



T.C.

**ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GRUP B STREPTOKOK ENFEKSİYONLARINDA
HASTAYA AİT DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER
İLE ANTİBİYOTİK DUYARLILIK SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Araş. Gör. Tuğcan BAŞYİĞİT

Ankara, 2020



T.C.

**ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GRUP B STREPTOKOK ENFEKSİYONLARINDA
HASTAYA AİT DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER
İLE ANTİBİYOTİK DUYARLILIK SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Araş. Gör. Tuğcan BAŞYİĞİT

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Tuba DAL

Ankara, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktaran ve uzmanlık eğitiminin yanı sıra akademik bir vizyon da kazandırmak amacıyla bizleri yetiştiren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Z. Cibali AÇIKGÖZ, Prof. Dr. Rıza DURMAZ, Prof. Dr. Esin AKTAŞ, Prof. Dr. Nural CEVAHİR'e;

Eğitimim boyunca her konuda ilgi ve desteğini benden esirgemeyen, bu tezi hazırlayabilmem için bana her türlü imkânı sunan, tezimin hazırlanmasında ve yazılmasında gece gündüz demeden bana yardım eden, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Tuba DAL'a;

Ankara Şehir Hastanesi'ne geçiş sonrası birlikte olduğumuz süre boyunca bilgi ve tecrübelerini aktaran değerli hocalarım Doç. Dr. Bedia DİNÇ, Doç. Dr. İpek MUMCUOĞLU ve tıbbi viroloji, moleküler çalışmalarındaki deneyimleri ile bizlere yol gösteren Doç. Dr. Sibel AYDOĞAN'a;

Rutin mikrobiyoloji laboratuvarında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yardımlarını benden esirgemeyen, aydınlatıcı yaklaşımları ve fikirleri ile örnek olan değerli uzmanlarımız; Uzm. Dr. Nevreste ÇELİKBİLEK, Uzm. Dr. Fisun KIRCA, Uzm. Dr. Birsen ÖZDEM ve Ankara Şehir Hastanesi'ne geçiş sonrası beraber çalışma fırsatı bulduğum değerli uzmanlarımıza;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, saygı ve anlayış çerçevesinde çalıştığım asistan ve teknisyen arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim

Tuğcan BAŞYİĞİT

Ankara, 2020

ÖZET

Grup B streptokoklar (GBS) gerek sebep oldukları yenidoğan hastalıkları, gerekse yol açtıkları invaziv enfeksiyonlar sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. GBS'ler ile ilgili yapılacak demografik veri taramaları ve antibiyotik duyarlılık profillerinin taranması, bu enfeksiyonlardan toplumun korunmasına ve bu enfeksiyonlar ile yapılan mücadeleye katkı sağlayacaktır. Bu çalışmada, 2019-2020 yılları arasında Ankara Şehir Hastanesi'nde GBS izole edilen ve verileri retrospektif olarak elde edilen, 89 hastaya ait demografik ve klinik veriler ile izolatların antimikrobiyal duyarlılıklarının değerlendirilmesi ve hastanemizdeki güncel durumun tespit edilmesi amaçlanmıştır. Verileri incelenen %69'u kadın ve %31'i erkek olan bu hastalardan elde edilen örneklerin %43'ü idrar, %23'ü yara, %16'sı vajinal sürüntü, %7'si apse, %5'i derin trakeal aspirat, %2'si doku, %2'si kan, %1'i bronkoalveolar lavaj ve %1'i eklem sıvısı örnekleriydi. Bu 89 hastanın 43'ünde (%48) GBS üremesine eşlik eden hastalıklar bulunmaktaydı ve en sık gözlenen hastalıklar sırasıyla %11 ile diyabet, %8 ile hipertansiyon, %6 ile aterosklerotik kalp hastalıkları, %5 ile neoplazilerdi. Kadınların yaş ortalaması 44 ± 13 iken erkeklerin yaş ortalaması 52 ± 12 idi. Hastaların genel yaş ortalaması 47 ± 13 olarak bulundu. Kadınlardaki GBS üreme yüzdesinin erkeklere göre daha fazla olduğu görüldü ($p < 0.05$). Çalışmadaki izolatların en dirençli olduğu antibiyotikler ise tetrasiklin (%86), levofloksasin (%44) ve eritromisin (%44) olarak belirlendi. Levofloksasin direnci gözlenen izolatlarda, duyarlı izolatlara oranla eritromisin direncinin daha çok görüldüğü ($p < 0.05$) tespit edildi. Florokinolon dirençli izolatlarda pensiline azalmış duyarlılığın ve makrolid direncinin bildirildiği çalışmalar mevcuttur. Hem levofloksasin direnci ile beraber gözlenen eritromisin direncinin mekanizmalarının hem de azalmış penisilin duyarlılığının hassas olarak saptanması için ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: GBS, *Streptococcus agalactiae*, Antimikrobiyal duyarlılık, Demografik veri, GBS enfeksiyonu

ABSTRACT

Group B streptococci (GBS) are considered as an important public health problem due to neonatal and invasive infections they cause. Demographic screening of patients and determining antibiotic susceptibility profiles of GBS isolates will provide useful information for prevention and treatment of those infections. In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the demographic and clinical data of 89 patients who admitted to Ankara City Hospital between 2019-2020, and to determine antimicrobial susceptibility profiles of GBS isolates that obtained from their samples. Sixty-one (61%) of the patients were female and twenty-eight (31%) of the patients were male. The samples that obtained from those patients were urine (43%), wound (23%), vaginal swab (16%), DTA (5%), tissue (2%), blood (2%), BAL (1%) and synovial fluid (1%). Forty-three (48%) of the patients had underlying conditions for GBS infection/colonization which were diabetes (11%), hypertension (8%), atherosclerotic heart diseases (6%), neoplasms (5%) and other diseases. The average age was 44 ± 13 in female patients, 52 ± 12 in male patients and 47 ± 13 in all patients. Percentage of GBS growth in female patients was higher than male patients ($p < 0.05$). The antibiotics with the highest resistance observed were tetracycline (86%), levofloxacin (44%) and erythromycin (44%). Erythromycin resistance seen in levofloxacin resistant isolates was statistically significant, compared to levofloxacin susceptible isolates ($p < 0.05$). There are studies reporting reduced penicillin susceptibility and macrolide resistance in fluoroquinolone resistant isolates. Further studies are required to determine the mechanisms of erythromycin resistance observed with levofloxacin resistance and to accurately detect reduced penicillin susceptibility.

Key Words: GBS, *Streptococcus agalactiae*, Antimicrobial susceptibility, Demographic data, GBS infection

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Streptokokların Genel Özellikleri	2
2.2. Streptokokların Sınıflandırması	2
2.3. Klinik Açıdan Önemli Streptokoklar	3
2.4. Grup B Streptokoklar	5
2.4.1. Tarihçe.....	5
2.4.2. Genel Özellikleri	6
2.4.3. Epidemiyoloji ve Klinik.....	6
2.4.4. Tedavi ve Koruma.....	8
2.5. GBS İdentifikasyon ve İzolasyonu	9
2.5.1. Mikroskopik Yöntemler	9
2.5.2. Kültür ve İzolasyon	9
2.5.3. Serolojik Testler	13
2.5.4. Moleküler Tanı.....	13

2.6. Grup B Streptokoklarda Antibiyotik Duyarlılık Testleri	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Hasta ve İzolat Seçimi.....	15
3.2. Klinik Örneklerin Ekimi ve İzolatların Tanımlanması	15
3.3. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri	16
3.4. İstatistiksel Analizler.....	16
4. BULGULAR.....	17
4.1. Demografik Veriler	17
4.2. Örneklerin türlerine ve poliklinik/servislere göre dağılımı.....	17
4.3. Klinik Veriler	17
4.4. Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Sonuçları	20
4.5. Gram Boyama ve Lökosit Sayılarının Değerlendirilmesi.....	21
4.6. Levofloksasine Dirençli ve Levofloksasine Duyarlı İzolatların Karşılaştırılması	23
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
7. KAYNAKLAR	34
8. EKLER	43
EK-1. ETİK KURUL ONAYI	43
EK-2. ÖZGEÇMİŞ.....	44

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG	Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Birliği
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BOS	Beyin-Omurilik Sıvısı
BZP	Benzilpenisilin
CAMP	Christie, Atkins, Munch-Peterson testi
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFU	Colony Forming Unit
CLSI	Clinical & Laboratory Standards Institute
CO₂	Karbondioksit
DAP	Daptomisin
DTA	Derin Trakeal Aspirat
E	Eritromisin
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	Food and Drug Administration
GBS	Grup B Streptokok
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IL	İnterlökin
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
L	Linezolid
LEV	Levofloksasin
LIM	Kolistin ve Nalidiksik asit eklenmiş Todd Hewitt Broth
MALDI-TOF MS	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MLST	Multi-Locus Sequence Typing
N	Nitrofurantoin
NaCl	Sodyum Klorür
PBP	Penisilin Bağlayan Protein
PFGE	Pulsed Field Gel Electrophoresis
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
PYR	Pirolidonil-Beta Naftilamid
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu

ST	Sequence Typing
SXT	Trimetoprim/Sulfametoksazol
TE	Tetrasiklin
TEC	Teikoplanin
TGC	Tigesiklin
ÜSE	Üriner Sistem Enfeksiyonu
VA	Vankomisin
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Katalaz testi	10
Şekil 2. Hippurat hidrolizi testi.....	11
Şekil 3. CAMP testi	12
Şekil 4. <i>S. agalactiae</i> MALDI-TOF MS protein profili	15



TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Hastalara ait örneklerin dağılımı.....	18
Tablo 2. GBS enfeksiyonlarının dağılımı	18
Tablo 3. Örneklerin geldiği birimlerin dağılımı.....	19
Tablo 4. GBS izole edilen hastalarda eşlik eden hastalıklar	20
Tablo 5. GBS izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları	21
Tablo 6. Klinik örneklerin direkt bakı sonuçlarının değerlendirilmesi.....	22
Tablo 7. Levofloksasin dirençli GBS izole edilen hastaların verileri	23
Tablo 8. Levofloksasin dirençli izolatların antibiyotik duyarlılıkları	24



1-GİRİŞ VE AMAÇ

Streptococcus agalactiae [grup B *Streptococcus* (GBS)] tarihte ilk defa sığırlardan mastit etkeni olarak izole edilmiş ve tanımlanmış, Gram pozitif boyanma özelliğinde, zincir yapma eğiliminde, kok morfolojisinde kapsüllü bakteridir. İnsanlarda ise alt gastrointestinal sistemde ve genitoüriner sistemde bulunmaktadır. GBS, adhezinleri, stres yanıtı mekanizmaları ve immün sistemden kaçış stratejileri sayesinde persistan olarak ya da belirli aralıklarla ürogenital kolonizasyona sebep olabilmektedir. Gebelerin ürogenital yolunda kolonize olmaları sonucu doğum esnasında bebeğe bulaşabilmekte ve yenidoğanda menenjit ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonlara yol açmaktadırlar. Ayrıca GBS'ler bakteriyemiye, pnömoniye, pyelonefrite, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına ve idrar yolu enfeksiyonlarına da sebep olabilmektedirler. (1,2).

Neonatal GBS enfeksiyonları ile maternal GBS kolonizasyonunun ilişkisinin belirlenmesinin ardından, ilki 1996 yılında Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Birliği (ACOG) tarafından yayımlanan ve 2002 yılında revize edilen rehberlerde 35-37 haftalık gebelerin GBS açısından kültür yöntemleri ile taranması ve GBS varlığında profilaktik olarak antibiyotik kullanılması önerilmiştir. ACOG'nin 2019 yılında yayınladığı verilere göre, ABD'de gebelerdeki vajinal ve rektal taşıyıcılık prevalansı %10-%30 arasındadır. Taşıyıcılık oranının yaşa, ırka, doğurganlığa, kişinin sosyoekonomik durumuna ve bulunduğu coğrafyaya göre değişebildiği belirtilmektedir. (3).

Son yıllarda, GBS izolatlarında antibiyotiklere direnç oranlarının arttığı, enfeksiyonlarının tedavisinde güçlükler yaşandığı bildirilmiştir. Ayrıca penisilinlere karşı azalmış minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) da önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmalar, mikroorganizmanın serotipinin ve virülans faktörlerinin antibiyotik direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir (4, 5).

Bu tez sunumunda, retrospektif olarak elde ettiğimiz GBS izole edilen hastalara ait demografik ve klinik veriler ile GBS antibiyotik duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesi, GBS açısından Ankara Şehir Hastanesi'ndeki güncel durumun tespit edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, GBS izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçlarının ve GBS enfeksiyonu olan bireylerde eşlik eden hastalıkların belirlenmesi ile Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarının tanıdaki rolünün değerlendirilmesi ve GBS enfeksiyonlarının yönetimine katkı sağlanması hedeflenmiştir.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. Streptokokların Genel Özellikleri

Streptokok cinsi bakteriler insan ve hayvan mikrobiyotasında yaygın olarak bulunan, mikroskopik incelemede ikili ya da zincir şeklinde görülen, gram pozitif koklardır. Streptokokların üremesi için kanlı agar besiyeri gibi kan ile ya da serum ile zenginleştirilmiş besiyerlerine gereksinim vardır. Streptokoklar, kanlı agar besiyerinde beta hemoliz, alfa hemoliz yapabilir ya da hiç hemoliz yapmayabilirler. Çoğu streptokok türü fakültatif anaerop olmakla beraber bazı türler karbondioksitten zengin ortamlarda üreyebilen kapnofilik türlerdir. Karbonhidrat fermentasyonu ve bunun sonucunda laktik asit üretimi yapabilirler. Katalaz enzimi üretmeyen gram pozitif koklar içerisinde *Enterococcus* türleri ile birlikte insanda en sık hastalık yapan bakteri cinsidir (6,7).

2.2. Streptokokların Sınıflandırması

Çok sayıda streptokok türü insan patojeni olarak tanımlanmış olup bu streptokoklar hemoliz özellikleri, biyokimyasal özellikleri ve antijenik yapılarına göre üç şekilde incelenmiştir.

Brown tarafından yapılan sınıflandırmada, streptokoklar hemoliz özelliklerine göre üçe ayrılmıştır. Bunlar sırasıyla beta hemolitik, alfa hemolitik ve non-hemolitik streptokoklardır. Beta hemolitik streptokoklar, kanlı agarda üreyen bakteri kolonisinin etrafında eritrositlerin tam olarak parçalanması sonucu, koloniler etrafında şeffaf hemolitik zonlar oluşturan streptokoklardır. Alfa hemolitik streptokoklar, kanlı agardaki eritrositlerin tam olarak parçalanamaması nedeniyle koloni etrafında yeşil hemoliz zonu oluşturan streptokoklardır. Non-hemolitik (gamma) streptokoklar ise eritrositleri parçalayamayan dolayısıyla koloni etrafında herhangi bir hemoliz zonu gözlemlemediğimiz streptokoklardır (8).

Lancefield ise beta hemolitik streptokokların hücre duvarındaki antijenik yapıda olan karbonhidratlarına göre serolojik bir sınıflandırma yapmıştır. Bu amaçla öncelikle hücre duvarında bulunan yüzey antijenlerinin ekstraksiyonu yapılmış; bu antijenlerle tavşanlardan elde edilen spesifik antiserumlar arasındaki reaksiyonlar incelenmiştir. Bu değerlendirme sonucunda streptokoklar yüzey antijenlerine göre sınıflandırılmış ve A,B,C,G şeklinde harfler verilerek gruplara ayrılmıştır. Alfabetik olarak sınıflandırılan

20 farklı grup bulunmakla beraber insanlarda en sık enfeksiyon etkenleri A,B,C,D,F,G gruplarıdır (9).

Streptokokların fizyolojik özelliklerini temel alan Sherman Sınıflandırması'nda ise bakterilerin hemolitik özellikleri, üreme sıcaklıkları, üreyebildikleri ortam şartları gibi faktörler değerlendirilmiş ve streptokoklar Piyojenik streptokoklar, Viridans streptokoklar, Laktik streptokoklar ve Enterokoklar olmak üzere dört gruba ayrılmıştır (7,10).

2.3. Klinik Açıdan Önemli Streptokoklar

Hipokrata ait, dördüncü yüzyıldan günümüze ulaşan kaynaklarda streptokok enfeksiyonlarına işaret eden erizipel ve puerperal ateş olgularından bahsedilmektedir. Puerperal ateş, yüzyıllardır biliniyor olmasına karşın, bu enfeksiyonun bilimsel olarak tanımlanması ilk kez 1716 yılında Stother tarafından yapılmıştır. Streptokokların enfeksiyon etkeni olarak tanımlanması ise daha geç bir tarihte gerçekleşmiş; ilk olarak Avusturyalı bir cerrah olan Bilroth, erizipel ve yara enfeksiyonu olgularında karşılaştığı bu mikroorganizmalara küçük organizma (kettenkokken) adını vermiştir. Tarihte streptokokların resmi olarak ilk defa tanımlanması ise 1879'da Louis Pasteur tarafından yapılmıştır. Pasteur, puerperal ateş geçiren hastaların uterusundan ve kanından bu mikroorganizmaları izole etmiş ve yenidoğanda görülen enfeksiyonların etiyolojik ajanının bu mikroorganizmalar olduğunu açıklamıştır. Fehleisen ise bu mikroorganizmaları supuratif lezyonlardan izole etmiştir. Bu bakterilere Rosenbach tarafından *Streptococcus erysepaltis* adlı verilmiş fakat daha sonra bu mikroorganizmalar Andrewes ve Christie tarafından *Streptococcus pyogenes* olarak isimlendirilmiştir (11).

Hugo Schottmuller adlı bilim insanının 1903 yılında kanlı agarı geliştirmesi ile birlikte streptokokların ayırıcı tanısı için önemli bir adım atılmış ve ardından streptokoklar 1919 yılında Brown tarafından alfa, beta ve gamma olmak üzere üçe ayrılarak sınıflandırılmıştır. Lancefield ise 1933 yılında streptokokları yüzey antijenlerine göre A'dan X'e kadar harfler vererek sınıflandırmıştır (11). 1937 yılında ise Sherman, streptokokların hemolitik özelliklerine, yüzey antijenlerine ve fermantasyon özelliklerine göre dört gruba ayrılmasını önermiştir (12). Klinik açıdan önemli olan streptokoklar, *S. pneumoniae*, viridans streptokoklar, Grup A,B,C,D,F ve G streptokoklardır.

A grubu streptokoklar, Grup A antijenine sahip streptokoklardır. Üretildiklerinde kanlı besiyerinde beta hemolitik koloniler oluştururlar. Farenjit, kızıl, erizipel ve selülit gibi noninvaziv enfeksiyonlara sebep olduğu gibi; sepsis, streptokokkal toksik şok sendromu, sepsis ve nekrotizan fasiit gibi enfeksiyonlara da sebep olabilirler. Hyalüronik asit içeren kapsülü ve M proteini önemli virülans faktörlerindedir (13).

Grup C ve G streptokokların makroskopik görüntüsü A grubu streptokoklar ile benzerlik göstermektedir. Kanlı agarda üreyen kolonileri beta hemoliz oluştururlar. En sık farenjite sebep olmakla beraber, genellikle üst solunum yolu sistemi enfeksiyonlarına sebep olurlar (14).

Grup D streptokoklar kanlı besiyerinde non-hemolitik koloniler oluşturan, genellikle endokardit ile seyreden ya da seyretmeyen bakteriyemilerden sorumlu streptokoklardır. Daha nadir olarak üriner sistem enfeksiyonları, menenjit, neonatal sepsis, spontan bakteriyel peritonit, septik artrit ve vertebral osteomyelitlere sebep olabilirler. Safra ve eskülünü hidrolize edebilirler. %6.5'lik NaCl bulunan ortamlarda üreyemezler. (15)

Viridans streptokoklar genellikle alfa-hemolitik özelliktedirler ancak non-hemolitik olanları da mevcuttur. Üst solunum yolu florasının önemli üyeleri olmakla beraber gastrointestinal ve genitoüriner sistemden de izole edilebilirler. Bir travma sonucu kan yolu ile kalp kapaklarına yerleşimi söz konusu olabilir ve endokardite sebep olabilirler. Ölümcül kalp yetmezliği ile seyreden akut endokardite sebep olmakla birlikte romatizmal veya aterosklerotik lezyonları olan, konjenital deformasyonlu kalp kapakçıklarına sahip hastalarda viridans streptokoklara bağlı subakut endokardit de gözlenebilmektedir. Üremeleri optokin ile inhibe edilemez ve safra içerisinde çözünemezler. (16).

Pnömonokoklar mikroskop altında zincir ya da lanset şeklinde görülebilen kapsüllü, gram pozitif diplokoklardır. İnsanların % 5-40'nın üst solunum yolu florasında bulunabilir ve pnömoni, sinüzit, otit, bronşit ve bakteriyemilere sebep olabilirler. Kanlı agarda ürediklerinde alfa-hemolitik koloniler oluştururlar. İlk ürediklerinde küçük yuvarlak koloniler oluştururken ilerleyen zamanlarda merkeze doğru bir çökme gerçekleşir ve düğme şeklinde koloniler oluştururlar. Bu bakteriler %5-10 CO₂ içeren

ortamlarda daha iyi üremektedirler. Katı besiyerlerinde üremeleri optokin ile inhibe edilebilmektedir. Bu özelliği ile viridans streptokoklardan ayrılırlar. (7,15).

2.4. Grup B Streptokoklar

2.4.1. Tarihçe

Grup B streptokoklar 1887 yılında Nocard ve Mollereau tarafından mastit etkeni olarak izole edilmiştir. 1930 yılında ilk defa Rebecca Lancefield, bu mikroorganizmaları hücre duvarındaki karbonhidrat yapısındaki antijenlere göre grup B olarak diğer streptokoklardan ayırt etmiştir. GBS'ler, süt ürünleri ve sığır kaynaklı etkenler olarak tanımlanmıştır. Ardından 1934 yılında GBS'ler tip I, II ve III şeklinde gruplandırılmıştır. 1938'de ise tip I GBS'ler Ia ve Ib olacak şekilde alt gruplara ayrılmıştır. Lancefield'in tanımladığı bütün antijenler polisakkarit yapısındadır. Ancak, Pattison, Matthews ve Maxted tarafından 1955 yılında R ve X olarak iki protein antijen daha belirlenmiştir. Aynı bilim insanları, insan ve sığır kaynaklı GBS'lerin birbirinden farklı olduğunu ileri sürmüş ve bu iddia Butter ve de Moor tarafından 1967 yılında doğrulanmıştır. Wilkinson ise 1975 yılında üçüncü bir protein antijen tanımlamış ve bu antijeni Icp olarak adlandırmıştır. Icp protein olarak da adlandırılan bu antijenin genellikle GBS Ia ve Ib polisakkarit antijeni içeren suşlarda bulunduğu bildirilmiştir. Polisakkarit ve protein antijenlerinin birlikte araştırıldığı serolojik testlerde ise Ia, Ib, Ic, Icp, II, II/R, II/X, II/Icp, III, III/R, III/X, III/Icp, Ia/Rp, Icp/Xp, Rp, Xp olacak şekilde antijen kombinasyonları bulunabilmektedir (17).

İnsanda GBS izolasyonu ilk kez puerperal sepsisemili bir hastadan 1937 yılında Colebrook ve Purdie tarafından yapılmıştır. Daha sonra, 1938'de Fry, Londra'da bir kadın doğum hastanesinde ölümle sonuçlanan üç puerperal enfeksiyon olgusundan GBS izolasyonu yapmıştır. Takip eden yıllarda ise Birleşik Krallık'ta, büyük çoğunluğu puerperal dönem veya abortus sonrası sepsis ile ilişkili 42 GBS enfeksiyonu olgusu bildirilmiştir. Yenidoğanlarda ve bebeklerde, GBS enfeksiyonlarına bağlı sistemik neonatal enfeksiyon olguları 1958'den itibaren önem kazanmıştır. Franciosi, Knostman ve Zimmerman 1973 yılında; Quirante, Ceballos ve Cassady ise 1974 yılında, GBS'lere bağlı neonatal enfeksiyonların sepsisemili ve menenjit ile seyreden iki formu olduğunu bildirmiştir (17).

2.4.2 Genel Özellikleri

GBS'ler 0,6-1,2 µm büyüklüğünde, klinik örnekte kısa, kültürde üretildiğinde uzun zincirler oluşturan gram pozitif koklardır. Zenginleştirilmiş besiyerlerinde daha iyi ürerler ve *S.pyogenes* kolonilerinin oluşturduğu hemoliz zonuna göre daha büyük hemoliz zonu oluştururlar. Bazı suşlar (%1-2) non-hemolitik ve non-hemolitik suşlar genellikle grup B streptokok açısından taranmadığı için gözden kaçırılmaktadır (7,15).

GBS'ler konak hücre tutulumu, invazyon, kolonizasyon ve invaziv enfeksiyonlara sebep olabilecek birçok virülans faktörüne sahiptir. Kapsüler polisakkaritler en önemli virülans faktörlerinden biridir ve bugüne kadar on tane kapsüler polisakkarit (Ia, Ib ve II-IX) tanımlanmıştır. En son tanımlanan serotip IX ise 2007 yılında tanımlanmıştır. Amerika'da en sık gözlenen ve invaziv enfeksiyonlardan sorumlu serotip, grup V olarak belirlenmiştir. Serotip V'i serotip Ia, II ve III izlemektedir (1). Ülkemizde ise en sık gözlenen serotipler Ia (%36), III, (%30.5) ve II (%13) olarak belirlenmiştir (18).

2.4.3 Epidemiyoloji ve Klinik

Grup B streptokoklar gastrointestinal sistem mikrobiyotasında, kadın ürogenital sisteminde, periüretal bölgede, perineal ve perianal deride ve aynı zamanda üst solunum yollarında da bulunabilirler. En sık kolonizasyon alt sindirim sistemindedir ve her yaşta kadın ve erkek bireylerde %15-35 oranında kolonize olabilirler. Alt sindirim yollarında bulunan bakteriler daha sonra ürogenital sistemde kolonizasyon gerçekleştirebilir (19,20).

Gebe kadınlardaki asemptomatik rektovajinal taşıyıcılık oranı %5-30 olarak gözlemlenmiştir. 2019'da yayımlanan GBS kolonizasyon oranı %18 olmakla beraber ve izolatların %98'inin serotip I-V olduğu bildirilmiştir. En yüksek taşıyıcılık %35 ile Karayip kadınlarda, en düşük taşıyıcılık %11 ile Doğu Asyalı kadınlardadır. Ülkemizde ise bu oran %9.8 olarak bildirilmiştir (2).

GBS ile kolonize annelerden doğan çocukların %30-70'inin deri ya da mukozal yüzeylerinde geçici olarak GBS kolonizasyonu gerçekleşebilmektedir ve bu çocukların %1-%4'ünde sistemik hastalıklar gözlenebilmektedir. Annede kolonizasyona sebep olan bakteri sayısı ne kadar fazla ise yenidoğana bulaş riski o kadar artmaktadır. Premature doğum, uzamış erken membran rüptürü yenidoğana GBS bulaş riskini artırmaktadır (21).

GBS yenidoğanda görülen bakteriyel septiseminin ve menenjitin en sık etkenidir. Yenidoğanlarda, doğum sonrası yedinci güne kadar başlayan hastalık erken başlangıçlı, bir hafta-üç ay arasında başlayan hastalık ise geç başlangıçlı olarak kabul edilmektedir. Yenidoğan hastalıklarına neden olan serotipler I-V (%97) olmakla beraber serotip III vakaların neredeyse yarısından (%43) sorumludur Erken başlangıçlı hastalıktan sorumlu olan serotipler sırasıyla Ia (%35-40), III (%30) ve V'tir (%15). Geç başlangıçlı hastalıktan sorumlu en sık gözlenen serotip ise serotip III'tür. Erişkin hastalarda en sık serotip Ia ve V'e rastlanır. İnvaziv hastalık riski gebe kadınlarda erkeklere ve gebe olmayan kadınlara göre daha fazladır (1,7).

Erken başlangıçlı yenidoğan hastalıkları, uterus içinde veya doğum sırasında kazanılan GBS enfeksiyonlarının semptomları, doğumdan sonraki ilk hafta içerisinde görülmeye başlar. GBS bakteriürlü gebelerin çocukları için erken başlangıçlı hastalık bakımından, bakteriüri bir risk faktörüdür (1). Bu hastalıkların insidansı GBS taşıyıcılığı, tanı kriterlerindeki farklılıklar, suşların virülanslarının farklı olması gibi sebeplerle ülkeden ülkeye değişmektedir. Erken başlangıçlı hastalıklar bakteriyemi, pnömoni, septik şok veya menenjit olup, başka mikroorganizmaların sebep olduğu sepsisten ayırt edilememektedir. Yenidoğanların büyük bir çoğunluğunda akciğer tutulumu bulunduğu ve meningeal tutulum ilk etapta semptomsuz olabildiğinden, bütün enfekte yenidoğanların beyin omurilik sıvılarının incelenip değerlendirmesi gerekmektedir. Mortalite %2-8 arasında seyretmekle beraber, günümüzde destekleyici bakım ve hızlı tanı olanaklarının gelişmiş olması sayesinde mortalite %5'in altına düşmüştür. Ancak hayatta kalan menenjit geçirmiş yenidoğanların %15-30'unda körlük, sağırılık ve ağır mental gerilik gibi nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (21).

Geç başlangıçlı yenidoğan hastalıklarında etken, anne veya diğer yenidoğanlar gibi ekzojen bir kaynaktan kazanılır. Semptomlar bir hafta ile üç ay içerisinde gelişmektedir. Enfeksiyonların yarısına yakını kolonize annenin doğum kanalından, bir diğer yarısı da doğum sonrası anneden ya çocukla temas eden diğer kişilerden edinilen GBS'lerden kaynaklanmaktadır. Geç başlangıçlı hastalıkta baskın olan klinik tablo menenjit ile birlikte seyreden bakteriyemidir. Bulgular diğer bakterilerin sebep olduğu menenjit ve bakteriyemi bulgularından farklı değildir. Bu yüzden bu hastalığın da ayırt edilmesi güçtür. Mortalite oranı %10-15 olmakla birlikte enfekte çocukların yaklaşık %50'sine kadar nörolojik komplikasyonlar görülmektedir (21).

GBS'ler gebelerde doğum sonrası endometriti, amniyonit, yara enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonları gibi tabloların oluşmasına sebep olabilirler. Bu enfeksiyonlar gebelik esnasında ve gebeliğin sonlanmasından hemen sonra ortaya çıkabilmektedir. Sağlıklı doğurgan kadınlarda uygun tedavi uygulandığında prognoz iyi seyreder. Menenjit, osteomyelit ve endokardit gibi bakteriyemiye sekonder olarak gelişebilen komplikasyonlar görülebilse de oldukça nadirdir. GBS enfeksiyonu geçiren erkek ve gebe olmayan kadın hastalar, enfekte gebelerle karşılaştırıldığında daha yaşlı bireylerdir ve enfeksiyon için predispozan faktörler mevcuttur. Diabetes mellitus, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, kanser, HIV (Human immunodeficiency virus) enfeksiyonları, ileri yaş bu hasta grubu için predispozan faktörler arasında sayılmaktadır. Bu hastalar genellikle immun yetmezliği bulunan hastalar olduğundan bu hastalarda mortalite oranı daha yüksektir (7).

2.4.4. Tedavi ve Korunma

GBS izolatları penisiline duyarlı olduğu için tedavide ilk seçenek antibiyotik penisilindir. Penisilin alerjisi olan hastalarda beta-laktamlar, klindamisin, eritromisin ya da vankomisin kullanılabilir. Makrolid, klindamisin ve tetrasiklin dirençleri sık gözleendiğinden, bu antibiyotikler antibiyogram yapılmadan kullanılmamalıdır. Antimikrobiyal tedavinin süresi hastalığın klinik seyrine bağlıdır. Bakteriyemi, pnömoni, pyelonefrit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için 10 gün yeterli olabilirken; menenjit (en az 14 gün), osteomyelit, endokardit ve ventrikülit (en az dört hafta) daha uzun süre tedavi gerekebilmektedir (1).

Neonatal hastalıklarda, etken olabilecek diğer bakterileri de kapsamı açısından ampirik tedavide geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmelidir. Neonatal hastalıkların önlenmesi amacıyla 36-37 haftalık gebeler GBS kolonizasyonu açısından mutlaka taranmalıdır. Kolonize hastalarda ya da yüksek risklilerde kemoproflaksi uygulanabilir. GBS enfeksiyonu geçirmiş çocuk doğurma hikayesi olan ya da risk faktörlerine sahip gebeler yüksek risk grubu olarak kabul edilmektedir. Doğumdan 18 saat öncesinde gerçekleşen membran rüptürü, doğum esnasında en az 38°C ateş, gebeliğin 35-37 haftasında kültürde GBS pozitifliği risk faktörleri olarak sayılabilmektedir. Doğumdan önce, proflaksi amacıyla penisilin G veya ampisilin intravenöz yolla verilebilmektedir. Penisilin alerjisi olan gebelerde eritromisin ya da klindamisin

kullanılması tercih ediliyor olsa da bu antibiyotiklere karşı direncin son yıllarda artması sonucu vankomisin kullanımını da önerilmeye başlanmıştır (22).

Neonatal hastalık, annedeki azalmış antikor yoğunluğu ile de ilişkilendirildiği için, serotip Ia, Ib, II, III ve IV için polisakkarit aşı üretimi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Etkili aşılardan üretilmesi ile plasentadan geçebilen fonksiyonel olarak aktif antikorlar ile neonatal enfeksiyonlardan korunmanın sağlanması amaçlanmaktadır. Bu amaçla GBS kapsüller polisakkaritlerin kullanıldığı aşılardan, tetanoz toksoidinin kullanıldığı konjuge aşılardan PI-1, PI-2a, PI-2b ve BP-2a piluslarının kullanıldığı protein bazlı aşılardan çalışmalar yapılmaktadır (23).

Tedavi ve aşı çalışmaları haricinde GBS kolonizasyonunu önlemede bazı araştırmacılarca önerilen diğer bir yaklaşım ise probiyotik olarak belirli *Lactobacillus* suşlarının kullanımınıdır. *L. rhamnosus* gibi inhibitör etkili laktobasillerin, laktik asit üretimine bağlı olarak GBS üremesini inhibe ettiği düşünülmektedir. In vitro ortamda tam veya kısmi olarak GBS üremesini inhibe eden bu laktobasillerin oral preparatlarının kullanımı gebelik esnasında GBS eradikasyonunu sağlamasa da, GBS kolonizasyonunu azaltmada etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur(24,25).

2.5. GBS İdentifikasyon ve İzolasyonu

2.5.1. Mikroskopik Yöntemler

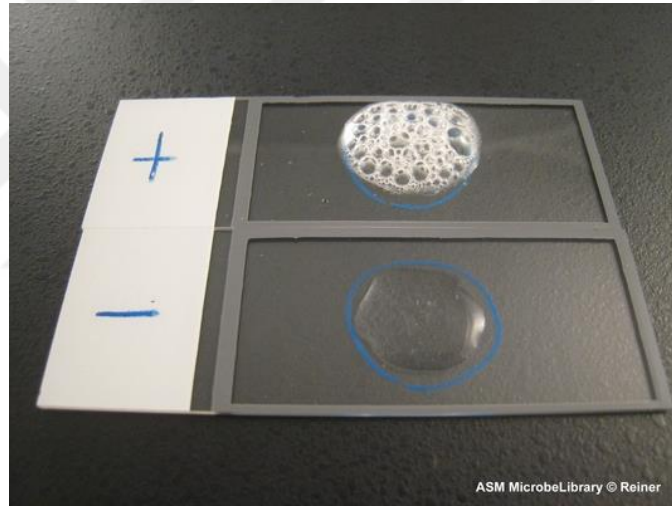
Laboratuvara gelen klinik örneklerin besiyerlerine inokulasyonu ile birlikte eş zamanlı olarak hazırlanan preparatları tanı amaçlı incelenmektedir. Preparatlara gram boyama yöntemi uygulandıktan sonra mikroskop altında incelendiğinde streptokoklar, zincir yapmış gram pozitif koklar gözlenmektedir. Tanıda kararsız kalındığı durumlarda mikroskopi haricindeki diğer yöntemlere başvurulması gerekmektedir.

2.5.2. Kültür ve İzolasyon

Grup B streptokokların laboratuvar tanısı için kültür, antijen tespiti ve nükleik asit temelli testler kullanılabilir. Kanlı agara ekildikten 24 saat sonra besiyerinde büyük beta-hemolitik koloniler oluştururlar. Vajinal kültürlerde olduğu gibi başka mikroorganizmaların bulunabileceği durumlarda bu hemolitik zonların görülmesi zor olabilmektedir. Hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC, Centers for Disease Control and Prevention), 35 ve 37 haftalık gebe hastaların örnekleri için kolistin ve nalidiksik asit

içeren LIM (Todd Hewitt Broth w/Colistin and Nalidixic Acid) broth gibi seçici besiyerleri ile birlikte kanlı agar kullanımını önermektedir (21).

Kültürde izole edilen bakterilerin tanımlanmasında kolonilerin boyutu ve meydana getirdiği hemoliz değerlendirilmelidir. Stafilocokların yaptığı hemoliz zonunun koloniye kıyasla daha dar, streptokokların ise koloni boyutunun hemoliz zonuna göre küçük olması yapılan incelemede araştırmacıya fikir vermektedir. Stafilocok ve streptokokların ayırıcı tanısında katalaz testi uygulanmaktadır. Bu amaçla bir lam üzerine alınan saf bakteri kolonisi üzerine %3'lük hidrojen peroksit (H_2O_2) damlatılır. Katalaz enzimi mevcut ise on saniye içerisinde güçlü köpük ve ya da hava kabarcıkları oluşumu gözlenir. Streptokoklar katalaz negatif olduğu için bu görüntü gözlemlenmeyecektir. Katalaz testinden sonra GBS'lerin tanısı amacıyla hippurat hidrolizi veya CAMP testi uygulanır.



Şekil 1. Katalaz testi (26)

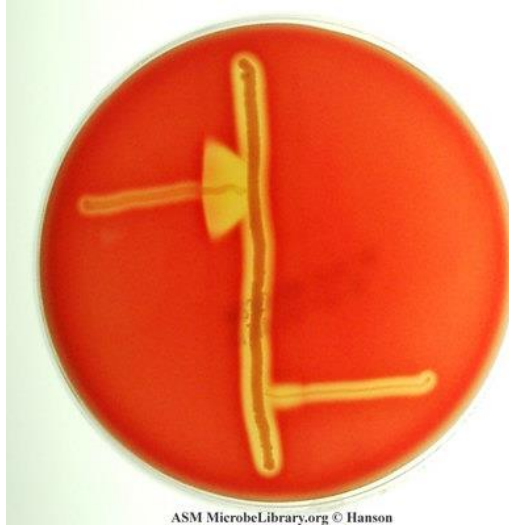
Hippurat hidrolizi testi GBS'ler gibi, sodyum hippuratu benzoik asit ve glisine yıkan hippurikaz enziminin mevcut olduğu mikroorganizmaların tespiti için gerçekleştirilmektedir. Bu amaçla öze ile taze kültürden alınan koloni, bir tüp içerisinde hazırlanmış hippurat solüsyonu içerisinde homojenize edilir. 35-37 °C'de iki saat inkübe edildikten sonra tüp içerisine ninhidrin solüsyonu damlatılır. Buradaki amaç ortama indikatör olarak eklenen ninhidrinin, hippurikazın yıkım ürünü olan glisin ile reaksiyonu sonucu oluşan renk değişimini gözlemlemek ve hippuratın hidrolize olup olmadığını tespit etmektir. Ninhidrin eklendikten sonra aynı koşullarda 30 dakika daha inkübasyon yapılmalıdır. Ancak bu esnada 10 dakikada bir renk değişimi kontrol edilmelidir.

Genellikle 10-15 dakika içerisinde renk değişimi gözlenebilmektedir. Tüpteki solüsyonun renginin maviye dönmesi pozitif olarak kabul edilir ve GBS'lerde hippurikaz enzimi mevcut olduğu için test sonucu pozitif olarak çıkacaktır. Ancak GBS'lerin bütün kökenleri beta hemolitik koloni oluşturmadığından viridans streptokoklar ile de hippurat hidrolizi pozitifliği nedeniyle karıştırılabilirler. Bu yüzden başka tanı testlerine başvurulması gerekebilmektedir. Enterokokların da bazı nadir suşları beta-hemolitik olup hippurati hidrolize edebilirler. Ancak bu suşlar PYR pozitifliği (enterokoklar PYR+) ile GBS'lerden ayrılabilirler. Diğer hippurat hidrolizi gerçekleştiren *L. monocytogenes*, *C. jejuni* ve *G. vaginalis*'ten ise GBS'ler gram pozitif kok olmaları ile ayrılırlar.



Şekil 2. Hippurat hidrolizi testi (27)

GBS'lerin tanısında kullanılan diğer bir test ise CAMP testidir. Christie, Atkins ve Munch-Peterson isimli üç araştırmacının isimlerinin baş harflerinin birleştirilmesiyle adlandırılmıştır. CAMP testi GBS gibi CAMP faktör içeren mikroorganizmaların *S.aureus*'un beta-hemolizin enzimi ile gösterdiği sinerjinin makroskopik olarak incelenmesi prensibine dayanmaktadır. Bu amaçla kanlı agar besiyerinin merkezine öncelikle çizgi şeklinde *S.aureus* inokülasyonu yapılır. Test edilecek mikroorganizma ise *S.aureus*'un ekim çizgisine dik olacak şekilde yine çizgi şeklinde ekilir. 35-37 °C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra besiyeri incelenmeye alınır. CAMP pozitif mikroorganizma ile *S.aureus* Cowan suşu kolonilerinin oluşturduğu hemoliz zonunda, diğer alanlardaki hemoliz zonuna göre sinerjiden dolayı şemsiye/ok şeklinde genişleme gözlemlenmektedir. Bazı A grubu streptokoklarda da CAMP faktör bulunduğu dair araştırmalar mevcuttur. Emin olmak için basitrasin duyarlılık testi yapılarak ayırıcı tanı yoluna gidilebilmektedir. A grubu streptokoklar basitrasine duyarlı iken GBS'ler dirençlidir (21).



Şekil 3. CAMP testi (28)

GBS'lerin tanımlanmasında yarı-otomatize ya da tam otomatize identifikasyon sistemleri kullanılabilir. Bu sistemler, izole edilen mikroorganizmanın mikropate veya identifikasyon kartlarına inoküle edilmesi; biyokimyasal reaksiyonların gerçekleşmesine göre cihazın kendi otomatize sistemindeki yazılımsal algoritma ile tanımlama yapılması esasına dayanır. Bu cihazlara örnek olarak BD Phoenix (Becton Dickinson/USA) veya MS Vitek (Biomerieux/France) verilebilir.

İdentifikasyon amaçlı kullanılabilen bir yöntem olan MALDI-TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry) ile de GBS tanımlanması yapılabilmektedir. Bu yöntemde mikroorganizmaların içerdiği biyomoleküller (protein, karbonhidrat) ve büyük organik moleküller iyonize edildikten sonra elektrik veya manyetik alandan geçirilip, içerdiği bileşenler ve bu bileşenlerin cihaz içerisindeki vakumdaki uçuş süresi analiz edilmektedir. Farklı mikroorganizmaların oluşturduğu farklı profiller, cihazın kendisinde ya da firmanın sunucularında bulunan veritabanı ile karşılaştırılıp identifikasyon işlemi gerçekleştirilmektedir. Oldukça hızlı sonuç alınan bu yöntemin hazırlık aşaması da oldukça kolaydır. Cihaza yerleştirilecek olan plakların üzerinde incelenecek her bir örnek için ayrılmış alanlar bulunmaktadır. Bu alanlara aktarılan mikroorganizmaların üzerine iyonizasyonu sağlayacak matriks solüsyonu eklendikten sonra cihazın giriş kısmına yerleştirilmektedir. Cihazın içerisinde bu örnekler lazer ile iyonize edildikten sonra cihazda bulunan vakum sistemindeki elektriksel/manyetik alan yardımıyla uçurular ve mikroorganizmanın profili çıkartılır (21).

2.5.3. Serolojik Testler

Direkt olarak ürogenital örneklerden GBS tanısı için kullanılacak antijen testlerinin duyarlılığı düşük olduğu için gebelerde kullanılması önerilmemektedir (2). Bununla beraber antijen testleri BOS (beyin omurilik sıvısı) için kullanılabilirler. Ancak BOS için de Gram boyama yönteminin duyarlılığı yüksek olduğundan BOS'dan hazırlanan direkt yaymalara Gram boyama yapılması da önerilmektedir. Aynı zamanda izole edilmiş şüpheli kolonilere doğrudan GBS antijenini tanımlamaya dayalı testler de uygulanabilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan testlerden biri ise lateks aglütinasyon testidir ve antijene özgü antiserumların, şüpheli koloniler ile muamele edilmesi sonucu gerçekleşen aglütinasyonun çıplak gözle görülmesi prensibine dayanmaktadır. GBS için duyarlılığı %69-100 arasında değişmektedir (29). GBS olarak tanımlanmış izolatlar için serotiplendirme çalışmaları da yapılabilmektedir. Belirli GBS kapsüller antijenlerine özgü antiserumların kullanıldığı lateks aglütinasyon testleri ile yapılabildiği gibi, PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) ve genom dizileme gibi moleküler yöntemlerle de serotiplendirme yapılabilmektedir (30).

2.5.4 Moleküler Tanı

Gebe hastalardan alınan rektal ve vajinal örneklerden, GBS'lere özgü genetik materyalleri tespit etmeye dayalı, FDA (Food and Drug Administration) onaylı PZR yöntemi uygulanabilmektedir. Uygulanan bu PZR testi ile GBS'lere özgü *cfb* geni, birkaç saat gibi kısa sürelerde tespit edilebilmektedir. Bu testin duyarlılığı (%94) ve özgüllüğü (%95.9) oldukça yüksek olduğu için kültür ile identifikasyona alternatif olarak düşünülmektedir (31).

Aynı zamanda PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis) ve MLST (Multi-Locus Sequence Typing) gibi moleküler epidemiyolojik yöntemler ile GBS'ler arasındaki klonal ilişkiyi ortaya çıkarmak mümkündür.(32)

2.6. Grup B Streptokoklarda Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Grup B streptokoklara yönelik antimikrobiyal duyarlılık testleri, EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ve CLSI'nin (Clinical & Laboratory Standards Institute) yayınladığı rehberlerin önerileri doğrultusunda yapılmaktadır.

EUCAST, GBS disk diffüzyon testleri için %5 at kanlı Mueller-Hinton agar kullanımını önermektedir. Bunun için, 0,5 McFarland konsantrasyonda hazırlanan bakteri süspansiyonları, Mueller-Hinton agara ekildikten sonra antibiyotik diskleri eklenmeli ve petriler %5 karbondioksitli ortamda $35\pm 1^{\circ}\text{C}$ 'de 18 ± 2 saat inkübe edilmelidir (33).

Minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerlerinin tespit edilmesi için sıvı (broth) mikrodilüsyon ya da otomatize sistemler kullanılabilir. Sıvı mikrodilüsyon için %2-5 lize edilmiş at kanı ilaveli, katyon-ayarlı Mueller-Hinton broth içinde 5×10^5 CFU/mL bakteri süspansiyonu ile başlanarak, çeşitli antibiyotiklerin eklendiği tüplerde belirli dilüsyonlar yapılmakta ve inkübasyona bırakılmaktadır. Gözle görülebilir üremenin görülmediği en düşük konsantrasyon o antimikrobiyal ajan için MİK değeri olarak kabul edilmektedir. Otomatize sistemlerde ise aynı işlemler cihazın içerisinde, mikroorganizmanın inoküle edildiği, cihaza özgü antibiyogram kartları için uygulanmakta ve turbidimetrik ya da florometrik yöntemlerle MİK değerleri belirlenmektedir. MİK değerinin hesaplanması için otomatize yöntemler, agar dilüsyon vb gibi yöntemler uygulansa da altın standart olarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılmaktadır (34,35).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve İzolat Seçimi

Çalışmada Ankara Şehir Hastanesi'ne 2019-2020 yılları arasında başvuran ve laboratuvar bilgi sisteminden verilerine ulaşılan 19709 hasta retrospektif olarak incelenmiş, 1015'inde (%5) GBS üremesi olduğu tespit edilmiştir. GBS enfeksiyonu/vajinal kolonizasyonu tanısı alan ve/veya klinik örneklerinde GBS izole edilen 1015 hastadan, demografik verilerine ulaşılan 18-65 yaş aralığındaki 61'i kadın, 28'i erkek olmak üzere 89 hasta çalışmaya dahil edildi. Örneklem sayısı, %10'luk hata payı ve %95'lik güven aralığı ile, sistematik rastgele örnekleme yöntemi ile belirlendi.

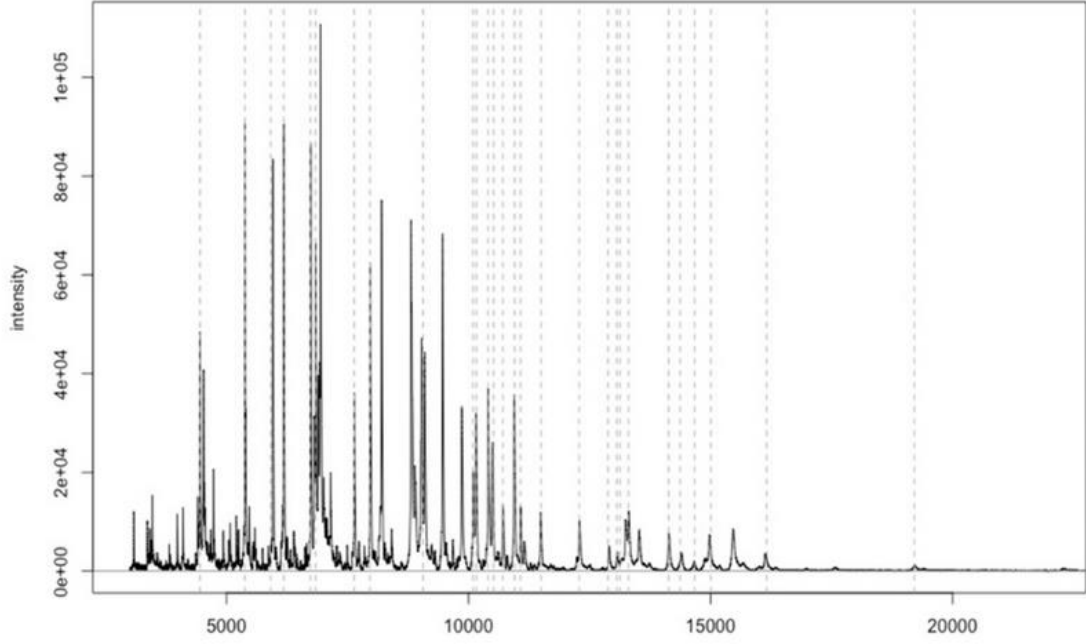
Bu hastalara ait demografik veriler (yaş, cinsiyet), klinik veriler (enfeksiyon bölgesi, eşlik eden hastalıklar, örneğin gönderildiği poliklinik/servis), üretilen GBS izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları kaydedildi. Elde edilen veriler kullanılarak GBS enfeksiyonu olan hastalarda demografik, klinik özellikler değerlendirildi. Hastaların ilk gelen örnekleri için işlem yapılırken, tekrarlayan örnekler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmada yüzdeler olarak belirtilen verilerin, virgülden sonraki değerlerin 5 ve 5'ten büyük olması durumunda bir sonraki sayıya yuvarlanırken, 5'ten küçük olan değerlerde yüzdeler olarak belirtilen sayının birler basamağında değişiklik yapılmadı.

3.2. Klinik Örneklerin Ekimi ve İzolatların Tanımlanması

Laboratuvarımıza gelen idrar örnekleri %5'lik koyun kanlı agar ve MacConkey agara ekilmiş, 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştı. Vajen örnekleri %5'lik koyun kanlı agar ve Saboraud dekstroz agara; DTA, BAL, yara, apse, doku, eklem sıvısı ve kan örnekleri ise %5'lik koyun kanlı agar, MacConkey ve çikolatamsı agara ekilmişti. Kan örnekleri kan kültürü cihazında, diğer saydığımız örnekler ise 37°C'de etüvde inkübasyona bırakılmıştı. Kan örnekleri cihazdan pozitif sinyal gelene kadar, eklem sıvıları üreme gözlenene kadar en fazla beş gün, diğer örnekler ise 24-72 saat inkübasyona bırakılmıştı. İdrar dışı örneklerin direkt yaymaları Gram boyama yöntemi ile hazırlanmış ve incelenmişti.

İnkübasyon sonrasında üremesi olan kültürler Vitek MS (Biomerieux/France) cihazında MALDI-TOF MS yöntemi ile tanımlanmıştır.



Şekil 4. *S.agalactiae* MALDI-TOF MS protein profili (36)

3.3. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Tanımlama sonrası *S.agalactiae* olarak isimlendirilen izolatlar antimikrobiyal duyarlılık testleri uygulanmak üzere işleme alınmıştır. Bunun için, işleme alınan izolatlardan 0,5 McFarland bulanıklıkta süspansiyonlar hazırlanarak tam otomatize Vitek II (Biomerieux/ France) cihazında AST-P641 antibiyogram kartları ile MİK değerleri 8 saat içerisinde belirlenmiştir. Belirlenen MİK değerleri EUCAST rehberine göre değerlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmadaki sonuçların analizleri IBM SPSS Statistics 22.0 yazılımı ile, Pearson'ın Ki-Kare yöntemi kullanılarak yapıldı. 0.05'ten küçük olan p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4-BULGULAR

4.1. Demografik veriler

Çalışmaya dahil edilen 18-65 yaş aralığındaki hastaların %69'u kadın, %31'i erkekti. Kadınların yaş ortalaması 44 ± 13 iken erkeklerin yaş ortalaması 52 ± 12 idi. Hastaların genel yaş ortalaması 47 ± 13 olarak bulundu. Kadın ve erkek yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

4.2. Örneklerin türlerine ve poliklinik/servislere göre dağılımı

Örneklerin 38'i (%43) idrar, 21'i (%23) yara, 14'ü (%16) vajinal sürüntü, 6'sı (%7) apse, 4'ü (%5) DTA (derin trakeal aspirat), 2'si (%2) doku, 2'si (%2) kan, 1'i (%1) BAL (bronkoalveolar lavaj), 1'i (%1) eklem sıvısıydı.

Laboratuvarımıza gelen örneklerin büyük bir çoğunluğunun (%45) gönderildiği poliklinik/servisler şu şekildeydi: 15 (%17) gebe takip polikliniği, 14 (%16) üroloji polikliniği ve 11 (%12) ise kadın doğum polikliniği. Diğer örnekler (%55) ise yoğun bakım üniteleri, enfeksiyon polikliniği, acil polikliniği, aile hekimliği polikliniği, dahiliye polikliniği ve servisi, dermatoloji polikliniği, endokrin servisi, fizik tedavi servisi, gastroenteroloji polikliniği ve servisi, genel cerrahi servisi, göğüs hastalıkları servisi, infertilite polikliniği, jinekolojik onkoloji polikliniği, nefroloji polikliniği, ortopedi polikliniği ve servisi, kardiyoloji servisi, perinatoloji servisi, plastik cerrahi polikliniği, romatoloji polikliniği, üroloji servisi ve yanık tedavi merkezi servisinden gelen örnekler olmak üzere dağılım göstermekteydi.

4.3. Klinik veriler

Örneği incelenen 89 hastanın 14'üne GBS vajinal kolonizasyonu, 41'ine GBS enfeksiyonu tanısı konmuşken geriye kalan 34 hastaya GBS ile ilişkili bir enfeksiyon tanısı konmamıştı. GBS'ye bağlı enfeksiyonların 26'sını (%63, 26/41) üriner sistem enfeksiyonu, 12'sini (%29, 12/41) deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, 2'sini (% 5, 2/41) sepsis, birini (%3, 1/41) septik artrit oluşturuyordu.

Aşağıdaki tablolarda örneklerin dağılımı, örneklerin geldiği birimler, GBS enfeksiyonlarının dağılımı, örneklerin alındığı hastalarda mevcut eşlik yatan hastalıklara ait veriler mevcuttur.

Tablo 1. Hastalara ait örneklerin dağılımı

Örnek dağılımı	Kadın (s/%)	Erkek (s/%)	Genel (s/%)
İdrar	29/76	9/24	38/43
Yara	11/52	10/48	21/23
Vajinal sürüntü	14/100	-	14/16
Apse	2/33	4/67	6/7
DTA	3/75	1/25	4/5
Doku	1/50	1/50	2/2
Kan	-	2/100	2/2
BAL	1/100	-	1/1
Eklemler Sıvısı	-	1/100	1/1
Toplam	61/69	28/31	89/100

Kısaltmalar: DTA; Derin trakeal aspirat, BAL; Bronkoalveolar lavaj

Tablo 2. GBS enfeksiyonlarının dağılımı

GBS Enfeksiyonu	Kadın	Erkek	Genel
Üriner sistem enfeksiyonu	17	9	26
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu	6	6	12
Sepsis	-	2	2
Septik artrit	-	1	1
Toplam	23	18	41

Tablo 3. Örneklerin geldiği birimlerin dağılımı

Servis/Poliklinik	Kadın	Erkek	Genel
Gebe Takip Pol.	15	-	15
Üroloji Pol.	9	5	14
Kadın Doğum Pol.	11	-	11
Enfeksiyon Pol.	1	6	7
YBÜ	3	4	7
Dermatoloji Pol.	2	1	3
Ortopedi Pol.	-	3	3
Ortopedi Ser.	3	-	3
Acil Pol.	-	2	2
Endokrin Ser.	2	-	2
Gastro Ser.	2	-	2
Göğüs Hastalıkları Ser.	2	-	2
İnfertilite Pol.	2	-	2
Kadın Doğum Ser.	2	-	2
Diğer birimler	7	7	14
Toplam	61	28	89

Kısaltmalar: YBÜ; Yoğun bakım üniteleri, Pol; Poliklinik, Ser; Servis.

Tablo 4. GBS izole edilen hastalarda eşlik eden hastalıklar

Eşlik eden Hastalık	Kadın (s/%)	Erkek (s/%)	Genel (s/%)
Diyabet	6/60	4/40	10/23
Hipertansiyon	5/71	2/29	7/16
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	2/40	3/60	5/12
Astım	4/100	-	4/9
Endokrin bozukluk	3/100	-	3/7
Diğer hastalıklar	8/57	6/43	14/33
Toplam	28/65	15/35	43/100

GBS izole edilen hastalarda eşlik eden diğer hastalıklar şunlardır: Akut ve kronik böbrek yetmezlikleri, neoplaziler, böbrek taşı, hiperlipidemi, KOAH, kronik osteomyelit, mitral kapak hastalığı, romatoid artrit ve böbrek transplantasyonu.

4.4. Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Sonuçları:

Hasta örneklerinden izole edilen GBS izolatlarının levofloksasin, linezolid, teikoplanin, vankomisin, tetrasiklin, tigesiklin, trimetoprim/sulfametoksazol, benzilpenisilin, eritromisin ve nitrofurantoin açısından antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Bu izolatlarda en çok direncin gözlendiği antibiyotikler sırasıyla tetrasiklin (77,%86), levofloksasin (18,%44) ve eritromisin (39,%44) olarak tespit edildi.

Tablo 5. GBS izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Dirençli (s/%)	MİK aralığı (µg /mL)
Tetrasiklin	77/86	<=0.25 - >=16
Eritromisin	39/44	<=0.25 - >=8
Levofloksasin	18/44	0.5 - >=8
Nitrofurantoin	2/6	<=16 - 256
Trimetoprim/Sulfametoksazol	2/2	<=10 - 160
Tigesiklin	1/1	<=0.06 - 1
Linezolid	-	<=0.5 - 2
Teikoplanin	-	<=0.12 - 1
Vankomisin	-	<=0.12 - 1
Benzilpenisilin	-	<=0.12 - 0.25

4.5. Gram Boyama ve Lökosit Sayılarının Değerlendirilmesi:

Klinik örneklerin Gram boyama ile hazırlanan preparatları lökosit ve gram pozitif kok varlığı açısından değerlendirilmişti (Tablo 6).

Bu değerlendirmenin yapıldığı klinik örnekler apse, doku, DTA, vajen ve eklem sıvısı örnekleriydi.

Hastaların beşinde deri ve yumuşak dokusu enfeksiyonu tanısı mevcuttu ve bu hastaların örneklerinin hepsi direkt bakıda lökosit gözlenen hastalardı.

DTA örnekleri incelendiğinde, dört örnekten ikisinde hem lökosit hem gram pozitif kok gözlenmiş, diğer iki örnekte ise lökosit ve gram pozitif kok gözlenmemişti. Hastaların hiçbirinde enfeksiyon tanısı yoktu.

İncelenen tek eklem sıvısı örneğinde ise lökositler gözlenmiş, gram pozitif koklar gözlenmemişti. Hastaya septik artrit tanısı konmuştu.

Kan kültür şişelerinde GBS sinyali 24. saatte gerçekleşmişti. GBS izole edilen kan örneğinin ait olduğu bir hasta sepsis tanısı almıştı.

Vajen örnekleri bakteriyel vajinozis açısından Nugent kriterlerine göre değerlendirilmişti. Örneklerin sadece bir tanesi bakteriyel vajinozis (BVS=7) olarak değerlendirilirken, dört hastanın örneği sınırda (BVS=4-6), geri kalan dokuz örnek ise normal vajen florası (BVS=0-3) olarak değerlendirilmişti. Çalışmaya dahil edilen 14 vajen örneğinden sadece biri (%7) bakteriyel vajinozis olarak değerlendirilse de skoru 3 ve üzeri olan, laktobasil hakimiyetinin sayıca az olduğu on (10/14, %71) preparat mevcuttu.

Tablo 6. Klinik örneklerin direkt bakı sonuçlarının değerlendirilmesi

	Lökosit varlığı (s/%)	Gram pozitif kok varlığı (s/%)
Apse	3/50	3/50
Doku	1/50	-
DTA	1/25	2/50
Eklem Sıvısı	1/100	-
Vajinal Sürüntü	9/64	3/21
Yara	12/57	10/48

4.6. Levofloksasine Dirençli ve Levofloksasine Duyarlı İzolatların Karşılaştırılması

Levofloksasin dirençli GBS izole edilen hastalar ile ilgili veriler Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Levofloksasin dirençli GBS izole edilen hastaların verileri

No	Yaş	Cinsiyet	Örnek	Birim	Tanı	Komoborbid Hastalık
1	58	E	İdrar	Üroloji Pol.	ÜSE	Yok
2	49	K	İdrar	İç Hastalıkları Pol.	ÜSE	Yok
3	64	K	Vajinal Sürüntü	Kadın Doğum Pol.	Akut Vajinit	Yok
4	23	K	İdrar	Gebe Takip Pol.	Akut Vajinit	Yok
5	60	E	İdrar	Acil Pol.	Dizüri	Yok
6	24	K	İdrar	Endokrin Ser.	Endokrin Boz.	Diyabet
7	26	K	İdrar	Dermatoloji Pol.	Eritema nodosum	Yok
8	52	K	İdrar	Üroloji Pol.	Üriner inkontinans	Yok
9	47	E	İdrar	Aile Hekimliği Pol.	ÜSE	Yok
10	56	E	İdrar	Nefroloji Pol.	ÜSE	Kronik böbrek yetmezliği
11	60	E	İdrar	Üroloji Pol.	ÜSE	Aterosklerotik kalp hastalığı
12	38	E	İdrar	Üroloji Pol.	ÜSE	Yok
13	37	K	İdrar	Gebe Takip Pol.	Yok (Genel Muayene)	Yok
14	37	K	İdrar	Üroloji Pol.	ÜSE	Yok
15	59	K	İdrar	Gebe Takip Pol.	Abdominal ve pelvik ağrı	Hipertansiyon
16	53	K	İdrar	Gebe Takip Pol.	Akut Vajinit	Yok
17	58	K	İdrar	Endokrin Ser.	Yok (Genel Muayene)	Diyabet
18	39	K	İdrar	Üroloji Pol.	ÜSE	Yok

Kısaltmalar: E; erkek, K; kadın, Pol; poliklinik, Ser; servis, CFU; koloni oluşturan birim, ÜSE; üriner sistem enfeksiyonu

Çalışmada, 12’si (%66) kadın, 6’sı (%34) ise erkek hasta olmak üzere toplam 18 (18/89) hastada levofloksasine direnç mevcuttu.

Levofloksasine dirençli GBS izole edilen kadın hastaların yaş ortalaması 43, erkek hastaların 53, hastaların genel yaş ortalaması ise 47 olarak hesaplanmıştır. Levofloksasine dirençli izolatların elde edildiği örneklerin 17'si (%94) idrar, 1'i (%6) ise vajinal sürüntü örneğiydi. Çalışmaya dahil edilen toplam 38 idrar örneğinin 17'sinden (%48) elde edilen izolatlar levofloksasin dirençlidir. Levofloksasine dirençli GBS izole edilen hastaların ikisi endokrin servisinde yatan hastalar iken, 16'sı hasta hastanemizin polikliniklerine başvuran hastalardı. Polikliniğe başvuran hastaların, 6'sı (%38) üroloji polikliniğinden, 4'ü (%25) gebe takip polikliniğinden ve geri kalan %37'si ise iç hastalıkları, kadın doğum, acil, dermatoloji, aile hekimliği ve nefroloji polikliniklerindedir.

Levofloksasine dirençli GBS izole edilen hastaların 5'inde (%28; 5/18) komorbid hastalık mevcutken, levofloksasine duyarlı GBS izole edilen hastaların 4'ünde (%20; 4/20) komorbid hastalık mevcuttu. Komorbid hastalıkların varlığı açısından değerlendirildiğinde levofloksasine duyarlı ve levofloksasine dirençli suşların izole edildiği hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Dirençli ve duyarlı izolatların elde edildiği hastalarda gözlenen en sık komorbid hastalık diyabetti.

Tablo 8. Levofloksasin dirençli izolatların antibiyotik duyarlılıkları

No	LEV	E	L	DAP	TEC	VA	TE	TGC	SXT	BZP	N
1	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
2	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
3	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
4	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
5	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
6	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
7	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
8	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
9	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
10	R	R	S	R	S	S	R	S	R	S	S
11	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
12	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
13	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
14	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
15	R	R	S	-	S	S	R	S	S	S	-
16	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
17	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
18	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S

Kısaltmalar: S; duyarlı, R; dirençli, LEV; levofloksasin, E; eritromisin, L; linezolid, DAP; daptomisin, TEC; teikoplanin, VA; vankomisin, TE; tetrasiklin, TGC; tigesiklin, SXT; trimetoprim/sulfametoksazol, BZP; benzilpenisilin, N; nitrofurantoin

Levofloksasin dirençli izolatların hepsi linezolid, teikoplanin, vankomisin, tigesiklin ve benzilpenisiline duyarlı olarak tespit edildi. Levofloksasin dirençli izolatların 18'i (%100;18/18) tetrasikline, 16'sı (%89;16/18) eritromisine, 2'si (%11; 2/18) nitrofurantoin, 1'i (%5) trimetoprim/sulfametoksazole, 1'i (%5) daptomisine dirençli olarak değerlendirildi. Levofloksasin dirençli izolatlarda gözlenen eritromisin direnci istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$) , tetrasiklin direnci anlamlı bulunmamıştır.

Levofloksasin duyarlı izolatların tamamı linezolid, teikoplanin, vankomisin, trimetoprim/sulfametoksazol, benzilpenisilin ve nitrofurantoin duyarlı olarak tespit edildi. Levofloksasin duyarlı 20 izolatın 15'i (%75; 15/20) tetrasikline, 6'sı (%30; 6/20) eritromisine, 1'i (%5; 1/10) hem daptomisine, 1'i (%5;1/20) tigesikline dirençli olarak değerlendirildi.

5-TARTIŞMA

Yenidoğanlarda ve gebelerde, ayrıca diabetes mellitus, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, kanser, HIV, ileri yaş gibi predispozan faktörlere sahip hastalarda, GBS enfeksiyonlarının tedavisi giderek zorlaşmaktadır. GBS'ler beta-laktamlara duyarlı olmakla beraber makrolid ve florokinolon direncinin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Özellikle florokinolon direnci, GBS izolatlarında önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tayvan'da yapılan bir çalışmada 2002 ve 2012 yılları arasında izole edilen GBS izolatlarının farklı antibiyotiklere duyarlılıkları broth mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Toplamda 1559 izolatın incelendiği çalışmada izolatların hepsinin penisilin, sefalosporinler, meropenem ve vankomisine duyarlı olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada levofloksasin direnç oranının 2002-2006 yılları arasında % 2,2 (%0-%3,3) iken, bu oranın 2008-2012 yıllarında % 6,2'ye (%5,9-%7,5) yükseldiği (P=0,016) saptanmıştır. Levofloksasin dirençli 88 izolatın %79,5'inin gyrA (S81L)+parC (S79F/Y) mutasyonlarına sahip olduğu ve aynı zamanda klindamisin, eritromisin ve tetrasikline de dirençli olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada GBS'lerde florokinolon direncinin giderek arttığı, serotip ile enfeksiyon tipinin ilişkili olduğu, moleküler düzeyde yapılan sürveryans çalışmalarının gerekliliği savunulmuştur (37).

İran'da 2020 yılında yapılan çalışmada 240 gebeden, 16'sında GBS kolonizasyonu saptanmış, bu izolatlarda linezolid ve vankomisin duyarlılığı %100, ampisilin duyarlılık oranı %89,5 olarak bulunmuştur. Eritromisin, levofloksasin, klindamisin direnç oranları ise sırasıyla %73,7, %21,1, %52,6 olarak saptanmıştır (38).

2020 yılında İtalya'da yapılan başka bir çalışmada 5 yıl boyunca, 3494 gebeden izole edilen GBS'lerin serotiplendirilmesi ve antimikrobiyal duyarlılık testleri yapılmış. Bütün izolatlar vankomisine duyarlı olarak tespit edilmiş. Eritromisin, klindamisin, levofloksasin, ampisilin ve penisilin direnç oranları sırasıyla %40.1, %31.2, %4.6, %0.1 ve %0.2 olarak saptanmış (39).

ABD'de 2012 yılında yapılan çalışmada izole edilen 688 GBS izolatının makrolid grubu antibiyotiklere karşı duyarlılıkları belirlenmiş; CDC'nin raporuna göre 2006-2009 yılları arasında %25-%32 olarak belirtilen eritromisin direnci ve %13-%20 olarak

belirtilen klindamisin direnci; yapılan çalışmada direnç oranlarını eritromisin için %39-%72 ve klindamisin için %38-%54 olarak tespit etmişler (40).

Afrika'da 1996 ile 2019 yılları arasında, 21 farklı Afrika ülkesinde yayınlanmış toplam 35 çalışmanın verilerinin değerlendirildiği meta-analizde gebelerden izole edilen 1974 GBS izolatu değerlendirilmiş. Tetrasiklin direnci %82 ve siprofloksasin direnci %24 olarak belirtilirken; Asya, Avrupa ve Amerika kıtalarındaki verilerden farklı olarak %33.6 penisilin, %20 eritromisin, %19 oranla klindamisin direnci tespit edilmiş (41).

Asya ve Avrupa ülkeleri ile benzer şekilde, Türkiye'de de GBS izolatlarında antibiyotik direnç oranlarının arttığı gözlemlenmiştir. İzmir'de 2007 yılında yapılan, gebelerden izole edilen 112 GBS izolatının dahil edildiği izolatların tümünün tetrasikline dirençli olduğu; penisilin, klindamisin, azitromisin, sefazolin, sefotaksim ve seftriaksona duyarlı olduğu tespit edilmiştir (42). Van'da, 2011 yılında yapılan bir çalışmada ise 120 gebeden elde edilen dokuz GBS izolatının tümü tetrasikline dirençli olarak bulunurken; bu izolatlarda seftriakson, vankomisin, siprofloksasin, sefotaksim, oflaksasin, eritromisin, klindamisin, kloramfenikol, ampicilin ve penisiline karşı bir direnç saptanmamıştır (43). Ankara'da 2003 yılında yapılan bir çalışmada GBS taraması amacıyla alınan 110 vajen / vajinoanorektal sürüntü örneği ve 46 idrar örneğinden olmak üzere izole edilen toplam 156 GBS izolatının %22.4'ünde eritromisin direnci saptanmıştır. Eritromisin direncinden sorumlu olan genler ise ermB (%62.9), ermA/TR (%2.9) ve ermB+ermA/TR (%8.6) olarak tespit edilmiştir (44). İstanbul'da 2013 yılında yapılan bir çalışmada, idrar örneklerinden elde edilen GBS'lerin hepsi (60) penisilin, vankomisin ve sefotaksime duyarlı olarak bulunmuş; aynı izolatların ofloksasin, eritromisin ve klindamisine karşı direnç oranları ise sırasıyla %22,5, %10 ve %5 olarak saptanmıştır (45). İstanbul'da 2020 yılında yapılan başka bir çalışmada ise 200 GBS izolatının tümü penisiline duyarlı, %99'u nitrofurantoine duyarlı; %90'ı tetrasikline, %34'ü eritromisine, %25'i levofloksasine ve %11'i klindamisine dirençli olarak tespit edilmiştir (46).

GBS'lerin hepsinin beta-laktamlara duyarlı olduğu düşünüldüğü için, GBS enfeksiyonlarının koruma ve tedavisinde penisilin G kullanılmaktadır. Ancak günümüzde, penisilinlere azalmış duyarlılık da bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. GBS izolatları üzerinde yapılan araştırmalarda, azalmış penisilin duyarlılığı ile florokinolon ve makrolid direncinin ilişkili olduğu bildirilmiştir. Nagano ve arkadaşları

sekiz hastadan elde edilen azalmış penisilin duyarlılığı olan, nozokomiyal kaynaklı 10 GBS izolatını çalışmaya almış; dizi analizi yöntemi ile PBP (Penisilin bağlayan protein) geni ve kinolon direncinden sorumlu *gyrA*, *gyrB* ve *parC* genlerini ve PZR ile makrolid direnç genlerini araştırmıştır. Çalışmada, azalmış penisilin duyarlılığı olan tüm GBS'lerde PBP 2X'te aminoasit değişimlerinin varlığı saptanmıştır. Bir makrolid direnç geni olan *ermB* (eritromisin ribozomal metilaz) geni, transpozonla aktarılan, tipik olarak makrolitler, linkozamidler, streptogramin B için direnç fenotipine neden olan bir genidir. Nagano ve ark.'nın çalışmaya aldığı penisiline azalmış duyarlılığı olan 10 GBS izolatının hepsinde *ermB* ve florokinolon direncinden sorumlu genler saptanmış; PFGE'de bu izolatlar arasında dikkate değer bir genetik yakınlık bulunmuştur. Bu çalışmada, azalmış penisilin duyarlılığı olan izolatların GBS serotip VI ve ST458 olarak sınıflandırıldığı bildirilmiştir (47).

Japonya'daki bir çalışmada., 38'i penisilin duyarlı 19'u penisiline azalmış duyarlı GBS olmak üzere 57 GBS izolatını çalışmaya dahil edilmiştir. Bu izolatların penisilin G, levofloksasin ve eritromisin MİK değerleri agar dilüsyon metodu ile belirlenmiştir. Penisilin duyarlı GBS'lerde florokinolon direnç oranının %18,4 (7/38), penisiline azalmış duyarlı GBS'lerde %100 (19/19) olduğu saptanmıştır. Penisilin duyarlı GBS'lerde eritromisin direnci oranının %7,9 (3/38), penisiline azalmış duyarlı GBS'lerde %47,4 (9/19) olduğu belirlenmiştir. Penisiline azalmış duyarlılık ile florokinolon ve makrolid direncinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu ortaya konmuştur (5).

Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda penisilin direnci Vitek II otomatize sistemi aracılığıyla saptanmaktadır. Azalmış penisilin duyarlılığı olan suşlarda ise penisilin MİK değerleri 0.25-1 µg /mL arasındadır (46). Vitek II otomatize cihazı ile bu değerler arasındaki konsantrasyonlar hassas olarak ölçülememektedir. Bu nedenle, çalışmamızda sunduğumuz izolatların hepsi penisiline duyarlı olarak bulunmakla birlikte, literatür verileri ışığında, rutin mikrobiyoloji laboratuvarında GBS izolatlarının azalmış penisilin duyarlılığı açısından da değerlendirilmesinin uygun olacağı kanısındayız.

Çalışmamıza dahil edilen izolatlarda, literatür ile uyumlu bir şekilde florokinolon dirençli izolatlarda özellikle tetrasiklin ve eritromisin direnci daha yüksekti. Levofloksasin dirençli izolatlarda gözlenen eritromisin direnci istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, tetrasiklin direnci anlamlı bulunmamıştır. Tetrasiklin direnci, levofloksasin

direnci gözlenmeksizin bütün izolatlarda oldukça fazla (%86) olarak tespit edildi. Bazı çalışmalarda (37,38,43,45) GBS serotipinin enfeksiyon türü ile ilişkili olduğunun, bazı ST'lerin nozokomiyal bulaşta sıklıkla izole edildiğinin, penisiline azalmış duyarlılığı olan GBS'lerde *ermB*, *gyrA*, *gyrB* ve *parC* genlerinin varlığının bildirilmesi, GBS antibiyotik direncinin altında yatan mekanizmalar ile ilgili genetik çalışmalara ve moleküler epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. GBS enfeksiyonlarında serotip tayini yapılması enfeksiyon yönetimine, sürveyansın belirlenmesine ve polisakkarit aşı çalışmalarına katkı sağlamaktadır. Serotip tayininde lateks aglütinasyon ve PZR ile serotiplendirilme yöntemlerinin uyumlu olduğu gösterilmiş olup (48) her hastane kendi ekonomik ve alt yapı özelliklerine göre bu yöntemlerden birini seçebilir.

İdrar yolu enfeksiyonlarında GBS önemli bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu enfeksiyonların büyük çoğunluğu da kadınlarda gözlenmektedir. Türkiye'de 2005 yılında 500 hasta ile yapılan çalışmada GBS kolonizasyonu %9,2, 2016 yılında yapılan 215 hastada yapılan bir çalışmada ise %9,8 olarak tespit edilmiştir (49,50). GBS'nin idrar yolu enfeksiyonlarında sık gözlenmesinin en önemli nedeni gastrointestinal ve vajinal mikrobiyotada sıklıkla bulunan bir mikroorganizma olmasıdır. Enfeksiyonların çoğu yaşlı ve immunsupprese hastalarda gözlenir. Enfeksiyonun patolojisi hakkında çok fazla bilgi mevcut olmamakla beraber üropatojenik GBS'lerin mesane epiteline tutunmasının üriner sistem enfeksiyonuna yol açabildiği bilinmektedir. Nitekim, akut sistitli bir hastada üropatojen GBS'lerin T24 mesane epiteline üropatojen olmayan GBS'lerden daha fazla bağlandığı tespit edilmiştir (51). En sık idrar yolu enfeksiyonuna yol açan etkenler *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus saprophyticus* olmakla beraber GBS'lerin de klinik açıdan önemli olan bir etken olduğu unutulmamalıdır (52). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, GBS'ye bağlı enfeksiyonların %63'ünü (26/41) üriner sistem enfeksiyonu oluşturmaktadır.

GBS'ler ürogenital enfeksiyonlar dışında birçok enfeksiyonda da izole edilmektedir. Amerika'da 70 hasta ile yürütülmüş retrospektif bir çalışmada invaziv GBS enfeksiyonlarının %36'sı deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, %34'ü bakteriyemi, %11'i pnömoni, %9'u artrit ve %9'u endokardit olarak tanımlanmıştır (53). Başka bir çalışmada ise GBS enfeksiyonu olan 83 yetişkin hastanın %20'sinden fazlasında deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, %10-20'sinde pnömoni ve bakteriyemi, %5-10'unda ise artrit saptanmıştır (54). Bizim çalışmamızda GBS enfeksiyonlarının ikinci en sık formu

(%29) deri ve yumuşak doku enfeksiyonudur. Çalışmamızda GBS'nin neden olduğu bir artrit, iki sepsis vakası da mevcut olup, bu üç hasta da erkektir.

Çalışmada preparatları incelenen, yara örneklerinin alındığı hastaların 12'sinde deri ve yumuşak dokusu enfeksiyonu tanısı mevcuttu; deri ve yumuşak doku enfeksiyonu tanısı alan hastaların örneklerinin hepsi direkt bakıda gram pozitif kok ve lökosit gözlenen hastalardı. İncelenen tek eklem sıvısı örneğinde ise lökositler gözlenmiş, gram pozitif koklar gözlenmemişti. Hasta, bakteriyel artrit tanısı almıştı. Klinik örneklerin direkt bakısında lökositlerin görülmesi akut bakteriyel enfeksiyon yönünden anlamlı olabilmektedir.

Etkenlerin izolasyonu ve mikroskopik olarak tespitinde doğru materyal ve besiyeri seçimi çok önemlidir. Çalışmamızda GBS taraması için kullanılan Lim broth, kolistin nalidiksik asit agar gibi seçici besiyerleri ve vajino-anorektal sürüntü örnekleri yerine laboratuvara rutin olarak gönderilen vajinal sürüntü örnekleri ve koyun kanlı agar kullanılmıştır. Bu durumu çalışmanın kısıtlılıklarından biri olarak belirtmek mümkündür. Literatürde GBS taraması için kullanılan seçici besiyerlerinin, kanlı agara üstünlüğünü ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. (55).

GBS enfeksiyonlarına en sık eşlik eden hastalıklar, diyabet, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı olarak bildirilmektedir. Tayvan'da yapılan rekürrent GBS enfeksiyonlarının incelendiği bir çalışmada GBS üremesi olan 345 hastanın 165'inde (%47) enfeksiyona eşlik eden hastalıkların olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların %31'inde diyabet, %18'inde hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı, %15'inde peptik ülser, %9'unda neoplaziler ve yine %9'unda ağır seyirli böbrek hastalıkları olduğu tespit edilmiştir (56). Arjantin'de yapılan gebe olmayan hastalarda GBS kaynaklı bakteriyemilerin araştırıldığı başka bir çalışmada ise toplam 1110 bakteriyemi gözlenen hastanın 13'ünde GBS kaynaklı bakteriyemi olduğu tespit edilmiştir. Bu 13 hastanın 9'unda (%69) iki ya da daha fazla komorbid hastalık mevcut olduğu gözlenmiştir. GBS kaynaklı bakteriyemilere eşlik eden hastalıkların dağılımı %30 kronik böbrek hastalığı, %30 kalp yetmezliği, %30 neoplazi, %23 iskemik kalp hastalığı ve %15 diyabet olarak tespit edilmiştir (57). Bizim alışmamızda ise hastaların %48'inde komorbid hastalık saptandı ve enfeksiyon tanısı alan hastalar ile eşlik eden hastalıkların ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Levofloksasin dirençli izolat elde edilen 18 hastanın 10 tanesinde (%55) komorbid hastalık mevcutken, levofloksasin duyarlı izolat elde edilen 23 hastanın

8 tanesinde (%35) komorbid hastalık mevcuttu. Komorbid hastalıkların varlığı açısından değerlendirildiğinde levofloksasine duyarlı ve levofloksasine dirençli suşların izole edildiği hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Florokinolon dirençli ve duyarlı GBS izole edilen hastalarda en sık komorbid hastalık diyabetti. Çalışma verileri, GBS enfeksiyonları ile komorbid hastalıkların özellikle de diyabetin ilişkili olabileceğini, bu hastalarda GBS'ye yatkınlık olabileceğini göstermektedir. Diyabeti olan bireylerde, olmayan bireylere göre immün disfonksiyona bağlı olarak üriner sistem enfeksiyonlarının sıklığının arttığı bildirilmiştir. Diyabetlilerde PMNL'lerin adhezyon, kemotaksi ve fagositoz fonksiyonlarının azaldığı; IL-6 (interlökin-6), IL-8 konsantrasyonlarının düştüğü ve dolayısıyla üriner sistem enfeksiyonlarına daha yatkın olduğu bildirilmiştir (58).

Tayland'da 2011 yılında yapılan bir çalışmada GBS üremesi olan 82 hasta retrospektif olarak incelenmiş, 17-83 yaş aralığındaki hastaların yaş ortalaması 48.5 bulunurken, hastaların %51.2'si erkek ve %48.8'i kadın hasta olarak belirlenmiştir. Diğer ülkelerdeki çalışmalar ile kendi çalışmalarında elde ettikleri demografik verilerin karşılaştırıldığı bu çalışmada, Yunanistan'da yaş aralığı 18-84 ve yaş ortalamaları 57.7 olan 26 yetişkin hasta, Tayvan'da yaş aralığı 22-89 ve yaş ortalamaları 64.7 olan 94 gebe olmayan yetişkin hasta, Japonya'da yaş aralığı 29-90 ve yaş ortalamaları 62 olan 52 gebe olmayan yetişkin hasta ve İspanya'da yaş aralığı 21-88 ve yaş ortalamaları 63.3 olan 51 gebe olmayan, örneklerinde GBS üremesi mevcut hastaların verileri değerlendirilmiştir. Örnekleri alınan bu hastaların Tayvan'daki çalışmada 46 (%48.9), Japonya'daki çalışmada 27 (%52.9), İspanya'daki çalışmada ise 34 (%43.6) erkek hasta olduğu belirtilmektedir. Yunanistan'daki çalışmada değerlendirilen hastaların hepsi kadın hastalardır (59).

Ülkemizde 2017-2019 yılları arasında, Sakarya'da GBS izole edilen 494 hastanın demografik verilerinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada ise hastaların 364'ünün (%73.6) kadın, 130'unun (%26.3) olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmada yaş ortalaması kadın hastalarda 48.6 ± 18.5 , erkek hastalarda 60.4 ± 17.0 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kültürleri değerlendirilen kadın hastalarda (10446) GBS üreme yüzdesi %8, erkeklerde (9263) %2 olarak hesaplanmıştır. Kadınlarda GBS üreme yüzdesi ile erkeklerde GBS üreme yüzdesi arasında %6'lık bir fark bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t= 23.3$, $p<0.05$). Sakarya'da yapılan çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da diğer ülkelerden farklı olarak GBS izole edilen kadın hastaların erkek

hastalara göre sayılarının daha fazla olduğunu belirtmek mümkündür. Yaş ortalamaları değerlendirildiğinde ise diğer ülkelere göre çalışmamızdaki hastaların ve Sakarya’da yapılan çalışmadaki hastaların yaş ortalamalarının, diğer ülkelere göre daha düşük olduğu görülmektedir (60).



6-SONUÇ VE ÖNERİLER

GBS üremesi olan hastaların yaş ortalamaları değerlendirildiğinde, çalışmamızda ve ülkemizde yapılan çalışmalarda, diğer ülkelere göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda kadınlarda GBS üreme yüzdesinin erkeklere göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Komorbid hastalıklar ile GBS enfeksiyonu/kolonizasyonu ilişkili olabilmektedir. Çalışmamızda GBS üremesi olan hastaların büyük bir kısmında (%48) komorbid hastalıkların olduğu tespit edildi ve gözlenen en sık hastalık diğer çalışmalar ile uyumlu olarak diyabetti.

GBS izolatlarında levofloksasin direnci önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda levofloksasin direnci %44 olarak bulunmuştur. GBS enfeksiyonlarında ampirik tedavide yaygın levofloksasin kullanımı antibiyotik direnç gelişimine neden olabilir. Bu nedenle akılcı antibiyotik kullanımı önerilmektedir.

Çalışmalar azalmış penisilin duyarlılığı ile florokinolon ve makrolid direncinin ilişkili olduğunu ortaya konmuştur. Özellikle ermB geni olan izolatlarda eritromisin, linkozamid ve streptograminlere fenotipik direnç söz konusudur. Ayrıca son çalışmalar azalmış penisilin duyarlılığı olan izolatların büyük bir kısmında ermB geninin mevcut olduğu; ermB pozitif GBS'lerde eritromisin ve florokinolonlara direncin de yüksek olduğu bildirilmiştir. Laboratuvarımızda antimikrobiyal duyarlılık testleri otomatize sistem ile çalışıldığından, çalışılan MİK aralığı sebebiyle azalmış penisilin duyarlılığı olan izolatların tespiti yapılamamaktadır. GBS izolatları azalmış penisilin duyarlılığı açısından da araştırılmalıdır.

GBS taraması amacıyla rutin olarak çalışılan örnekler ve besiyerleri yerine, tarama için duyarlılığı arttırmak amacıyla özel olarak alınan örnekler ve seçici besiyerleri ile çalışılması hem mikroskopik tanıda hem de kolonize hastaların tespitinde yarar sağlayacaktır.

GBS izolatlarında, serotip tayini, antibiyotik direncinden sorumlu moleküler mekanizmaların araştırılması, GBS izolatları arasındaki klonal ilişkinin belirlenmesi gibi ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7- KAYNAKLAR

1. Raabe V. N. & Shane A. L. (2019). Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiol. Spectr*, 7; 228-238
2. Verani J. R., McGee L. & Schrag S. J. (2010). Centers for Disease Control and Prevention Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *CDC Mortality and Morbidity Weekly Report* ,59; 1–23
3. ACOG (2020). Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns. *Obstet Gynecol*, 135; 51-72
4. Yamada R., Kimura K. & Nagano N. (2015). Comparative analysis of penicillin-susceptible and non-susceptible isolates of group B streptococci by multilocus sequence typing. *Jpn J Infect Dis*, 68; 326–329
5. Kimura K., Nagano N., Nagano Y., Suzuki S., Wachino J., Shibayama K. & Arakawa Y. (2013) High frequency of fluoroquinolone- and macrolide-resistant streptococci among clinically isolated group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*, 68; 539–542
6. Parks T., Barrett L. & Jones N. (2015). Invasive *Streptococcal* disease: A review for clinicians. *Br. Med. Bull*, 115; 778–779
7. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Tenover F. C. (2016). Streptococcus and Enterococcus. In: *Medical Microbiology*, 8th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, p 183-201

8. Brown, J. H. (1919). *The use of blood agar for the study of streptococci*. New York, The Rockefeller Institute for Medical Research
9. Lancefield R. C. (1933). A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J. Exp. Med*, 57; 571–595
10. Hardie J. M. & Whiley R. A. (1997). Classification and overview of the genera *Streptococcus* and *Enterococcus*. *J Appl Microbiol*, 83; 1–11.
11. Ferretti J. & Köhler W. (2016). History of Streptococcal Research. In: *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*, Ferretti J. J., Stevens D. L. & Fischetti V. A., (eds). Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center
12. Facklam R. (2002) What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin. Microbiol*, 15; 613–630
13. Monika L. D. & Russell W. S. (2018). Group A Streptococcus. *Pediatrics in Review*, 39; 379-391
14. David B. H. & Joseph W.S. G. (2018). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 5th ed. Philadelphia, Elsevier, p 736-737
15. Brooks G. F., Butel J. S., Carroll K. C. & Morse S. A. (2013). The Streptococci, Enterococci and Related Genera. In: *Jawetz, Melnick and Adelbergs Medical Microbiology*, 26th ed. USA, The McGraw-Hill Companies Inc, p 209-227.

16. Maeda Y., Goldsmith C. E., Coulter W. A., Mason C., Dooley J., Lowery C. & Moore J. E. (2010). The viridans group streptococci. *Reviews in Medical Microbiology*, 21; 69-79
17. Ross P. W. (1984). Group-B streptococcus - Profile of an Organism. *J. Med. Microbiol*, 18; 139–166
18. Atalay A., Ölçü M. & Perçin D. (2011). Antibiotic susceptibilities and serotyping of clinical *Streptococcus agalactiae* isolates. *Balkan Med*, 28; 362-365
19. Katz V.L. (1993). Management of group B streptococcal disease in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 36; 832-842
20. Blumberg H. M., Stephens D. S., Modansky M., Erwin M., Elliot J., Facklam R. R., Schuchat A., Baughman W. & Farley M. M. (1996). Invasive group B streptococcal disease: the emergence of serotype V. *J Infect Dis*, 173; 365-373.
21. Procop G. W., Church D. L., Hall G. S., Janda W. M., Koneman E. W., Schreckenberger P. C. & Woods G. L. (2017) Group B B-hemolytic Streptococci (*Streptococcus agalactiae*). In: *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology*, 7th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, p 746-752
22. Steer P. J., Russell A. B., Kochhar S., Cox P., Plumb J. & Gopal R. G. (2020). Group B streptococcal disease in the mother and newborn - A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 252; 526-533
23. Nuccitelli A., Rinaudo C. D. & Maione D. (2015). Group B Streptococcus vaccine: state of the art. *Ther Adv Vaccines*, 3; 76–90

24. Açıkgöz Z. C., Gamberzade Ş., Göçer S. & Ceylan P. (2005). Inhibitor effect of vaginal lactobacilli on group B streptococci. *Mikrobiyol Bul*, 39; 17-23
25. Farr A., Sustr V. & Kiss H. (2020). Oral probiotics to reduce vaginal group B streptococcal colonization in late pregnancy. *Sci Rep*, 10; 19745
26. Reiner K. (2010). *Catalase Test* [Photograph]. American Society of Microbiology. <https://www.asmscience.org/content/education/imagegallery/image.3241>
27. Gruzdanova A., Trajkovska-Dokic E., Icev K. & Stojkovska S. (2011). Serogrouping and Randomly Amplified Polymorphic DNA Fingerprinting of *Campylobacter jejuni*. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 4; 372-375
28. Hanson A. (2006). *CAMP test for the identification of B-hemolytic Streptococcus agalactiae (Group B)* [Photograph]. American Society of Microbiology. <https://www.asmscience.org/content/education/imagegallery/image.3038>
29. Tunkel A. R., Hartman B. J., Kaplan S. L., Kaufman B. A., Roos K. L., Scheld M. & Whitley R. J. (2004). Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, 39; 1267-1284
30. Kapatai G., Patel D., Efstratiou A. & Chalker V. J. (2017). Comparison of molecular serotyping approaches of *Streptococcus agalactiae* from genomic sequences. *BMC Genomics*, 18; 429
31. Alfa M. J., Sepehri S., Gagne P. D., Sandhu G. & Harding G. K. M. (2010) Real-time PCR assay provides reliable assessment of intrapartum carriage of GBS. *J Clin Microbiol*, 48; 3095-3099

32. Li, L., Wang, R., Huang, Y., Huang, T., Luo, F., Huang, W., Yang, X., Lei, A., Chen, M., & Gan, X. (2018). High Incidence of Pathogenic *Streptococcus agalactiae* ST485 Strain in Pregnant/Puerperal Women and Isolation of Hyper-Virulent Human CC67 Strain. *Frontiers in microbiology*, 9; 50, doi:10.3389/fmicb.2018.00050

33. Kahlmeter G., Brown D. F., Goldstein F. W., MacGowan A. P., Mouton J. W., Odenholt I., Rodloff A., Soussy C. J., Steinbakk M., Soriano F. & Stetsiouk O. (2006). European Committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) technical notes on antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*, 12; 501-503.

34. Kahlmeter G., Brown D. F., Goldstein F. W., MacGowan A. P., Mouton J. W., Osterlund A., Rodloff A., Steinbakk M., Urbaskova P. & Vatopoulos A. (2003). European harmonization of MIC breakpoints for antimicrobial susceptibility testing of bacteria. *J Antimicrob Chemother*, 52; 145-148.

35. Courvalin P., Leclercq R. & Rice L. B. (2010). Antibiogram. In: *Phenotypic Techniques*. Eska Publishing, p 55-66

36. Rothen J., Pothier J. F., Foucault F., Blom J., Nanayakkara D., Li C., Ip M., Tanner M., Vogel G., Pflüger V. & Daubenberger C. A. (2019). Subspecies typing of *Streptococcus agalactiae* based on ribosomal subunit protein mass variation by MALDI-TOF MS. *Frontiers in Microbiology*, 10; 471, doi:10.3389/fmicb.2019.00471

37. Wu C. J., Lai J. F., Huang I. W., Hsieh L. Y., Wang H. Y. & Shiau Y. R. (2017). Multiclonal emergence of levofloxacin-resistant group B *Streptococcus*, Taiwan. *J. Antimicrob. Chemother*, 72; 3263–3271

38. Dashtizade M., Zolfaghari M. R., Yousefi M. & Nazari-Alam A. (2020). Antibiotic Susceptibility Patterns and Prevalence of Streptococcus Agalactiae Rectovaginal Colonization among Pregnant Women in Iran. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*, 42; 454-459
39. Genovese C., D'Angeli F. & Di Salvatore V. (2020). Streptococcus agalactiae in pregnant women: serotype and antimicrobial susceptibility patterns over five years in Eastern Sicily (Italy). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 39; 2387–2396
40. Back E. E., O'Grady E. J. & Back J. D. (2012). High rates of perinatal group B Streptococcus clindamycin and erythromycin resistance in an upstate New York hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56; 739–742
41. Gizachew M., Tiruneh M., Moges F. & Tessema B. (2019). Streptococcus agalactiae maternal colonization, antibiotic resistance and serotype profiles in Africa: a meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 18; 14, doi:10.1186/s12941-019-0313-1
42. Karakuş M., Karaca D. Y. & Günçiner Ş. (2007). Colonization and antimicrobial resistance pattern of group B streptococcus in pregnant women. *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine*, 46; 151 -154
43. Gültepe B., Güdücüoğlu H., Özkaçmaz A., Çim N. & Berktaş M. (2011). Colonization of Group B Streptococcal Bacteria In Pregnants and Their Antibiotic Susceptibility. *Ortadoğu Medical Journal*, 3; 71-76
44. Açıkgöz Z. C., Almayanlar E., Gamberzade Ş. & Göçer S. (2004). Macrolide resistance determinants of invasive and noninvasive Group B Streptococci in a Turkish Hospital. *Antimicrob. Agents Chemother*, 48; 1410-1412

45. Baba S. & Aydın M. D. (2016). Investigation of the Serotype Distribution, Biofilm Production and Antibiotic Susceptibilities of Group B Streptococci Isolated From Urinary Samples. *Mikrobiyol Bul*, 50; 353-360
46. Arabacı Ç. & Ak K. (2020). Beta hemolytic Streptococci strains isolated from clinical specimens, their characteristics and antibiotic susceptibility. *Journal of Surgery and Medicine*, 4; 38-42
47. Nagano N., Nagano Y. & Toyama M. (2012). Nosocomial spread of multidrug-resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility belonging to clonal complex 1. *J Antimicrob Chemother*, 67; 849–856.
48. Breeding K. M., Ragipani B., Lee K. D., Malik M., Randis T. M. & Ratner A. J. (2016). Real-time PCR-based serotyping of *Streptococcus agalactiae*. *Sci Rep*, 6; 38523, doi:10.1038/srep38523
49. Eren A., Küçükercan M., Oğuzoğlu N., Unal N. & Karateke A. (2005). The carriage of group B streptococci in Turkish pregnant women and its transmission rate in newborns and serotype distribution. *Turk J Pediatr*, 47; 28–33.
50. Alp F., Findik D., Dagi H. T., Arslan U., Pekin A. T. & Yilmaz S.A. (2016). Screening and genotyping of group B streptococcus in pregnant and non-pregnant women in Turkey. *J Infect Dev Ctries*, 10; 222–226
51. Ulett G. C., Webb R. I., Ulett K. B., Cui X., Benjamin W. H., Crowley M. & Schembri M. A. (2010). Group B *Streptococcus* (GBS) Urinary Tract Infection Involves Binding of GBS to Bladder Uroepithelium and Potent but GBS-Specific Induction of Interleukin 1 α . *The Journal of Infectious Diseases*, 201; 866–870

52. Flores-Mireles A. L., Walker J. N., Caparon M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews*, 13; 269–284
53. Schwartz B., Schuchat A., Oxtoby M. J., Cochi S. L., Hightower A. & Broome C. V. (1991). Invasive Group B Streptococcal Disease in Adults: A Population-Based Study in Metropolitan Atlanta. *JAMA*, 266; 1112–1114
54. High K. P., Edwards M. S. & Baker C. J. (2005). Group B Streptococcal Infections in Elderly Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 41; 839–847
55. Açıkgöz Z. C., Turhan N. Ö., Gamberzade Ş. & Göçer S. (2003). Increasing the detection rate of Group B Streptococcal carriers by non-selective cervico-vaginal culture accompanied with the selective vagino-anorectal one. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 46; 69-71
56. Wang Y. H., Chen H. M., Yang Y. H., Yang T. H., Teng C. H. & Chen C. L. (2014). Clinical and microbiological characteristics of recurrent group B streptococcal infection among non-pregnant adults. *Int J Infect Dis*, 26; 140-145
57. Saad E. J., Baenas D. F. Baenas, Boisseau C. S., Garcia M. J., Nunez S. A. & Sanchez P. E. (2018). Streptococcus agalactiae bacteremia in non-pregnant adult patients at two teaching hospitals. *Rev. Argent. Microbiol*, 50; 280-284
58. Geerlings S., Fonseca V., Castro-Diaz D. (2014). Genital and urinary tract infections in diabetes: Impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res. Clin. Pract*, 103; 373–381

59. Chaiwarith R., Jullaket W., Bunchoo M., Nuntachit N., Sirisanthana T. & Supparatpinyo K. (2011). Streptococcus agalactiae in adults at Chiang Mai University Hospital: a retrospective study. *BMC Infect Dis*, 25; 149, doi: 10.1186/1471-2334-11-149
60. Ayhancı T., Durna Ş., Aydemir Ö., Köroğlu M. & Altındış M. (2020). Antibiotic sensitivity of Streptococcus agalactiae strains isolated from clinical samples. *J Biotechnol and Strategic Health Res*, 4; 20-25



8- EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : 26379996/87

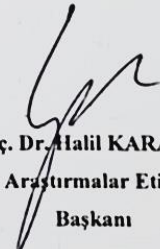
09.09.2020

KONU :09.09.2020 Tarih ve 82 Sayılı Kurul Kararı

Sayın: Prof.Dr. Tuba DAL
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Sorumlu Araştırmacılığını yapmış olduğunuz “Grup B Streptokok enfeksiyonlarında hastaya ait demografik ve klinik veriler ile antibiyotik duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesi” isimli Dr.Tuğcan BAŞYİĞİT Tez Çalışması Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.09.2020 tarih ve 82 sayılı kararı ile başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesi etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur (13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan “İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” gereği klinik araştırmaların etik kurul onayı alındıktan sonra yılda en az bir ara raporunun, araştırma sonlandırıldıktan sonra bir yıl içerisinde sonuç raporunun Etik Kurula geri bildirimini gerekmektedir. Gerekli bildirim yapmayanların sonraki Etik Kurul başvuruları kabul edilmeyecektir.)

Bilgilerinize rica ederim


Doç. Dr. Halil KARA
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi - Etik Kurul Sekreteryası
Bilkent Yolu Şehir Hastanesi Yanı Çankaya /Ankara
Telefon: 0(312) 324 15 55 / 2443

ÖZGEÇMİŞ

Tuğcan BAŞYİĞİT 1993 yılında Ankara iline bağlı Keçiören ilçesinde doğdu. İlk ve ortaöğrenimini Ankara'da tamamladı. 2010 yılında girdiği Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 2015 yılında mezun oldu. 2016 yılından bu yana Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.