntü örnekleme yapıldı. Materyaller uygun teknik ve çift örnekleme esasına göre alındı. Bu örnekler transport besiyerine aktarılarak bakteriyoloji laboratuvarına gönderildi (15, 46).

b. Direkt Mikroskopik İnceleme

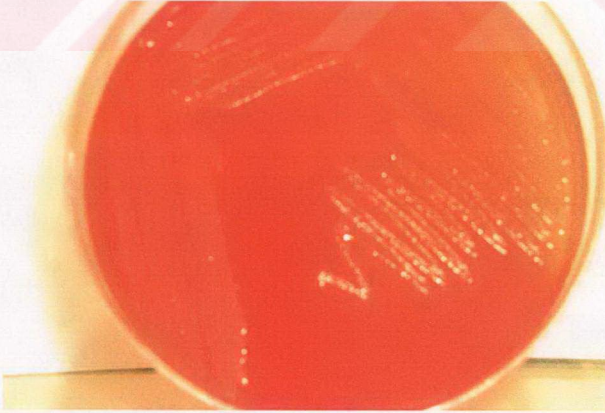
Çift alınan vajinal ve umbilikal sürüntü örneklerinden biri ile fresh ve gram boyalı preparatlar hazırlanarak değerlendirilmiş, diğeri kültür için kullanılmıştır (15, 46).

c. Kültür

Alınan rnekler öncelikle Supplementli Todd-Hewitt buyyona alınarak 37°C'de 24 saat inkübe edildi (Resim-1). Burada üreyen bakterilerin koloni morfolojilerinin belirlenmesi ve ileri identifikasyon işlemleri için %5 koyun kanlı agara subkltrleri yapılarak tekrar 37°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrası beta hemoliz yapmış kolonilerden (Resim-2) Gram boyamada streptokoklarla uyumlu kok morfolojisi gösterenler (Resim-3) işleme alındı(15, 46).



Resim-1: Todd-Hewitt Buyyonda reme (sol tarafta üreme olmayan Todd-Hewitt Buyyon, sağ tarafta *S.agalactiae* ATCC13813 remiş Todd-Hewitt Buyyon)



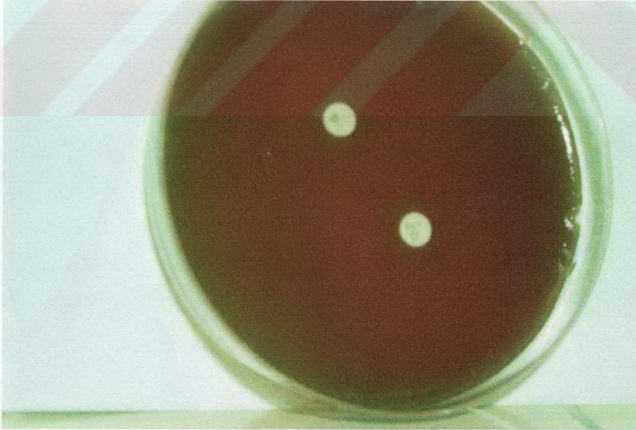
Resim-2: Kanlı Agarda reyen GBS'ların Görüntüsü

3. İdentifikasyon

Gram pozitif kok morfolojisindeki katalaz testi negatif her izolata konvansiyonel olarak , basitrasin ve trimetoprim–sulfametoksazol (B-SXT) duyarlılık testi, hippurat hidrolizi, eskülin hidrolizi ve CAMP testleri uygulandı(15, 46).



Resim-3:Gram Boyamada GBS'ların Mikroskopik Görüntüsü



Resim-4:GBS'ların B-SXT'ye Direnç Testi

a. Katalaz Deneyi

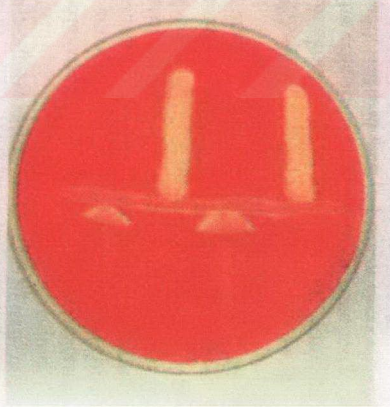
Temiz bir lam üzerine 1-2 damla hidrojen peroksit (%3) damlatıldı. Dikkatli bir şekilde iğne uçlu öze yardımı ile besiyerinde üreyen kolonilerden alınarak lam üzerindeki hidrojen peroksit ile karıştırıldı. Gaz çıkışı gözlenmeyen koloniler streptokok lehine değerlendirildi (15, 46).

b. B- SXT Duyarlılık Testi

B-SXT testinde şüpheli koloniden hazırlanan 0.5 McFarland yoğunluğundaki süspansiyonlar %5 koyun kanlı agar yüzeyine sürülerek inoküle edildi. 0.04 ünite basitrasin ve 1.25 mcg. trimetoprim ile 23.75 mcg. sulfametoksazol karışımı içeren diskler (Oxoid) 2-3 cm. aralıkla plak üzerine yerleştirildi ve 37°C'de 18-24 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirildi. Disklerin çevresinde zon oluşumunun gözlenmesi duyarlılık, zon oluşmaması ise direnç olarak kabul edildi (Resim-4) (15, 46).

c. CAMP Testi

CAMP testi için %5 koyun kanlı agar kullanıldı ve plak boyunca uzanan çizgi tarzında beta-toksin oluşturan bir *S. aureus* suşu ekildi. Bu ekim çizgisine dik olarak ve değmeyecek şekilde test edilecek suşlar da plağa ekildi. 37°C'de 18-24 saatlik inkübasyon sonrası değerlendirme yapılmış ve *S. aureus* suşuna doğru ok başı şeklinde beliren hemoliz artışı (Resim-5) pozitif sonuç olarak değerlendirildi (15, 46).



Resim-5:GBS'ların CAMP Test Görüntüsü

d. Hippurat Hidrolizi (Ninhidrin Deneyi)

B grubu beta hemolitik streptokoklar sodyum hippuratı hidrolize ettiklerinden, identifikasyonda hippurat hidrolizi deneyi önemlidir. İncelenmekte olan streptokok kolonisinden öze ile alınarak içerisinde 0.4 ml. sodyum hippurat ayırıcının bulunduğu tüpe yoğun olarak inoküle edildi. Tüpler 35-37°C'de 2-4 saat inkübe edilerek her tüp üzerine 0.2 ml. ninhidrin eriyiğinden ilave edilip, 15 dakika süre ile etüvde bekletildikten sonra, tüpte oluşan mor renk pozitif olarak değerlendirildi (15, 46).

e. Eskülin Hidrolizi

Şüpheli beta hemolitik streptokok kolonisinden eskulin besiyerine öze ile ekim yapıp 37°C'de 18-24 saat sonra yapılan değerlendirmede besiyerini karartma özelliği araştırıldı (15, 46).

f. Serolojik tanı

Beta hemoliz yapmış kolonilerin saf kültürlerinden lateks aglutinasyon yöntemi (Avipath-Strep, Omega Diagnostics-United Kingdom) ile grup tayini yapıldı (Resim-6). Daha sonra biyokimyasal ve lateks aglutinasyon test sonuçlarına göre GBS olarak tanımlanan izolatlarda serotiplendirme çalışmalarına geçildi (15, 46).



Resim-6:GBS'ların Gruplandırılması

Serotiplendirmede yine lam aglutinasyon yöntemi esasına dayalı altı ayrı monovalan antiserum içeren (Ia, Ib, II, III, IV, V) "GBS tiplendirme antiserum kiti" (Denka Seiken/Japan) kullanılarak yapıldı. Hazırlanan süspansiyon aglutinasyon testi için kullanıldı. Test sırasında bir dakika içinde kuvvetli bir aglutinasyon gözlemlendiğinde bakterinin serotipine karar verildi.

B-SXT'ye dirençli, eskülin negatif, hippurat hidrolizi ile CAMP testi (+) olan izolatlar B grubu beta hemolitik streptokok olarak tanımlanmış ve lateks aglutinasyon yönteminde B grubu antiserumlarla aglutinasyon veren izolatlar serolojik olarak GBS olarak adlandırıldı.

D- İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Karşılaştırmalarda, Fischer'in ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizler, SPSS 11.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. 0.05'in altındaki p değerleri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV-BULGULAR

Çalışmaya alınan gebelerin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo III'de gösterilmiştir. Tablo III'deki veriler incelendiğinde, çalışma grubunun (n=210), 19-42 yaşları arasında olduğu, en büyük yaş grubunun, 86 kişi (%41) ile 19-24 yaş grubuna ait gebelerin oluşturduğu dikkati çekmektedir.

Tablo-III: Gebelerin yaş gruplarına göre dağılımı

Anne yaşı (yıl)	Anne sayısı (n)	%
19-24	86	41
25-30	81	38.5
31-36	30	14.3
37-42	13	6.2
Toplam	210	100

Vajinal ve rektal sürüntü örnekleri incelenen 210 gebeden toplam 17'sinde (%8) vajinal, 3'ünde (%1.4) ise rektal GBS kolonizasyonu tespit edildi (Tablo IV) .

Tablo-IV: Gebelerdeki GBS kolonizasyonu durumu

Kolonizasyon Bölgesi	GBS(+) Gebe Sayısı (n)	%
Vajen	15	7
Rektum	1	0.5
Vajen ve Rektum	2	1
Vajinal Kolonizasyon	17	8
Rektal Kolonizasyon	3	1.4

İncelemeye alınan vajinal kolonizasyonlu gebelerden 9'u normal vajinal yoldan, 8'i sezaryan ile doğum yaptığı tespit edildi. Kolonize annelerden normal vajinal yolla doğan bebeklerden sadece ikisinde (%12) kolonizasyon saptandı. Bu bebeklerden birinin orofarengial , diğerinin umbilikal sürüntü örneklerinden GBS izole edildi. Gebe bilgi formlarından, kolonize bebeklerin annelerinden birinin 28 diğerinin 32 yaşlarında ve multipar oldukları saptandı.

Gebelerin büyük çoğunluğunu ilk gebeliği olan anneler oluşturmuştur. İlk gebeliği olan 116 anne adayının 5'inden vajinal, birinden sadece rektal, toplam 6

örnekten (%5.2) GBS izole edildi. Diğer gebeliklerdeki GBS kolonizasyonları sırasıyla, ikinci gebeliği olanlarda %6.7 ve üçüncü gebeliğindeki anne adaylarında ise %29.4 olarak saptandı. Dördüncü gebeliğindeki toplam üç anneden ikisinde vajinal kolonizasyon gözlemlendi (Tablo-V).

Tablo-V: Gebelik sayısı ile GBS kolonizasyon ilişkisi

Gebelik sayısı (n)	GBS (+) kolonizasyonlu gebe sayısı (n)				Gebe kolonizasyon %
	Vajen	Rektum	Vajen+Rektum	Total kolonizasyon	
1 (116)	5	1	-	6	5.2
2 (74)	4	-	1	5	6.7
3 (17)	4	-	1	5	29.4
4 (3)	2	-	-	2	.*
Toplam (210)	15	1	2	18	

(n): Gebe sayısı, *Gebe sayısı düşük olduğundan oran verilmedi.

En fazla GBS izolasyonu % 12.3 oranı ile 25-30 yaş grubuna ait gebelerde gerçekleşmiştir (Tablo-VI).

Tablo-VI: Yaş gruplarına göre GBS kolonizasyon durumu

Gebelik Yaşı (n)	GBS (+) kolonizasyonlu gebe sayısı (n)				Gebe kolonizasyon %
	Vajen	Rektum	Vajen+Rektum	Total kolonizasyon	
19-24 (86)	4	-	1	5	5.8
25-30 (81)	9	-	1	10	12.3
31-36 (30)	1	1	-	2	6.4
37-42 (13)	1	-	-	1	7.7
Toplam (210)	15 (%7)	1 (%0.4)	2 (%0.9)	18	

(n): Gebe sayısı

Verilere ait istatistiksel değerlendirmeler sonrası, gebelik sayısı ile GBS kolonizasyonu arasında anlamlı bir farklılık söz konusu ($p = 0.001$) olmasına rağmen gebelerin yaşlarındaki artış ile GBS kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.361$).

İzole edilen GBS'ların serotiplendirilme çalışması sonrasında serotip la'nın en sık izole edilen serotip olduğu saptandı, ancak mevcut serotiplendirme kiti sadece serotip I-V'i tanımlamaya uygun olduğundan 8 izolatin serotipi belirlenemedi (Tablo VII).

Tablo VII: Vajenden izole edilen GBS'ların serotip dağılımı

Vajen	Serotip	%
5	Ia	29.4
-	Ib	-
1	II	5.8
1	III	5.8
-	IV	-
2	V	11.7
8	Diğer*	47

*VI-VIII arası serotipler için serotiplendirme yapılamamıştır

Yenidoğandan alınan boğaz ve göbek kültürlerinden izole edilen 2 ayrı GBS izolatından 1'i serotip Ia, diğeri serotip II olarak saptandı. Her iki serotip aynı zamanda annelerinden izole edilen serotiplerle aynıydı.

GBS izole edilmeyen kontrol grubuna ait 40 gebenin bebeklerinden alınan umbilikal ve orafarengial sürüntü örneklerine ait kültürler değerlendirilmiş ve hiçbirinde GBS kolonizasyonu tespit edilmemiştir.

VI.TARTIŞMA VE SONUÇ

B grubu beta hemolitik streptokoklar 1960'lı yıllardan bu yana, yeni doğarlarda oluşturdukları infeksiyonlar nedeniyle önemli patojenler arasında sayılmaktadır. Gebelerin GBS taşıyıcılık oranları, gebelik sayısı, gebenin yaşı, etnik grup, coğrafik bölge, kültürel yapı ve ırk farklılıklarına bağlı olarak değişkenlikler göstermesine rağmen, GBS'lar halen tüm dünyada perinatal infeksiyonların önemli etkenlerinden biridir (22, 39). Neonatal dönemde morbidite ve mortalite oranının %50'den yüksek olması, son yıllarda bu konuda yapılan araştırmaların sayısında artışa neden olmuştur. Özellikle GBS'un yenidoğana bulaşma riskinin son trimesterde fazla olması nedeniyle, doğum öncesi gebelerde kolonizasyonun araştırılması, yenidoğana vertikal geçişin ve yenidoğan infeksiyonlarının önlenmesinde etkili bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir (7, 22).

GBS kolonizasyon oranları değişik ırktan insanlarda %5-40 arasında bildirilmiştir. Bu oranlar, zencilerde %21.2, hispeniklerde %20.9 ve beyazlarda %13.7 olarak rapor edilmiştir. Bu farklılık ülkeler arasında da mevcuttur. Gelişmekte olan ülkelerde vajinal kolonizasyon sıklığı %5-20 arasında değişmektedir. Bu oran; ABD'de %10-30, İspanya'da %7-12, İsrail'de %4, Hindistan'da %5.8, Libya'da %5, Suudi Arabistan'da %13.9, Nijerya'da %19.5, Gambiya'da %22, ülkemizde ise % 0-18 olarak bildirilmiştir (4, 23, 27, 47).

Gebelerde GBS vajinal kolonizasyon sıklığının belirlenmesi amacıyla ülkemizde ve yurtdışında yapılan bazı çalışmalar Tablo- VIII' de özetlenmiştir.

Tablo-VIII: GBS vajinal kolonizasyon oranları

Çalışma grubu	Kolonizasyon (%)	Çalışma grubu	Kolonizasyon (%)
Hammoud ve ark.(30)	14.2	Elçi ve ark.(23)	10
Dunne ve ark.(21)	16.4	Shokouhizadeh- ark.(50)	13.6
Suara ve ark.(52)	22	Arıbaş ve ark.(4)	0
Gil ve ark.(27)*	14, 13.7, 19.2	Arısoy ve ark.(5)	2.9
Topkaya ve ark.(53)	9.2	İlhan ve ark.(34)	4.81
Dillon ve ark.(20)	20	Koç ve ark.(38)	2.8
Karadeniz ve ark.(35)	8	Gökalp ve ark.(28)	7
Özinel ve ark.(43)	5.3	Balatlı ve ark.(12)	2.3

* Üçüncü trimester gebelere ait üç ayrı çalışma

Kolonizasyon sıklıklarında bildirilen değişkenliklerin; izolasyon yöntemlerindeki farklılıklar, çalışmaların farklı trimestrdaki gebe gruplarında yapılmış olması, gebelik sayısı, yař, sosyo-ekonomik ve coğrafik farklılıklar gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanmış olabileceği dūřünölmektedir. Çalışmamız sonucunda son trimestr 210 gebenin 17'sinde elde ettiğimiz % 8'lik GBS vajinal kolonizasyon oranının, ölkemiz ortalamasıyla uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Gil ve ark. kolonizasyon sıklıklarındaki farklılıkların, etnik grupların özelliğine, yaşanan coğrafyaya ve yaşa bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir (27). Anthony ve arkadaşları, çalışmalarında, GBS taşıyıcılığının 20 yaşın altındaki gebe kadınlarda daha fazla görüldüğünü rapor etmişlerdir. Aynı araştırmacılar vajinal bölgede gözlenen GBS kolonizasyonunun azalmasını, mukozal yüzeğe yapışmayı önleyen lokal ve humoral immunolojik yanıtın yaşa bağlı olarak artmasına bağlamışlardır (3). Arısoy ve arkadaşlarında üçüncü trimestrdaki gebelerde yapmış oldukları çalışmada, GBS kolonizasyonu ve bunun yaşa bağlı artışı arasında anlamlı bir farklılık olduğunu ileri sürmüşlerdir (5). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise vajinal kolonizasyonun daha çok 25-30 yaş grubundaki gebelerde gözlendiği ancak Gil ve ark. ile Arısoy ve ark.'nın bulgularının aksine çalışmanın genelinde yaş artışının GBS kolonizasyon sıklığını arttırmada istatistiksel olarak etkin rol oynamadığı ($p=0.361$) saptanmıştır.

GBS kolonizasyon sıklığı ile gebelik sayısı arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan birinde Anthony ve arkadaşları çalışmalarında gebelik sayısı arttıça GBS pozitifliğinde de artış olduğunu ve üç kez doğum yapmış gebelerde bu oranın %30'lara yükseldiğini iddia etmişlerdir (3). Hammoud ve ark. yapmış oldukları çalışmada ise anne yaşi, diabetes mellitus, ateş, doğum şekli ve hipertansiyon gibi faktörlerin kolonizasyon sıklığı üzerinde etkili olmadığını göstermişler ancak ikiden fazla paritenin önemli bir risk faktörü olabildiğini bildirmişlerdir (30). Arısoy ve arkadaşları'da üçüncü trimestr gebelerde yapmış olduğu çalışmada, diğer araştırmacılar gibi GBS kolonizasyonu ile gebelik sayısındaki artış arasında anlamlı bir farklılık saptanmışlardır(5). Bu alışmalar genel olarak multiparitenin kolonizasyondaki etkisini destekler niteliktedir. Aynı şekilde bu çalışmadada gebelik sayısı ile GBS kolonizasyonu sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.001$).

Vajinal kolonizasyonlu annelerden doğan bebeklerin %29-72'sinin (ortalama %50'si) GBS'ları vertikal yolla aldığı bildirilmektedir. Ayrıca vertikal geçişte, membran rüptürünün uzun sürmesinin yenidoğanda GBS kolonizasyonu için risk oluşturduğu rapor edilmiştir (16, 30, 59). Suara ve ark. Gambia'lı kolonize gebelerdeki çalışmalarında annelerden yenidoğana vertikal geçiş hızını %33 olarak bulurken, Anthony ve arkadaşları ise çalışmalarında bu oranı %11.8 olarak bildirmişlerdir (3, 52). Bizim çalışmamızda %12 olarak saptanan vertikal geçiş hızı Anthony ve ark.'larının verileri ile uyumlu görünmesine rağmen genel ortalamaya göre düşük bulunmuştur. Vajinal kolonizasyonlu 17 gebeden 8'inin (%47) sezeryan ile doğum yapmış olması ve doğumu takiben kültür için örnekleme öncesi yeni doğanların umbilikal bölgesine antiseptik uygulanmış olması, bulduğumuz vertikal geçiş oranındaki düşüklüğün en önemli nedenleri olarak düşünülmektedir.

Kontrol grubu dahil kolonizasyon tespit edilmeyen annelerin bebeklerinde GBS izole edilmemiş olması da, doğum sonrası zorunlu olarak hastanede yatışı yapılan bebeklerde GBS' a ait nozokomiyal kolonizasyonun gelişmediği şeklinde yorumlanmıştır.

Bugün için GBS' lara ait serotiplendirme çalışmalarının klinik öneminden çok epidemiyolojik çalışmalar açısından değeri bulunmaktadır. Bu tür çalışmalar başta ABD olmak üzere gelişmiş ülkelerde başlatılan ve gelecekte ülkemizde kapsayacağını düşündüğümüz immunoprofilaksi çalışmaları için ülkeler boyutunda en yaygın serotipin belirlenmesi yönünden oldukça değerlidir.

Yenidoğandan izole edilen GBS'ların ait oldukları serotip annenin serotipi ile genellikle uyumlu bulunmaktadır (16, 22). Bizim çalışmamızdaki GBS saptanan kolonize bebeklerin her ikisinde normal vajinal yolla doğumu gerçekleşmiş olup, serotipleri annelerle uyumlu olarak bulunmuştur.

ABD'de dört farklı şehri kapsayan bir çalışmada, izole edilen suşların serotip dağılımı sıklık sırasına göre Ia (%34-37), III (%25-26) ve V (%14-23) olarak tespit edilmiştir (60). Kore'de Uh Y. ve ark.'nın izole ettikleri GBS'da yaptıkları serotiplendirme çalışmalarında ise serotip Ib %48 , serotip Ia %24 ve serotip III %20.7 olarak saptanmıştır (54). Çalışmamızda izole ettiğimiz GBS'ların %29.4'ü, ABD'de yapılan serotiplendirme çalışmasıyla benzer şekilde serotip Ia olarak saptanmıştır.

Çalışmada kullandığımız serotiplendirme kiti en sık karşılaşılan serotipleri (Ia, Ib, II-V) tanımlayabildiğinden, VI-VIII'e ait serotipler çalışılmamıştır. Kültür,

biyokimyasal ve serolojik olarak tanımlanan GBS izolatlarından sekizinde serotiplendirme yapılamamasının muhtemel nedenleri olarak teknik bir hatanın dışında izolatların test edilemeyen diğer serotiplerden birine ait olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak;

GBS kolonizasyon sıklığı ve vertikal geçiş hızı ülkeler arasında bölgesel ve çalışma standartlarındaki farklılıklara bağlı olarak değişen oranlarda görülmektedir. Çalışmamızda, son trimestr gebelerde saptadığımız kolonizasyon sıklığının ülkemiz verileri ile uyumlu olduğu, yaş faktörünün kolonizasyonda etkili olmadığı ancak özellikle son trimestr multipar gebelerde GBS araştırılmasının önemli olduğu ortaya konmuştur. Son trimestr gebelerde vajinal kolonizasyonun belirlenmesine yönelik stratejilerin rutine geçirilmesi ile neonatal dönemdeki morbidite ve mortalitenin önemli ölçüde kontrol altına alınabileceğine inanılmaktadır. GBS serotiplendirmesi ile ilgili sonuçlarımız sadece ülkemiz popülasyonunun bir kesimini temsil etmektedir. Ancak bu konudaki epidemiyolojik çalışmaların ülkemizde yaygınlaşması, kolonizasyon ve infeksiyonlardan sıklıkla sorumlu olabilen GBS serotiplerinin belirlenmesi, gelecekte yapılabilecek immunoprolaktik çalışmalar için epidemiyolojik veri tabanını oluşturmada yararlı olabileceği düşünülmektedir.

VI-ÖZET

Bu çalışma, son trimestrdaki gebe kadınlarda Grup B Streptokok (GBS) kolonizasyonu ile kolonize annelerden bebeklerine vertikal geçiş oranlarını ve kolonizasyondan en sık izole edilen serotipleri belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Bu amaçla son trimestrda olup kolonizasyon durumu araştırılacak olan 210 gebe ile kontrol grubu olarak GBS kolonizasyonu olmayan 40 gebe kadın ve yenidoğanları çalışmaya alındı. Kolonizasyon varlığı, gebe kadınlarda vajinal ve rektal sürüntü örnekleri, yenidoğanlarda ise orofarengeal ve umbilikal sürüntü örnekleri alınarak araştırıldı.

Çalışma grubuna ait gebelerde kolonizasyon sıklığının yanısıra yaş ve gebelik sayısının kolonizasyona etkisi araştırıldı. Konvansiyonel yöntemlerin uygulandığı laboratuvar çalışmasında, selektif olarak supplementli Todd-Hewitt buyyon ve GBS'ların serotiplendirilmesi için serotip Ia, Ib, II, III, IV ve V ' e ait antiserumları içeren kit (Denka-Seiken/ Japan) kullanıldı.

Çalışmaya alınan gebelerdeki kolonizasyon oranı %8, yeni doğana vertikal geçiş oranı ise %12 olarak bulundu. Yeni doğanlarda GBS'e ait nozokomiyal kolonizasyon görülmedi. Gebelik sayısı ile GBS kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen ($p=0.001$), gebelerin yaşları ile GBS kolonizasyonu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.361$).

Serotiplendirme çalışmaları sonrası en sık izole edilen serotip Ia (%29.4) olduğu ve yenidoğarlardan izole edilen GBS'ların annelerinden izole edilenlerle aynı serotipte olduğu saptandı.

Elde ettiğimiz veriler dikkate alındığında, son trimestrdaki multipar gebelerde GBS araştırılmasının yenidoğan kolonizasyon ve infeksiyonlarının önlenmesinde önemli olduğu ve serotiplendirme çalışmalarının geleceğe yönelik epidemiyolojik değeri olabileceği düşünülmektedir.

VII-SUMMARY

INVESTIGATION OF THE PREVALANCE OF *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* (GROUP B STREPTOCOCCUS) COLONIZATION IN PREGNANT WOMEN AT THE LAST TRIMESTER AND THE TRANSMISSION RATE TO THEIR NEWBORNS

The aim of this study was to determine the colonization of Group B Streptococcus (GBS) in last trimester pregnant women, the vertical transition ratio and the most commonly isolated serotypes.

For this purpose we have investigated 210 pregnant women in their last trimester and we choose 40 pregnant women (known to be devoid of colonization) and their newborn babies as the control group. The women's samples were taken from vagina and rectum, whereas the newborn's were from oropharynx and umblicus.

We have also studied the effect of the women's age and parity on colonization. For culture conventional methods using supplemented Todd-Hewitt media and for serotyping Denka-Seiken/Japan kit containing serotypes Ia, Ib, II, III, IV and V were used.

The colonization rate in the study group was found to be 8% and the vertical transition rate 12%. No nosocomial colonization was detected in the newborns. Although there was significant difference in the colonization rates between first time pregnant women and multiparous women ($p=0.001$), no correlation was found between the age and colonization rate ($p=0.361$).

The most commonly isolated serotype was Ia (29.4%) and the serotypes isolated from newborns matched the ones isolated from their mothers.

We conclude that it is important to investigate the GBS colonization in last trimester pregnant women to prevent newborn colonization and infections. Furthermore serotyping may be of great value in the future for epidemiologic studies.

VIII-KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Guidelines for Prevention of Group B Streptococcal (GBS) Infection by Chemoprophylaxis. 90: 775-778, 1992.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised Guidelines for Prevention of Early-onset Group B Streptococcal Infection. Pediatrics. 99: 489-496, 1997.
3. Anthony, B. F., Okada, D.M., Hobel, C.J.: Epidemiology of the Group B Streptococcus. Maternal and Nosocomial Sources for Infant Acquisitions. J. Pediatr, 95: 431-436, 1979.
4. Arıbaşı, E. T., Altındaş, M., Yılmaz, A., Acar, A., Bitirgen, M.: Gebelerde Vajinada B Grubu Streptokok Kolonizasyonu. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 31: 149-151, 1998.
5. Arısoy, S.A., Kurutepe, S., Algün, Ü., Çelik, H., İspahi, Ç., Özbakkaloğlu, B.: Üçüncü Trimester Gebelerde Grup B Streptokok Kolonizasyonu. İnfeksiyon Dergisi, 14: 57-59, 2000.
6. Babacan, F., Topkaya, A., Uzuner, A.: Beta Hemolitik Streptokokların Penisilin Toleransı. İnfeksiyon Dergisi, 11: 1-5, 1997.
7. Baker, C.J., Edwards, M.S.: Group B Streptococcal Infections. In: Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. (Eds) Remington, J.S., Klein, J.O. . 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000: 1091-1156.
8. Benitz, W.E., Gould, B. J., Druzin, L.M.: Risk Factors for Early-onset Group B Streptococcal Sepsis: Estimation of Odds Ratios by Critical Literature Review. American Academy of Pediatrics, 103: 1275, 1999.
9. Bliss, S.J., Manning, S.D., Tallman, P., Baker, C.J., Pearlman, M.D., Marrs, C.F., Foxman, B.: Group B Streptococcus Colonization in Male and Nonpregnant Female University Students: A Cross-Sectional Prevalance Study. Clinical Infectious Diseases, 34: 184-190, 2002.
10. Berkiten, R.: Grup B Streptokoklar (*Streptococcus agalactiae*). İnfeksiyon Hastalıklarının Laboratuvar Tanısında Moleküler Yöntemler. (Derleyenler) Ağaçfidan, A., Badur, S., Türkoğlu, S. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No:42, İstanbul, 125-131, 2002.

11. Berkowitz, K., Regan, J.A., Greenberg, E.: Antibiotic Resistance Patterns of Group B Streptococci in Pregnant Women. *Journal of Clinical Microbiology*, 28: 5-7, 1990.
12. Bolatlı, T., Akşit, F., Kiraz, N.: Gebelerde Son Trimesterde Grup B Streptokok Kolonizasyonu. *Türk Mikrobioloji Cemiyeti Dergisi*, 19: 309-314, 1989.
13. Brooks, G.F., Butel, J.S., Morse, S.A.: Normal Microbial Flora of the Human Body. *Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. A Division of The McGraw-Hill Companies, USA, 22 th edition, 2001, 176-180.*
14. Brooks, G.F., Butel, J.S., Morse, S.A.: The Streptococci. *Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. A Division of The McGraw Hill Companies, USA, 22 th edition, 2001,203-216.*
15. Bilgehan, H.: *Streptococcus agalactiae. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 2. Baskı İzmir, Fakülteler Kitapevi, Barış Yayınları, 1995, 31:507-517.*
16. Bilgehan, H.: *Streptococcus agalactiae. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10. Baskı İzmir, Fakülteler Kitapevi Barış yayınları, 2000, 293-295.*
17. Bilgehan, H.: *Antijen-Antikor İlişkileri. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. 9. Baskı İzmir, Fakülteler Kitapevi Barış Yayınları, 1999, 401-468.*
18. Bouyer, N.W., Reisner, B.S., Woods, G.L.: Comparison of Gen-Probe AccuProbe Group B Streptococcus Culture Identification Test with Conventional Culture for the Detection of Group B Streptococci in Broth Cultures of Vaginal-anorectal Specimens from Pregnant Women. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 36: 159-162, 2000.
19. Cengiz, T.: *Streptococcus. Mutlu, G., İmir, T., Cengiz, T., Ustaçelebi, T., Tümbay, E., Mete, Ö., (Eds). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara, 349-364, 1999.*
20. Dillon, H.C., Khare, S., Gray, B.M.: Group B Streptococcal Carriage and Disease: A 6- Year Prospective Study. *Journal Pediatr*, 110: 31-36, 1987.
21. Dunne, W.M.: Comparison of Selective Broth Medium Plus Neomycin-Nalidixic Acid Agar and Selective Broth Medium Plus Columbia Colistin-Nalidixic Acid Agar for Detection of Group B Streptococcal Colonization in Women. *Journal of Clinical Microbiology*, 37: 3705-3706, 1999.

22. Edwards, M.S., Baker, C.J., Streptococcus agalactiae (Group B Streptococcus). In: Principles and Practise of Infectious Diseases, (Eds), Mandell, G.L., Douglas, R.C., Bennett, J.E. 14 th ed. Philadelphia, Churcill Livingstone, 2000: 2156-2164.
23. Elçi, S., Gül, K., Özerdem, A.N., Göçmen, A.: Gebe Kadınlarda B Grubu Streptokok Kolonizasyonu. Klimik Dergisi, 10: 76-77, 1997.
24. Embleton, N., Wariyar, U., Hey, U.: Birleşik Krallıkta Erken Başlangıçlı GBS İnfeksiyonundan Ölüm Hızı (Çeviri). Arch Dis Child Fetal Neonatal. 80:139-141,1999.
25. Eşel, D., Karaca, N., Telli, M., Sümerkan, B.: Klinik Örneklerden İzole Edilen Streptococcus agalactiae Suşlarında Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılık. Ankem Dergisi,15: 153, 2001.
26. Facklam, R.R., Washington, J.A.: Streptococcus and Related Catalase Negatif Gram positive Cocci. In: Manual of Clinical Microbiology, (Eds) Balows, A., Hausler, W.J., Herrmann, K.L., Isenberg, H.D., Shadomay, H.J. 5 th ed.. Washington, 1991:238-257.
27. Gil, E.G., Rodriguez, M.C., Bartoleme, R., Berjano, B., Cabero, L., Andreu, A.: Evaluation of the Granada Agar Plate for Detection of Vaginal and Rectal Group B Streptococci in Pregnant Women. Journal of Clinical Microbiology, 37:2648-2651, 1999.
28. Gökalp, A., Oğuz, A., Bakıcı, Z., Gültekin, A., Toksoy, H.: Neonatal Group B Streptococcal Colonization and Maternal Urogenital or Anorectal Carriage. The Turkish Journal of Pediatrics, 30: 17-23, 1998.
29. Hager, D.W., Schucat, A., Gibbs, R., Sweet, R., Mead, P., Larsen, J.W.: Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Infection: Current Controversies. Obstetrics and Gynecology, 96: 141-145, 2000.
30. Hammoud, M.S., Thalib, L., Maiyegun, S.O.: The Epidemiology of Group B Streptococcal Colanization Among Obstetrical and Newborn Populations in Kuwait. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 76: 315-316, 2002.
31. Hiller, S.L.: Normal Vaginal Flora. In: Sexually Transmitted Diseases,(Eds) Holmes, K.K., Mardh, P.A., Sparling, P.F., Lemon S., Stamm, W.E., Piot, P., Wasserheit, J.N. 3. baskı 191-195, 1999.

32. Holm, S.E., Mascini, E.M.: Streptococci and Related Genera. In: Infectious Diseases (Eds) Armstrong, D., Cohen, J. MOSBY An Imprint of Harcourt, London, Section 8, Chapter 14.1-14.18., 1999.
33. Isaacs, D., Royle, J.A.: Prevention of Early-onset Group B Streptococcal Infection. *Pediatr Infect Dis J.*, 18: 524-528, 1999.
34. İlhan, F., Ay, S., Akbulut, H., Yücel, A.Y., Erkmen, D., Yılmaz, M.: Vajinal Akıntı Örneklerinde Saptanan Mikroorganizmalar. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 31: 203-206, 1997.
35. Karadeniz, M., Öztürk, R., Er, E.: Determination of Incidence of Group B Streptococcus in Pregnants and Their Newborns. 8 th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Abstracts, İstanbul 3: 133, 1997.
36. Kasper, D.L., Paoletti, L.C., Wessels, M.R., Guttormsen, H.K., Carey, V.J., Baker, C.J.: Immune Response to Type III Group B Streptococcal Polysaccharid Toxoid Conjugate Vaccine. *J.Clin. Invest.*, 98: 2308-2314, 1996.
37. Kaya, D., Kiraz, N.: Grup B Streptokok (GBS)'ların İdentifikasyonunda CAMP ve B-SXT Testlerinin Yeri ve Önemi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 28: 26-28, 1998.
38. Koç, N.A., Aygen, E., Başbuğ, M., Şahin, İ.: Vajinada Grup B Streptokok Kolonizasyonunun Saptanmasında Kullanılan Üç Kültür Yönteminin Karşılaştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 11: 345-347, 1997.
39. Koneman, E.W., Allen, S.D., Janda, W.M., Schreckenberger, P.C., Winn, W.C.: The Gram Positive Cocci Part II: Group B Beta-Hemolytic Streptococci. In: *Diagnostic Microbiology*. Philadelphia, 5 th Edition, Lippincott Company 1997, 12: 577-649.
40. Madoff, L.C., Paoletti, L.C., Tai, J.Y., Kasper, D.L.: Maternal Immunization of Mice with Group B Streptococcal Type III Polysaccharide-Beta C Protein Conjugate Elicits Protective Antibody to Multiple Serotypes. *J. Clin. Invest.* 94: 286-292, 1994.
41. Main, E.K., Slagle, T.: Prevention of Early-onset Invasive Neonatal Group B Streptococcal Disease in a Private Hospital Setting: The Superiority of Culture-Based Protocols. *Am J Obstet Gynecol.*, 182: 1344-1347, 2000.

- Mothers and Their Infants. *The Journal of Infection Diseases*, 170: 1316-1319, 1994.
53. Topkaya Eren, A., Küçükercan, M., Oğuzoğlu, N., Ünal, N., Karateke, A., Çobanoğlu, F.: Gebelerde B Grubu Streptokok Taşıyıcılığı. *İnfeksiyon Dergisi*, 16: 423-426, 2002
54. Uh, Y., Jang, I.H., Yoon, K.J., Lee, C.H., Kwon, J. Y., Kim, M. C.: Colonization Rates and Serotypes of Group B Streptococci Isolated from Pregnant Women in a Korean Tertiary Hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 16: 753-756, 1997.
55. Uzun, Ö.: Streptokokların Sınıflandırılması. *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi*, 5: 5-7, 2002.
56. Wessels, M.R., Kasper, D.L.: The Changing Spectrum of Group B Streptococcal Disease. *The New England Journal of Medicine*, 328: 1843-1844, 1993.
57. Whitney, C. G., Plikaytis, B.D., Gozansky, W.S., Wenger, J.D., Schuchat, A.: Prevention Practices for Perinatal Group B Streptococcal Disease: A Multi-State Surveillance Analysis. *Obstetrics and Gynecology*, 89: 28-32, 1997.
58. Wibawan, I.W.T., Lammler, C.: Properties of Group B Streptococci with Protein Surface Antigens X and R. *J. Clin. Microbiol.*, 28: 2834-2836, 1990.
59. Yücesoy, G.E.: Gebelerde Grup B Streptokok Kolanizasyonun Önemi. *Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni*, 10: 51-57, 2001.
60. Zaleznik, D.F., Rench, M.A., Hillier, S., Kohn, M.A., Platt, R. Lee, M.L.T., Flores, A.E., Ferrieri, P., Baker, C.J.: Invasive Disease Due to Group B Streptococcus in Pregnant Women and Neonates from Diverse Population Groups. *Clin Infect Dis.*, 30: 276-281, 1999.