



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

ANTALYA KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM KLİNİĞİ

**TÜRKİYE’DE YAŞAYAN GÖÇMEN SURİYELİ GEBELER İLE TÜRKİYE
CUMHURİYETİ VATANDAŞI GEBELER ARASINDA, KARŞILAŞTIRMALI
REKTOVAJİNAL GRUP B STREPTOKOK İNSİDANSI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Emine KİRTİŞ

Antalya, 2017



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANTALYA KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**TÜRKİYE’DE YAŞAYAN GÖÇMEN SURİYELİ GEBELER İLE TÜRKİYE
CUMHURİYETİ VATANDAŞI GEBELER ARASINDA, KARŞILAŞTIRMALI
REKTOVAJİNAL GRUP B STREPTOKOK İNSİDANSI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Emine KİRTİŞ

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Burak KARADAĞ

Antalya, 2017

TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmamın planlanması, değerlendirilmesi ve sonuçlanmasında büyük katkısı olan, uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini her fırsatta paylaşan çok değerli tez danışmanım Doç.Dr.Burak Karadağ'a, asistanlığım süresince birlikte çalıştığımız ve bize destek olan, bilgi ve deneyimlerini her zaman bizlerle paylaşan çok değerli hocalarım Doç.Dr.Aysel Uysal ve Doç.Dr.Bariş Mülâyim'e yardım ve desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim. Uzmanlık kariyerimde yapacağım her işte büyük paylarının olacaklarını belirtmek isterim.

Eğitimlerimizde bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, her konuda desteğini esirgemeyen Doç.Dr. Cüneyt Eftal Taner, Doç.Dr. Zehra Candan İltemir Duvar, Doç.Dr. Esra Aktepe Keskin ve Doç.Dr. Yüksel Arıkan Onaran'a birlikte çalıştığımız ve tecrübelerinden yararlandığım başasistanlarımıza ve uzmanlarımıza çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamda emekleri geçen Doç. Dr. Yeşim EKİN'e ve mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca bana her konuda yardımcı olan ve desteklerini esirgemeyen birlikte çalıştığımız tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma ve hayatım boyunca bana hep destek olan ve tezimde çok emeği geçen çok değerli eşim Tolga KİRTİŞ'e, anneme, babama, kardeşlerime ve biricik kızıma çok teşekkür ederim.

Dr. Emine KİRTİŞ

Antalya, 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
GRAFİK DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.2. Tarihçe	2
1.3. Streptokokların Genel Özellikleri	3
1.4. Streptokokların Sınıflandırılması	4
1.5. Grup B Streptokoklar (Streptococcus agalactiae)	8
1.5.1. Morfolojik Özellikler	8
1.5.2. Üreme ve Biyokimyasal Özellikleri	8
1.5.3. Epidemiyoloji	9
1.5.4. Mikrobiyoloji	12
1.5.5. Patogenezi	14
1.5.5.1. Epitelyal Yüzeylere Adherans	14
1.5.5.2. Konak Hücresel Bariyerlerine Penetrasyon	15
1.5.5.3. İmmünolojik Klerensden Kaçış	17
1.5.6. Virülans faktörleri	18
1.5.6.1. Polisakkarit kapsül	18
1.5.6.2. C5a Peptidaz	18
1.5.6.3. Beta-hemolizin/sitolizin	18
1.5.6.4. Lipoteikoik asit	19
1.5.6.5. Hiyaluronat liyaz	19

1.5.6.6. CAMP faktörü	19
1.5.6.7. C protein	19
1.5.6.8. Fibrinojen reseptörü	19
1.5.6.9. Serin proteaz	19
1.6. Neonatal invaziv GBS Enfeksiyonları	20
1.6.1. Erken Başlangıçlı GBS Enfeksiyonları	20
1.6.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Enfeksiyonları	21
1.7. Maternal GBS Enfeksiyonları	22
1.7.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları	22
1.7.2. Vajinit	23
1.7.3. İntra-amniyotik Enfeksiyon	23
1.7.4. Mastit	24
1.7.5. Bakteriyemi ve Sepsis	24
1.7.6. Menenjit	24
1.7.7. Endometrit	25
1.7.8. Yara Yeri Enfeksiyonları	25
1.8. Gebe Dışında Diğer Erişkinlerde Görülen Enfeksiyonlar	25
1.8.1. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları	26
1.8.2. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları	26
1.8.3. Pnömoni	26
1.8.4. Menenjit	26
1.8.5. Endokardit	26
1.9. Tanı	27
1.10. Kemoprofilaksi ve tedavi	28
1.10.1. Kemoprofilaksi	29
1.10.2. Erişkin Enfeksiyonlarının Tedavisi	34
1.10.3. Neonatal Profilaksi ve Tedavi	34
1.10.4. İmmünolojik Profilaksi	34
1.10.4.1. Kapsüller polisakkarit aşıları	34
1.10.4.2. Konjuge GBS aşıları	35

2. GEREÇ ve YÖNTEM	36
3. BULGULAR	38
4. TARTIŞMA	43
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	47
6. KAYNAKLAR	48
7. ÖZGEÇMİŞ	56
8. EKLER	57



ÖZET

Bu çalışmanın amacı TC vatandaşı ve Suriye vatandaşı gebelerde Grup B Streptokok kolonizasyon prevalansını saptamak, kolonizasyon sıklığı ile ilişkili risk faktörleri ve Grup B Streptokok suşlarının antibiyotik direnç paternlerini incelemektir. Bu amaçla Mayıs-Aralık 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 363 Türk vatandaşı ve 155 Suriye vatandaşı olmak üzere, toplam 518 gebeyeait prospektif prevalans çalışması gerçekleştirildi. 32 hafta ve üzeri gebelerden alt vajen ve rektumdan alınan örnekler selektif besiyerlerine ekilerek değerlendirildi. Risk faktörü verileri, hasta görüşmesi ve hasta takip formu incelemesi ile elde edildi. Grup B streptokok prevalansı TC vatandaşı gebelerde %11, Suriye vatandaşı gebelerde % 9.7 saptandı. GBS kolonizasyon sıklığında TC vatandaşı gebeler ve Suriye vatandaşı gebeler arasında istatistiksel fark izlenmedi ($p:0.756$). Anne yaşı, BMI, gravida, parite, gebelik haftası, evlilik yılı, sigara kullanımı, eğitim durumu, gebelikte antibiyotik kullanımı, erken membran rüptürü, kronik hastalık gibi daha önce tanımlanmış risk faktörleriyle Grup B Streptokok kolonizasyon sıklığı arasında ilişki saptanmadı.

Hastaların antibiyogramları incelendiğinde; TC vatandaşı gebelerde eritromisine %12.5, klindamisine %27.5, levofloksasine %7.5 ve moksifloksasine %5 direnç saptandı. Suriye vatandaşı gebelerde ise eritromisine %25 ve klindamisine %50 direnç görüldü, levofloksasin ve moksifloksasine karşı direnç yoktu. TC vatandaşı ve Suriye vatandaşı gebelerde tüm GBS subgrupları penisilin, linezolid ve tigesikline %100 duyarlıydı. TC vatandaşı ve Suriye vatandaşı gebelerde GBS suşları yurtdışı ve ülkemizde yapılan çalışmalara benzer şekilde penisilin, linezolid ve tigesikline yüksek oranda duyarlıydı. Eritromisin, klindamisin, levofloksasin ve moksifloksasine karşı saptanan direnç benzerdi. Bu çalışma, toplum temelli GBS hastalık önleme protokollerinin oluşturulması için temel verileri sağlamaktadır.

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the prevalence of maternal group B Streptococcal (GBS) colonization in Turkish and Syrian pregnant, compare risk factor data related to GBS colonization and examination of antibiotic resistance patterns of GBS. For this purpose, a prospective prevalence study of 518 pregnant women, 363 Turkish pregnant and 155 Syrian pregnant, who applied to the Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital between May-December 2017, was carried out. Swabs from the lower vagina and rectum were obtained between 32 weeks and older gestation and cultured on selective media. Risk factor data were obtained by patient interview and patient follow-up form review. Group B streptococcal prevalence was 11% in Turkish citizens, 9.7% in Syrian citizens. There was no statistical difference between two groups in the GBS colonization frequency ($p:0.756$). There was no association of GBS colonization with previously identified risk factors, such as maternal age, BMI, gravida, parity, gestational week, marital year, smoking, educational status, antibiotic use in pregnancy, early membrane rupture or chronic disease. When the antibiograms of the patients were examined, in Turkish citizens resistance of erythromycin to 12.5%, clindamycin to 27.5%, levofloxacin to 7.5% and moxifloxacin to 5% was found. In Syrian citizens, 25% of the pregnant women had erythromycin resistance and 50% of the patients had clindamycin resistance, there was no resistance to levofloxacin and moxifloxacin. At TC citizens and Syrian citizens all GBS subgroups were 100% sensitive to penicillin, linezolid and tigecycline. Penicillin, linezolid and tigecycline were highly susceptible to GBS subgroups of Turkish citizens and Syrian citizens, similar to studies conducted abroad and in our country. This study provides baseline data for the creation of community-based GBS disease prevention protocols.

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: Jones sınıflaması	7
Tablo 2: Üreme çağındaki kadınlarda madigan sağlık sistemine göre global GBS serotip dağılımı	11
Tablo 3: Preterm doğum riski olan gebeler için GBS profilaksisi algoritması	31
Tablo 4: Preterm erken membran rüptürü gebeler için GBS profilaksisi algoritması	32
Tablo 5: GBS profilaksisi antibiyotik şeması	33
Tablo 6: TC vatandaşı ve Suriye vatandaşı gebelerin demografik özellikleri karşılaştırılması	39
Tablo 7: Gebelerin klinik ve laboratuvar özelliklerine göre değerlendirilmesi	40
Tablo 8: TC vatandaşı ve Suriye vatandaşı gebelerde GBS pozitifliğinin karşılaştırılması	41
Tablo 9: Gruplardaki antibiyotik direnci oranları ve karşılaştırılması	42

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: TC vatandaşı ve Suriye vatandaşı gebelerde GBS antibiyotik direncinin karşılaştırılması	42
---	----

SİMGELER VE KISALTMALAR

GBS: Grup B streptokoklar

İgG: İmmünoglobülin G

CDC: Centre Of Disease For Control And Prevention

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CAMP: Christie, Atkins, Munc Peterson faktörü

TMP-SXT: Trimetoprim-Sülfametaksazol

NaCl: Soydum klorür

ScpB: Streptococcal C5a peptidase

SOD: Süper oksit dismutaz

RDP III-3: Kısmi restriction digest pattern

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

AAFP: Amerikan Aile Hekimleri Akademisi

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

ACNM: Amerikan Hemşire-Ebelik Koleji

ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji

FISH: Floresan İn Situ Hibridizasyon

MİK: Minimal İnhibitör Konsantrasyon

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Streptococcus agalactiae olarak da adlandırılan Grup B streptokoklar (GBS) farens, vajina ve gastrointestinal sistem florasında bulunan mikroorganizmadır. GBS'ler, gebelerde rektovajinal kültürde %10-37,5 oranında kolonize olup maternal ve neonatal enfeksiyonlara yol açabilirler (1-4).

Rektovajinal grup B Streptokok kolonizasyonu olan gebeler; erken doğum riski, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, postpartum endometrit ve sezaryen sonrası bakteriyemi gibi riskler taşımaktadır (5-10).

Genital ya da rektal GBS kolonizasyonu olan annelerden doğan bebekler GBS enfeksiyonları için risk taşırlar. Grup B Streptokok yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden sepsis, pnömoni ve/veya menenjitte neden olabilirler. Yenidoğan GBS enfeksiyonları erken başlangıçlı (< 7 gün) veya geç başlangıçlı (7 -28gün) olarak iki şekilde karşımıza çıkar. Erken dönemde bakteriyemi, pnömoni ve sepsis, geç dönemde ise menenjit, osteomiyelit ve septik artrit sık rastlanan enfeksiyonlardır (11,12). Tarama sonrası riskli annelerin tedavi edilmesi şeklindeki koruyucu uygulamalar ile GBS'ye bağlı neonatal sepsis insidansının, bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte, son yıllarda her 1000 canlı doğumda 0,34-0,37'lere kadar düştüğü bildirilmiştir. Bu nedenle gebelerin GBS taşıyıcılığı açısından taranması önem arz etmektedir. Yenidoğanda yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden GBS enfeksiyonlarının erken tanısı ve önlenmesine yönelik ulusal programlara gereksinim vardır. CDC(*Centre Of Disease For Control And Prevention*) tarafından 2010 yılında yayımlanan "Perinatal Grup B Streptokokal Enfeksiyonların Önlenmesi" başlıklı kılavuzda tüm gebe kadınların gebeliğin 35-37. haftalarında vajinal ve rektal kolonizasyon açısından taranması ve kültür sonucuna göre intrapartum penisilin profilaksisi önerilmektedir (13-15).

Ülkemizde özellikle son yıllarda Suriye uyruklu hasta popülasyonunda önemli bir artış olmuştur. Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde son bir yılda yaklaşık 1000 kadar Suriye vatandaşı gebe doğum yapmıştır. Suriye vatandaşı hastaların düşük sosyo-ekonomik durumları, eğitim durumları, kötü hijyen koşulları, farklı kültürel alışkanlıkları vb gibi çevresel faktörlerin grup B Streptokok kolonizasyonunu etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmadaki amaç; anne-bebek morbidite ve mortalitelerine neden olabilen GBS enfeksiyonlarının, hastanemize başvuran Suriye vatandaşı hastalar ile T.C. vatandaşı hastalar arasındaki rektovajinal GBS kolonizasyon oranlarının karşılaştırılmasını yapmak, antibiyogram sonuçları ile penisilin dışı antibiyotik direnç paternlerini saptamak ve intrapartum profilaksiye yn vermektir.

1.2. Tarihçe

Streptokoklar ilk kez Rivolta tarafından 1873 yılında hasta atların lezyonlarında gösterilmiştir. Bilothe ve Erlich ise 1874 yılında ilk kez insanda, yara ve erizipel lezyonlarının pürülan eksudalarında zincir yaparak üreyen kokları tanımlamış ve Streptococcus olarak isimlendirmiştir. Aynı bakteri 1879'da Pasteur tarafından puerperal sepsisli bir hastanın kanından izole edilmiştir. Kızıl hastalığına yakalanmış bir hastanın boğaz kültüründen de benzer bakteri elde edilmiş ve 1881'de Ogston tarafından cerahat etkeni olduğu bildirilmiştir. R. Roch ise aynı yılda Streptococci adı verilen bu bakterilerin erizipel lezyonlarında daima bulunduğunu açıklamıştır. Fehleisen 1882- 1883'de bu bakterilerin saf kültürünü elde ederek, gönüllülerde erizipel oluşturmuştur. Rosenbach ise 1884'de, "S. pyogenes" olarak isimlendirmiştir. Streptokoklar 1919 yılında Brown tarafından kanlı agarda yaptıkları hemoliz tipine göre alfa, beta, gama hemolitik olarak ilk defa sistematik olarak sınıflandırılmıştır (16-21).

G.R. Dick 1924'de, kızıl hastalığının, hemolitik streptokok enfeksiyonu olduğunu bildirmiştir. Rebecca Lancefield presipitasyon ve Griffith aglütinasyon yöntemleriyle streptokokların immnolojisini araştırmışlar ve Lancefield, 1933 yılında streptokokların hücre duvarında bulunan polisakkarit yapıda suda erir C maddesinden yararlanarak presipitasyon testi ile bu mikroorganizmayı A'dan V' ye kadar gruplandırmıştır(18,22-24). 1937'de Sherman tarafından yapılan sınıflandırmada ise streptokoklar fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerine göre piyogenik, viridan, laktik ve enterokok olarak dört gruba ayrılmıştır.

1.3. Streptokokların Genel Özellikleri

Streptokoklar yuvarlak veya oval şekilli, gram pozitif, sporsuz, hareketsiz, katalaz negatif, çiftler halinde bulunan ya da özellikle sıvı ortamda üretildiklerinde zincir oluşturmaya eğilimli mikroorganizmalardır. Streptokoklar kan, beyin veya kalp infüzyon, serum veya glukozla zenginleştirilmiş ortamlarda daha iyi ürerler. Streptokoklar hiyalüronik asit yapıda bir kapsül bulundurmaktadır. Kapsül, konakçı organizmadan yeni ayrıldıklarında ve zengin besiyerlerinde ürediklerinde belirgindir. Kapsül anti fagositiktir ancak yüzeyinde bulunan M proteinin fagositozdan korunmada daha önemli rolü vardır. Anti M antikorları bakterinin organizmada yayılıp çoğalmasını önler. Streptokoklar hücre çeperinden kaynaklanarak kapsülden dışarı çıkan tüy görünümünde pili oluştururlar. Pililer lipoteikoik asit ile kaplıdır ve bakterilerin epitel hücrelerine tutunmasında rol oynarlar (25-28).

Streptokoklar fakültatif anaerob bakterilerdir, 35-37 °C’de ve pH 7,4-7,6’ da ürerler. Basit besiyerlerinde de üreyebilmektedirler. Kanlı agar besiyerinde streptokoklar mukoid (kapsül özelliğinden dolayı), mat veya parlak; 0,5-1mm çapında koloniler yapar. Koloniler etrafında hemoliz yapma özelliklerine göre tam hemoliz (Beta hemoliz, Parlak), yarım hemoliz (Alfa hemoliz, Yeşil) ya da hiç hemoliz olmadığı görülür. Morfolojik olarak kendilerine çok benzeyen ve insan enfeksiyonlarından sıklıkla izole edilen stafilokoklardan ayıran en önemli özellikleri katalaz enzimi üretmemeleridir (26,28).

Ağız, boğaz, burun, deri, sindirim sistemi, genital sistem normal florasında bulunabilen streptokoklar, insanda çok çeşitli hastalıklar meydana getirebilmektedir. Streptokokal farenjit, impetigo, bakteriyel endokardit, idrar yolu enfeksiyonları yanında akut romatizmal ateş ve akut glomerülonefrit gibi postenfeksiyöz sendromlara da yol açabilmektedir (27,28).

1.4. Streptokokların Sınıflandırılması

Streptokoklar yaptıkları morfoloji, boyanma, üreme özellikleri, bulundukları doğal ortamlar, hastalandırıcılık özellikleri ve antijenik yapılarına dayandırılarak sınıflandırılmıştır (29).

Bugüne kadar streptokokların sınıflandırılmasında çeşitli yöntemler uygulanmıştır.

1) Brown Sınıflandırması

Streptokokların kanlı besiyerinde ürerken eritrositler üzerinde gösterdikleri hemoliz özelliklerine göre ilk defa Brown tarafından sınıflandırılmıştır. Eritrositlerin parçalanmasında suda erir hemolitik bir madde olan hemolizin (streptolizin) sorumludur.

Beta Hemolitik Streptokoklar

Bu grubun kolonileri kanlı besiyerinde eritrositleri tamamen parçalamakta, hemoglobini serbest hale geçirmekte ve şeffaf hemoliz bölgeleri oluşturmaktadır. Bu tür hemolize beta hemoliz, onu oluşturan streptokoklara da beta hemolitik streptokoklar denir (Örn: *Streptococcus pyogenes*) (29).

Alfa Hemolitik Streptokoklar

Bu gruptaki koloniler ise kanlı besiyerinde eritrositleri tamamen parçalamamakta, hemoglobini kısmen serbest hale geçirmekte ve yeşil renkli hemoliz bölgeleri oluşturmaktadır. Mikroskopla incelendiğinde bu bölge içerisinde eritrositlerin tam erimemiş oldukları görülür (Örn: Viridans streptokoklar) (29).

Non- Hemolitik Streptokoklar

Bu gruptaki koloniler Hemolizin salgılamazlar ve kanlı besiyerinde hemoliz oluşturmazlar. (Örn: Enterokoklar) (29).

2) Lancefield Sınıflandırması

Bu sınıflandırmada streptokoklar; hücre duvarında bulunan polisakkarit yapıda suda erir C karbonhidratının antijenik özelliklerine göre A, B, C...V olarak 20 serogruba ayrılmıştır. C karbonhidratı, 1933'de Rebecca Lancefield tarafından bulunan gruba özel bir antijendir. Viridans streptokoklar dışında bütün streptokokların C karbonhidratı vardır. A, B, C, D, F ve G grubu streptokoklar insanda genellikle hastalık yaparken E, K, L, P, U ve V grupları ise insanda oldukça seyrek olarak rastlanmaktadır (25,30).

A grubu streptokoklar (*S.pyogenes*)

A grubu antijeni taşıyan bu bakterilerin tamamı beta hemoliz yaparlar. Yirmi dört saatlik inkübasyon sonrası çevrelerinde geniş bir hemoliz zonu olan, 1-2 mm çapında beyaz koloniler oluştururlar. Rijid bir hücre duvarları vardır. Katalaz ve oksidaz reaksiyonları negatiftir. Hipürat ve %40 safralı eskülin hidrolizi göstermezler. İnsanda lokal veya sistemik enfeksiyonlara neden olurlar. Ayrıca post-streptokoksik akut romatizmal ateş, akut glomerülonefrit gibi immünolojik hastalıklara neden olurlar. Akut farenjit, deri enfeksiyonları, puerperal ateş ve kızıl bu grup tarafından oluşturulan enfeksiyonlardır.

B grubu streptokoklar (*S. agalactiae*)

Beta hemolitik streptokoklardır. Daha çok yenidoğanda erken dönemde bakteriyemi, pnömoni ve sepsis, geç dönemde ise menenjit, osteomiyelit ve septik artritis gelişiminden sorumludurlar. Ayrıca yara yeri enfeksiyonları, erken doğum riski, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, postpartum endometrit, osteomiyelit, piyojenik artritis ve idrar yolu enfeksiyonlarına yol açabilmektedirler(31).

C grubu streptokoklar

Bu grup streptokoklar kanlı agarda beta hemoliz oluştururlar. Hemoliz zonu A grubu streptokoklara göre daha geniştir. Nazofarenks florasında bulunabilen bu bakteriler sinüzit, bakteriyemi ve endokardit yapabilirler. Daha çok hayvanlarda bulunan bu streptokoklar biyokimyasal özelliklerine göre ayrılırlar(32). Bu grupta *S. equi*, *S.dysgalactiae*, *S. equisimilis*, *S. zooepidemicus*, *S. pyogenes humanus* C bulunur(32,33).

D grubu streptokoklar

Barsak normal flora üyesidirler. Enterokokal D grubu streptokoklar *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, Non-enterokokal D grubu streptokoklar *S. Bovis* ve *S. Equinus*'dır. D grubu streptokokların 45 °C'de üremeleri, eskülini hidrolize etmeleri, %40 safralı ortamda çoğalabilmeleri önemli özellikleridir. Bu grupta en sık enfeksiyon yapan tür *E. Faecalis*'tir. Batın içi apseler, endokardit, idrar yolu enfeksiyonları, dekübitis ülserleri,

kolesistit, menenjit, hastane kaynaklı pnömoni, sepsis gibi enfeksiyonlara yol açmaktadır(31,34).

G grubu streptokoklar

G grup antijenine sahiptirler. Beta hemolitiktirler. Yara yeri enfeksiyonu, puerperal enfeksiyonlara ve farenjit epidemilerine yol açarlar.

Streptococcus anginosus -milleri grup

Bu grup biyokimyasal, serolojik ve genetik olarak heterojen türleri kapsar (*S.milleri*, *S.anginosus*, *S.intermedius*, *S.constellatus*). Dental plak, gingiva ve normal ağız florasında bulunurlar(32).

3) Sherman Sınıflandırması

Sherman streptokokları hemoliz yapıp yapmamalarına, üreyebildikleri sıcaklık derecelerine, antijen yapılarına, bazı biyokimyasal ve üreme özelliklerine göre sınıflandırmıştır. Buna göre; Piyojen streptokoklar, Viridans streptokoklar, Laktik streptokoklar, Enterokoklar şeklinde 4 grup oluşturulmaktadır(35).

1)Piyojen streptokoklar: Piyojenik streptokokların hepsi beta hemolitiktir ve Lancefield sınıflandırmasında A, B, C, D, E, F, G ve H grupları bu gruptadır.

2)Viridans streptokoklar: Viridans streptokoklar alfa hemolitik streptokoklardır ve nazofarenks, gingiva, gastrointestinal sistem ve kadın genital sistemlerinde yerleşirler. Bu grup bakteriler selülit, menenjit, safra yolları, karın içi enfeksiyonları, dental hastalıklar, subakut bakteriyel endokardit gelişiminden sorumlu olabilmektedir.

3)Laktik streptokoklar: Streptokokus laktis: Endüstriyel açıdan önemli bakterilerdir.

4)Enterokoklar: Genellikle hemoliz yapmazlar ve Lancefield D grubunda yer alırlar.

4) Jones Sınıflandırması

Son olarak yapılan sınıflandırmalar içerisinde önemli kabul gören sınıflandırmalardan biri de Jones tarafından 1978’de yapılmıştır. Jones Sınıflandırması aşağıda (Tablo 1) gösterilmiştir.

Tablo 1: Jones Sınıflandırması

Jones'a göre Streptokokların Sınıflandırılması	
I) Piyojenik Streptokoklar S.pyogenes(A) S.agalactiae (B) S.pneumoniae	V) Anaerop Streptokoklar S.morbillorum S.hansenii S.pleomorphus S.parvulus
II) Oral Streptokoklar S.salivarius S.sanguis S.mitior S.milleri S.mutans	VI) Diğer Streptokoklar S.uberis S.bovis (D) S.eqinus (D) S. thermophilus
III) Enterokoklar S.faecalis (E. faecalis) (D) S.faecium (E. faecium)(D) S.avium (E. avium) S.gallinarum (E. Gallinarum)	Yeni Türler S.alactolyticus S.cecorum S. equi sbsp. zooepidemicus
IV) Laktik Streptokoklar S.lactis S.rafinolactis	

1.5. GRUP B STREPTOKOKLAR (*Streptococcus agalactiae*)

Grup B streptokoklarla ilgili çalışmalar 1931 yılında Dr Joseph Smadel tarafından başlatılmıştır. Aynı yıllarda Rebecca Lancefield da, beta hemolitik streptokokları sınıflandırmıştır. Lancefield sınıflandırması o yıllarda puerperal sepsisin en sık etkeni olarak bilinen A grubu beta hemolitik streptokoklarla (S. pyogenes), komplikasyonsuz seyreden doğumlardan sonra izole edilen B grubu streptokokların (S. agalactiae) ayırımında kullanılmıştır(36). 1935 yılında Fry tarafından Grup B streptokoklara (GBS) bağlı fatal puerperal sepsis tanımlanıncaya kadar Grup B Streptokokların insanda non-patojen normal flora üyesi mikroorganizmalar olduğu düşünülmüştür. Farenks,

gastrointestinal sistem ve vajen florasında bulunabilen bu bakterilerin 1970’li yıllardan itibaren yenidoğanlarda ve infantlarda gelişen sepsis ve menenjitlerde sıklıkla izole edildiği bildirilmiştir(37,38). Gebelikle ilişkili grup B streptokok enfeksiyonu doğum sırasında veya doğumdan hemen sonra erken dönemde hem annede hem de bebekte ciddi enfeksiyonlara yol açabilir.

1.5.1. Morfolojik Özellikleri

Grup B streptokoklar 0,6-1,2 µm arasında boyutları olan gram pozitif koklardır. Zincir yapma eğilimindedirler. Yaptıkları zincirlerin uzunluğu, bulundukları koşullara ve türlere göre değişkenlik gösterebilir. Hyalüronik asitten oluşan bir kapsül yapısına sahiptirler.

1.5.2. Üreme ve Biyokimyasal Özellikleri

GBS’ler fakültatif anaerop olup, % 5-7 defibrine koyun kanlı agarda 37 °C’de 18-24saat inkübasyon sonrası hemoliz yapan, dış koşullara duyarlı, katalaz negatif beta hemolitik streptokoklardır. Sitokrom enzimlerinin bulunmaması onları katalaz pozitif olan Micrococcaceae ailesinden ayırır. Karbonhidrat fermantasyonu ile laktik asit üretirler ve oksidaz negatiftirler(39).

Kanlı jelozda A grubu streptokoklardan daha büyük, gri-beyaz renkte, yuvarlak ve mukoid yapıda koloniler oluştururlar(29,39). Kolonilerin etrafında dar bir beta hemoliz zonu bulunur(39).

Beta hemoliz yapan diğer streptokoklardan sodyum hipüratı hidrolize etmeleriyle ayrılırlar. GBS’lerden başka grup D streptokoklar da sodyum hipüratı hidrolize edebilmektedir. Bunlardan ayrımı ise eskülini hidrolize etme özelliklerine göre yapılır. Grup D streptokokların % 99’u eskülini hidrolize ederken, GBS’lerin % 99-100’ü bu reaksiyonu gerçekleştiremezler(39).

1.5.3. Epidemiyoloji

Bağırsak, vajina, mesane ve boğazda, GBS’ler normal flora elemanı olarak bulunur. Reprodüktif dönem kadınların genital sisteminde daha yaygın olarak bulunmaktadır. Kolonizasyon oranının %60’ın üzerine çıktığı durumlarda taşıyıcılık söz konusudur (40). Hamile kadınların % 20-25’inin rektum veya vajinalarında GBS bulunur. Fetüs

annenin taşıyıcı olması durumunda, doğum öncesi veya doğum sırasında GBS' ye maruz kalabilir. GBS taşıması geçicidir; yani taşıyıcılar hayatları boyunca bakterileri barındırmazlar. Grup B Streptokok kolonizasyon intermittan olabilmektedir; gebeliğin ortasında Grup B Streptokok ile kolonize olanların 1/3 doğum sırasında kolonize olmadığı görülmüştür, buna karşın başlangıçta kolonize olmayanların %5-15'inin doğum sırasında kolonize olduğu saptanmıştır (41).

Genital sistemindeki kolonizasyon riskini etkileyen olası faktörler; coğrafi bölge, ırk, sosyal durum, yaş, parite, gestasyon haftası, kültür alınma yeri, partner sayısı, sigara alışkanlığı ve rahim içi araç kullanımıdır. GBS kolonizasyonu multiparite, spiral kullanımı ve çok eşlilikle artmaktadır(40,42). Görülme oranı yaşla birlikte artmakta ve siyah ırkta beyazlara göre daha sık görülmektedir(41). Kolonizasyon oranları gebe olan ve olmayan kadınlar arasında benzerdir (42).

GBS taşıyıcılık oranları gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere nazaran belirgin derecede daha yüksektir (43). Az gelişmiş ülkelerde GBS' ye bağlı belirgin klinik hastalığın görülme sıklığının düşük olması şaşırtıcıdır. Yetersiz kültür teknikleri ve mikrobiyolojik yöntemler nedeniyle GBS'nin tanısının atlanması mümkündür. Buna ek olarak, gelişmekte olan ülkelere (örneğin Hindistan'da veya Gambiya'da) bildirilen invaziv GBS hastalığının düşük oranlarının nedeni; daha az tehlikeli suşların yaygınlığı, serumda transplasental olarak edinilmiş koruyucu antikorun daha yüksek seviyeleri, erken neonatal veya prematüre ölümlerin ve ölü doğumların bilinmeyen/belirlenemeyen nedenleri de dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin birleşiminden kaynaklanabilir. Ayrıca unutulmaması gereken bir diğer önemli nokta da gelişmekte olan ülkelere sağlık merkezleri dışındaki kırsal bölgelerde doğumda GBS enfeksiyonu nedeniyle sepsis gelişen bebeklerin hayatta kalamayacakları olasılığının yüksek ihtimali nedeniyle. Bu ölümler, erken başlangıçlı vaka insidansının yanlış hesaplanmasıyla sonuçlanacaktır. İnsan genetik faktörlerinin GBS hastalığında rolünün olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, 1999 yılında Hindistan'da yenidoğan GBS bakteriyemisinin insidansı 1.000 canlı doğumda 0.17 iken, 1991'de Güney Afrika'da yaşayan Hintlilerde 1.000 canlı doğumda 2,6 olarak bildirilmiştir.

GBS suşlarının büyük çoğunluğu kapsüllüdür ve kapsül polisakkarit antijenlerine göre yapılan sınıflandırmaya göre bugün için Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX olmak üzere on farklı serotipe ayrılırlar. GBS tip IX serotipi daha sonradan

tanımlanmıştır(44). GBS serotiplerinin dağılımı ülkelere göre farklılıklar gösterir. GBS' ye bağlı yenidoğan hastalıkları ilk tanımlanmaya başladıkları zaman Serotip III' ün baskın olduğu görülmüştür. Özellikle menenjitli olgular ve geç başlangıçlı sepsisemilerde tip III baskın olarak bulunmuştur(45,46).

Amerika Birleşik Devletlerinde ise en son veriler Tip Ia'nın %30-40 ile en sık gözlenen tip olduğunu, bunu %30 ile tip III' ün takip ettiğini, tip V'in ise %15'lik bir orana sahip olduğunu, tip Ib ve II' nin ise az rastlandığını göstermektedir(45).

Tip VI ve VIII ise Japon kadınlarda en sık rastlanan serotiplerdir. Tip IV ve VII ise nadir rastlanan tiplerdir(33,42,45). Zimbabwe gibi Afrika ülkelerinde ise serotip V artan sıklıkta görülmektedir. Meksika ve diğer Latin Amerika ülkelerinde tip I en sık görülen serotiptir. Nadirde olsa bazen tek bir kadında birden fazla serotip aynı anda gözlenebilir. Bu durum aşı çalışmalarında göz önünde bulundurulmalıdır (47). Ülkelere göre global serotip çalışmasına ait tablo aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 2: Üreme çağındaki kadınlarda madigan sağlık sistemine göre global GBS serotip dağılımı

Üreme Çağındaki Erişkinlerde Madigan Sağlık Sistemine Göre Global GBS Serotip Dağılımı															
Location	Study Interval	Patients	Typing method	# Total Patients	% GBS+	# GBS+ Isolates	Prevalence by Serotype (%)								
							Ia ^a	Ib	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Madigan, USA	2010	Women	PCR	1129	18.3	207	29	12	12	27	2	17	1	0	0
Europe															
Czech R	2001-2002	Gravidas	IP	586	29.4	172	22	~10	~13	33	0	14	~3		1.8
France ^T	2001	Gravidas	PCR	39	8	500	26	8	8	41	18				
Germany	1997-1999	Gravidas	EA	NA	NA	146	18	8	15	29	3	13			14
Germany	2001-2003	Gravidas	OID	460	23	104(75)	17	15	21	28	3	16	0	0	0
Greece	2000-2001	Gravidas	LA	1014	6.6	67	19	12	27	22	3	9	3	3	2
Ireland	1998 pub	Women	NA	504	25.6	129	30		17	30	1	9			
Ireland	1999-2001	Gravidas	IP	NA	NA	20	35	5	0	30	0	20	0	0	5
Ireland ^D	2003 pub	Gravida ^c	NA	NA	NA	159	20	19	11	30	2	15			4
Italy ^P	1993-1995	Gravidas	OID	2300	11.3	260	16	27	22	22	3	5	0	0	5
Italy ^T	2005-2006	Gravidas	LA	400	18	73	21	7	6	33	8	26			
Netherl	1999-2004	Gravidas	LA	NA	NA	92	26	7	13	22	8	15	8		
Portugal ^f	2002-2004	Gravidas	LA	NA	NA	269	16	5	17	22	2	22	0	2	0
Sweden	2005	Women	LA,PCR	1579	25.4	356	11	13	16	24	15	19	0.5	1	0
Sweden	1995-1996	Gravidas	LA, IP	NA	NA	114	13	13	11	32	3	22			6
U.K.	2001-2003	Gravidas	LA	748	21.3	159	26	16	9	26	19				2
Eastern Europe/Middle East															
Kuwait	2004 pub	Gravidas	AS	847	14.6	124	13	2	8	24	1	22	8	6	0
Iran	2003	Gravidas	NA	110	9.1	1197									
Israel	2000	Gravidas	AS	681	12.3	84	18	11	27	20	14				
Lebanon	2006	Gravidas		775	17.7	137	15	7	11	16	1	23			29
Turkey	2000-2001	Gravidas	LA	500	9.2	54	26	4	29	19	2	0			20
UAE	1998-1999	Gravidas	ID	563	10.1	57	21		4	18	26	12			16

a--Ic from earlier studies is grouped with Ia

b--genital/urine data only are compiled

c--70% Gravidas

LCP--Lancefield capillary precipitin

AbTyp--Antibody typing

OID--Ouchterlony immunodiffusion

DBC--dotblot capsular typing

ID--immunodiffusion with rabbit antisera

IP--immunoprecipitation in agarose

LA--latex agglutination with serotype specific sera

E--ELISA

NA--not available

EA--enzyme extraction

CP--capillary precipitation

Ülkemizde, %1.63-37,2 gibi geniş bir aralıkta rektovajinal Grup B Streptokok kolonizasyonu olduğunu bildiren çalışmalar vardır. ABD ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde vajinal taşıyıcılık oranı % 4,6 ile 30 arasında, yenidoğanda enfeksiyon sıklığı 1000 canlı doğumda 0,3-5 arasında değişmektedir(48). Kolonize annelerden doğan bebeklerin yaklaşık % 60'ının annelerinin mikroorganizmasıyla kolonize olduğu görülmüştür. Yenidoğan kolonizasyonunda diğer risk faktörleri; prematür doğum, uzamış membran rüptürü ve intrapartum ateş olarak sayılabilir(49). İnvaziv GBS enfeksiyonlarının doğum ağırlığı 2500 gramın altında olan bebeklerde, zenci ve İspanyol kökenlilerde daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır(50).

Kolonizasyon ile tipe-özgül GBS antikor oluşumu arasındaki ilişki karmaşıktır. Ancak serotip Ia, Ib, II, III ve V'e karşı tipe-özgül IgG serum seviyeleri yirmi yaşın altındaki kadınlarda düşükken, otuz ve üzeri yaştaki kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Gençler arasındaki bu düşük antikor seviyeleri, bu yaş grubundan doğan yenidoğanlarda GBS hastalığı için artmış riski de açıklamaktadır(45).

1.5.4. Mikrobiyoloji

Grup B streptokoklar katalaz negatif, fakültatif anaerop, gram pozitif diplokoklardır. Koyun kanlı agarda 3-4 mm büyüklüğünde gri-beyaz renkli koloniler yaparlar(38). Genellikle Beta hemolitiklerdir. Günümüzde B grubuna özgül antijenik yapıları belirlemek üzere indirek immün floresan, zıt yönlü immünelektroforez, lateks aglütinasyon, stafilokok koaglütinasyon ve ELİSA gibi teknikler kullanılmaktadır. En sık olarak lateks aglütinasyon testi kullanılır(51). Doğrudan koyun kanlı agar plağına ekim yapıldığında sadece yoğun kolonizasyon saptanabileceğinden gebe kadınlarda tarama amacıyla alınan vajinal ve rektal sürüntü örnekleri selektif buyyon besiyerlerine ekilmelidir(52). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (The Center Disease Control and Prevention) normal flora elemanlarını baskılamak amacıyla Kolistin, Nalidiksik asit veya Gentamisin+Nalidiksik asit içeren Todd-Hewitt besiyerinin kullanılmasını önermektedir. Alınan örnekler 18-24 saat inkübe edildikten sonra koyun kanlı agara pasaj yapılır. Koyun kanlı agar plakları 24 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirilir, üreme olmazsa 24 saat daha inkübe edilerek tekrar değerlendirilir(53). S agalactiae tarafından üretilen CAMP (Christie, Atkins, Munc Peterson) faktörü, S aureus tarafından üretilen beta hemolizinin oluşturduğu beta hemolize sinerjik etki yaparak hemoliz zonunun genişlemesine yol açar. CAMP testi oldukça duyarlı bir testtir. Non-hemolitik görünen suşları bile CAMP testi pozitif olabilir(54). Grup B Streptokoklar Basitrasine ve Trimetoprim-Sülfometaksazole (TMP-SXT) dirençlidirler.

Üreme, biyokimyasal özellikleri, direnç ve antijenik yapıları

Streptokoklar fakültatif anaerop olmalarına rağmen bazı suşları anaerobik şartlarda daha iyi ürerler. Artmış CO₂ çoğu streptokok türünün üremesini uyarır(33).

Basit besiyerlerinde üreseler de; kan, serum, glikoz gibi maddeler eklenerek zenginleştirilmiş besiyerlerinde üremeleri daha kolay ve bol olur. Oksijen karşısında streptokoklar glikozu parçalayarak laktik asit yaparlar. Streptokoklar ortalama pH 7,4 civarında üremeyi sevdiklerinden, meydana gelen laktik asidi nötralize edebilecek tamponlu besiyerlerinde üremeleri daha boldur(29).

Optimal üreme ısıları 37°C'dir (20-40°C). Enterokoklar 15-45°C'lerde üreyebilir. Streptokoklar genellikle ısıya dayanıklı değildir ve 56°C'de 30 dakikada ölürler. Enterokoklar ise termofiliktir ve daha yüksek ısıya dayanırlar(55). Ayrıca % 6,5 NaCl yoğunluğu ortamında üreyebilirler(55). Genel olarak streptokokların kanlı jeloz üzerinde meydana gelen kolonileri ayrı özellik gösterir. Kolonilerin etrafında alfa ve beta hemoliz yapabilir veya hiç hemoliz oluşturmayabilirler. Hemolizin en iyi ortaya çıkması at eritrositleri kullanılması halinde, ikinci olarak da koyun eritrositleri kullanıldığında görülür. İnsan eritrositleri bu yönden en az olumlu sonuçları verir(29). Streptokoklar kuruluğa oldukça dayanıklı bakterilerdir. Özellikle irin ve proteinli maddeler içersinde kurutulursa uzun süre canlı kalabilirler(29,55).

Streptokokların katalaz ve oksidaz reaksiyonları negatiftir. Bu özellikleri gram boyanma özellikleri ile birlikte *Neisseria* türlerinden ayrımlarını sağlar(33). Streptokokların çoğu birçok şekeri fermente edebilir. Nadir bazı kökenleri dışında inülini fermente etmezler. Optokinin yüksek konsantrasyonları karşısında (1/4.000) üremelerini sürdürebilirler. Sığır safrası veya % 10 oranında safra tuzları karşısında erimezler. Bu üç özellik onları *Streptococcus pneumoniae*'den ayıran önemli özelliklerdir. Streptokokların antijen yapıları oldukça komplekstir. Karbonhidrat ve protein yapısında antijenler yanında, bazı streptokoklarda hyaluronik asit yapısında kapsül antijeni de bulunur. Fagositozu önleyerek, virülans arttırıcı etki gösterebilen kapsül N-asetil D glukozamin ve D-glukronik asit ünitelerinden meydana gelmiştir(55). Kapsül, kompleman faktör C3b'nin Grup B Streptokok üzerine yapışmasını engeller ve alternatif yol ağı aktive olamaz. İmmün tanımayı azaltır. Oponin bağımlı fagositik temizlenmeyi bloke eder. Nötrofillerin toplanmasını geciktirir.

Streptokokların 3 yüzey antijeninden birisi, M proteindir. Bu antijen ısı ve aside dayanıklı, alkolde eriyen, tripsin duyarlı bir proteindir. M proteinli streptokoklar mat veya mukoid koloniler oluştururlar. M proteini virülansla ilgilidir ve buna göre A grubu streptokokların 80'in üzerinde tipi tanımlanmıştır. M proteini oluşturan streptokoklar

fagositoza dirençlidir. M proteini fimbria ile ilgilidir ve epitel hücrelerine adheransı sağlar. M proteinsiz streptokokların fimbriyası yoktur. M tiplendirilişi, tipe özgül antikorlar kullanılarak, tüpte presipitasyonla yapılabilmektedir.

İnsanlarda saf M proteinin intradermal enjeksiyonu ile tipe özgül aşırı duyarlılık ve tipe özgü olmayan toksik reaksiyonlar meydana getirilebilir(18,20). T proteini ise pepsin ve tripsin gibi proteolitik enzimlere dayanıklı, asit ve ısıya duyarlı, alkolde erimeyen, virülans arttırıcı etkisi olmayan bir antijendir. T tiplendirilişi lam aglütinasyonu ile yapılabilmektedir(55). R proteini ise pepsinle harap edilebilmesine karşın tripsinle sindirilemez. Tipe özel olmayan bu antijenin virülansla ilgisi yoktur. Biyolojik önemleri anlaşılamamıştır. Kapsülden lipoteikoik asit ve tip spesifik M proteini taşıyan pililer (fimbria) çıkmaktadır. Bunlar streptokokların epitelyum hücrelerine tutunmalarını kolaylaştırmaktadır(18,20). Saflaştırılmış lipoteikoik asit hücre doku kültürlerinde insan embriyotik beyni ve amniyotik hücreleri için sitotoksiktir(33).

Hücre duvarından izole edilebilen C karbonhidratı, 1933'de R. Lancefield tarafından bulunan gruba özel bir antijendir. Viridans streptokoklar dışında bütün streptokokların C karbonhidratı vardır(1,7-10). Hücre duvarının karbonhidrat antijeni, mikroorganizmanın kuru ağırlığının %10 kadardır. GBS'lerin C polisakariti L-rhamnose ve terminal N-glucosamine'den oluşmuştur. Bu terminal antijen belirleyicidir.

1.5.5. PATOGENEZ

GBS tarafından meydana gelen enfeksiyonların patogenezi komplekstir ve çok faktörlüdür.

1.5.5.1. Epitelyal Yüzeylere Adherans

Grup B Streptokoklar vajina epiteli, plasental membranlar, trakea epiteli, kan-beyin bariyeri endoteli gibi çeşitli insan hücrelerine tutunabilme yeteneğine sahiptirler. Maksimum adherans, vajen mukozasının asidik pH ortamında oluşur(56). Epitelyal hücrelerle düşük afiniteli GBS etkileşimi amfifilik hücre duvarı ilişkili lipoteikoik asit vasıtasıyla sağlanırken, konak hücrelerle yüksek afiniteli etkileşimler ise; boyut değişkenli, pronaz enzim duyarlılığı ve hidrofobik GBS yüzey proteinleri ile ilişkili bulunmuştur.

GBS'ler ekstraselüler matriks komponentleri olan fibronektin, fibrinojen ve laminine etkili bir şekilde bağlanırlar. Bu proteinlerin tıpkı integrinlerin konak hücre ilişkili proteinlerle etkileştiği gibi, Gram pozitif patojenlere yapışmasına aracılık ettiği gösterilmiştir. Çözünabilir fibronektin fagosit tarafından tanınmada opsonin görevi görür bu nedenle GBS'ler mukozal kolonizasyonu kolaylaştırmak için immobilize fibronektine bağlanırlar. Seçici fibronektin yapışmasına aracılık eden GBS genlerini tanımlamak için genom çapında bir faj görüntüleme tekniği kullanılmıştır. Bu çalışmada beklenmedik şekilde, fibronektin bağlanma özelliğinin streptococcal C5a peptidase(ScpB) ile ilişkili olduğu keşfedilmiştir. ScpB'nin ikili işlevselliği, izojenik ScpB mutantlarının fibronektinle zayıf bağlanması ve rekombinant ScpB'nin solid fibronektin ile doğrudan etkileşiminin gösterilmesi ile teyit edilmiştir.

Benzer mutagenез çalışmaları, GBS'nin laminine yapışmasının Lra1 adhesin ailesinin bir homologunu içerdiğini gösterirken, GBS'nin fibrinojene yapışmasının yüzeysel protein olan FbsA içindeki tekrarlanan motifler aracılığıyla olduğu gösterilmiştir(56).

GBS fibronektin bağlanması, glnPQ operonu tarafından kodlanan, hücresel glutamin transportuna da bağımlıdır(56). Ayrıca, bir yüzey proteini olan Rib'in çoğu invaziv GBS izolatı tarafından eksprese edildiği ve koruyucu immünite sağladığı görülmüştür. Rib, grup A streptokok'un epitelyal hücrelere bağlanmaya katkıda bulunan R28 proteini ile de yakından ilişkili bulunmuştur(56).

1.5.5.2. Konak Hücresel Bariyerlerine Penetrasyon

GBS'nin bağlanma mekanizmaları, gastrointestinal ve vajinal mukozada diğer mikro flora ile rekabet etmesine izin verir. Organizmanın konak hücre bariyerlerine penetrasyon yeteneği patojenitesinin ilk belirleyici özelliğidir(56).

Doku kültüründe GBS'nin koryonik epitel hücrelerini invaze edebildiği, ancak amniyotik hücreleri invaze edemediği görülmüştür.

Bununla birlikte GBS plasental membranları geçerek, lokal olarak oksijen radikalleri ve prostaglandin E2'yi oluşmasını indükler. Bu süreç sonucunda plasental membranların tensil (çekme) gücünü zayıflatabilir. Bu işlemlerin bir sonucu olarak, GBS amniyotik boşluk içinde fetüse erişebilir, plasental membran rüptürünü indükleyebilir veya prematüre doğumu tetikleyebilir. Enfekte amniyotik veya vajinal sıvının aspirasyonu,

yenidoğanın akciğeri GBS enfeksiyonunun ilk odak noktasıdır. Burada organizma hızla kan akımına erişir. Daha sonra dolaşıma geçerek diğer organ ve dokulara yerleşebilir. GBS enfeksiyonun akciğer bariyerini bozulmasının üç mekanizmanın kombinasyonu olduğu belirtilmektedir. Bunlar; intraselüler invazyon, direkt sitolitik hasar ve yenidoğan inflamatuvar cevabının yol açtığı hasarlardır(56).

Selüler invazyon, GBS virülans potansiyeli ile korelasyon gösterir. Bakteriyemi gelişmiş infantlardan izole edilen suşların, asemptomatik kadınların vajinal mukozasından izole edilenlere göre epitelyal hücreleri daha fazla invaze ettiği görülmüştür. İnvaziv yenidoğan enfeksiyonlarından izole edilen Tip III GBS suşlarının, genetik fenotiplemesi ile büyük çoğunluğunun kısmi "restriction digest pattern" (RDP III-3) gösterdiği ortaya konulmuştur. Daha sonraki subtractive hibridizasyon çalışmaları, yüzeysel bir protein olan ve maksimum epitelyal hücre invazyonu için gerekli olan Spbl'yi kodlayan, RDP III-3 suşlarına özgü bir gen tespit edildi. Bunu destekler şekilde, fibronektin-bağlayıcı C5a peptidaz ScpB'yi veya alfa C yüzey proteinini kodlayan genlerin elimine edilmesi ile GBS epitel hücre invazyonunun önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.

Erken başlangıçlı pnömoni akciğer epitel ve endotelinde ciddi hasara yol açması ile karakterizedir. Bariyer bütünlüğünün kaybı büyük ölçüde, GBS β -hemolizin / sitolizin (β -H/ C) eylemlerinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir ve bu durum GBS'nin direkt dolaşıma girişine neden olur. Beta hemolizin/sitolizin ekspresyonu için *cyfE* gen bölgesi gerekli bulunmuştur. Bu por oluşturan toksin, akciğer epitel ve endotel hücrelerini tahrip ederek onların bariyer fonksiyonlarını bozar(56).

GBS bakterilerinin insan kan-beyin bariyerini kolayca geçebildiği bilinen bir gerçektir. Bu nedenle de GBS yenidoğanlarda bakteriyel menenjitin başlıca nedenidir.

Beta hemolizin ve sitolizinin insan beyin endotel hücreleri için direkt sitolitik etkili olduğu da görülmüştür.

Konak hücresel bariyerlerine penetrasyonda hyaluronidaz ve CAMP faktörünün rol oynadığı saptanmıştır. Özellikle kan dolaşımından izole edilen suşların bağ dokunun ana polisakkarit komponenti olan hyaluronik asidi indirgeyen hyaluronat liyaz enzimini yüksek miktarda ürettiği görülmüştür. CAMP faktörü tavşanlara i.v enjekte edildiği zaman toksik etki gösteren ekstraselüler bir proteindir. Yapılan çalışmalar CAMP

faktörün, hedef membranı oligomerize ederek por oluşturduğu ve hücre lizisini tetiklediği görülmüştür(56).

1.5.5.3. İmmünolojik Klerensden Kaçış

GBS'ler kan dolaşımına ve derin dokulara ulaştığında nötrofil ve makrofajları içeren bir immünolojik cevabı uyarır. GBS'lerin bu fagositik hücrelerce öldürülebilmesi için bakterinin spesifik antikorlar veya serum komplemanı tarafından tanınması gerekir. Yenidoğanlar özellikle invaziv GBS hastalıklarına daha yatkındırlar. Çünkü fagositik hücre fonksiyonlarında, spesifik anti-GBS Ig miktarında ve klasik/alternatif kompleman yollarında eksiklikler söz konusudur(56).

Streptokoklar her ne kadar ekstraselüler patojenler olarak düşünülse de makrofaj fagolizozomlarında uzun süre yaşadığı gösterilmiştir. Hücre içi fagositozdan korunmada PBP1a protein ve süper oksit dismutaz (SOD) etkilidir. Ayrıca hidrojen peroksit (H_2O_2) tarafından öldürülmeye katalaz pozitif *Staphylococcus aureus*'dan 10 kat daha dirençlidir. Karotenoid pigment üretimi GBS'nin fagosit içinde yaşamasını sağlar. Karotenoidin serbest radikalleri temizleme özelliği vardır. H_2O_2 ve tekli O_2 'yi nötralize eder. Fagositte oksidatif patlamayla öldürülmeye karşı kalkan görevi görür. Bu pigment hemolitik streptokoklarda görülen bir özelliktir. Genetik olarak *cyl* operonuyla ilişkilidir. Bu operon GBS beta hemolizini kodlar(56).

Oksidatif strese karşı GBS defans mekanizmalarından biri de süper oksit dismutazdır (SOD) (56). SOD mutant suşlar makrofaj tarafından öldürülmeye oldukça duyarlıdır. "*rpoE*" geni sadece gram pozitif bakteri türlerinde bulunur. Delta peptidi kodlar. Delta peptid RNA polimerazın bir alt ünitesidir. RNA polimerazın bu alt ünitesinin GBS'lerin fagosit tarafından öldürülmeye karşı direncinde ve konakta yaşamını sürdürmesinde gerekli olduğu gösterilmiştir(56). "*rpoE*" mutantlarının virülansı azalmıştır, kanda bakterisidal mekanizmalarla öldürülmeye karşı duyarlıdırlar.

Hayvan modellerinde *rib* tarafından kodlanan Rib proteini, bac tarafından kodlanan alfa ve beta, C proteinlerinin GBS enfeksiyonlarından korunmayı sağlayan antikor üretimini tetiklediği görülmüştür(56).

1.5.6. VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

Mikroorganizma ile karşılaşan konakta kolonizasyon veya invaziv enfeksiyon gelişmesini belirleyen, konakçı faktörlerinin ve mikroorganizmanın etkileşimidir.

1.5.6.1. Polisakkarit kapsül

Yüksek moleküler ağırlıklı bir polimerdir. Terminal ucunda sialik asit kalıntıları taşır. Grup B Streptokokların en önemli virülans faktörleri kapsülleridir. İnvaziv enfeksiyonlardan izole edilen tüm suşların çoğunluğu kapsüllüdür. Kapsül, kompleman faktör C3b'nin Grup B Streptokok üzerine yapışmasını engeller ve alternatif yolla aktive olamaz. İmmün tanınmayı azaltır. Opsonin bağımlı fagositik temizlenmeyi bloke eder. Nötrofillerin toplanmasını geciktirir(57).

1.5.6.2. C5a Peptidaz

scpB tarafından kodlanan 120 kD'luk ScpB proteindir. Bir yüzey proteini olup, kemotaktik bir kompleman proteini olan C5A'yı parçalar. PMNL (Polimorfonükleer lökositler) toplanmasını, ekstraselüler matrikse bağlanmayı ve epitelyal adherans ve invazyonu engeller(56). Fibronektine bağlanır. Bakteriyel adezin ve invazin olarak görev yapar.

1.5.6.3. Beta-hemolizin/sitolizin

Erken başlangıçlı GBS'nin en önemli klinik prezantasyonu ciddi pnömonidir. Yapılan çalışmalarda hemolizinin aslında bir sitolizin olduğu ve pulmoner epitel üzerine sitopatik etkisi nedeniyle pnömoniye yol açtığı gösterilmiştir(58). Hücre membranlarında por oluşturur. Por oluşturan beta hemolizinin in vitro olarak pulmoner alveolar epitelyal ve endotelyal hücreleri lizise uğrattığı görülmüştür. Özellikle akciğer enfeksiyonlarında virülans faktörü olarak rol oynar(33). Apoptozisi indükler. Hücresel invazyona katkıda bulunur. Nitrik oksit ve sitokin salınımını tetikler. Direkt doku hasarı yapar. Beta-hemolizin santral sinir sisteminde organizmanın endotelyal hücrelere girişini artırır. Ayrıca bakteriyemi ve karaciğere hepatositlerde nekrozla sonuçlanan apoptozisi aktive ettiğini göstermiştir(33,59).

1.5.6.4. Lipoteikoik asit

Enfeksiyonun ilk basamağı olan adheransda görev alır(59,33).Saflaştırılmış lipoteikoik asit hücre doku kültürlerinde insan embriyonik beyni ve amniyotik hücreleri için sitotoksiktir(59,33). Epitelyal hücrelere bağlanma, nötrofiller tarafından öldürülmeye direnç ve sepsisin aktivasyonundan sorumludur.

1.5.6.5. Hiyaluronat liyaz

Ekstraselüler matrikste hiyalüronik asidin ve kondroitin sülfatın yıkımını sağlayarak enfeksiyonun yayılımını sağlarlar. Aynı zamanda plasental, fetal dokular ve amniyotik sıvılarda yüksek konsantrasyonlarda bulunan hiyalüronik aside de etki ederler(59,33).

1.5.6.6. CAMP faktörü

“*Cfb*”geni tarafından kodlanan 24 kD’luk CAMP proteindir. CAMP reaksiyonuna neden olur. IgG ve IgM2'nin Fc parçasına bağlanır. CAMP faktörü önceden S aureus’un beta hemolizini ile karşılaşan eritrositlerin membranlarını eritir. Direkt doku hasarına ve antikor fonksiyonlarında bozukluğa neden olur(60).

1.5.6.7. C protein

Grup B Streptokok’ların en iyi bilinen yüzey proteinlerinden birisi C-protein kompleksidir. Alfa ve beta olmak üzere 2 komponentten meydana gelir. Servikal epitelyal hücrelere bağlanır. Nötrofiller tarafından öldürülmeyi bloke eder. Epitelyal hücrelere adherans ve invazyondan ve fagositik temizlenmeye dirençten sorumlu olduğu düşünülmektedir.

1.5.6.8. Fibrinojen reseptörü

“*fbsA*” gen bölgesi, FbsA proteinin kodlar. Tekrarlayan yapısal motiflerle fibrinojene bağlanır. Ekstraselüler matrikse bağlanma, epitelyal adherans ve opsonofagositik öldürmeye dirençte rolü olduğu düşünülmektedir(33).

1.5.6.9. Serin proteaz

Fibrinojeni, fibrin benzeri parçalara ayırır. Fagositik temizlenmeye dirençten sorumlu olabilir. Ayrıca doku yayılımına katkıda bulunur (60).

1.6. Neonatal İnvaziv Grup B Streptokok Enfeksiyonları

1970'lerde Grup B Streptococcus, Amerika Birleşik Devletleri'nde erken neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen enfeksiyon kaynaklı nedeni olarak ortaya çıkmıştır. İlk vaka serilerinde ölüm oranları % 50 gibi yüksek bir seviyede bildirmiştir (61). Enfeksiyonlar erken dönem ve geç dönem olmak üzere iki periyotta ele alınır. Doğumdan sonra ilk 6 gün içinde yenidoğanda gelişen enfeksiyon erken başlangıçlı neonatal enfeksiyon, 7 gün –3 ay içinde gelişen enfeksiyonlar geç başlangıçlı neonatal enfeksiyon olarak tanımlanmıştır(51).

Genitoüriner veya gastrointestinal sistemlerde maternal GBS kolonizasyonu hastalık için birincil risk faktörüdür. Üç aydan sonra görülen enfeksiyonlar tüm geç başlangıçlı enfeksiyonların %10-15'ini oluşturmaktadır ve ileri dönem enfeksiyonlar başlığı altında incelenmektedir. Prematüre bebekler, GBS enfeksiyonundan en fazla etkilenen yenidoğan grubudur. Yenidoğanda görülen başlıca enfeksiyonlar sepsis, pnömoni, menenjit ve intra uterin asfiksidir(39).

1.6.1. Erken Başlangıçlı GBS Enfeksiyonları

Hamile kadınların %10-30'u Grup B Streptokok ile kolonizedir. Doğum sırasında kolonize annelerin yenidoğanlarının yaklaşık yarısı kolonize olur iken, sadece % 1-2'sinin bebeğinde erken neonatal enfeksiyon görülür. Kolonize olan gebelerde asendan bulaş; amniyotik enfeksiyon, erken membran rüptürü, düşük doğum ağırlığı ve erken doğuma neden olabilmektedir. Ayrıca maternal sepsise ve nadiren de olsa menenjite de yol açabilir. GBS membranlar sağlam olsa bile amniyon sıvısına geçebilir. Amniyon sıvısı ile fetal akciğerlere aspire edebilir. Daha sonra hücre bütünlüğünü bozarak, dolaşıma geçerek bakteriyemiye neden olabilir. Bebekler ayrıca doğum kanalından geçiş sırasında GBS' ye maruz kalabilirler. Bu yolla organizmaya maruz kalan bebeklerin gastrointestinal veya solunum yollarındaki mukozal membranlarda kolonizasyon oluşabilir ancak bu kolonize bebekler genel olarak sağlıklı kalırlar.

Erken başlangıçlı GBS hastalığı olan bebekler genellikle yaşamın ilk 24-48 saatinde solunum sıkıntısı, apne veya diğer sepsis bulguları ile kendini gösterir. Erken başlangıçlı hastalığın en sık görülen klinik bulguları sepsis ve pnömonidir; olguların %10-30'unda menenjit görülebilir. Ayrıca nötropeni, septik şok, dissemine intra vasküler koagülasyon ve persistan pulmoner hipertansiyon gibi çeşitli klinik şekillerde

görülür. Bu enfeksiyonlarda tüm serotipler rol alabilir. Ancak menenjit olgularında yaştan bağımsız olarak serotip III predominanttır. Yenidoğanlar arasında erken dönem enfeksiyonların %35-40'ında serotip Ia, %30'unda serotip III ve %15'inde serotip V rol alır. Tip III GBS erken dönem enfeksiyonların 1/3'ünü oluştururken, geç dönem enfeksiyonların ortalama %90'ından sorumlu olduğu bildirilmektedir (31). CDC' nin önleme çabalarının bir sonucu olarak, erken başlangıçlı GBS enfeksiyonu insidansı son 15 yılda 1.000 canlı doğumda 1,7 olgudan 0,34-0,37 vakaya kadar düşmüştür.

Erken başlayan hastalığın ölüm oranı, yenidoğan bakımında ki ilerlemelere bağlı olarak, 1970'lerde % 50'den son yıllarda % 4 -6'ya kadar düşmüştür. Mortalite preterm bebekler arasında daha yüksektir; gebelik haftası ≤ 33 olan vakalarda ölüm oranı % 20-30 gibi yüksek iken, term bebeklerde % 2-3'tür.

Anneden bebeğe Grup B Streptokok geçişini arttıran risk faktörleri;

- Koryoamniyonit, intrapartum 38 °C ve üzerinde ateş olması,
- Erken doğum,
- Düşük doğum ağırlığı,
- Erken membran rüptürü (18 saatten uzun olduğunda),
- Maternal rektovajinal GBS kolonizasyonu
- Gebeliğin herhangi bir döneminde GBS bakteriürisi olması,
- Daha önce bebeğinde erken başlangıçlı GBS enfeksiyonu görülmesi,
- 20 yaştan küçük olması,
- Siyah ırktan olması olarak sıralanmaktadır.

1.6.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Enfeksiyonları

Doğumdan sonra, ilk hafta ile 3 ay arasında görülen enfeksiyonlar olarak tanımlanmakla birlikte ortalama 24 gün içinde görülen enfeksiyonlardır. Geç başlangıçlı neonatal enfeksiyonda yer alan mekanizmalar erken başlangıçlı formun tersine henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Geç başlangıçlı GBS enfeksiyonu için risk faktörleri daha az net olmakla birlikte; maternal, nazokomiyal ya da anne sütü kaynaklı olduğu belirtilmiştir.

Erken başlangıçlı enfeksiyonlardan farklı olarak maternal obstetrik komplikasyonlar daha az görülür. Sadece bazı olgularda genital kanalda yoğun Grup B Streptokok kolonizasyonu saptanmıştır. Ancak tüm olguların yaklaşık yarısında mikroorganizmanın

anneden geçtiği gösterilebilmiştir. Diğer potansiyel kaynaklar sağlık çalışanları, aile üyeleri ve bebekle temas eden diğer kişiler olabilir.

Geç ortaya çıkan enfeksiyonlarda organ ve sistemlerde fokal inflamasyon belirgindir. Bunlardan en önemlisi menenjit olup beyin tabanında, ependimal ve subependimal dokuları içeren eksüdasyon, kanama ve venöz trombozlar görülebilir, multifokal yayılım izlenebilir. Bu enfeksiyonların % 95’de klinik seyirden farklı olarak serotip III sorumludur. Uykuya meyil, irritabilite, beslenme güçlüğü, ateş gibi non-spesifik semptomlar olabileceği gibi konvülziyonlar ve septik şok gibi fulminant tablolarla da seyredebilir. Kemik ve eklem enfeksiyonları da nispeten sık görülen formlardır. Daha nadir görülen tutulumlar selülit, adenit, otit, endokardittir. Geç başlangıçlı Grup B Streptokok enfeksiyonlarında ölüm oranı %2,5’tir(31).

1.7. Maternal GBS Enfeksiyonları

1.7.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Gebe kadınların % 2 ila % 7’sinde idrarda GBS kolonizasyonu bulunur. GBS’ler vajinadan assendan yolla asemptomatik bakteriüri, sistit ve piyelonefrite neden olabilirler. Gebelerde GBS bakteriürisi, ağır genital sistem GBS kolonizasyonu için bir belirteç ve erken başlangıçlı invaziv GBS için artmış risk faktörüdür. Bazı hastaların gebelik sırasında GBS bakteriüri tedavisi için antibiyotik kullanmalarına rağmen, antibiyotikler genitoüriner ve gastrointestinal yollardan GBS’ yi elemine etmez ve antibiyotik kesilmesi sonrası yeniden kolonizasyon tipiktir.

GBS’ler özellikle ikinci trimestr olgularının %10’unda akut piyelonefrite neden olur. Bu durumda prematür doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal mortaliteye neden olabilirler. Bakteriüriden başlıca serotip III sorumlu tutulmuştur. İdrarda düşük konsantrasyonlarda ($<10^4$ cfu / ml) GBS varlığı vajinal rektal kolonizasyon ile ilişkili olabilmesine rağmen düşük kolonili GBS bakteriürisi olan kadınlardan doğan bebeklerde erken başlangıçlı GBS hastalığı riski konusunda nispeten daha az veri mevcuttur. GBS bakteriürisinin üçüncü trimestrde tedavi edilmesinin yarar getireceği açıktır. Ancak GBS bakteriürisinin birinci trimestrde tedavi edilmesi ile yenidoğan hastalıklarının önleneyeğine dair kanıt yoktur. CDC, gebelik sırasında bakteriüri saptanırsa, bu gebeleri erken başlangıçlı yenidoğan hastalıklarının önlenmesi için

intrapartum profilaksiye çağırılmaktadır. Böylelikle, GBS bakteriürisi saptanan gebelerde 35-37. haftalar arasında rektovajinal kültür yapılmasına da gerek kalmamaktadır(62).

1.7.2. Vajinit

GBS'ler, gastrointestinal sistemde bulunan normal flora bakterileridir. Gastrointestinal sistem, vajinal kolonizasyon için kaynak oluşturmaktadır. Kolonizasyon geçici, kronik veya intermittan olabilir. Taşıyıcıların çoğu asemptomatiktir(62). Gebelik sırasında kolonize olan bakterinin assendan yolla ilerleyerek koryoamniyotite yol açması ile erken membran rüptürü gelişebilmektedir. Vajinal GBS kolonizasyonu annede; idrar yolu enfeksiyonu, endometrit ve yara yeri enfeksiyonu riskini arttırmaktadır. Doğumdan önce GBS kolonizasyonunun tedavi edilmesi tavsiye edilmez. Çünkü yeniden kolonizasyonlar olabilir(62).

1.7.3. İntra-amniyotik Enfeksiyon

İntra-amniyotik enfeksiyon terimi, anne ve/veya fetüste semptomlarla giden plasenta ve membranların enfeksiyonlarını tanımlar. Teşhis klinik semptomlarla yapılır. Annede > 38°C ateş, fetal taşikardi (>160 atım /dakika), uterin hassasiyet, kötü kokulu amniyotik sıvı tanıda kullanılan kriterlerdir(62).

GBS'lere bağlı intra-amniyotik enfeksiyon vajinadan assendan yayılımla meydana gelir. Klinik teşhise dayalı intra-amniyotik enfeksiyon insidansı termdeki tüm doğumların yaklaşık % 1-2'si kadardır. Preterm eylemlerde bu oran artar. Vajinada normal florada bulunabilen bakteriler intra-amniyotik enfeksiyonlu kadınların amniyotik sıvılarından en sık izole edilen bakterilerdir. GBS'ler intra-amniyotik enfeksiyonlu hastaların amniyotik sıvılarından % 15,4 oranında izole edilmiştir ve intra-amniyotik enfeksiyonlu annelerden doğan enfekte yenidoğanlardan en sık izole edilen bakterilerdir(62).

GBS kolonizasyonu doğum sırasında intra-amniyotik enfeksiyon riskini artırır. Membranların rüptürü esnasında süre uzadıkça intra-amniyotik enfeksiyon riski de artar. Ancak bazen membranların intakt olması durumunda da GBS'ler amniyotik sıvıdan izole edilebilirler. Bu hastalarda zayıflamış miyometrial kontraksiyona bağlı olarak post-partum kanamalar daha sık görülür. İntra-amniyotik enfeksiyonlu hastalarda % 2-6 oranında bakteriyemi gerçekleşir. İntra- amniyotik enfeksiyonun nedeni GBS

olduğunda, bakteriyemi insidansının arttığı görülmüş (% 18'e varan oranlarda). Fetüsün enfekte amniyon sıvısını aspire etmesi sonucu ölü doğum, pnömoni, sepsis görülebilir. Nörolojik gelişme geriliği ve serebral palsi intra amniyotik enfeksiyonun uzun dönemde görülebilecek yan etkileri olabilir(62).

1.7.4. Mastit

Mastit, meme bezlerinin parankimöz enfeksiyonudur. En sık nedeni Staphylococcus aureus'dur. GBS'lere bağlı puerperal mastit semptomatik veya asemptomatik olabilir. Memede GBS taşıyıcılığı ile ilgili bir çalışmada; sağlıklı emziren annelerden toplanan 1,132 süt örneği incelenmiş ve memede GBS taşıyıcılığı % 3,5 olarak bulunmuştur(62). Anne sütü tekrar eden ve geç başlangıçlı yenidoğan GBS hastalıkları için potansiyel bir kaynaktır. Mastitin patogenezi net değildir ancak anne memesinin enfeksiyonun, yenidoğanın doğum sırasında kazandığı orofarenks kolonizasyonu nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir.

1.7.5. Bakteriyemi ve Sepsis

Gebelik ve loğusalık döneminde bakteriyemi, pnömoni, apandisit gibi sık görülen hastalıklar veya endometrit, koriyoamniyonit gibi gebelikte görülebilen hastalıkların sonucunda gelişebilir. GBS'ye bağlı meydana gelen puerperal enfeksiyon vakaları arasında bakteriyemi %31-35 oranında gelişir. Bakteriyemi %5-25 oranında sepsise ilerler. Septik sok nadiren gelişir. Sepsis maternal mortalitenin önemli nedenlerindendir. Bakteriyeminin bir diğer komplikasyonu da menenjit(62).

1.7.6. Menenjit

GBS'lerin neden olduğu şu ana kadar 64 yetişkin menenjiti rapor edilmiştir(39). Postpartum GBS menenjiti nadirdir. Bakteriyel menenjit genellikle hematojen yayılım sonrası gelişir. Bakteri daha sonra kan-beyin bariyerini geçerek, subaraknoid boşluğa ulaşır.

1.7.7 Endometrit

Klinik olarak tanı konulmuş erken post partum endometritli kadınlarda GBS tek başına veya polimikrobiyal enfeksiyonun bir bileşeni olarak, en yaygın izole edilen

patojen bakteridir(39). Yapılan çalışmalarda GBS'ler endometrit olgularında % 2-14 arasında değişen oranlarda tek patojen olarak saptanmıştır. Endometrit vajinal doğumdan çok sezaryen ameliyatlarında daha sık görülen bir komplikasyondur(39,62). Vajinal doğumu takiben gelişen endometritler, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ile ilişkili olarak daha sık görülür. Endometrit gelişimi için risk faktörleri, sezaryen ile doğum, aletli doğum, uzamış doğum eylemi, sık vajinal muayene, preterm eylem, membranların prematür rüptürü, plasentanın elle çıkarılması, düşük sosyoekonomik düzey, *Neisseriagonorrhoeae* ve *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonları, GBS ile kolonizasyon olarak sayılabilir. Mekonyum endometrit riskini artırır. Çünkü mekonyumlu amniyotik sıvıda GBS ve *E.coli* üremesi artar. İlk 48 saatte meydana gelen erken post partum endometrit olgularında GBS çok sık izole edilir(62).

1.7.8. Yara Yeri Enfeksiyonları

GBS'ler doğum sonrası perineal ve abdominal yara yeri enfeksiyonlarına neden olabilirler. Hemolitik streptokoklarla meydana gelen enfeksiyonlar hızla ilerler. Selülit, lenfanjit, bül oluşumu tipiktir. Sulu eksuda sıktır. Kullanılan teknik, sezaryen ameliyatının bir saatten uzun sürmesi, doğumun indüklenmesi yara yeri enfeksiyon riskini artırır. GBS profilaksisinin yara yeri enfeksiyonlarının önlenmesinde de yararlı olduğuna dair çalışmalar vardır(62).

1.8. Gebe Dışında Diğer Erişkinlerde Görülen Enfeksiyonlar

Neonatal menenjit ve sepsisin önemli etkenlerden Grup B Streptokoklar, diğer erişkinlerde de önemli morbidite ve mortalite etkenleri arasındadır. ABD'de her yıl on beş yaşın üzerinde 7600 kişinin Grup B Streptokok ile enfekte olduğu bildirilmektedir. Erişkinlerde invaziv Grup B Streptokok sıklığı yüz binde 4,1 –7,2 olarak hesaplanmıştır; 60 yaşın üzerinde bu oran yüz binde 18'e çıkmaktadır. Gebe olmayan erişkinlerde en sık deri, yumuşak doku ve kaynağı belirlenemeyen bakteriyemi şeklinde enfeksiyonlar görülür. Diğer tutulumlar; üriner sistem enfeksiyonu pnömoni, osteomyelit, septik artrit, endokardit şeklinde sıralanabilir. Grup B Streptokok enfeksiyonu için erişkinlerde tanımlanmış olan bağımsız risk faktörleri; yaş, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, geçirilmiş serebrovasküler olay ve meme kanseridir.

1.8.1. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Grup B Streptokok'lar selülide, dekübit ülserine veya enfekte diyabetik ayağa neden olabilirler. Diyabetik ayak enfeksiyonlarına genellikle osteomyelit eşlik etmektedir. Meme koruyucu operasyonlar ve radyoterapi sonrası Grup B Streptokoklara bağlı selülit olguları bildirilmiştir.

1.8.2. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

Grup B Streptokok osteomyeliti en sık komşuluk yoluyla gelişir. En sık ayak kemiklerinde görülür. Genellikle altta yatan vasküler bir yetmezlik ve ülser lezyonlar bulunur. Streptokok septik artriti sıklıkla tek eklemi tutar, diz, kalça ve omuz eklemi tutumları diğer eklem tutumlarına göre daha sık görülür.

1.8.3. Pnömoni

Grup B Streptokoklar immün sistemi baskılanmış kişilerde fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilirler. Kanada'dan bildirilen bir çalışmada erişkin Grup B Streptokok enfeksiyonlarının % 11-14,3'ünü pnömonilerin oluşturduğu görülmüştür. Altta yatan hastalıklar genellikle diabetes mellitus ve nörolojik hastalıklardır.

1.8.4. Menenjit

Grup B Streptokok enfeksiyonlarının sık görülmeyen ancak önemli bir klinik tablosudur. Olguların % 80'inde bakteriyemi görülür, % 8'inde nörolojik sekel kalır ve genellikle sağırılık şeklindedir. Ölüm oranı % 27-34'tür.

1.8.5. Endokardit

Grup B Streptokok endokarditi, invaziv enfeksiyonlarının % 2-18'ini oluşturmaktadır. Sık görülmemekle birlikte ağır seyreden bir enfeksiyondur. Daha çok yaşlı hastalarda, alkolizm, diabetes mellitus, neoplazm gibi kronik immün süpresyon yaratan hastalığı olan kişilerde görülür. En sık mitral kapak (% 48), ikinci sıklıkla aort kapağı (% 29) tutulur.

1.9. TANI

İnvaziv Grup B Streptokok enfeksiyonu tanısı; Grup B Streptokokların kan, BOS, idrar gibi steril vücut sıvılarında gösterilmesi ile konulur. Tarama amacıyla alınan

vajinal veya rektal sürüntülerde Grup B Streptokokların gösterilebilmesi için ise mutlaka selektif besiyerine ekilmesi gerekir.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (The Center Disease Control and Prevention) önerdiği şekilde; örneğin alt vajenden ve rektumdan alınması gereklidir, servikal örnekler uygun değildir.

GBS izolatları, oda sıcaklığında birkaç gün boyunca taşınma ortamında canlı kalabilirler. Bununla birlikte 1-4 gün arasında, özellikle yüksek sıcaklıklarda izolatların değerliliği azalmaktadır. Uygun taşınma ortamı kullanıldığında, numune kültürden önce 4 °C'de saklanarak ve ilk 24 saat içinde ekildiğinde, kültür hassasiyeti en yüksektir.

Taşıma besiyerinde bulunan örnekler 10 mcg/ml kolistin ve 15 mcg /ml nalidiksik asit veya 8 mcg/ml gentamisin ve 15 mcg/ml nalidiksik asit içeren Todd-Hewitt besiyerine ekilir. Diğer uygun ticari besiyerleri Lim veya SBM buyyondur. Selektif buyyon 18-24 saat inkübe edilir ve bu sürenin sonunda koyun kanlı agar plağına pasaj yapılır. Yirmi dört saatlik inkübasyonun sonucunda üreme olmamışsa plak 24 saat daha bekletilir. Örneğin doğrudan plağa ekildiği durumlarda ise yoğun bir kolonizasyon yoksa üreme diğer flora elemanları tarafından baskılanacağından üreme fark edilemez.

Grup B Streptokoklar aerop koşullarda 35 °C' de koyun kanlı agarda, 24-48 saatte dar beta hemoliz zonu olan gri-beyaz koloniler yaparlar. Daha sonra sonuç çeşitli konvansiyonel yöntemlerle teyit edilir. Bunlardan TMP-SXT (trimetoprim sulfametoksazol) ve basitrasine direnç testi, hipüрат hidrolizi, CAMP testi en sık başvuru yöntemleridir.

Katalaz negatif olan ve gram boyamada pozitif koklar şeklinde görülen mikroorganizmalar CAMP testi pozitifliği, sülfametaksazol ve safra eskülin testi negatifliği ile karakterizedir. Bu özelliklere sahip bakterilerde, hücre duvarında B grubu streptokoklara özgül antijenin varlığı lateks aglütinasyon testi ile araştırılır.

PZR (polimeraz zincir reaksiyonu), floresan in situ hibridizasyon (FISH), lateks aglütinasyon ve enzim immünoassay hızlı tanıda kullanılabilecek testlerden bazılarıdır. Riskli gebeleri belirleyebilmek amacıyla intrapartum dönemde uygulanan hızlı tanı testlerinin duyarlılıkları çok düşüktür ve kısa zamanda sonuç alınıyor olmasına rağmen prenatal dönemde uygulanan kültür yöntemlerinin yerine kullanılmamalıdır. İntrapartum dönemde yapılan ve negatif sonuçlanan hızlı tanı testi sonuçlarına göre antimikrobiyal profilaksiden vazgeçilmemelidir. Sadece PZR' nin duyarlılığı oldukça

yüksektir (%97) ve 45 dakika gibi kısa bir sürede sonuç vermektedir. Normal şartlarda doğumun 8-18 saat sürdüğü düşünülürse bu yöntem intrapartum antibiyotik profilaksisi verilmesine olanak sağlayacak kadar hızlıdır. Ancak maliyeti yüksektir.

1.10. KEMOPROFİLAKSİ VE TEDAVİ

Erken ve geç başlangıçlı neonatal GBS enfeksiyonlarının ağır seyretmesi, genital GBS kolonizasyonu olan gebe kadınlara profilaktik antibiyotik uygulamaları üzerinde odaklanmaya neden olmuştur.

Korunma stratejileri 4 grupta toplanabilir:

- Antepartum
- İntrapartum
- Neonatal
- İmmünolojik

A) Antepartum Profilaksi

Maternal taşıyıcılığı azaltmada antepartum stratejiler rekolonizasyon nedeniyle genelde başarısız olmuştur ve önerilmemektedir. Genital GBS kolonizasyonu antepartum dönemde tedavi edilmemelidir tekrar kolonize olur, ancak bakteriüri varsa tedavi gereklidir.

B) İntrapartum Profilaksi

Günümüzde bu stratejiler gündeme gelmiştir. 1980'lerin ortalarından başlayarak, klinik araştırmalar ve iyi tasarlanmış gözlemsel çalışmalar sonucunda, doğum eylemi sırasında GBS profilaksisi uygulanmasının, yaşamın ilk haftasında invaziv hastalığı önleyebileceğini göstermiştir. CDC' nin önleme çabalarının bir sonucu olarak, GBS insidansı son 15 yılda 1990'ların başında 1.000 canlı doğumda 1,7 olgudan, son yıllarda 1.000 canlı doğumda 0,34-0,37 vakaya kadar dramatik bir düşüş kaydedilmiştir. Bu nedenle seksenli yıllardan itibaren GBS profilaksisi Amerika Birleşik Devletlerinde uygulanmaktadır.

İki alternatif yaklaşım önerilmektedir.

1.Taramaya dayalı yaklaşım

Kültüre dayalıdır. 35-37. haftalarda tarama yapılır, termde kültür pozitif tüm kadınlara ve 37. haftadan önce risk taşıyanlara profilaksi uygulama şeklindedir.

2. Riske dayalı yaklaşım

Kültür olmaksızın çeşitli risk faktörleri tedavi için belirlenir

- Daha önce Grup B Streptokok enfeksiyonu geçirmiş bebek öyküsü
- Mevcut gebeliği sırasında Grup B Streptokok bakteriürisi olması
- 37 haftadan erken doğum olması
- Membran rüptürü (18 saatten uzun süredir)
- Doğum sırasında vücut sıcaklığının 38 °C ve üzerinde olması
- İntrapartum Nükleik asit amplifikasyon testinin pozitif olması durumunda da doğum sırasında antibiyotik profilaksisi verilir.

Antibiyotik profilaksisinin geç başlangıçlı neonatal GBS enfeksiyonu olgularına, Grup B Streptokok ile ilişkili mortaliteye ve düşüklere etkisi yoktur, prevelansı azaltmamıştır.

1.10.1. Kemoprofilaksi

Grup B Streptokoklar penisiline duyarlıdır ve tedavide ilk seçenek penisilin olmalıdır. Grup B Streptokokların penisilin için minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) grup A beta hemolitik streptokoklardan 4-8 kat daha yüksektir. GBS'ler için penisilin MİK değerleri 0.04 ng/mL-0.16 ng/mL olarak bildirilmektedir. Duyarlı olduğu diğer antibiyotikler ampicilin, vankomisin, teikoplanin, birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, imipenem, meropenemdir(51). Grup B Streptokoklardaki klindamisin ve eritromisin direnci %15-20 civarında olup giderek artmaktadır(63). Suşların %90-95,8'i tetrasikline dirençlidir. Grup B Streptokok'lar trimetoprim-sülfotaksazol, metronidazol, aminoglikozitlere, nalidiksik asite dirençlidir(51).

CDC 1996 GBS hastalığının önlenmesinde antibiyotik profilaksisi kullanımıyla ilgili ilkeleri yayınladı. Bu kılavuzlar, 2002 hangi kadının GBS profilaksisi alması gerektiğini belirlemek için 35-37.gebelik haftasında GBS kolonizasyonu belirlemek için tüm kadınların vajinal verektral taramaya tabi tutulmasını önerdi. CDC 2010 yılında

GBS profilaksisi ile ilgili tedavi protokolü ve endikasyonlarını gözden geçirerek Amerikan Aile Hekimleri Akademisi (AAFP),Amerikan Pediatri Akademisi(AAP), Amerikan Hemşire-Ebelik Koleji (ACNM),Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (ACOG) ve Amerikan Mikrobiyoloji Derneği'nden resmi onay almıştır.

CDC kılavuzuna göre;

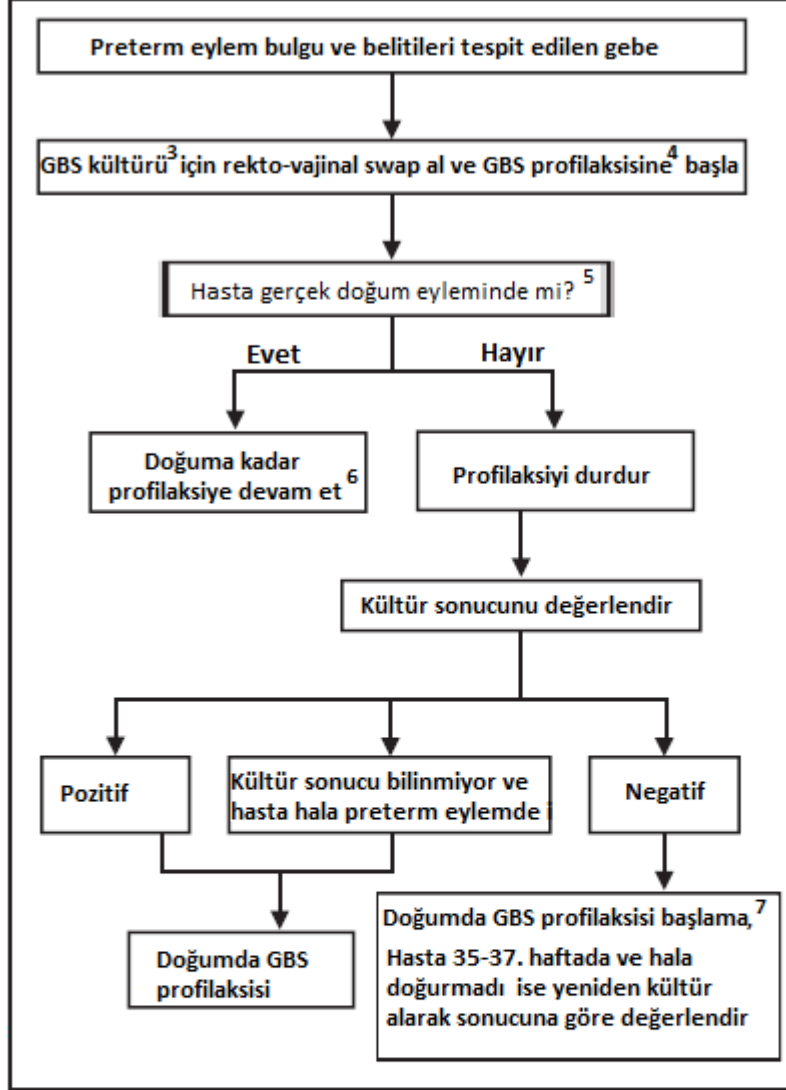
Preterm eylem ile başvuran gebeden rektovajinal GBS kültürü alınıp sonrasında antibiyotik profilaksisine başlanmalıdır. Hasta gerçek doğum eyleminde ise profilaksiye doğuma kadar devam edilmelidir. Hasta takibinde preterm eylem riski gerilediyse profilaksiye son verilir. Hasta gerçek doğum eylemine geldiğinde GBS kültürü pozitif veya GBS taşıyıcılığı bilinmiyor ise antibiyotik profilaksisine tekrar başlanmalıdır. Hasta eğer 35 haftaya kadar doğurmamışsa ve kültür negatif ise 35-37 haftada kültür tekrarlanmalıdır.Preterm eylem tanısıyla başvuran gebelerde izlenecek algoritma Tablo 3'te özetlenmiştir.

Preterm erken membran rüptürü ile başvuran gebeden rektovajinal GBS kültürü alınıp sonrasında antibiyotik profilaksisine başlanmalıdır. Hasta gerçek doğum eyleminde ise profilaksiye doğuma kadar devam edilmelidir. Hasta takibinde preterm eylem riski gerilediyse, hasta latent enfeksiyon için profilaksi alıyorsa standart profilaksisine devam edilmeli veya GBS için profilaksi alıyorsa 48 saate tamamlanmalıdır. GBS kültürü pozitif ise veya kültür sonucu bilinmiyorsa hasta gerçek doğum eylemine geldiğinde antibiyotik profilaksisine başlanmalıdır. Hasta eğer 35 haftaya kadar doğurmamışsa ve kültür negatif ise 35-37 haftada kültür tekrarlanmalıdır.Preterm erken membran rüptürü tanısıyla başvuran gebelerde izlenecek algoritma Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Preterm doğum riski olan gebeler için GBS profilaksisi algoritması

¹ TABLO

² Preterm doğum riski olan gebeler için Grup B Streptokok (GBS) kolonizasyon tarama ve intrapartum GBS profilaksi algoritması



1: Tablo Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC, 2010 isimli kaynaktan alınmıştır.

2: 37. haftadan küçük gebeler preterm olarak kabul edilmiştir.

3: Hastadan önceki 5 hafta içerisinde rekto-vajinal GBS kültürü alınmışsa, o kültürün sonuçlarına göre karar verilmelidir. Önceki 5 haftalık rekto-vajinal kültürün negatif olması durumunda GBS profilaksisi için herhangi bir antibiyotik endikasyonu bulunmamaktadır. GBS kolonize gebeler intrapartum antibiyotik profilaksisi almalıdır.

4: Önerilen GBS profilaksi protokolü Tablo: ayrıca gösterilmiştir.

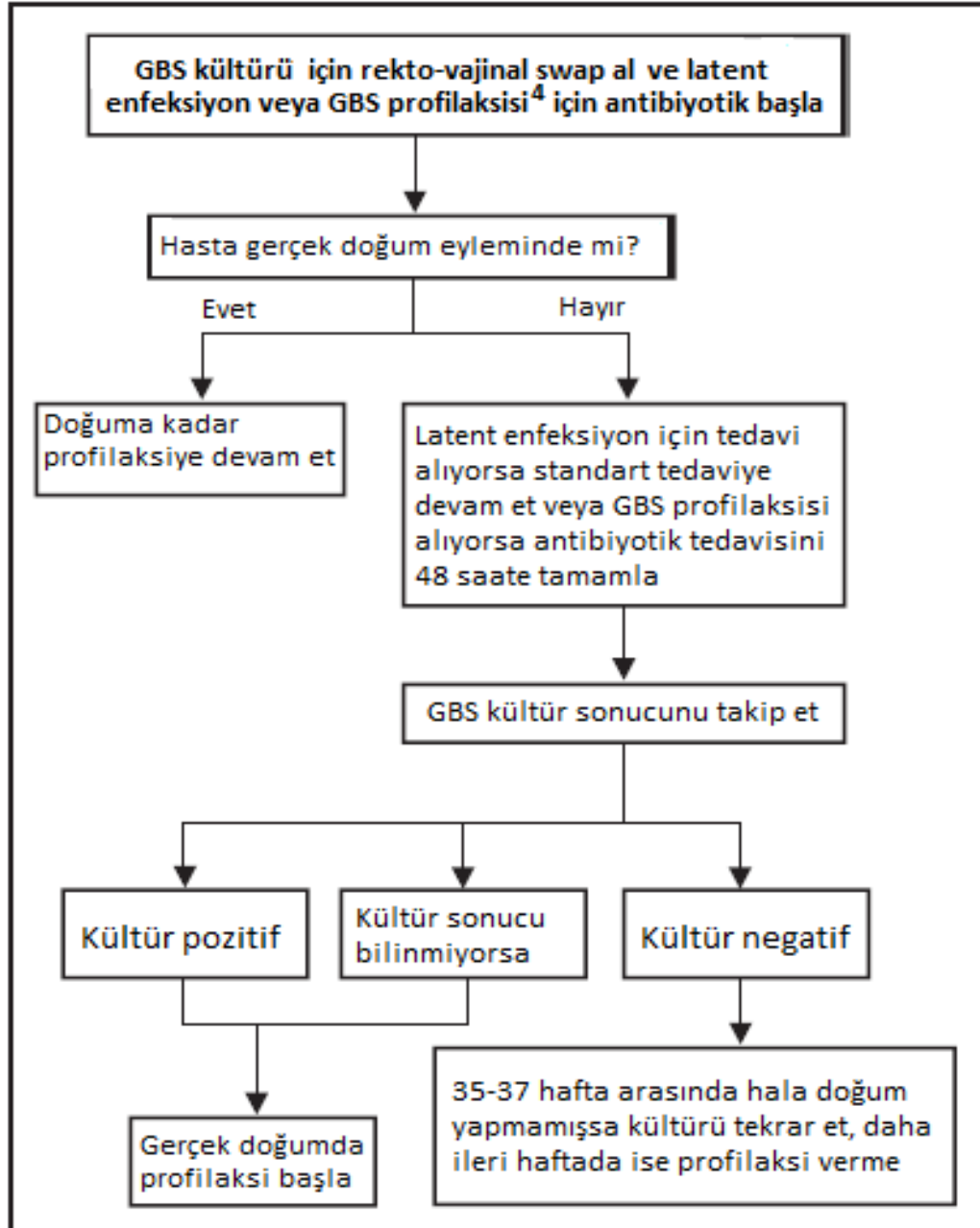
5: Hasta, gerçek doğum eylemi ilerlemesi için düzenli olarak değerlendirilmelidir; eğer hastanın gerçek doğum eyleminde olmadığı düşünülüyorsa GBS profilaksisi durdurulmalıdır.

6: Eğer hastanın doğum öncesinde rekto-vajinal kültür sonuçlarının negatif olduğu biliniyorsa profilaksi durdurulmalıdır.

7: Daha sonradan doğum öncesi alınan kültür sonucu pozitif olmadığı sürece

Tablo 4: Preterm erken membran rüptürü olan gebeler için GBS profilaksisi

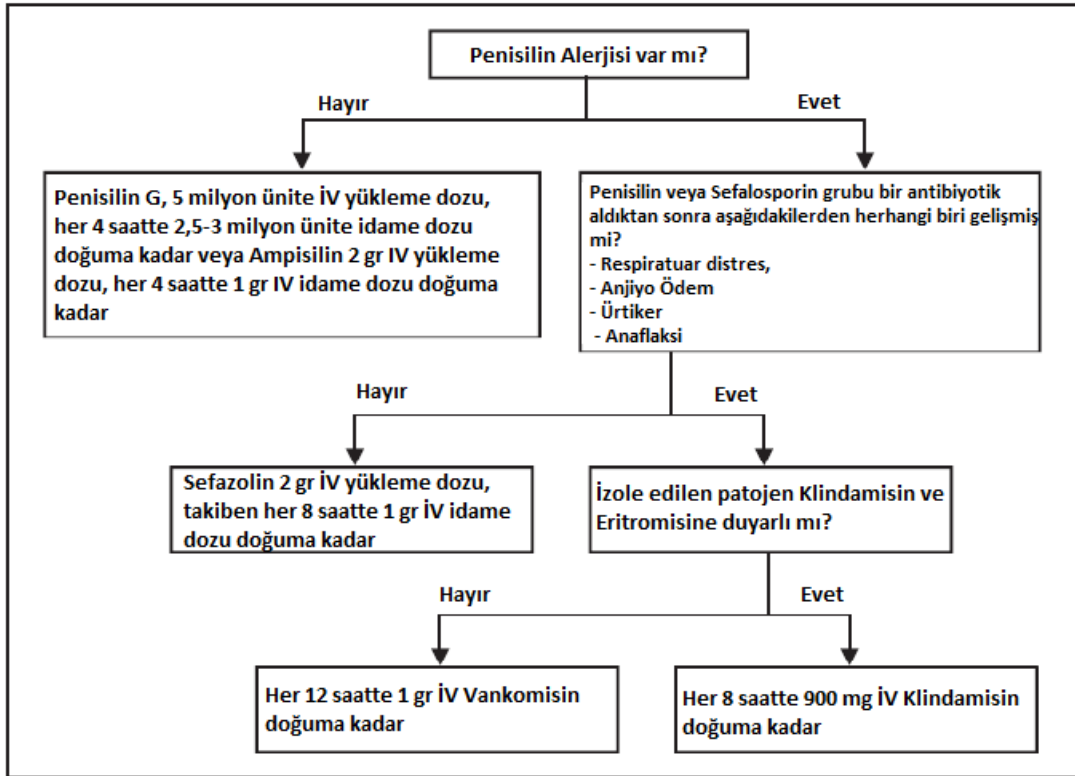
Preterm erken membran rüptürü (pPROM) olan gebeler için intrapartum Grup B streptokok (GBS) kolonizasyon tarama ve profilaksi algoritması.



GBS profilaksisinde Penisilin (Penisilin G, 5 milyon ünite IV başlangıç dozu, her 4 saatte 2,5-3 milyon ünite idame doz doğuma kadar veya Ampisilin 2 gr IV başlangıç dozu, her 4 saatte 1 gr IV idame doz doğuma kadar) önerilmektedir. Penisilin alerji öyküsü mevcut ancak anafilaksi, respiratuar distress, anjiyoderma, ürtiker gibi ciddi reaksiyonlar oluşmamışsa; sefazolin 2 gr IV başlangıç dozu, takiben her 8 saatte 1 gr IV idame dozu doğuma kadar önerilmektedir. Eğer ciddi penisilin alerji reaksiyonu öyküsü varsa ve antibiyogramda klindamisin ve eritromisin direnci yoksa doğuma kadar her 8 saatte klindamisin 900mg IV doz, eğer direnç varsa her 12 saatte 1gr IV vankomisin önerilmektedir. GBS profilaksisinde kullanılacak antibiyotik şeması Tablo 5 'te özetlenmiştir.

Tablo 5: GBS profilaksisi antibiyotik şeması

GBS PROFİLAKSİ ŞEMASI



1.10.2. Erişkin Enfeksiyonlarının Tedavisi

Grup B Streptokok'lar penisiline duyarlıdır ve tedavide ilk seçenek penisilin olmalıdır. Duyarlı olduğu diğer antibiyotikler ampisilin, vankomisin, teikoplanin, birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, imipenem, meropenemdir.

1.10.3. Neonatal Profilaksi ve Tedavi

Yenidoğanı GBS enfeksiyonundan korumak için yapılan GBS profilaksisi, neonatal erken başlangıçlı hastalığı azaltmıştır. Bu uygulamada da geç başlangıçlı neonatal enfeksiyon riskinde azalma olmamaktadır(36).

1.10.4. İmmünolojik Profilaksi

En iyi intrapartum antibiyotik profilaksisi bile % 100 koruyucu değildir. Ayrıca intrapartum antibiyotik profilaksisi geç başlangıçlı GBS enfeksiyonunu önlememektedir. GBS aşısı gelecek için en uygun ve çekici alternatif olarak görülmektedir. Aşı maternal ve neonatal enfeksiyonu önleyeceği gibi fetal kayıp, prematürite ve düşük doğum ağırlığı insidansını da azaltacaktır(64).

1.10.4.1. Kapsüller polisakkarit aşıları

Yapılan çalışmalarda transplasental yoldan kazanılmış anti-GBS antikorlarının perinatal enfeksiyonlara karşı koruma sağladığı gösterilmiştir(65). Böylelikle, GBS profilaksisinde kullanılabilecek alternatif yaklaşımlardan biri olarak polisakkarit GBS aşılarını kullanmak gündeme gelmiştir(66). GBS tip Ia, II ve III' ün kapsüller polisakkaritlerinden yapılmış aşılar gönüllü erişkinlerde denenmiştir.

Saflaştırılmış tip III kapsüller polisakkarit aşıları faz 1 çalışmalarda ilk test edilen aşıdır. Aşının güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği, immün cevabın bireyin daha önceki immün durumuna bağlı olduğu görülmüştür. Annede ve kordon kanında kapsüller polisakkarite özgül IgG seviyeleri arasında direkt bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak, aşılananların ancak %60'ında IgG cevabının geliştiği görülmüştür. O yüzden kapsüller polisakkaritlerin immünojenitesinin artırılma gerekliliği kaçınılmaz olmuştur(67).

1.10.4.2. Konjuge GBS aşıları

Tetanoz toksoidi konjuge aşılar yüksek immünojenitesi, güvenilirliği ve etkili olması nedeniyle tercih sebebi olmuştur. Ayrıca alfa ve beta C proteinleri, Rib ve Sip proteinleri, C5a peptidazda bu amaçla kullanılabilir(45). Özellikle son dönemlerde tip Ia, Ib, II, III ve V'e karşı antikor gelişimini arttıran tetanoz toksoid aşılarıyla konjuge edilmiş polisakkarit aşıların GBS enfeksiyonlarından korunmada önemli bir yer edinmesi beklenmektedir(66). Tetanoz toksoidi ile kombine multivalan GBS aşıları gebeliğin ilk 3 ayını takiben ilerleyen günlerde uygulanabilir.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Mayıs 2017 – Aralık 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, 32 hafta ve üzeri 363 Türk vatandaşı ve 155 Suriye vatandaşı olmak üzere; toplam 518 gebe çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan 30.03.2017 tarihli 6/11 karar nolu yazı onay alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Çalışma kliniğimize başvuran 3. trimestr T.C. ve Suriye uyruklu gebelerden oluşmak üzere iki gruptan oluşmaktadır. Çalışmaya alınma kriterleri;

- 32 hafta ve üstü tekil gebeliği olması
- Mevcut başvurusundan 20 gün öncesine kadar antibiyotik kullanımı olmaması
- 18 yaş üstü olması
- Bilinen immünsüprasyonu ve/veya immün süpresif ilaç kullanımının olmaması
- Mevcut gebeliğinde multi partner ilişki öyküsünün olmaması olarak belirlendi.

Çoğul gebelik BMI ilişkisinde yanlış sonuçlara sebep olabileceği için dışlandı. İmmün süpresif tedavi ve/veya immünsüprasyona neden olan hastalık olması, GBS sonuçlarında yanlış pozitifliğe sebep olabileceği için dışlandı. Antibiyotik kullanım öyküsü numune alımından 20 gün öncesine kadar kısıtlandı. Daha kısa süreler GBS kültür sonuçlarında yanlış negatifliğe sebep olabileceği için dışlandı. Multi partner ilişki öyküsünün olması partner kaynaklı enfeksiyon ihtimali nedeniyle yanlış pozitifliğe sebep olabileceği için dışlandı. Reşit olmayan hastalar hukuki prosedürler nedeniyle dışlandı.

Gebelerin kabulünde ilk muayenede litotomi pozisyonunda anne adayından steril eküvyon ile vajinal ve rektal örnekler alındı. Alınan örnekler streptokokların canlılığının devamı için hazırlanmış özel Todd-Hewitt sıvı besiyerine ekilmesinin ardından; besiyerleri ortam sıcaklığında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına nakledildi. Todd-Hewitt besiyerindeki örnekler 37 °C'de aerob ortamda 18-24 saat süreyle inkübe edildikten sonra % 5 koyun kanlı agara subkültürleri yapıldı. İnkübasyon sonunda üremeler, rutin mikrobiyolojik yöntemlerle değerlendirildi.

Beta hemolizli ve koloni morfolojisi streptokoklarla uyumlu olan kolonilere katalaz testi yapıldı ve katalaz (-) olanlardan preparat hazırlanarak gram boyama yapıldı. Işık

mikroskobu ile yapılan incelemede zincir yapmış koklar, streptokok olarak değerlendirildi. Bu koloniler GBS yönünden incelendi. Bu amaçla CAMP testi (standart sus S.aureus ATCC 25923), Sodyum hippurat hidrolizi deneyi, % 6,5 NaCl'de üreme, Basitrasin ve Trimetoprim- Sülfometoksazol direnci araştırıldı. Bu kökenlerin lateks aglütinasyon (DryspotStreptococcalGrouping Kit, Oxoid) testi ile ve Vitek2 sistemi (bioMérieux) ile VITEK2 GP ID card ile GBS olduğu doğrulandı.

Disk difüzyon yöntemiyle kanlı Mueller Hinton agarda antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı. Sonuçlar European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına göre değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi dikkate alınarak incelenmiş olup; normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde non-parametrik yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Independent-Samples T test ve Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılması ise Pearson Chi-Square ve Fisher exact testi ile test edilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilirken normal dağılmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Bu çalışmaya Mayıs 2017 – Aralık 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 363 Türk vatandaşı ve 155 Suriye vatandaşından oluşmak üzere; 32 hafta ve üzeri toplam 518 gebe dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik özellikleri değerlendirildiğinde; TC vatandaşı gebelerin ortalama yaşı 27.5 ± 6.3 iken Suriye vatandaşı gebelerin ortalama yaşı 23.8 ± 5.1 olup Suriye vatandaşı gebelerin başvuru yaşı daha küçüktü ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). TC vatandaşı gebelerin ortalama boyu 161.8 ± 5.7 cm, ortalama kilosu 75.7 ± 12.6 kg ve vücut kitle indeksi (VKİ) 28.9 ± 4.7 olarak hesaplandı. Suriye vatandaşı gebelerin ise ortalama boyu 162.4 ± 4.7 cm, ortalama kilosu 67.5 ± 8.1 kg ve VKİ 25.6 ± 3.2 olarak hesaplandı. Suriye vatandaşı gebelerin BMI'leri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0.001$). Hastaların önceki doğum bilgileri değerlendirildiğinde TC vatandaşı gebelerin ortanca değerlerinin gravida 2 (1-8), parite 1 (0-6), abort 0 (0-4) ve küretaj 0 (0-2) olduğu ve Suriye vatandaşı gebelerin gravida 2 (1-9), parite 0 (0-7), abort 0 (0-2) ve küretaj 0 (0-1) olduğu görüldü. TC vatandaşı gebelerin ortalama gebelik haftası 38 ± 1.5 hafta iken Suriye vatandaşı gebelerin ortalama gebelik haftası 37 ± 1.2 hafta olup başvuru yapan TC vatandaşı gebeler daha ileri haftaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). TC vatandaşı gebelerin ortalama evlilik süresi 6.3 ± 5.2 yıl, Suriye vatandaşı gebelerin ortalama evlilik süresi 4 ± 3.4 yıl olup TC vatandaşı gebeler daha uzun süredir evliydi ($p=0.001$). Gebelerin mesleki ve eğitim durumuna bakıldığında TC vatandaşı gebelerin 248'i (%68.3) ilköğretim, 80'i (%22) lise, 35'i (%9.6) lisans mezunuydu ve 58 (%16) gebe çalışırken 305 (%84) gebe ise çalışmıyordu. Suriye vatandaşı gebelerin 134'ü (%86.5) ilköğretim, 15'i (%9.7) lise, 6'sı (%3.9) lisans mezunuydu ve 3 (%1.9) gebe çalışırken, 152 (%98.1) gebe ise çalışmıyordu. İki grup karşılaştırıldığında eğitim durumu ve mesleki açıdan fark izlendi ($p=0.001$). TC vatandaşı gebelerde okuryazarlık oranı daha yüksekti ve TC vatandaşı gebelerde çalışan sayısı daha fazlaydı. TC vatandaşı gebelerin 315'inin (%86.8) sigara kullanmıyorken; 58'i (%13.2) sigara kullanmaktaydı. Suriye vatandaşı gebelerin ise 146'sı (%94.2) sigara kullanmıyorken; 9'u (%5.8) sigara kullanmaktaydı ve iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.014$). Planlı gebelik oranı TC vatandaşı gebelerde %77.5, Suriye vatandaşı gebelerde %71'di ($p=0.117$). Daha önceki

gebeliğinde GBS enfeksiyonlu bebek doğurma öyküsü sadece bir TC vatandaşı gebede mevcuttu(%0.3). TC ve Suriye vatandaşı gebeler karşılaştırıldığında geçirilmiş abdominal operasyon öyküsü açısından TC uyruklu gebelerde oran daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). TC vatandaşı ve Suriye vatandaşı gebelerin demografik özellikleri ve iki grubun karşılaştırılması Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: TC vatandaşı ve Suriye vatandaşı gebelerin demografik özellikleri Tablo 6’da özetlenmiştir.

		TC N:355	SURİYE N:155	P
YAŞ (yıl)		27.5 ± 6.3	23.8 ± 5.1	0.001
BOY (cm)		161.8 ± 5.7	162.4 ± 4.7	0.432
KİLO (kg)		75.7 ± 12.6	67.5 ± 8.1	0.001
VKİ		28.9 ± 4.7	25.6 ± 3.2	0.001
GRAVİDA		2 (1-8)	2 (1-9)	0.011
PARİTE		1 (0-6)	0 (0-7)	0.075
ABORT		0 (0-4)	0 (0-2)	0.041
KÜRETAJ		0 (0-2)	0 (0-1)	0.014
GEBELİK HAFTASI (hf)		38 ± 1.5	37 ± 1.2	0.001
EVLİLİK YILI (yıl)		6.3 ± 5.2	4.0 ± 3.4	0.001
EĞİTİM	İLKÖĞRETİM	248 (%68.3)	134 (%86.5)	0.001
	LİSE	80 (%22)	15 (%9.7)	
	LİSANS	35 (%9.6)	6 (%3.9)	
MESLEK	ÇALIŞIYOR	58 (%16)	3 (%1.9)	0.001
	ÇALIŞMIYOR	305 (%84)	152 (%98.1)	
SİGARA	İÇİYOR	48 (%13.2)	9 (%5.8)	0.014
	İÇMİYOR	315 (%86.8)	146 (%94.2)	
PLANLI GEBELİK	EVET	282 (%77.5)	110 (%71)	0.117
	HAYIR	81 (%22.5)	45 (%29)	
	HAYIR	362 (%99.7)	155 (%100)	
OP ÖYKÜ	YOK	250 (%68)	135 (%87)	0.001
	CS	68 (%18)	17 (%11)	
	DİĞER	45 (%12)	3 (%1.9)	

Çalışmamızda gebeler laboratuvar ve klinik özelliklerine göre karşılaştırıldığında ise ortalama hemoglobin değerleri TC vatandaşı gebelerde 11.9 ± 0.9 g/L, Suriye vatandaşı gebelerde 11.6 ± 1 g/L idi. TC uyruklu gebelerde hemoglobin değerleri daha yüksekti ($p=0.001$). Kültür alındığı sıradaki vücut ısısı değerlerinde TC vatandaşı gebelerin ortalama 36.5 ± 0.2 C° iken Suriye vatandaşı gebelerin 36.5 ± 0.1 C° olup iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.503$). Erken membran rüptürü (EMR) TC vatandaşı gebelerin 45'inde (%12.4), Suriye vatandaşı gebelerin 15'inde (%9.7) izlendi ve EMR oranları iki grupta benzerdi ($p=0.454$). Kronik hastalık öyküsü değerlendirildiğinde TC vatandaşı gebelerin 5'inde (%1.4) hipertansiyon, 4'ünde (%1.1) diyabet mevcutken, Suriye vatandaşı gebelerde kronik hastalık öyküsü izlenmedi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Gestasyonel diyabet, idrar yolu enfeksiyonu ve gestasyonel hipertansiyonun TC vatandaşı gebelerde daha fazla oranda olduğu görüldü ($p=0.048$). Gebelerin klinik ve laboratuvar özellikleri ve iki grubun karşılaştırılması Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Gebelerin klinik ve laboratuvar özelliklerine göre değerlendirilmesi

		TC N:355	SURİYE N:155	P
HB (gr/dl)		11.9 ± 0.9	11.6 ± 1	0.001
ATEŞ (C°)		36.5 ± 0.2	36.5 ± 0.1	0.503
EMR	VAR	45 (%12.4)	15 (%9.7)	0.454
	YOK	318 (%87.6)	140 (%90.3)	
KRONİK HASTALIK	YOK	327 (%90.1)	155 (%100)	0.001
	HT	5 (%1.4)	0	
	DM	4 (%1.1)	0	
	DİĞER	27 (%7.4)	0	
GDM	VAR	15 (%4)	1 (%0.6)	0.048
	YOK	348 (%95)	154 (%99.4)	
İYE	VAR	49 (%13.5)	44 (%28.4)	0.001
	YOK	314 (%86.5)	111 (%71.6)	
GHT	VAR	14 (%3.9)	1 (%0.6)	0.048
	YOK	348 (%96.1)	154 (%99.4)	

Gebelerden alınan rektovajinal kültürlerde GBS pozitifliği TC vatandaşı gebelerde %11, Suriye vatandaşı gebelerde %9.7 olup iki grup arasında GBS pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.756$) (Tablo 8).

Tablo 8: TC vatandaşı ve Suriye vatandaşı gebelerde GBS pozitifliğinin karşılaştırılması

		TC N:355	SURİYE N:155	P
GBS	VAR	40(%11)	15 (%9.7)	0.756
	YOK	323(%89)	140 (%90.3)	

Hastalar VKİ' ne göre obez ($VKİ \geq 30$) ve obez olmayan ($VKİ < 30$) olarak iki gruba ayrıldığında TC vatandaşı gebelerin 130'u (%35.8) obezken, 233'ü (%64.2) obez değildi. Suriye uyruklu gebelerin ise 10'u (%6.5) obezken 145'i (%93.5) obez değildi. TC vatandaşı gebelerde obezite Suriye vatandaşı gebelere oranlara daha fazla görülmekteydi ($p=0.001$). Obez ve obez olmayan gebelerde GBS pozitifliği açısından fark izlenmedi ($p=0.873$).

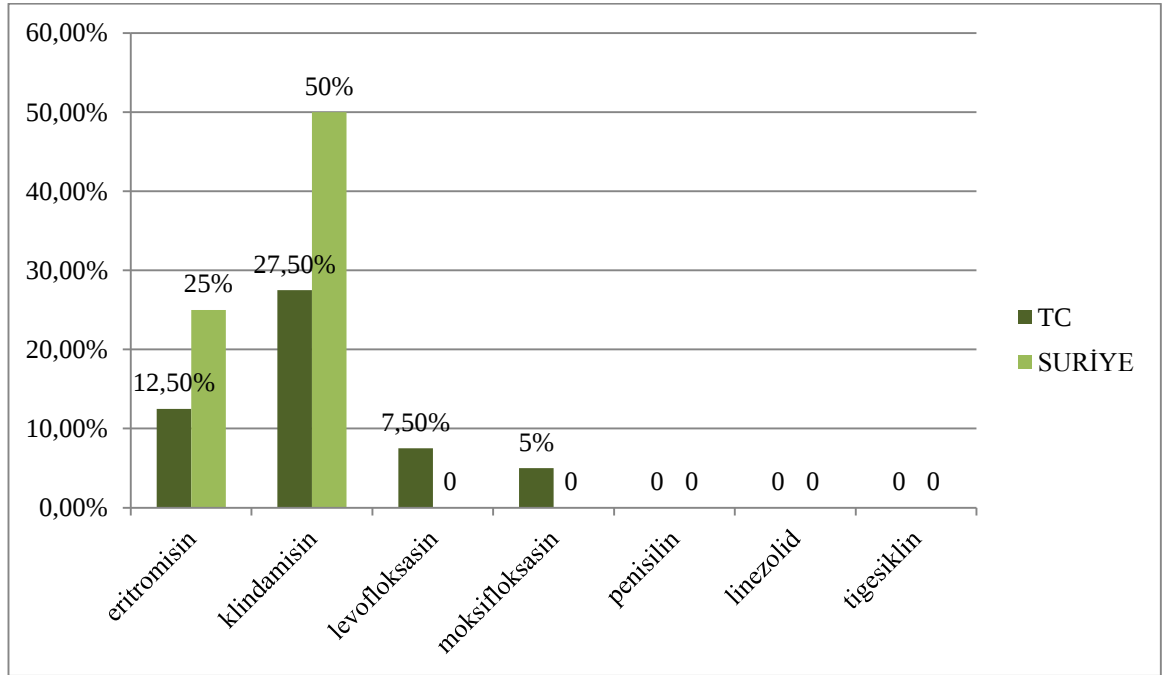
TC vatandaşı ve Suriye vatandaşı gebelerde GBS prevelansı ile maternal yaş, parite, sigara, kronik hastalık, antibiyotik kullanım öyküsü ve emr arasında ilişki saptanmadı ($p \geq 0.05$).

GBS pozitifliği olan hastalarda antibiyotik direncine bakıldığında; TC vatandaşı gebelerin 17'sinde (%42,5) antibiyotik direnci mevcut iken, Suriye vatandaşı gebelerin 10'unda (%62,5) antibiyotik direnci olduğu görüldü. Suriye vatandaşı gebelerde antibiyotik direnci daha fazla oranda görüldü; fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.240$) (Tablo 9).

Tablo 9: Gruplardaki antibiyotik direnci oranları ve karşılaştırılması

		TC	SURİYE	P
		N:40	N:16	
ANTİBİYOTİK DİRENCİ	VAR	17(%42.5)	10(%62.5)	0.240
	YOK	23(%57.5)	6(%37.5)	

Hastaların antibiyogramları incelendiğinde TC vatandaşı gebelerde, eritromisine %12.5, klindamisine %27.5, levofloksasine %7.5 ve moksifloksasine %5 direnç gözlemlendi. Suriye vatandaşı gebelerde ise eritromisine %25 ve klindamisine %50 direnç gözlemlendi, levofloksasin ve moksifloksasine karşı direnç yoktu. TC vatandaşı ve Suriye vatandaşı gebelerde tüm GBS subgrupları penisilin, linezolid ve tigesikline %100 duyarlıydı. Grupların antibiyogramları Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1:TC vatandaşı ve Suriye vatandaşı gebelerde GBS antibiyotik direncinin karşılaştırılma

4. TARTIŞMA

Grup B streptokok taşıyıcılığı ırk, yaşanan coğrafi bölge, sosyokültürel alışkanlıklara bağlı olarak oldukça farklılıklar gösterir. 2012 yılında Claudia Turner ve arkadaşlarının Thai-Myanmar'da yaşayan mültecilerde yaptığı çalışmada rektovajinal kültürde GBS taşıyıcılığı %8,6 olarak bulunmuştur(68). Gaurav Kwatrave arkadaşlarının yaptığı 78 çalışma ve 73791 gebeyi içeren meta-analizde GBS prevelansı Afrika'da %22.4, Amerika'da %19.7, Doğu Akdeniz'de %16.7, Avrupa'da %19, Güneydoğu Asya'da %11.1, Batı Pasifik'te %13.3 olduğu saptanmıştır(69). 2002 yılında M. Tsoliave arkadaşlarının yaptığı çalışmada Yunanistan'da GBS pozitifliği %6.6 saptanmıştır. Ülkemizde bugüne kadar yapılmış çalışmalarda %1.63-37.2 oranları arasında değişkenlik gösteren kolonizasyon oranları bildirilen çalışmalar mevcuttur. Güvenal T.ve arkadaşları 1998 yılında çalışmalarında travaydaki gebelerde GBS pozitifliği oranını %1.63 olarak saptamışlardır ancak bu çalışmada kültür sadece vajen arka duvarından alınmış olup rektumdan alınmamıştır(71). 1983 yılında Saçar O. ve arkadaşlarının yaptığı 51 gebe içeren bir çalışmada GBS kolonizasyon oranı %37.2 olarak saptanmış olup mikroorganizmaların gruplandırılmasında sadece lateks aglütinasyon testi kullanılmıştır(72). 2004 yılında Yücesoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GBS prevelansı %6.6 olarak saptanmıştır(73). 2004 yılında Barbaros I.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelerde GBS pozitifliği %8.2 saptanmıştır(74). 2005 yılında A.Kadanalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GBS prevelansı %32 olarak bildirilmiştir(75). 2005 yılında Eren A. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada GBS prevelansı %9.2 olarak saptanmıştır(76). 2016 yılında Türkiye'de Alp F. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada GBS prevelansı gebelerde %9.8 ve gebe olmayanlarda %16.5 olarak saptanmıştır(77). Bizim çalışmamızda GBS taşıyıcılık oranını TC vatandaşı gebelerde %11,Suriye vatandaşı gebelerde %9.7 olarak saptandı ancak iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Literatürde çok farklı sonuçlar olmakla birlikte bu sonuçlar ırk, coğrafi özellikler, risk faktörleri, kültür alınma tekniği vb. gibi değişkenlere bağlı olarak değişmektedir. Çalışmalar arasında yüksek değişkenlik gösteren sonuçlar teknolojik gelişmeler, kültür alınma teknikleri ve alındıkları bölgeler, coğrafi özellikler, örneklem büyüklüğü gibi değişkenlerin farklı olması ile açıklanabilir. Bizim çalışmamız rektovajinal örneklem alınması, güncel besiyerleri kullanılması, farklı ırk ile karşılaştırılması, çalışmaya kabul ve dışlama

kriterleri, antibiyogram bakılması ve büyük örneklem sayısı ile diğer çalışmalardan farklılık göstermekteydi.

Yaş ve GBS kolonizasyonu açısından literatürde farklı sonuçlar bildirilen çalışmalar mevcuttur. 2017 yılında yapılan Rabaan AA. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24 yaş altı ile 35 yaş üstü gebelerde GBS prevelansının daha yüksek olduğu saptanmıştır(78). Benzer şekilde 2015 yılında Khan MA.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 45 yaş ve üstü gebelerde GBS prevelansının daha yüksek olduğu saptanmıştır(79). Tersini niteliğinde ise 2003 yılında Arısoy A.S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24 yaş ve üstü gebelerde GBS prevelansının daha düşük olduğu saptanmıştır(80). 1999 yılında Ceren N.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yaş ve GBS kolonizasyonu arasında ilişki saptanmamıştır(81). Yine 2004 yılında Barbaros I.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yaş ve GBS kolonizasyonu arasında ilişki saptanmamıştır(74). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da yaş ve GBS kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.574$).

Gebelerde GBS kolonizasyonun, gravida ve parite ile ilişkisi açısından literatürde farklı sonuçlar bildirilen çalışmalar mevcuttur. 1999 yılında Ceren N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelerde GBS kolonizasyonun, gravida ve parite ile ilişkisi saptanmamıştır(81). 2003 yılında Arısoy AS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üçüncü ve daha sonraki gebeliklerde GBS prevelansının daha düşük olduğu saptanmıştır(80). 2004 yılında Barbaros I.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelerde GBS pozitifliğinin gravida ve parite ile ilişkisi saptanmamıştır(74). 2015 yılında Colicciha LC. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GBS kolonizasyonu artan parite ile pozitif korale olduğu bildirilmiştir(82). Bizim çalışmamızda da gebelerde GBS kolonizasyonu ile gravida ve parite ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi($p=0.330$).

2004 yılında Barbaros I.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GBS kolonizasyonu ile sigara kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır(74). 2006 yılında Zusman AS. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara kullanım öyküsü ve GBS kolonizasyonu ile ilişki saptanmamıştır(83). 2017 yılında Darabi R. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara kullanım öyküsü olan gebelerde GBS kolonizasyonu daha yüksek saptanmıştır(84). Bizim çalışmamızda, sigara kullanımı ile GBS kolonizasyonu ilişkisi incelendiğinde sigara içenlerle içmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p=0.496$).

GBS kolonizasyonu ve antibiyotik kullanım öyküsü değerlendirildiğinde; 1984 yılında Ronconi GF. ve arkadaşları antibiyotik kullanım öyküsü ve GBS prevelansı arasında ilişki saptamamıştır(85). 2004 yılında Barbaros I.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GBS kolonizasyonu ile antibiyotik kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır(74). 2015 yılında Nakubulwa S. ve arkadaşları antibiyotik öyküsü ile GBS pozitifliği arasında ilişki saptamamıştır(86). Bizim de çalışmamızda da benzer şekilde, gebelerde GBS duyarlı antibiyotik kullanımı ile GBS kolonizasyon prevelansı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi($p=0.820$). Bu durum grup B streptokokların rekto-vajinal geçici ve aralıklı kolonizasyon yapabildiğini ve 35-37 hafta arasındaki gebelerde (doğumdan en geç 5 hafta önce) kolonizasyon araştırmalarının yapılması ve önlemlerin buna göre alınması gerektiğini doğrular nitelikteydi.

GBS kolonizasyonu ve erken membran rüptürü arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise 2017 yılına Jan JJ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GBS prevelansı erken membran rüptürü olan gebelerde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır(87). 2011 yılında Kim EJ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GBS prevelansı erken membran rüptürü olan gebelerde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır(88). Aksi olarak, bizim çalışmamızda erken membran rüptürü ile GBS kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.507$).

2017 yılında Ji W. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm GBS subgrupları penisilin, seftriakson, linezolid ve vankomisine duyarlı iken, %52.4'ü klindamisine dirençli, %25.9'u levofloksasin dirençli, %64.9'u eritromisine dirençli saptanmıştır(89). 2017 yılında Wu CJ. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada levofloksasin direnci, 2002-2006 yıllarında % 2.2 iken (% 0-3.3), 2008-2012 yılları arası % 6.2'ye (% 5.9-7.5) yükselmiştir(90). 2016 yılında Lu B. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada penisilin dirençli suşlar saptanmamış olup eritromisine % 74.1, klindamisine % 64.2 ve tetrasikline % 68 direnç saptanmıştır(91). 2015 yılında Yayan J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Grup B Streptokok; penisilin, sefuroksim, sefotaksim ve vankomisine duyarlı, gentamisine (% 12.1), eritromisine (% 12.1), klindamisine(% 9.1) ve ko-trimoksazole(% 3) dirençli saptanmıştır(92). 1992 yılında Celebi S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GBS subgruplarının penisilin, klindamisin, ampisilin+sülbaktam, amoksisilin+klavulonik asite duyarlı saptanmıştır(93). 2003 yılında Arısoy AS ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada GBS subgrupları penisilin ve ampisiline direnç göstermezken, % 21.2 eritromisin ve % 9.1 klindamisin direnci gösterilmiştir(80). 2004 yılında Barbaros I. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GBS penisilin, vankomisin, kloramfenikol, siprofloksasin ve seftriaksona %100 duyarlı, eritromisine %5, klindamisine %13, tetrasikline %85 dirençli saptanmıştır(74). 2016 da Alp F. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada GBS subgrupları tetrasikline %80, eritromisin+klindamisine %23, levofloksasine %19 dirençli saptanmıştır(77). 2016 yılında Baba S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre tüm GBS subgrupları penisilin, vankomisin ve sefotaksime duyarlı bulunmuştur. Hasta grubunda oflaksasine % 22.5, eritromisine %10 ve klindamisine %5 direnç bulunmuştur(94). Kimura K. ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada GBS’lerde azalmış penisilin duyarlılığına rastlanıldığını bildirmişlerdir(95). Benzer şekilde Yiu Wai Chu ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada invaziv GBS enfeksiyonlarından elde edilen GBS’lerde azalmış penisilin duyarlılığına rastlanıldığını bildirmişlerdir(96). Bizim çalışmamızda ise GBS pozitif gebelerin antibiyogramları incelendiğinde; TC vatandaşı olan gebelerin 5’inde (%12.5) eritromisin, 11’inde (%27.5) klindamisin, 3’ünde (%7.5) levofloksasin ve 2’sinde (%5) moksifloksasin direnci görülürken hiçbir hastada penisilin, linezolid ve tigesiklin direnci görülmedi. Suriye vatandaşı GBS pozitif olan gebelerin ise 4’ünde (%25) eritromisin, 8’inde (%50) klindamisin direnci görülürken hiçbir hastada penisilin, levofloksasin, moksifloksasin, linezolid ve tigesiklin direnci görülmedi. Elde edilen veriler literatür ile kıyaslandığında benzer oranlar olduğu gözlemlenmiştir. Biz çalışmaya başladığımızda Suriye vatandaşı gebelerde sosyo-ekonomik ve kişisel hijyen açısından daha kötü koşulların mevcut olması dolayısı ile TC vatandaşlarına kıyasla daha yüksek antibiyotik direnç paternleri tespit edebileceğimizi ön görmekteydik. Ancak elde edilen veriler neticesinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaşamadık.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, grup B streptokok kolonizasyon sıklığı ülkeler, bölgeler ve çalışma standartlarındaki farklılıklara bağlı olarak değişen oranlarda izlenmektedir. Yaptığımız çalışmada yaş, gravida, parite, evlilik süresi, sigara kullanımını, eğitim durumu, gebelikte GBS etkili antibiyotik kullanımı, erken membran rüptürü gibi faktörlerin kolonizasyon sıklığını etkilemediği izlendi. Hastanemize başvuran anne adaylarındaki kolonizasyon sıklığı ülkemizde yakın geçmişte yapılan çalışmaların verileriyle paralel olarak izlendi. Daha eski yıllara ait çalışmalarda sonuçlar çok farklı aralıklarda seyretmekteydi. Bu kapsamda değerlendirildiğinde Grup B streptokok kolonizasyon sıklığında, yakın geçmişe ait oranlara kıyasla bir artış olmadığı görülmüştür.

Suriye uyruklu gebelerde daha önce yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlanmadı. Bu nedenle Suriye vatandaşı gebelerdeki oranın sosyo-kültürel yaşamlarındaki değişikliklerden etkilenip etkilenmediğini tespit edemedik. Biz çalışmaya başladığımızda mülteci olarak yaşayan Suriye vatandaşlarında düşük sosyo-ekonomik düzey ve kötü hijyen koşulları nedeniyle T.C. vatandaşlarına kıyasla daha yüksek GBS kolonizasyon oranları olacağını düşünmüştük. Ancak çalışma sonucunda iki grup arasında GBS kolonizasyon insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca rastlanmadı. Bu durum GBS kolonizasyonunda ırk, sosyo-ekonomik düzey ve kişisel hijyene dayalı risk faktörlerinin örneklem büyüklüğü daha yüksek çalışmalar ile yeniden sorgulanması gerektiğini göstermiştir.

Hastaların antibiyogramları incelendiğinde penisiline karşı yüksek duyarlılık izlendi. Geçmiş dönem çalışmalarda da penisiline karşı gösterilmiş dirençli GBS suşlarının olmayışı tedavi ve profilakside ilk tercih antibiyotiklerin penisilin grubu olması gerektiğini desteklemektedir.

GBS subgruplarında levofloksasin, eritromisin, klindamisin ve moksifloksasine karşı gelişmekte olan direnç gözlemlendi. Linezolid ve tigesiklin direnci gözlenmedi. Çalışmamızda saptanan antibiyotik direnci, ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalar ile uyumludur. Bu kapsamda değerlendirildiğinde; geçmiş yıllara oranla toplumumuzda artmış bir risk görülmemekle birlikte, son trimester gebelerde vajinal kolonizasyonun tespit edilmesine yönelik stratejilerin birçok gelişmiş ülkede olduğu gibi rutine geçirilmesi ile birlikte potansiyel neonatal mortalite ve morbiditenin önemli oranda kontrol altına alınabileceği düşüncesindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Bernardini R, Aufieri R, Detcheva A, Recchia S, Cicconi R, Amicosante M, Montesano C, Rossi P, Tchidjou HK, Petrunov B, Orefici G, Mattei M. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Dec 14;1-7.
2. Edwards MS, Baker JC. Streptococcus agalactiae (grup B streptococcus). Mandell GL, Douglas RC, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Beşinci baskı. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2156-64.
3. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. The Streptococci. Jawetz, Melnick, Adelberg eds. Medical Microbiology. 22. baskı. New York: McGraw Hill, 2001: 203-16.
4. Main EK, Slagle T. Prevention of early-onset invasive neonatal grup B streptococcal disease in a private hospital setting: the superiority of culture based protocols. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1344-7.
5. Roesch LF, Silveira RC, Corso AL, Dobbler PT, Mai V, Rojas BS, Laureano AM, Procianoy RS. PLoS One. 2017 Feb 8;12(2):e0169916. doi: 10.1371/journal.pone.0169916.
6. Yücesoy G E: Gebelerde grup B Streptokokal Kolonizasyonun Önemi. Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni 10:51-57,2001.
7. Saçar O. Gebelerde ve yenidoğan çocuklarda B grubu streptokok kolonizasyonu. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.B.D., uzmanlık tezi, 1983.
8. Güvenal T, Güvenal F, Tamkan A, Vehbi V, Uslu M. Travaydaki gebelerde vajinal B grubu beta hemolitik streptokok kolonizasyonu, erken membran rüptürü ve neonatal sepsis ile ilişkisi. Göztepe Tıp Dergisi 1996;11:199-201.
9. Gökalp A, Oğuz A, Bakıcı Z, Gültekin A, Toksoy H, Gürel M, Kanara G. Neonatal grup B streptokok kolonizasyonunun annelerdeki ve anorektal sistem taşıyıcılığı ile ilişkisi. Mikrobiol Bült. 1986
10. Ceran N, Göktaş P, Ceran Ö, Güven H: Gebe kadınlar ve yenidoğan bebeklerinde grup B streptokok taşıyıcılığı Mikrobiol Bült.33;21-27,1999.
11. Arıbaş E T, Altındış M, Yılmaz A, Acar A, Bitirgen M: Gebelerde vajinal B grubu streptokok kolonizasyonu; Türk Mikrobiyol Cem Derg 31:149-51,1998.
12. Yavuz MT, Akçay T, Güdücüoğlu H, Berktaş M, Yavuz Ö, Bozkurt H: Gebe kadınların alt genital organ ve rektumlarında B grubu streptokokların görülme sıklığının araştırılması; VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji Ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 1997.
13. Alp F, Findik D, Dagi HT, Arslan U, Pekin AT, Yılmaz SA. J Infect Dev Ctries. 2016 Mar

14. Sakru N, Inceboz T, Inceboz U, Zeren I, Karakus M, Kirca U. Saudi Med J. 2006 Feb
15. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC, 2010
16. Bisno AL, Rijn IVD. Classification of Streptococci. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcus pyogenes (Including Streptococcal Toxic Shock Syndrome and Necrotizing Fasciitis). Bisno AL. Nonsuppurative Poststreptococcal Sequelae: Rheumatic Fever and Glomerulonephritis. İçinde Mandell GL, Bennett JE, Dolin RI editör. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases. 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia. 2000:(186-188);2100-2128.
17. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, Jr editör The Gram-Positive Cocci Part II: Streptococci and Streptococcus-like Bacteria. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 4th ed. J.B.Lippincott Company, Philadelphia. 1992: (11); 431-466
18. Cengiz AT. Streptococcus, S.pneumoniae. İçinde Ustaçelebi Ş, editör. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi; Ankara. 1999: 349-369
19. CW Winn, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenber P, Woods G, editör. Gram-Positive Cocci Part II: Streptococci, Enterococci, and the "Streptococcus-Like Bacteria". Koneman's Kolor Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. J.B.Lippincott Company, Philadelphia. 2006; (13): 672-764 43
20. Söyletir G, Çerikcioğlu N. Streptokokların Genel Özellikleri. Söyletir G, Ülger N. Viridans Streptokoklar. Söyletir G, Över U. Beta Hemolitik Streptokoklar. Büke AÇ, Büke M. Poststreptokoksik Komplikasyonlar. İçinde Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editör. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2 Etkenlere Göre İnfeksiyonlar. 2002:1467-1497.
21. Mandell GL, Bennett JE, and Dolin R, editör. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Churchill Livingstone, an imprint of elsevier 2005: 2361-2457.
22. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM, editör. Streptococcus and Enterococcus. Medical Microbiology. 2005: 234-244.
23. Pratt-Rippin K and Pezzlo. Catalase-Negative Aerobic Gram Pozitive Cocci. İçinde Isenberg HD, editör. Clinical Microbiology Procedures Handbook. 1992: (1): 1.20.12-1.20.27
24. Lehman DC, Mahon CR, Suvarna K. Streptococcus, Enterococcus, and other Catalase-Negative Gram-positive Cocci. İçinde Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G, editör. Text Book of Diagnostic Microbiology. Third ed. Saunders, an imprint of elsevier inc. 2007; 382-395.
25. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Washington CW: Color Atlas And Textbook of Diagnostic Microbiology. Fifth Edition Philadelphia, Lippincott Company, pp: 603, 1997.

26. Murray PR, Tenenbaum FC, Baron EJ, Tenenbaum FC, Tenenbaum FC: Medical Microbiology. International Student Edition. Wolfe Publications Ltd, pp:65-68 ve 79-82, 1990.
27. Arda E, Minbay A, Aydın N: Özel Mikrobiyoloji Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1982.
28. Facklam R R, Carey R B: Streptococci and aerococci, E H Lennette, A A Balows, W J Hausler, Shadomy H J (eds): Manual of Clinical Microbiology, 4th ed; 154, American Society for Microbiology, Washington, 1985.
29. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji, Streptokoklar, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları (Uygulama konuları ile), *Baris Yayinlari*, Izmir, 271-316. (2000).
30. Morven S E, Carol J B: Streptococcus Agalactiae (Group B Streptococcus), In, Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell/Douglas/Bennett (Ed), Third Edition, Wiley, Med. Pub., New York, pp: 1554-1563, 1990.
31. Bilgehan H: Klinik Mikrobiyoloji, 8. baskı, Izmir 212-229, 1994.
32. Ustaçelebi S., Mutlu G., Imir T., Cengiz A.T., Tümbay E., Mete Ö., Streptococcus, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Editörler: Mutlu G., Imir T., Cengiz A.T., Ustaçelebi S., Tümbay E., Mete Ö., *Günes Kitabevi*, Ankara, 349-364 (1999).
33. Winn W.C., Allen S.D., Janda W.M., Koneman E.W., Procop G.W., Schreckenberger P.C., Woods G.L., Gram-Positive Cocci, *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, sixth edition, Quebecor-Dubuque, United States of America, 673-688 (2006) .
34. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M: Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp kitabevi. İstanbul, 1996
35. Karaduman A., Dıran Al F., Aksu G., Haberal A., Gebelerde saptanan vajinal enfeksiyon etkenlerinin dağılımı, *İnfeksiyon Dergisi*, 20(3):171-175 (2006).
36. Schuchat A. Group B streptococcal disease: From trials and tribulations to triumph and trepidation. Clin Infect Dis 2001;33:751-6.
37. Schrag SJ, Whitney CG, Schuchat A. Neonatal group B streptococcal disease: How infection control teams can contribute to prevention efforts. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:473-83.
38. Söyletir G, Över U. Beta hemolitik streptokoklar. In: Topçu AW, Söyletir M, Doğanay M. (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 1478-88.
39. Ardiç N., Sezer O., B Grubu Streptokoklar (Streptococcus agalactiae), *Klinik Dergisi*, 16(3):101-105 (2003).
40. Artz L.A., Kempf V.A.J., Autenrieth I.B., Rapid screening for *Streptococcus agalactiae* in vaginal specimens of pregnant women by fluorescent in situ hybridization, *Journal of Clinical Microbiology*, 41(5):2170-2173 (2003).

41. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1354-60
42. Beitune P.E., Duarte G., Maffei C.M.L. Colonization by *Streptococcus agalactiae* during pregnancy: maternal and perinatal prognosis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 9(3):276-282 (2005)
43. Kadanali A., Altoparlak Ü., Kadanali S., Maternal carriage and neonatal colonization of group B streptococcus in eastern Turkey: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance, *International Journal of Clinical Practice*, 59(4):437-440 (2005)
44. Slotved HC, Kong F, Lambertsen L, Sauer S, Gilbert GL. Serotype IX, a proposed new *Streptococcus agalactiae* serotype. *J Clin Microbiol* 2007;45:2929-36
45. Paoletti L.C., Madoff L.C. Vaccines to prevent neonatal GBS infection. *Semin Neonatol* 7:315-323 (2002).
46. Wilkinson H.W., Analysis of Group B Streptococcal types associated with disease in human infants and adults, *Journal of Clinical Microbiology*, 7(2):176-179 (1978).
47. Perez-Ruiz M., Rodriguez-Granjer J., Sampedro A., Gonzalez-Martin M., Haidour A., Rosa-Fraile M., Heterogeneity of *Streptococcus agalactiae* clones from colonized women as revealed by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) analysis and serotyping, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42:27-30 (2002).
48. Orrett F.A., Colonization with Group B streptococci in pregnancy and outcome of infected neonates in Trinidad, *Pediatrics International* 45:319-323 (2003).
49. Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A., *Streptococcus*, Medical Microbiology, Fifth Edition, Elsevier Mosby, *United States of America*, 237-258 (2005).
50. Wilke Topçu A., Söyletir G., Doganay M., Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, cilt 2, Etkenlere göre enfeksiyonlar, XXVII-Bakteriyel enfeksiyonlar, Streptokokların Genel Özellikleri, Beta hemolitik Streptokoklar, Nobel Tıp Kitabevleri, (2002).
51. Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococcus). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R(eds). Principles and Practice of Infectious Disease. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000:2156-67.
52. Schuchat A. Group B streptococcus. *Lancet* 1999;353:51-6.
53. Ruoff KL, Beighton D. Streptococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH(eds). Manual of Clinical Microbiology. Washington: American Society of Microbiology Press;1999:283-97.

54. The Gram Positive Cocci. In: Koneman EW, Allen DS, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: Lippincott;1997:577-650.
55. Ustaçelebi S., Mutlu G., Imir T., Cengiz A.T., Tümbay E., Mete ., Streptococcus, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji ,Editrler:Mutlu G., Imir T., Cengiz A.T., Ustaçelebi S., Tümbay E., Mete ., **Gnes Kitabevi** , Ankara, 349-364 (1999).
56. Tamura, G.S., Kuypers, J.M., Smith, S., Raff, H., and Rubens, C.E. (1994) Adherence of group B streptococci to cultured epithelial cells: roles of environmental factors and bacterial surface components. *Infect Immun* 62: 2450– 2458
57. Marques MB, Kasper DL, Pangburn MK, et al. Prevention of C3 deposition by capsular polysaccharide is a virulence mechanism of type III group B streptococci. *Infect Immun* 1992;14:3986-93.
58. Nizet V, Gibson R, Chi E, et al. Group B streptococcal beta-hemolysin expression is associated with injury of lung epithelial cells. *Infect Immun* 1996;64:3818-26.
59. Patterson M.J., Hafeez A.E. B., Group B Streptococci in human disease, ***Bacteriological Reviews***, 40(3): 774-792 (1976).
60. Doran K.S., Nizet V., Molecular pathogenesis of neonatal group B streptococcal infection: no longer in its infancy, ***Molecular Microbiology***, 54(1):23-31 (2004).
61. Baker CJ, Barrett FF. Group B streptococcal infections in infants. The importance of the various serotypes. *JAMA* 1974;230:1158–60.
62. Muller A.E., Oostvogel P.M., Steegers E.A.P., Drr P.J. Morbidity related to maternal group B streptococcal infections. ***Acta Obstetricia et Gynecologica***. 85:1027-1037 (2006).
63. Farley MM. Group B streptococcal disease in non pregnant adults. *Clin Infect Dis* 2001;33:556-61.
64. Arslanoglu S., Kltrsay N. Perinatal Grup B Streptokok enfeksiyonları: 2000 yılında dnyada gelinen nokta, ***Perinataloji Dergisi*** 9(2): 1-8 (2001).
65. Kasper D.L., Conjugate group B strep vaccine immunogenic in women, ***Journal of Clinical Investigation***, 98:2308-2314 (1996).
66. Gül H.C., Dede M., Avcı I.Y., Eyigün C.P., Pahsa A., nc trimester hamilelerde vajinal Grup B Streptokok kolonizasyonu, ***Klinik Dergisi***. 18(1):27-29 (2005).
67. Baker C. J., Edwards M.S., Group B Streptococcal conjugate vaccines, ***Archives of Disease in Childhood***, 88:375-378 (2003)

68. Claudia Turner*, Paul Turner, Linda Po , Naw Maner , Aruni De Zoysa, Baharak Afshar , Androulla Efstratiou , Paul T Heath and François Nosten
69. Gaurav Kwatra*, Marianne C Cunningham*, Elizabeth Merrall, Peter V Adrian, Margaret Ip, Keith P Klugman, Wing Hung Tam, Shabir A Madhi
70. M. Tsolia¹, M. Psoma², S. Gavrili³, V. Petrochilou², S. Michalas⁴, N. Legakis⁵ and Th. Karpathios
71. Güvenal T, Güvenal F, Tamkan A, Vehbi V, Uslu M. Travaydaki gebelerde vajinal B grubu beta hemolitik streptokok kolonizasyonu, erken membran rüptürü ve neonatal sepsis ile ilişkisi. *Göztepe Tıp Derg* 1996;11:199-201.
72. Saçar O. Gebelerde ve yenidoğan çocuklarda B grubu streptokok kolonizasyonu. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.B.D., uzmanlık tezi, 1983.
73. Yucesoy G , Caliskan E , Karadenizli A et al. Maternal colonisation with group B streptococcus and effectiveness of a culture-based protocol to prevent early-onset neonatal sepsis . *Int J Clin Pract* 2004 ; 58 : 735 – 739.
74. Barbaros I, Murat C, Mehmet V, Ismet TA, Can K, Sukufe D, et al. The colonization incidence of group B streptococcus in pregnant women and their newborns in Istanbul. *Pediatr Int*. 2005;47(1):64-6.
75. Kadanali A, Altoparlak U, Kadanali S. Maternal carriage and neonatal colonisation of group B streptococcus in eastern Turkey: Prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. *Int J Clin Pract*. 2005;59(4):437–40.
76. Eren A, Kucukercan M, Oguzoglu N, Unal N, Karateke A. The carriage of group B streptococci in Turkish pregnant women and its transmission rate in newborns and serotype distribution. *Turk J Pediatr*. 2005;47(1):28–33.
77. Alp F, Findik D, Dagi HT, Arslan U, Pekin AT, Yilmaz SA. Screening and genotyping of group B streptococcus in pregnant and non-pregnant women in Turkey. *J Infect Dev Ctries*. 2016 Mar 31;10(3):222-6. doi: 10.3855/jidc.6190.
78. Rabaan AA, Saunar JV, Bazzi AM, Soriano JL. Modified use of real-time PCR detection of group B Streptococcus in pregnancy. *J Med Microbiol*. 2017 Oct;66(10):1516-1520. doi: 10.1099/jmm.0.000604. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28920845
79. Khan MA, Faiz A, Ashshi AM. Maternal colonization of group B streptococcus: prevalence, associated factors and antimicrobial resistance. *Ann Saudi Med*. 2015 Nov-Dec;35(6):423-7. doi: 10.5144/0256-4947.2015.423. PMID: 26657224
80. Arisoy, A. S., B. Altinisik, O. Tunger, S. Kurutepe, and C. Ispahi. 2003. Maternal carriage and antimicrobial resistance profile of group B streptococcus. *Infection* 31: 244–246.

81. Ceran N, Göktaş P, Ceran Ö, Güven H: Gebe kadınlar ve yenidoğan bebeklerinde grup B streptokok taşıyıcılığı Mikrobiol Bült.33;21-27,1999.
82. Colicchia LC, Lauderdale DS, Du H, Adams M, Hirsch E. Recurrence of group B streptococcus colonization in successive pregnancies. *J Perinatol.* 2015 Mar;35(3):173-6. doi: 10.1038/jp.2014.185.
83. Zusman AS, Baltimore RS, Fonseca SN. Prevalence of maternal group B streptococcal colonization and related risk factors in a Brazilian population. *Braz J Infect Dis.* 2006;10(4):242-6.
84. Darabi R, Tadi S, Mohit M, Sadeghi E, Hatamizadeh G, Kardeh B, Etminan-Bakhsh M, Parsa Y. The prevalence and risk factors of group B streptococcus colonization in Iranian pregnant women. *Electron Physician.* 2017 May 25;9(5):4399-4404. doi: 10.19082/4399. eCollection 2017 May.
85. Ronconi GF, Usai AE, Pesenti P, Baron F, Casetti M, Ronconi M, Mentasti P. Frequency of colonization of beta-hemolytic group B streptococci in a sample of 939 pregnant women. Epidemiologic and clinical study. *Pediatr Med Chir.* 1984 May-Jun;6(3):373-6. Italian. PMID: 6398425
86. Nakubulwa S, Kaye DK, Bwanga F, Tumwesigye NM, Mirembe FM. Genital infections and risk of premature rupture of membranes in Mulago Hospital, Uganda: a case control study. *BMC Res Notes.* 2015 Oct 16;8:573. doi: 10.1186/s13104-015-1545-6. PMID: 26475265
87. Yan JJ, Gong M, Zhang J, Zhu CB. The relationship between group B streptococcus genital infection and premature rupture of membrane. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016 Jun 21;96(23):1847-9. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.23.013. Chinese. PMID: 27356796¹,
88. Kim EJ, Oh KY, Kim MY, Seo YS, Shin JH, Song YR, Yang JH, Foxman B, Ki M. Risk factors for group B streptococcus colonization among pregnant women in Korea. *Epidemiol Health.* 2011;33:e2011010. doi: 10.4178/epih/e2011010. Epub 2011 Nov 11. PMID: 22111030
89. Ji W, Zhang L, Guo Z, Xie S, Yang W, Chen J, Wang J, Cheng Z, Wang X, Zhu X, Wang J, Wang H, Huang J, Liang N, McIver DJ. Colonization prevalence and antibiotic susceptibility of Group B Streptococcus in pregnant women over a 6-year period in Dongguan, China. *PLoS One.* 2017 Aug 15;12(8):e0183083. doi: 10.1371/journal.pone.0183083. eCollection 2017. PMID: 28813477
90. Wu CJ, Lai JF, Huang IW, Hsieh LY, Wang HY, Shiau YR, Lauderdale TL. Multiclonal emergence of levofloxacin-resistant group B Streptococcus, Taiwan. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Dec 1;72(12):3263-3271. doi: 10.1093/jac/dkx297. PMID: 28961888¹.
91. Lu B, Chen X, Wang J, Wang D, Zeng J, Li Y, Li D, Zhu F, Cui Y, Huang L. Molecular characteristics and antimicrobial resistance in invasive and noninvasive Group B Streptococcus between 2008 and 2015 in China. *Diagn Microbiol Infect Dis.*

2016 Dec;86(4):351-357. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.08.023. Epub 2016 Aug 28.PMID: 27692802

92. Yayan J, Ghebremedhin B, Rasche K.No Resistance to Penicillin, Cefuroxime, Cefotaxime, or Vancomycin in Pneumococcal Pneumonia.Int J Med Sci. 2015 Nov 22;12(12):980-6. doi: 10.7150/ijms.13203. eCollection 2015.PMID: 26664260

93. Celebi S, Tuncel E, Babacan M.The local prevalence of group B streptococcus in pregnant women and newborn infants.Mikrobiyol Bul. 1992 Apr;26(2):149-54. Turkish..PMID: 1588850

94.Baba S, Aydın MD.Investigation of the serotype distribution, biofilm production and antibiotic susceptibilities of group B streptococci isolated from urinary samples.Mikrobiyol Bul. 2016 Jul;50(3):353-60. Turkish.PMID: 27525391

95. Kimura K, Suzuki S, Wachino J et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 2890–2897.

96. Chu YW, Tse C, Tsang GK, So DK, Fung JT, Lo JY. Invasive group B Streptococcus isolates showing reduced susceptibility to penicillin in Hong Kong. J Antimicrob Chemother 2007; **60**: 1407–1409.

7. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Antalya İli Manavgat İlçesi'nde doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimimi Manavgat'ta tamamladım. Tıp eğitimine 2004 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladım, 2011 yılında mezun oldum. Ekim 2011 ve Aralık 2012 tarihleri arasında Bitlis Mutki Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. Ocak 2013'te İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanı olarak göreve başladım, Turgut Özal Üniversitesi'nde çalıştım. Aralık 2016 'dan beri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde asistan hekim olarak görev yapmaktayım.

Dr. Emine KİRTİŞ



8. EKLER

EK 1: HASTA TAKİP FORMU

ADI SOYADI:

TELEFON KENDİSİ:

BOY:

DOSYA NUMARASI:

TELEFON EŞİ:

KİLO:

YAŞ:

GRAVİDA:

PARİTE:

ABORTUS:

KÜRETAJ:

SON ADET TARİHİ:

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ:

IRK:

KAÇ YILDIR EVLİ:

EĞİTİM DURUMU:

MESLEĞİ:

ÖZGEÇMİŞ(Kronik hastalık, erken doğum öyküsü, grup b streptokok kolonizasyonu, önceki gebelikte neonetal kolonizasyon):

SİGARA:

PLANLI GEBELİK OLUP OLMADIĞI:

GEBELİKTE ALDIĞI TEDAVİLER(kaçıncı haftada, hangi antibiyotik):

GEÇİRİLMİŞ AMELİYAT:

DOĞUM ŞEKLİ:

HEMOGRAM:

DİABET :

TİT:

HİPERTANSİYON:

ATEŞ: