

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DOĞUM EYLEMİNDEKİ GEBELERDE GRUP B STREPTOKOK
TAŞIYICILIĞI**

729986

UZMANLIK TEZİ

DR. FATMA YILMAZ

129984

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM İKOC
DURUMANTASTON MERKEZİ**

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. KENAN HİZEL

ANKARA-2003

Araştırma görevlisi olarak eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen ve yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Firdevs Aktaş, Prof. Dr. Fatma Ulutan, Prof. Dr. Dilek Arman ve Prof. Dr. Esin Şenol' a teşekkürü borç bilirim.

Tezimin planlanması, çalışması ve yazımı sırasında bana destek olan ve yol gösteren tez hocam Yrd. Doç. Dr. Kenan Hızıl'e teşekkür ederim.

Çalışma sürecince yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr.Kayhan Çağlar'a ve olguların derlenmesinde katkıda bulunan Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi yönetimi ve doğumhanesinde çalışan tüm personele en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

▪	GİRİŞ	1
▪	GENEL BİLGİLER.....	3
	• MİKROBİYOLOJİ	3
	• EPİDEMİYOLOJİ.....	4
	• YENİDOĞAN İNFEKSİYONLARI	7
	• MATERNAL İNFEKSİYONLAR	18
	• KORUNMA YÖNTEMLERİ	19
	• ERİŞKİN İNFEKSİYONLARI	23
▪	GEREÇ VE YÖNTEM	26
▪	BULGULAR	28
▪	TARTIŞMA	33
▪	ÖZET	39
▪	KAYNAKLAR.....	40

GİRİŞ

Grup B streptokok (GBS) gebelerde ülkeden ülkeye değişik oranlarda kolonize olarak bulunabilen ve yenidoğanlarda da ciddi infeksiyonlara neden olabilen bir bakteridir. 1970'li yıllardan beri en önemli yenidoğan patojenler arasında olup günümüzde halen ciddi yenidoğan infeksiyonlarının başlıca nedenlerindendir. Mikroorganizma ilk kez 19. yüzyılda Pasteur tarafından *Streptococcus agalactiae* olarak tanımlanmış ve 1930'lu yıllarda Rebecca Lancefield tarafından hücre duvar yapısına göre B grubu streptokok olarak sınıflandırılmıştır. Fry tarafından üç ölümcül postpartum sepsis olgusu bildirilmesinden önce 1938 yılına kadar GBS yalnızca ineklerde önemli bir mastit etkeni olarak bilinmekteydi. 1970 yılına kadar insanlarda birkaç sporadik olgu bildirilirken bu tarihten sonra GBS'a bağlı hem erken hem de geç başlangıçlı yenidoğan infeksiyonlarının insidansında bir artış dikkatleri çekmiştir (6).

GBS gebelerde sıklıkla belirti vermeden kolonize olur, ancak erken doğum, erken membran rüptürü (EMR), uzamış membran rüptürü (UMR) ya da koryoamniyonit gibi ciddi gebelik komplikasyonlarına yol açabilir (2,44). Ayrıca gebelerde endometrit, pyelonefrit, endokardit, puerperal infeksiyon gibi sistemik hastalıklara da neden olabilmektedir (21).

Son yıllarda GBS'in diabetes mellitus, siroz, nörolojik hastalık, kanser gibi altta yatan hastalığı olan ya da 60 yaşından büyük erişkinlerde pnömoni, ürosepsis, kemik ve yumuşak doku infeksiyonlarına da neden olabileceği bildirilmiştir (21,49).

Ciddi infeksiyonlara yol açabilmesi nedeni ile GBS'lardan korunma ve tedavi konusunda temel stratejilerin belirlenmesi gereklidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda

intrapartum profilaksi ile büyük oranda yenidoğan infeksiyonların azaldığı gösterilmektedir (61). Buna ek olarak 1990 yılından beri immunoprofilaksi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (58).

Son yıllarda çeşitli ülkelerde GBS'a bağlı yenidoğan infeksiyonlarında artış olduğu belirtilmektedir. Türkiye'de ise yenidoğan infeksiyonlarının ne kadarının GBS'a bağlı olduğu netlik kazanmamıştır. Bunun için ilk başta gebelerin doğum sırasındaki GBS kolonizasyon oranlarının saptanması gereklidir. Bu çalışmada da doğum eylemindeki gebelerde GBS sıklığı araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

MİKROBİYOLOJİ

Streptokoklar, çapları 2 mikrometreden k, yuvarlak ya da oval şekilli, hareketsiz, sporsuz, kurulua oldukça dayanıklı, fakültatif anaerop, katalaz negatif gram pozitif bakterilerdir. Uzun ya da ikili zincirler oluşturarak rerler. remeleri için kan ya da serumla zenginleştirilmiş besiyerlerine gerek vardır. Streptokoklar, kanlı agarda yaptıkları hemoliz aktivitelerine göre alfa, beta ve gama (hemolizsiz) olmak üzere e ayrılabilirler. En iyi hemoliz görüntüsü at eritrositlerinin, ikinci sırada ise koyun eritrositlerinin kullanılması ile ortaya çıkar. İnsan eritrositlerinin kullanımında ise hemoliz çok belirgin değildir (8). Tüm streptokoklar glukoz ve diğer karbonhidratları fermente edip bol miktarda laktik asit oluştururlar, ancak gaz oluşurmazlar.

Grup B streptokoklar, genel streptokok özelliklerini gösterirler. Koyun kanlı agarda 3-4 mm çapında, parlak, gri-beyaz renkli ve nadiren mukoid koloni oluştururlar. Koloniler etrafında dar bir beta hemoliz bölgesi bulunur. GBS %1-2 oranında hemolizsiz ve daha seyrek olarak alfa hemolizli koloniler oluşturabilirler (6,8,34).

Lancefield tarafından GBS'a özgü hücre duvarında karbohidrat yapıda protein C ve S maddesi olmak üzere 2 tip antijen tanımlanmıştır (58). C maddesi bu serogrubun tüm suşlarında ortak yapıdadır. S maddesine göre ise grup B streptokoklar 3 serotipe (serotip I, II ve III) ayrılmıştır. Perch ve ark. 1979 yılında serotip IV' eklemişlerdir. Protein yapısındaki bir yüzey antijeninin (protein C) de tanımlanması ile birlikte günümüzdeki son sınıflandırma; Tip Ia/c, Tip Ib/c, Tip II, Tip III, Tip IV, Tip V, Tip VI, Tip VII ve Tip VIII şeklinde (58). GBS'a özgü R, X ve Rib gibi farklı antijenler de saptanmış olup bu antijenler GBS'a karşı aşı çalışmalarında denenmektedir (34) .

EPİDEMİYOLOJİ

Grup B streptokokların insanlardaki doğal yerleşim yerleri alt gastrointestinal sistem olup en sık yayılım gösterdikleri bölge genitoüriner sistemdir (6,58,62). Gebelerdeki genital sistem taşıyıcılığı bakterinin bebeğe bulaşma riski nedeni ile önemlidir. Gebelerdeki GBS kolonizasyonu ülkeden ülkeye %15-40 oranında değişiklik gösterir (4,35,58,62,64). Ülkemizde ise bu oran %1 ile %16 arasında saptanmıştır (3,5,15,26-29,33,37,51,55,65,72).

Gerçekte gebelik GBS kolonizasyonu için bir risk faktörü değildir (34,58). Cinsel yaşam tarzının, çok eşlilik ve oral kontraseptif kullanımının da GBS kolonizasyonuna etkisi bulunmamıştır (57,70). GBS prevalansının arttığı bildirilen başlıca durumlar; gebede diabetes mellitus varlığı, rahim içi doğum kontrol aracı kullanımı, üç ve daha az doğum sayısı, 20 yaş altında gebelik ve eğitim düzeyinin düşük olmasıdır (43).

Grup B streptokok izole edilen annelerin bebekleri incelendiğinde, %50-70'inin kolonize olduğu bildirilmiştir (4,35). Bebeğe GBS varlığını araştırırken dış kulak yolu, koltuk altı, göbük ve perineden alınan sürüntü örnekleri de kullanılabileceği gibi boğaz, ve rektumdan alınan örnekte GBS saptanması kolonizasyonun kesin göstergesidir (6).

Kolonizasyon saptanan bebeklerin %1-2'sinde infeksiyon gelişmektedir (4,6,64,66). Erken ve geç başlangıçlı olmak üzere yenidoğanda GBS'a bağlı iki ayrı klinik tablo tanımlanmıştır (6,40,52,58,60). En sık gözlenen form erken başlangıçlı infeksiyon (EBİ) olup yaklaşık olarak yenidoğan infeksiyonlarının 2/3'ünü oluşturmaktadır (54). Doğum sonrası ilk 7 gün içinde meydana gelen infeksiyon EBİ'dur. Ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte insidansı 1000 canlı doğumda

0.7 ile 3.7 arasında değişmektedir (6,58,66). 1996 yılında Amerikan Obstetrist ve Jinekoloji Birliği (American College Of Obstetricians and Gynecologists; ACOG), Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control; CDC) ve 1997 yılında Amerikan Pediatri Akademi(American Academy Of Pediatrics; AAP) grubunun ortaklaşa yayımladıkları rehber doğrultusunda intrapartum profilaksi uygulanmasından sonra ABD'deki insidansın %70-86 azaldığı gözlenmiştir (6,13,41,61,62). Doğumdan sonraki 8. gün ile 3 ay içinde başlayan infeksiyonlar ise '*geç başlangıçlı infeksiyon (GBİ)*' olarak tanımlanmaktadır. İnsidansı 1000 canlı doğumda % 0.3 ile %1.8 arasında saptanmıştır (4,6,58). Doğum sırasındaki kemoprofilaksinin geç başlangıçlı yenidoğan infeksiyon insidansına etkisi saptanmamıştır (49).

GBS, gebelerde de % 10-15 olasılıkla invaziv infeksiyona neden olabilir. Postpartum dönemde gelişen endometrit olgularının % 20'sinden, sezaryan sonrası gelişen bakteremilerin % 20-25'inden GBS'ların sorumlu olduğu bildirilmektedir (58).

Serotiplerin Hastalıklara Göre Dağılımı

Gebelerde GBS kolonizasyonuna neden olan serotip I, II ve III'dür (6). Son 20 yıla kadar GBS'lara bağlı EBI'ların üçte birinin, GBİ'ların %90'ının ve yaşa bağlı olmaksızın menenjit olgularının hemen tümünün serotip III'e bağlı olduğu bildirilmekteydi (34). 1992 yılında ise serotip V'in hem bebeklerde hem de erişkinlerde invaziv GBS infeksiyonlarına neden olabileceği bildirilmiştir (58). Günümüzde EBI'dan %35-40 serotip Ia, %30 serotip III ve %15-20 serotip V sorumlu gözükmemektedir (22). GBİ'a en sık serotip III neden olurken, serotip V gebe olmayan erişkinlerdeki invaziv infeksiyonlardan izole edilen başlıca serotiptir (58,69,71). Serotip VI, VII ve VIII ise nadiren insanda invaziv hastalık yapmaktadır (58).

Bulaşma Yolu ve Patogenez

Yenidoğanda EBİ sıklıkla vertikal yolla gelişmektedir (30). Vertikal geçişte mikroorganizma anneden yenidoğana intrauterin dönemde asendan yolla ya da doğum sırasında doğrudan bulaşır (17,30,35,58). Bu geçiş oranı %29-85 (~%50) dir. Yenidoğanda GBS'a bağlı EBİ riskini artıran durumlar tablo I' de gösterilmiştir.

Tablo I: Erken başlangıçlı infeksiyon riskini artıran durumlar

-
- ◆ 20 yaşından küçük olmak
 - ◆ Çoğul gebelik
 - ◆ Düşük öyküsü
 - ◆ Genital inokulum yoğunluğu ve bakterinin virulansı
 - ◆ Erken ve uzamış membran rüptürü (>18 saat)
 - ◆ Erken doğum (<37 hafta)
 - ◆ Doğum sırasında >37.5°C ateş olması
 - ◆ Gebelikte idrar yolu infeksiyonu öyküsü
 - ◆ Annede düşük antikor düzeyi
-

Grup B streptokoklar vajen epiteline olduğu gibi koryoamniyotik membrana da diğer mikroorganizmalara oranla çok daha sıkı bağlanabilme yeteneğindedirler. Koryoamniyotik membrana bağlandıktan sonra amniyon sıvısına ulaşan etken kolayca çoğalır. GBS, infekte amniyon sıvısının aspirasyonu sonucu fetusun ilk önce akciğerlerine daha sonra karaciğer ve dalak gibi diğer organlarına yayılır. Ortaya çıkan ilk fetal yanıt akciğerlerde inflamasyondur. Akciğer mikrovasküler endoteline hasar yaptıktan sonra vazoaktif mediyatörlerin salınımına neden olur. İnfeksiyonun erken döneminde tromboksan A₂ etkisi ile pulmoner hipertansiyon, kardiyak output'ta azalma

ve hipoksemi oluşmaktadır. Geç dönemde ise tromboksan B₂, TNF 2 α ve 6 keto prostaglandin F_{1 α} gibi mediyatörlerin salınımı sonucu kardiyak output'ta giderek azalma, sistemik tansiyonda düşme, granülositopeni ve pulmoner damarlarda permeabilitede artış oluşmaktadır. Sonuç olarak pulmoner hipertansiyon, kardiovasküler kollaps ve sistemik şoka kadar gidebilen ciddi klinik tablolar gelişebilmektedir (35).

Geç başlangıçlı infeksiyon sıklıkla horizontal geçiş sonucu olup hastane personeli ya da toplumdan temas yolu ile olmaktadır (58). Literatürde anne sütü ile bulaş olduğunu gösteren olgular da bildirilmiştir (17,50). Horizontal geçiş sonrası yenidoğanın boğazında kolonize olan GBS, viral hastalıklar gibi mukozal membranı zedeleyen olaylar sonrasında kana karışabilmekte ve menenjit, osteomyelit gibi infeksiyonlara neden olmaktadır.

YENİDOĞAN İNFEKSİYONLARI

Erken Başlangıçlı Yenidoğan İnfeksiyonları

Erken başlangıçlı infeksiyonlar ilk 7 gün içinde meydana gelip % 85'i doğumdan sonraki ilk 24 saat, % 5'i ikinci 24 saat içerisinde semptom vermektedir (58). Olguların %50'sinde maternal komplikasyon öyküsü mevcuttur ve mortalite %4-15 oranında değişmektedir (4,6,58). EBI en sık sepsis, pnömoni ya da menenjit olmak üzere üç farklı klinik tabloyla ortaya çıkmaktadır. Klinik tablo ne olursa olsun yenidoğanların % 80'inde başlangıçta apne, hırıltılı solunum, takipne ve siyanoz gibi solunum sistemine ait bulgular vardır. Hipotansiyon olguların %25'inde ilk bulgu olarak görülmektedir (58). Hastalığa letarji, beslenmede güçlük, karında distansiyon, solukluk, taşikardi,

sarıklık, hipotermi ya da ateş gibi diğer bakteriyel infeksiyonlar da da görülebilen klinik belirtiler eşlik edebilir.

Menenjit, EBI'larda %5-10 arasında görülmekte, sıklıkla serotip III'ün neden olduğu bakteremi sonucu ortaya çıkmaktadır (58). Menenjitli yenidoğanda meninks irritasyon bulgularının olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Menenjitli olguların yarısında ilk 24 saatte konvülsiyon gelişmektedir. Yineleyen konvülsiyon, semikoma ya da koma, hipotansiyon, nötropeni ve Beyin omurilik sıvısı (BOS) protein düzeyinin 300 mg/dl üzerinde olması kötü prognozu göstermektedir (6). BOS'nın mikroskopik incelemesinde başlangıçta lökosit görülmeyebilir. Tanı BOS kültüründe GBS üretilmesiyle konur.

Pnömoni ise erken başlangıçlı infeksiyonların % 35-55'ini oluşturmaktadır. Hırıltı, takipne ve apne gibi akut solunum yetmezliği bulguları ön plandadır. Radyolojik görüntüsü hyalin membran hastalığı ile karışabilmektedir. Kardiyomegali ve az miktarda plevral effüzyon eşlik edebilir. Radyolojik bulgular olmadan da akut solunum yetmezliği bulguları gözlenebilir.

Geç Başlangıçlı Yenidoğan İnfeksiyonları

Sekiz gün ile üç ay arasındaki bebeklerde görülen GBI doğum sonrası mastitli annenin sütüyle ya da nozokomiyal olarak bebeğe geçmektedir (4,64). Vajende yoğun GBS kolonizasyon öyküsü olan anneden doğan bebeklerde görülme olasılığı dört kat fazladır (64). Prematür bebeklerde ise görülme olasılığı düşüktür. Mortalite oranının % 0 -6 arasında olduğu bildirilmiştir (58).

Menenjit ve kaynağı bilinmeyen bakteremi GBI'larda en sık karşılaşılan klinik tablolardır. Menenjit %35-40 olguda gözlenir ve sıklıkla serotip III (% 80) etkindir.

Menenjit olgularının yarısından fazlasında zeka geriliği, spastik kuadripleji, kortikal körlük, sağırılık, hidrosefali, konuşmada gecikme gibi kalıcı nörolojik sekeller gelişebilir (6).

Seyrek olarak osteomyelit, septik artrit, selülit ve adenit gibi enfeksiyonlar da gözlenmektedir. Yenidoğandaki osteomyelit nedenlerinin %5-38'ini GBS oluşturmaktadır (6). Enfeksiyon en sık proksimal humerusta gözlenir. Ekstremitte hareketinde kısıtlılık ve ağrı vardır. İnflamasyon bulguları nadir gözlenmekte olup yavaş ilerler. Septik artrit ise ani başlangıçlı olup ortalama 31 günlük bebeklerde gelişir. En sık sırasıyla kalça, diz ve ayak bilek eklemleri etkilenmektedir (6). Geç başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonların %2'sini GBS'a bağlı fasiyal yada submandibular selülit ve adenit oluşturmaktadır. Eritemin eşlik ettiği tek taraflı fasiyal, periauriküler ya da submandibular adenite beslenme güçlüğü, ateş ve huzursuzluk eşlik eder. Hastalık sıklıkla beş haftalık erkek bebeklerde görülmektedir. Literatürde selülitte otitis medianın da eşlik edebileceği bildirilmektedir. GBS'a bağlı selülit seyrek olarak inguinal, skrotal, prepatellar ya da boyun ön bölümünde de gelişebilir (58). Selülitli olguların %92'sinde bakteremi vardır. Tanıda yumuşak doku ya da lenf bezi aspirasyonundan yararlanılmaktadır.

Çok Geç Başlangıçlı Yenidoğan Enfeksiyonları

Son yıllarda yenidoğanlardaki GBS'a bağlı enfeksiyonların %20'sinin 3 aydan sonra görülebildiği bildirilmiş ve bu grubu tanımlamak için “çok geç başlangıçlı yenidoğan enfeksiyon” terimi kullanılmıştır. Düşük doğum ağırlıklı, immün yetmezliği olan ve uzun süre hastanede yatan bebeklerde görülme olasılığı yüksektir. Özellikle hastanede yatan bebeklerde GBS'ların neden olduğu nekrotizan enterokolit ya da damar içi kateter enfeksiyonları gözlenmektedir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

GBS kolonizasyonu aralıklı olabilir (58,62,64). Gebelik süresinin ortasında alınan kültürlerinde GBS izole edilen gebelerin termde bu mikroorganizmayı taşımadıkları bildirilmektedir (10). GBS kolonizasyonunun araştırılmasında hem vajen hem de rektumdan eş zamanlı kültür alınması izolasyon olasılığını %10-25 artırmaktadır (11,64).

Genital ya da gastrointestinal sistem gibi vücudun çeşitli bölümlerinden alınan örneklerde GBS'u tespit etmek için mutlaka laboratuvarında çalışanların uyarılması gerekmektedir, çünkü izolasyon için seçici besiyerine ihtiyaç duyulmaktadır. Örneğin alındığı bölge kadar kullanılan bakteriyolojik yöntemler de GBS saptama oranını etkilemektedir (58,66). Gebede distal vajen ve rektum örnek alınması için en uygun yerlerdir. Sürüntü örneğinin önce seçici besiyerine daha sonra kanlı agara pasajlanmasının GBS izolasyon olasılığını direkt ekme göre %50'den fazla artırdığını gösteren çalışmalar vardır (4,11,62,67). Alınan sürüntü örnekleri hemen ekilemeyecekse uygun bir taşıyıcı besiyerinde (Örn: Amies, Stuart) laboratuvara yollanmalıdır. Taşıyıcı besiyerine alınan örnek oda sıcaklığında ya da buzdolabında dört güne kadar saklanabilir. Laboratuvarında 15 mikrogram/ml nalidiksik asit ve 8 mikrogram/ml gentamisin sülfat ya da 10 mikrogram/ml kolistin ve 15 mikrogram/ml nalidiksik asit içeren Todd-Hewitt seçici sıvı besiyerine ekilir. Besiyerinde 35-37 °C'de 18-24 saat inkübe edildikten sonra koyun kanlı agara pasaj yapılır. Kanlı agara pasaj yapılan örnekler 37°C'de 24-48 saat inkübe edildikten sonra değerlendirilir. Dar beta hemoliz zonlu koloni oluşturmuş katalaz negatif gram pozitif koklar GBS olarak araştırılmalıdır (Şekil 1). GBS'leri tanımlamak için aşağıdaki testlerden yararlanılmaktadır;

Basitrasin ve Trimetoprim-sulfametaksazol (SXT) Duyarlılık Testi:

S.pyogenes ile diğer beta hemoliz yapan streptokokları birbirinden ayırmak için kullanılan bir yöntemdir (9,39). Kanlı plak besiyerinin yüzeyine yaygın olarak saf kültürden alınan örnek ekilir. Yarım plağın ortasına Basitrasin (0.04U) bulunan disk ve diğer yarının ortasına SXT (1.25 mikrogram trimetoprim + 23.75 mikrogram sulfametaksazol) diski yerleştirilir. 18-24 saat 35 ° C de inkübasyondan sonra disklerin etrafında üremenin önlendiği zonlar incelenir. Disk etrafında herhangi bir çaptaki inhibisyon testin negatifliğini gösterir. Grup A streptokokların tanımlanmasında yol gösterici olan basitrasin duyarlılık testi basit ve ucuz olmasına rağmen çok spesifik değildir. Grup A streptokokların % 99'u, Grup C ve G streptokokların % 10'dan fazlası ile GBS'lerin yaklaşık % 5'i basitrasin duyarlılığı vardır. Bununla beraber grup C ve D streptokoklar SXT' e duyarlı iken grup A ve B streptokoklar SXT'e dirençlidir.

Christie, Atkins, Munch-Petersen (CAMP) Testi: B grubu streptokoklar

Staphylococcus aureus kökenlerinin oluşturdukları beta hemolizin etkisini artırıcı etki yapan CAMP faktörü adı verilen bir faktör oluştururlar. CAMP testi için kanlı plak, *S.aureus* (ATCC 25923), *S.pyogenes* (negatif kontrol), CAMP olumlu *S.agalactiae* (pozitif kontrol) ve tanımlama yapacağımız bakterinin saf kültürüne ihtiyaç vardır. Kanlı plak besiyerine çap boyunca bir çizgi şeklinde *S.aureus* ekilir. Negatif ve pozitif kontrol için kullanılan bakterilerle birlikte GBS düşünülen bakterinin ekimleri bu ekim çizgisinin iki yanına çizgiye dik yönde ve ona dokunmaksızın 2-3 mm yakınından başlayıp dik yönde uzaklaşarak yapılır. Ekilen plaklar 35-37 °C de 24 saat bekletilir. *S.aureus* ekim çizgisi boyunca beta hemoliz oluşur. Birbirine dik iki çizginin en yakın noktasında ve streptokok ekim çizgisinin ucunda hemoliz alanının bir ok ucu biçiminde genişleme olması CAMP testinin olumlu olduğunu göstermektedir. Negatif kontrol

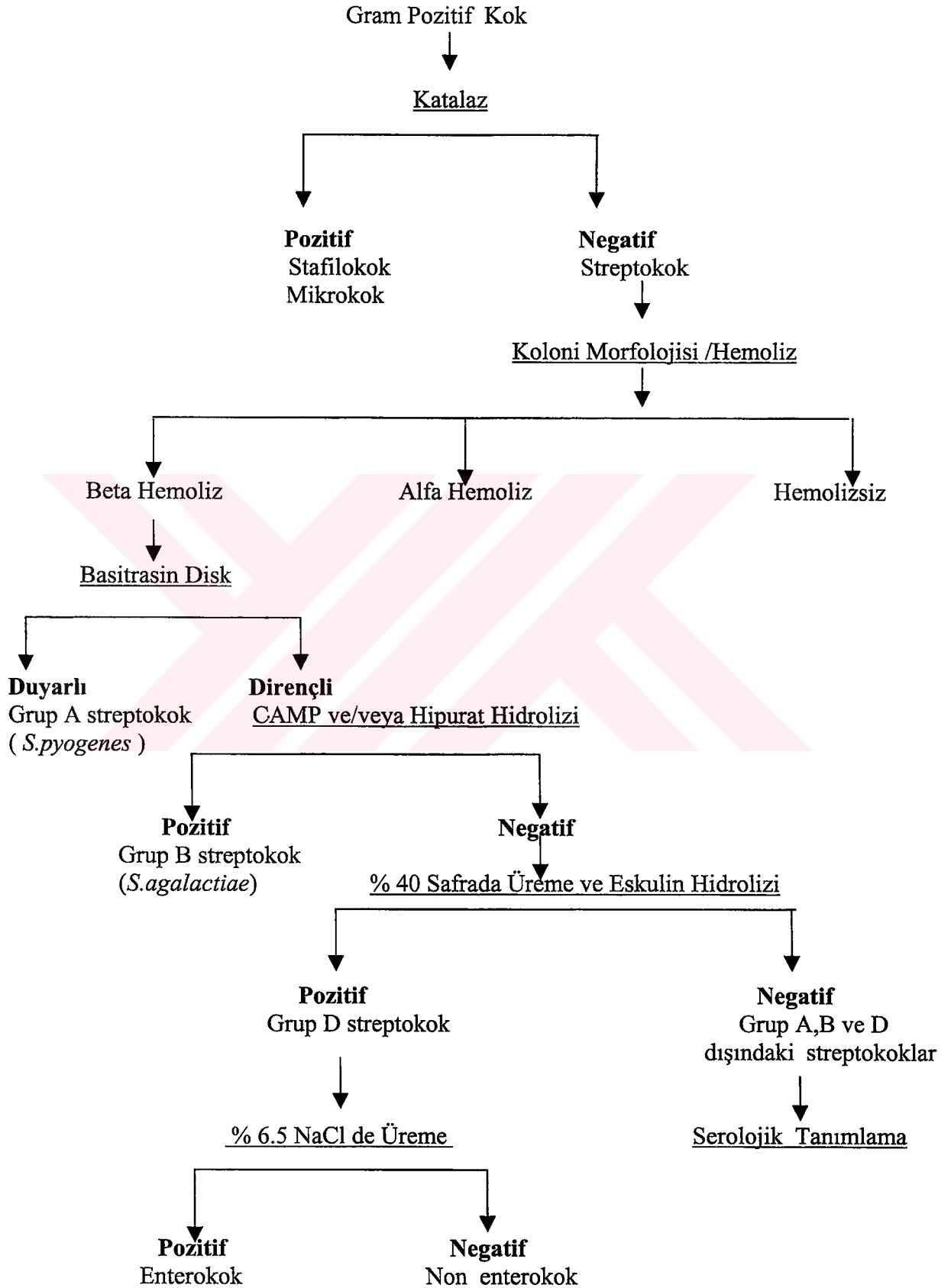
bakterisinde ise ekim çizgisi boyunca bir hemoliz vardır ve *S.aureus* çizgisine bakan ucunda hemoliz yoktur. Grup B streptokokların % 95'i CAMP olumludur. Diğer CAMP olumlu bakteriler ise *Listeria monocytogenes*, *Turicella otididis* ve *Rhodococcus equi*'dir.

Sodyum Hipurat Hidroliz Testi : Sodyum hipurat, GBS'da var olan '*hipuricase*' enziminin katalizlediği reaksiyon sonucu benzoik asit ve glisin'e parçalanır. Ninhidrin ise oluşan ürünlerle reaksiyonu sonucu mor renkli bileşik oluşturur. Hipurat içeren tüplere negatif kontrol için enterokok ve diğer tüplere şüpheli koloniler ekilir. Tüpler iki saat 35-37 ° C lik su banyosunda bekletildikten sonra her tüpe 0.2 ml ninhidrin eriyiği damlatılır. Tüpler yeniden 10 dakika süre ile su banyosunda bekletildikten sonra incelenir. Mor renk oluşması testin pozitifliğini gösterir. GBS'ın %99'unda bu test pozitifdir.

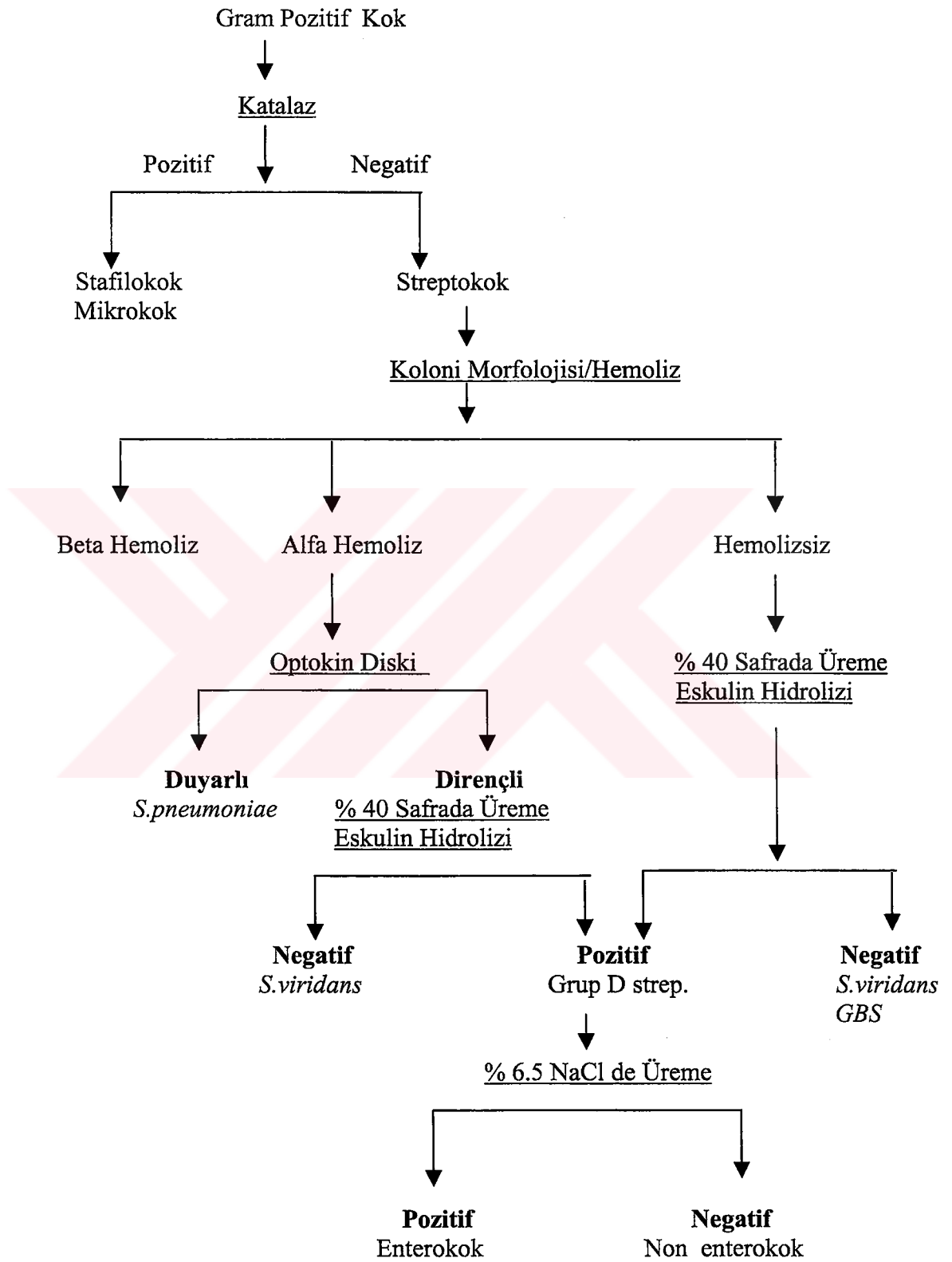
Safralı-eskülinli Agar Testi : Enterokoklar ve D grubu streptokoklar %40 sığır safralı ortamda üreyebilmeleri ve eskulini hidrolize etmeleriyle diğer streptokoklardan ayrılır. Safralı-eskülinli agara ekim yapıldıktan sonra 35 °C de inkübe edilir. Her gün üreme olup olmadığına ve üreme olmuş ise siyahlanma olup olmadığına bakılır. Genellikle 48–72 saatte sonuç alınır. GBS safra varlığında ürer, fakat eskulini hidrolize etmez.

% 6.5 NaCl'lu Besiyerinde Üreme Testi : %6.5 NaCl içeren katı yada sıvı besiyerine ekim yapıldıktan sonra tüpler 35°C de 24-72 saat inkübe edilir. Üreme olup olmadığına göre değerlendirilir. Enterokok, aerokok ve GBS yoğun tuz konsantrasyonunda üreyen bakterilerdir.

GBS'lerin kesin tanısı hücre duvarında bulunan karbohidrat yapısındaki antijenlerin tespit edilmesi ile konulur. Bunun için gruba özgü antiserumların kullanıldığı bir çok yöntem geliştirilmiştir. Bunlar immunelektroforez, ELISA, indirekt immünofloresans, PCR, koagülünasyon ve lateks agglütünasyon (LA) yöntemleridir. Özellikle LA testi son zamanlarda en yaygın kullanılan yöntemdir. PCR yönteminin duyarlılığı %97 olup 45 dakikada sonuç vermektedir (7). Koagülünasyon yönteminin duyarlılığı özellikle yoğun vajen kolonizasyonu olanlarda yüksektir ve 5 saat içinde sonuç vermektedir (10,47). LA yöntemi ise yenidoğan sepsisi şüphesi olan bebeklerin idrar örneklerinde antijen saptanması esasına dayanmaktadır. Duyarlılığı %94, özgüllüğü %92'dir (31,46) .



Şekil 1: Beta Hemolitik Streptokokların Tanımlanması



Şekil 2 :Alfa ve Hemoliz Yapmayan Streptokokların Tanımlanması

Yenidoğanda GBS infeksiyonunu düşündürecek bulgular; annede GBS kolonizasyonu, 18 saatten uzun süre devam eden membran rüptürü, preterm öyküsü olması, bebekte doğumu takip eden ilk 24 saatte apne ve şok tablosu, Apgar skorunun beşin altında olması ve akciğer hastalığının hızlı ilerlemesidir. Bu bulgulardan bir tanesinin varlığı GBS infeksiyonunu düşündürmelidir.

Grup B streptokoklara bağlı hastalığın tanısında rutin laboratuvar incelemeleri yardımcı değildir. Nötropeni, nötrofili, genç hücrelerde artış gibi özgül olmayan bulgular saptanabilir. Hızlı antijen testlerinin duyarlılığı düşük olması nedeni ile tanı amaçlı kullanılması pek önerilmemektedir. GBS'a bağlı infeksiyonun kesin tanısı kan, BOS ya da infeksiyon bölgesinden (kemik, eklem, vb.) GBS'ın izole edilmesi ile konulur. Trakeal aspirat, mide içeriği ya da maternal amniyotik sıvıda GBS izole edilmesi invaziv infeksiyonu göstermez (6).

Erken başlangıçlı infeksiyonların ayırıcı tanısında solunum sistemine ait bulgular nedeni ile öncelikle hyalin membran hastalığı düşünülmelidir. Yenidoğan menenjitine GBS dışında neden olan diğer etkenler ise gram negatif bakteriler (özellikle *E.coli*) *L. monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ve virüslerdir. Menenjit etiyolojisi araştırılırken bu etkenler göz ardı edilmemelidir. GBİ şeklinde ortaya çıkan yumuşak doku ve osteomyelitlerde ise ayırıcı tanıda mutlaka *S.aureus* ve A grubu streptokoklar düşünülmelidir.

Tedavi

Grup B streptokok infeksiyonu düşünülen bebeklerde menenjit dışlanıncaya kadar ampirik olarak ampisilin ve gentamisin başlanması önerilmektedir (58). Menenjit olmadığı kesinleştikten sonra ise penisilin G ile tedavi sürdürülebilir. Penisilin G'nin ilk tercih edilmesinin nedenleri; GBS için minimal bakterisidal konsantrasyonunun 0.04-0.8mg/ml olması, serum konsantrasyonu % 10-20'ye eriştiğinde kan beyin bariyerini kolay geçebilmesi ve yan etkilerinin az olmasıdır. GBS'a vankomisin, yarı sentetik penisilinler, sefotaksim, seftriakson ve imipenem de etkili olmasına karşın penisilin ve ampisiline üstünlükleri olmadığından önerilmemektedir. Rifampisinin ise etkili olmadığı gösterilmiştir (25). Tedavide kullanılacak antibiyotikler damar içi yolla uygulanmalıdır (58). Tablo II'de klinik tabloya göre önerilen antibiyotikler doz ve süreleriyle birlikte gösterilmiştir.

Tablo II: Yenidoğan GBS İnfeksiyon Tedavisi

İnfeksiyon	Antibiyotik	Doz	Süre
1-Bakteremi	Ampisilin + Gentamisin Penisilin G	150-200 mg/kg +7.5 mg/kg 200 000 U/ kg	İlk 48-72 saat * 10 gün
2-Menenjit	Ampisilin + Gentamisin Penisilin G	300- 400 mg/kg +7.5 mg/kg 500 000 U/ kg	Başlangıç tedavi ** 14 gün ***
3-Septik artrit	Penisilin G	200 000 U/ kg	2-3 hafta
4-Osteomyelit	Penisilin G	200 000 U/ kg	3-4 hafta
5-Endokardit	Penisilin G	400 000 U/ kg	4 hafta****

* BOS kültür sonucu çıkıncaya kadar devam edilmelidir.

** Kontrol BOS kültürü negatif oluncaya kadar devam edilmelidir.

*** Ventikülit, serebrit, supdural ampiyem varsa tedavi 21 gün olmalıdır.

**** İlk 2 hafta gentamisin tedaviye eklenmelidir.

MATERNAL İNFEKSİYONLAR

Grup B streptokok gebelerde ve annelerde de önemli morbidite sebepleri arasındadır. ABD’de her yıl yaklaşık 50.000 gebe kadının GBS infeksiyonu geçirdiği bildirilmektedir (35). Baker ve ark. lohusalık döneminde ateşli hastalardan alınan kan kültürlerinin %10-20’sinde GBS izole ettiklerini belirtmişlerdir (58). Gebede GBS infeksiyonu asemptomatik olabileceği gibi asemptomatik bakteriüri, sistit, piyelonefrit, endometrit, koryoamniyonit, sezaryan ya da epizyotomi sonrası yara infeksiyonu, puerperal sepsis, menenjit ve tromboflebit şeklinde ortaya çıkabilir, erken doğum ve EMR gibi komplikasyonlara yol açabilir (35).

Erken doğum ve UMR ile GBS infeksiyon ilişkisi birçok araştırmada ortaya konmuştur. UMR, tüm gebelerin %5-10 arasında gözlenmektedir (45). Regan ve ark.(57) vajinal GBS kolonizasyonu olan gebelerde UMR gelişmesinin % 15.3 oranında ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Bunun aksine literatürde ikisi arasında ilişki olmadığını gösteren bildiriler de mevcuttur (40,44). Matorras ve ark.(44) UMR gelişmesinde vajinal kolonizasyondan çok servikal kolonizasyonun daha önemli olduğunu göstermişlerdir.

Gibbs ve ark. postpartum GBS infeksiyonlarını inceledikleri çalışmalarında %81 endometrit ve %19 koryoamniyonit saptamışlardır (58). GBS’ların neden olduğu endometrit olgularının %94’ü sezaryan sonrası gelişmektedir. Titreme, taşikardi, karında distansiyon, uterusta hassasiyet, adneksiyal gerginlik ve 38.5°C üzerinde ateş en belirgin klinik bulgulardır. Başlanan ampirik antibiyotik tedavisine semptomların tamamen kaybolmasına ve en az 24 saat ateşsiz oluncaya kadar devam edilmelidir (54). Plasenta, amniyotik sıvı membranlar ve/veya uterusu içine alan enfeksiyonlara koryoamniyonit (intraamniyotik infeksiyon) denmektedir. Peripartum dönemde ateş

yüksekliği ($>37.8^{\circ}\text{C}$), maternal taşikardi ($>100/\text{dk}$), fetal taşikardi ($>160/\text{dk}$), lökositoz, kötü kokulu amniyotik sıvı ya da uterusun hassas olmasıyla klinik tanı konabilir (48). Tedavide penisilin G ya da ampisilin kullanılması önerilmektedir (54).

Gebelerin %6-8'inde asemptomatik bakteriüri, sistit ya da piyelonefrit görülebilmektedir. Tüm etken bakterilerin % 5-29'u GBS oluşturmaktadır (58). Rutin idrar kültüründe GBS izole edilmesi yoğun vajinal kolonizasyonun göstergesidir. Üst ya da alt üriner sistem enfeksiyonu veya asemptomatik bakteriüri tanısı alan tüm gebelere antibiyotik tedavisi başlanılmalıdır (62).

KORUNMA YÖNTEMLERİ

Hem yenidoğan hem de maternal enfeksiyonları önlemek korunmanın temelini oluşturmaktadır. Kemoprofilaksi ve immünoprofilaksi olmak üzere korunmada iki esas yaklaşım vardır.

Kemoprofilaksi

Kemoprofilaksinin amacı annedeki GBS kolonizasyonunu tamamen ortadan kaldırmak ya da azaltarak bebeğe vertikal geçişini engellemektir. Kemoprofilaksi yenidoğanda yalnız erken başlangıçlı GBS enfeksiyonlarını önlemede başarılı bulunmuştur (6,16,35,58).

En uygun korunma 35-37. haftalar arasında rutin prenatal kültürlerin alınması ve gerekli gebelere doğum boyunca ampirik antibiyotik tedavi başlanmasıdır (62). Literatürde GBS taşıyıcılığı nedeniyle üçüncü trimestirin erken dönemlerinde antibiyotik verilmesine karşın doğum sırasında GBS saptanan gebeler bildirilmiş ve antepartum profilaksinin gereksiz olduğu vurgulanmıştır (35). Ancak gebelik döneminde GBS'a

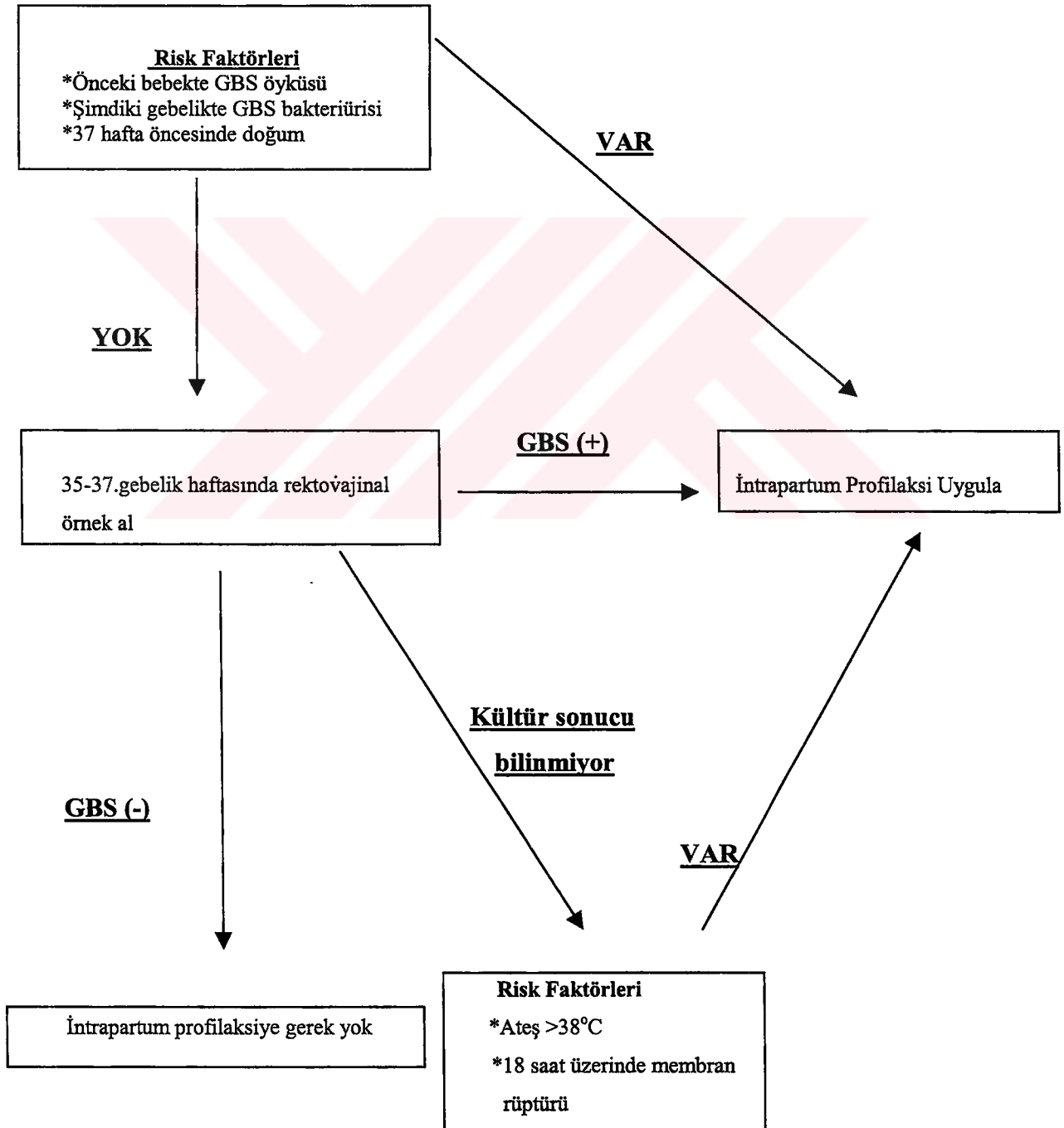
bağlı bakteriüri saptanırsa gebe tedavi edilmeli ve doğum boyunca profilaksi uygulanmalıdır (4,35,36).

Annesine uygun intrapartum kemoprofilaksi yapılan bebeklere antibiyotik verilmesine gerek yoktur (49). Otuz dört haftadan önce doğan ve semptomu olmayan bebeklere, anneye doğumdan en az bir saat önce yalnızca tek doz ampisilin profilaksisi uygulanmışsa 72 saati geçmemek şartı ile ampisilin verilebilir. İkiz doğumda, ikizlerden birinde erken başlangıçlı GBS enfeksiyonu gelişirse diğer bebek semptom olsun ya da olmasın, tedavi başlansın ya da başlanmasın BOS ve kan kültürleri sonuçlanana kadar hastanede izlenmelidir (49).

Erken başlangıçlı GBS hastalığını önlemede başarılı raporlar 1996 yılında CDC rehberi yayımlanmadan önce Boyer ve Gotoff başta olmak üzere birçok kişi tarafından bildirilmiştir (10,47). Uygulanan intrapartum antimikrobiyal profilaksinin hem erken başlangıçlı yenidoğan hastalığı hem de maternal puerperal ateşi ve koryoamniyoniti önlemede en etkin yöntem olduğu gösterilmiştir (36,46). CDC rehberi yayımladıktan sonra erken başlangıçlı enfeksiyon oranı %70-86 oranında azaldığı gözlenmiştir (6,13,41,61,62). 1996 yılında ACOG, CDC ve 1997 yılında AAP perinatal enfeksiyonları önlemek için intrapartum profilaksi ile ilgili önerilerini bildirmişlerdir (62). Bu rehberde intrapartum profilaksinin kullanımı ile ilgili kültüre dayalı ve risk faktörlerini göz önünde tutan iki önemli strateji belirtilmiştir (Şekil 3).

Kültüre dayalı tarama stratejisine göre tüm gebe kadınlar 35-37. gestasyon haftasında vajinal ve rektal GBS kolonizasyonu için taranmalıdır. Hagler ve ark.(30) alınan kültür örneği doğumdan 5 hafta önce alınmışsa kültür tekrarı yapılması gerektiğini çünkü ilk kez alınan örneklerde üreme saptanmazken daha sonra alınan örneklerde % 5'den fazla üreme olduğunu rapor etmişlerdir.

CDC'nin yayınladığı rehberde risk faktörü olan gebelerde GBS kolonizasyonuna bakılmaksızın hepsine intrapartum profilaksi önerilmektedir. Bergeron ve ark.(7), hızlı tanı yöntemleri ile GBS saptanmasının doğumda mümkün olduğunu ve GBS kolonizasyonu olmayan ancak risk faktörü taşıyan gebelere gereksiz yere profilaksi uygulanmasının bu şekilde önlenebileceğini vurgulamıştır.



ŞEKİL 3: İntrapartum Profilaksi Algoritması

İntrapartum profilaksi uygulamasında ilk tercih olarak penisilin G, alternatif olarak ampisilin verilmesi önerilmektedir (62). Tercih edilen antibiyotik kadar verilme zamanı da önemli olduğu rapor edilmiştir (14,31,41). DeCueto ve ark.(16) antibiyotik doğumdan 1 saat önce verilirse % 46, 2-4 saat önce verilirse %2.9 ve 4 saat ve daha uzun süre önceden uygulanırsa % 1.2 oranında bebeğe GBS bulaş olduğunu bildirmiştir . Penisilin alerjisi öyküsü olanlara klindamisin ya da eritromisin parenteral verilebilir (30). Bugüne kadar penisilin veya ampisiline direnç saptanmazken klindamisine %3-21, eritromisine %5-29 oranında direnç bildirilmektedir (13,18,42,53,59,68). Penisilin alerjisi olanlarda anafilaksi öyküsü yoksa sefazolin tercih edilebilir(18). Ciddi aşırı duyarlılık öyküsü olan gebelerde dirençli GBS izolatı varsa tercih vankomisin olmalıdır (62). Tablo III’de CDC’nin önerdiği intrapartum profilaksi protokolleri sunulmuştur.

Tablo III: İntrapartum Profilaksi Protokolleri

	Antibiyotik	Başlangıç Doz	İdame Doz
<u>Tavsiye Edilen:</u>	Penisilin G	5 Milyon Ünite/İV	2.5 Milyon Ünite/ 4 saatte bir
<u>Alternatif :</u>	Ampisilin	2 gr /İV	1 gr / 4 saatte bir
<u>Penisilin alerjisi:</u>	Klindamisin	900mgr /İV	900mgr/ 8 saatte bir
	Eritromisin	500mgr /İV	500mgr /6 saatte bir
	Sefazolin *	2 gr/İV	1 gr / 8 saatte bir
	Vankomisin **	1gr /İV	1 gr /12 saatte bir

**Anafilaksi öyküsü olmayan, **Ciddi hipersensitif reaksiyon öyküsü olan*

Özet olarak intrapartum profilaksi uygulama kararı, risk faktörüne ya da kültüre dayalı olarak verilmeli, antibiyotik doğumdan en az 2 saat önce başlanmalı ve doğuma kadar parenteral devam edilmelidir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada doğum süresince klorheksidinle vajinal yıkamanın sistemik antibiyotik uygulamasıyla eşdeğer

sonuç verdiği, aynı zamanda yenidoğandaki anneden geçen *E.coli* kolonizasyonunu da azalttığı bildirilmiştir (20).

İmmunoprofilaksi

Grup B streptokoklara bağlı yenidoğan infeksiyonlarını önleyebilmek amacıyla 1992 yılından beri aşı çalışmaları sürmektedir (35). Bu amaçla Tip Ia, II ve III suşlarının kapsüler polisakkaridlerinden hazırlanan konjuge aşılar denenmektedir. Risk grubu olan gebelere 3.trimestr erken dönemde, cilt altına aşı uygulamasının koruyucu antikor düzeyi oluşturduğunu gösteren çalışmalar vardır (6,49). Pasif immunoprofilaksiste içeriğinde yeteri kadar GBS antikoruna bulunmadığından standart immunglobulin preparatları önerilmemektedir.

ERİŞKİN İNFEKSİYONLARI

İnvaziv GBS infeksiyonları yalnız gebeler ve yenidoğanlar için risk oluşturmamaktadır. Son 20 yılda yaşlı ve altta yatan hastalık öyküsü bulunan gebe olmayan erişkinlerde de büyük sorun haline gelmiş ve ABD’de gebe olmayan erişkinlerde gelişen invaziv GBS infeksiyon oranının %4.1’den %7.2’ye yükseldiği bildirilmiştir (22,71). Mortalite oranı ise % 21-25 olarak saptanmıştır. Siyah ırk, erkek ve 60 yaş üzerinde olmak invaziv GBS infeksiyon görülme sıklığını arttırmaktadır (21). Literatürde bildirilen olgu sunumları ve toplum kökenli çalışmalar invaziv GBS infeksiyon gelişme riskini artıran faktörleri ortaya koymuştur. En önemli risk faktörleri diabetes mellitus, HIV infeksiyonu ve malignite varlığıdır. Bunlardan başka nörolojik hastalıklar (parapleji, mental bozukluk,) akut ya da kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları (siroz, hepatoma), nörojenik mesane, mastektomi, dekubit ülseri ve aterosklerotik kalp hastalıkları sayılabilir (21,22).

Gebe olmayan erişkinlerde GBS'ların en sık neden oldukları klinik tablo deri ve yumuşak doku infeksiyonları ile odağı açıklanamayan bakteremilerdir. Pnömoni, ürosepsis, peritonit, septik artrit, menenjit, endokardit ve damar içi kateter infeksiyonları gibi klinik tablolar da görülebilir (21,22,38,56,71).

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları arasında selülit, dekübit ülseri ve diyabetik ayak infeksiyonları sayılabilir. Yaklaşık hastaların yarısından fazlasında diabetes mellitus öyküsü vardır ve nadir de olsa osteomyelit gelişebilir. Özellikle mastektomi sonrasında göğüs duvarında ya da kolda gelişen selülit olgularında GBS akla gelmelidir.

Grup B streptokoklar, karaciğer ya da böbrek yetmezliği öyküsü olan hastalarda damar içi kateter infeksiyonuna ikincil gelişen bakteremilere sebep olabilirler (38). Genellikle *S.aureus* ile koenfeksiyon görülür. Wang ve ark.(71) 1986-1996 ile 1997-2000 yılları arasında GBS ile ilişkili bakteremi olgularında % 100 artış saptadıklarını ve mortalite oranını % 13.6 olarak bulduklarını bildirmişlerdir .

Gebe olmayan erişkinlerde meydana gelen idrar yolu infeksiyon etkenlerinin %5-23'ünü GBS oluşturmaktadır (22). Nörojenik mesane, diabetes mellitus, prostatit, tekrarlayan idrar yolu infeksiyonu ve sonda kullanım öyküsü olan hastalarda ürosepsis gelişme riski yüksektir.

Demans ya da nörolojik bozukluğu olan hastalarda aspirasyon sonrası GBS'ların neden olduğu pnömoni gelişebilir. Tek ya da birden fazla lobe tutabilir. Plevral effüzyon gözlenmez. Menenjit olguları yetişkinlerde yenidoğanlara göre az görülmesine karşın mortalite oranı yüksektir (21). Ani başlangıçlı, sistemik embolilerin eşlik ettiği ve çok hızlı ilerleyen endokardit tablosuna neden olmaktadır. Oluşan vejetasyonun büyük olması nedeni ile antibiyotiklerle kontrol etmek zordur bundan dolayı erken dönemde operasyon planlanmalıdır (56).

Tedavi

Erişkin GBS infeksiyon tedavisi tablo IV'te özetlenmiştir.

Tablo IV: Erişkinde GBS İnfeksiyonlarının Tedavisi

İnfeksiyon	Antibiyotik	Doz (Milyon Ünite/ gün)	Süre
Bakteremi	Penisilin G	9-12	10-14 gün
Pnömoni	Penisilin G	9-12	10-14 gün
Yumuşak doku infeksiyonu	Penisilin G	9-12	10-14 gün
Menenjit	Penisilin G	30	14 gün (en az)
Endokardit	Penisilin G	24	4-6 hafta*
Osteomyelit	Penisilin G	10-20	4 hafta

**İlk 2 hafta gentamisin tedaviye eklenmelidir.*

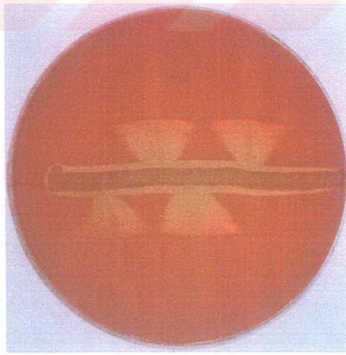
GEREC VE YÖNTEM

Çalışma Grubu: Nisan- Mayıs 2003 tarihleri arasında SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi'ne başvuran doğum eylemi sırasındaki 300 gebe çalışmaya kabul edildi. Gebelere olası risk faktörlerine yönelik sorgulama yapıldı; yaş, meslek, eğitim ve gelir düzeyleri, altta yatan hastalıkları, önceki gebelik ve doğum sayıları, önceki doğumlarını izleyen ilk üç ay içinde bebeklerinde ve lohusalık döneminde geçirdikleri ateşli hastalık öyküsü ve gebelik öncesi son altı ayda nasıl korundukları sorgulandı. Gebelik haftaları kaydedilerek erken doğum, EMR ya da UMR olup olmadıkları belirlendi (Ek 1).

Çalışma Gereçleri:

- 1- Steril eküvyon
- 2- Todd Hewitt besiyeri
- 3- %5 koyun kanlı agar
- 4- Hidrojen peroksit
- 5- Gram boyama seti
- 6-Basitrasin diski (0.04U)
- 7- CAMP testi
Pozitif kontrol: *S.aureus* ATCC 25923
- 8- Lateks aglutinasyon kiti (Slidex Strepto B- Biomerieux)
- 9- Bakteri tanımlama kiti (BBL Crystal GP-Beckton Dickinson)
- 10- Antibiyotik içeren diskler

Yöntem: Çalışmaya alınan gebelerin vajen 1/3 alt kısmından ve rektumlarından sürüntü örnekleri steril eküvyonla alındı. Örnekler, 15 mikrogram/ml nalidiksik asit ve 8 mikrogram/ml gentamisin sülfat içeren selektif Todd-Hewitt sıvı besiyerine ekilerek 37°C'de aerop ortamda 18-24 saat enkübe edildi. Enkübasyon sonunda sıvı besiyerinden %5 koyun kanlı agara pasaj yapıldı. Kanlı agara pasaj yapılan örnekler 37°C'de 24-48 saat bekletildi. Morfolojisi GBS ile uyumlu ve çevresinde dar beta hemoliz gözlenen kolonilere ilk önce katalaz, Gram boyama ve Basitrasin testi yapıldı. Mikroskopisinde zincir yapmış, gram pozitif kok görünümüne sahip, katalaz negatif, basitrasin dirençli koloniler CAMP (Şekil 4) ve LA testleriyle değerlendirildi. Her iki testte de pozitif sonuç veren mikroorganizmalar GBS olarak tanımlandı. İzole edilen suşların Gram pozitif tanımlama kiti ile GBS olup olmadıkları doğrulandı ve disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılıkları saptandı. GBS saptanan olguların risk faktörlerinin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar programında (EPI-INFO 2000) ki-kare testi ile yapıldı.



Şekil 4. CAMP testi

BULGULAR

Araştırma kapsamındaki gebeler 17-41 yaş arasında olup yaş ortalaması 25 (ortanca: 24) ti. Gebelik haftası ise 24-44 arasında olup ortalaması 38.2 (ortanca 39.0) haftaydı. Gebelerden alınan rektovajinal örneklerin dokuzunda (% 3) GBS izole edildi. Çalışmaya katılan gebelerin demografik bilgilerinin GBS üremesine göre dağılımı tablo IV’de verilmiştir.

Tablo IV: Çalışmaya katılan gebelerin demografik bilgileri ve GBS sıklığı

	GBS	Üremesi (%)		
	Var	Yok	Toplam	P Değeri
Yaş ortalaması	23.78	25.11		
Meslek				
Çalışan	1 (1.8)	54 (98.2)	55	P=1.00
Çalışmayan	8 (3.3)	237 (96.7)	245	
Eğitim Düzeyi				
İlk-ortaokul	8 (3.3)	236 (96.7)	244	P=0.83
Lise	1 (1.8)	54 (98.2)	55	
Yükseköğül-Üniv.	-	1 (100)	1	
Gelir Düzeyi(milyonTL/ay)				
<250	1 (1.2)	82 (98.8)	83	P= 0.49
251-500	6 (4.4)	130 (95.6)	136	
501- 1000	2 (3.2)	61 (96.8)	63	
> 1000	-	18 (100)	18	
Alta Yatan Hastalık				
Diabetes mellitus	2 (11.8)	15 (88.2)	17	P= 1.00
Hipertansiyon	-	-	-	
Malignite	-	-	-	
İmmünsüpresyon	-	-	-	
Geçirilmiş İYE	1 (7.7)	12 (92.3)	13	
Yenidoğan İnfeksiyonu	-	4 (100)	4	
Puerperal İnfeksiyon	-	6 (100)	6	
Korunma Şekli				
Korunma yok	3 (2.0)	141 (98.0)	144	P= 0.71
Rahim içi araç kullanımı	1 (2.7)	36 (97.3)	37	
Kondom	2 (5.6)	34 (94.4)	36	
Diğer	3 (3.6)	80 (96.4)	83	

Çalışmaya alınan 13 gebenin gebelik süresi içinde üriner enfeksiyon geçirdikleri, ancak hiçbirinde etken olarak GBS izole edilmediği belirlendi. Gebelerin hiçbirinde malignite, immun sistemi baskılayan hastalık ya da ilaç kullanım öyküsü, yüksek tansiyon, kronik akciğer, kalp, karaciğer ya da böbrek hastalığı yoktu. Diyabet tanılı 17 gebenin ikisinde GBS saptanmasına karşın diyabet ile GBS pozitifliği arasında istatistiksel ilişki bulunmadı. Eğitim ve gelir düzeyinin GBS sıklığına etkisi saptanmadı. Gebelerin doğum öncesi uyguladığı korunma yolu ve GBS kolonizasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ev hanımlarında GBS izolasyonu çalışanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekdeğildi. Yenidoğan ya da önceki lohusalık dönemlerinde enfeksiyon öyküsü varlığı ile GBS kolonizasyonu arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Gebelerin yaş gruplarına göre dağılımı tablo V'de gösterilmiş olup yaşla GBS izolasyon sıklığı arasında istatistiksel fark gözlenmedi. Benzer şekilde doğum sayısının GBS üremesi üzerine etkisi de bulunmadı (Tablo VI).

Tablo V: Gebelerdeki GBS saptanma sıklığının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu (yıl)	GBS üremesi (%)	
	Var	Yok
16-20	-	45 (100)
21- 25	8 (6.0)	126 (94.0)
26-30	-	82 (100)
31-35	1 (3.1)	31 (96.9)
36 ve üstü	-	7 (100)
TOPLAM	9 (3.0)	291 (97.0)
$p= 0.08$		

Tablo VI: Gebelerin doğum sayısı ve GBS üreme sıklığı

Doğum sayısı	GBS üremesi (%)	
	Var	Yok
Doğurmamış	6 (3.3)	174 (96.7)
1	2 (2.4)	82 (97.6)
2	1 (3.6)	27 (96.4)
>3	-	8 (100)
TOPLAM	9 (3.0)	291 (97.0)

$p= 0.92$

Grup B streptokok infeksiyon olasılığının yüksek olması beklenen EMR, UMR ve erken doğum gibi risk faktörlerinden en az birisine sahip gebeler, olmayanlarla karşılaştırıldığında GBS izolasyonu arasında anlamlı fark belirlenmedi (Tablo VII).

Tablo VII: Risk Faktörleri ve GBS üreme sıklığı

<u>Risk</u> <u>Faktörleri</u>	GBS üremesi (%)	
	Var	Yok
Yok	9 (3.6)	243 (94.6)
Var	-	48 (100)
TOPLAM	9 (3.0)	291 (97.0)

$p= 0.36$

Çalışmamızda kandida kolonizasyonunun GBS kolonizasyonu üzerine etkisi saptanmadı (Tablo VIII).

Tablo VIII : Kandida Kolonizasyonu ve GBS Sıklığı

<u>Kandida kolonizasyonu</u>	<u>GBS üremesi (%)</u>	
	Var	Yok
Yok	7 (3.2)	214 (96.8)
Var	2 (2.5)	77 (97.5)
TOPLAM	9 (3.0)	291 (97.0)

$p= 1.000$

Gebelerden izole edilen GBS suşlarının NCCLS kriterlerine göre antibiyotik duyarlılıkları tablo IX' da sunulmuştur.

Tablo IX : GBS izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları

<u>Antibiyotik Adı</u>	<u>Duyarlı suş sayısı (%)</u>
Penisilin G	9 (100)
Ampisilin	9 (100)
Meropenem	9 (100)
Vankomisin	9 (100)
Klindamisin	7 (78)
Azitromisin	7 (78)
Eritromisin	8 (89)*
Tetrasiklin	1 (11)

*Bir izolat eritromisine orta duyarlı saptanmıştır.

EK-1

GEBELERDE GRUP B STREPTOKOK TAŞIYICILIĞI

Adı Soyadı:

Dosya numarası:

Yaş:

Protokol numarası:

Meslek:

Tel:

Eğitim durumu:

Aylık gelir:

DM:

Malignite:

Kronik Hastalık:

Diğer

Korunma Yolları:

☐ Kondom☐ Diyafram☐ RIA☐ OK☐ Diğer

Gebelik Sayısı:

Doğum Sayısı:

Daha önceki doğum şekli:

Geçirilmiş puerperal infeksiyon öyküsü:

Daha önceki çocuğunda yenidoğan infeksiyon öyküsü:

Gebelik Haftası:

Doğum Şekli:

Erken membran rüptürü:

Erken Doğum:

Uzamış membran rüptürü:

Endometrit:

Koryoamniyonit:

Diğer:

Laboratuvar Bilgileri☐ Üreme Var**Grup B Streptokok**☐ Üreme Yok**Kandida**☐ Üreme Var☐ Üreme Yok**Antibiyotik Duyarlılığı**

	Duyarlı	Direnç
Penisilin G		
Ampisilin		
Vankomisin		
Meropenem		
Eritromisin		
Azitrromisin		
Klindamisin		
Tetrasiklin		

TARTIŞMA

Dünyada giderek artan bir sorun haline gelen GBS infeksiyonları %15-%40 arasında olmak üzere ülkeden ülkeye farklı oranlarda bildirilmektedir (62). Ülkeler arasındaki bu farklılığın nedeni, gebelerde rektovajinal GBS kolonizasyonunun coğrafik bölge, etnik yapı ve uygulanan intrapartum korunma yöntemlerine göre değişiklik göstermesidir (30,61). GBS'a bağlı yenidoğan infeksiyonları, ABD'de 1000 canlı doğumda 1-4 iken, İngiltere'de 0-3'tür (66). GBS kolonizasyonu ise ABD'de %11.4 ve %24.9, Avrupa'da %12 ve %15, Orta Doğu'da %21.5 ve Japonya'da %11.4 ve %27.9 oranlarında saptanmıştır (14,16,46,48,57,66,70). Türkiye'de bugüne kadar yapılmış çalışmalar arasında ulaşabildiklerimiz tablo X'da özetlenmiş olup GBS sıklığının %1 ile %16 arasında değiştiği gözlenmiştir (3,5,26-29,33,37,51,55,65,72). Bugüne kadar yapılan çalışmalar karşılaştırıldığında Türkiye'deki GBS sıklığının bazı ülkelere göre daha az olduğu gözlenmektedir. Bu durumun bir nedeni, beyaz ırkta GBS kolonizasyonunun siyah ve latin ırk kadınlarına göre daha az görülmesi olabilir (6). Türkiye'deki çalışmalarda bulunan değişik oranların ise yöresel farklılıkların yanısıra standart bir yöntemin kullanılmamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda GBS kolonizasyon oranı gebelerde %3 bulunmuş olup, Türkiye'de benzer yöntemlerin kullanıldığı çalışma sonuçları ile uyumludur (15,33,51).

Tablo X: Türkiye’de Yapılan Çalışmalar

Gebe Sayısı	Örneğin Alındığı Yer	Yıl / İl	Yöntem	GBS Kolonizasyon Oranı (%)	Kaynak
40	Vajen Uretra ağzı Rektum	1985 / Sivas	Seçici besiyeri CAMP Basitrasin-SXT Hipurat hidrolizi Tuz tolerans testi Presipitasyon	10.0	26
100	Vajen Uretra ağzı Rektum	1986 / Sivas	Seçici besiyeri CAMP Basitrasin-SXT Hipurat hidroliz Tuz tolerans testi Presipitasyon	7.0	27
110	Vajen Uretra ağzı Rektum	1988 / Sivas	Seçici besiyeri CAMP Basitrasin-SXT Hipurat hidrolizi Tuz tolerans testi Presipitasyon	8.2	28
59	Vajen Endoserviks	1992 / Adana	Seçici besiyeri Basitrasin- SXT testi	13.6	65
76	Vajen	1992 / Erzurum	Seçici besiyeri CAMP Basitrasin-SXT Hipurat hidrolizi Ninhidrin Tuz tolerans testi LA**	5.2	15
80	Servikovajinal	1992 / İstanbul	Seçici besiyeri LA	4.0	33
56	Vajen	1993 / İzmir	Seçici besiyeri CAMP Hipurat hidroliz testi LA	3.6	51
97	Vajen Serviks Rektum Vulva	1997 / Van	Seçici besiyeri CAMP Basitrasin-SXT Hipurat hidroliz testi	5.1	72
100	Vajen	1999 / Trabzon	Standart kültür yöntemi	1.0	37*
210	Endoservikal	2000 / Manisa	Seçici besiyeri LA	2.9	5
300	Vajen Rektum	2001 / Manisa	Klasik identifikasyon LA	7.0	3*
150	Vajen	2001 / Ankara	Açıklanmamış	3.0	29*
131	Vajen Rektum	2003 / İstanbul	Standart kültür yöntemi	16.0	55*

* Çalışmaların sadece özetlerine ulaşılabildi ve özetlerde tanımlanan yöntemler kayıt edildi.

** LA: Lateks agglütinasyonu

Yaş ve doğum sayısı GBS kolonizasyonunu etkileyen başlıca faktörlerdir. Yapılan çalışmaların çoğunda, 20 yaşın altında doğum yapan ve doğum sayısı üç veya daha az olan kişilerde GBS kolonizasyonunun yüksek olduğu bildirilmektedir (2,34,57,60). GBS infeksiyonlarının önemli bir sağlık sorunu oluşturduğu ABD’de yapılan çok merkezli bir çalışmada doğum sayısının artmasıyla GBS kolonizasyon riskinin azaldığını, gebenin yaşıyla birlikte ise arttığını göstermişlerdir (57). Türkiye’deki bir çalışmada ise hem yaş hem de gebelik sayısı arttıkça GBS kolonizasyon oranının da arttığı bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda diğer bazı çalışmalara benzer şekilde yaş ve doğum sayısının GBS kolonizasyonuna etkisi saptanmamıştır (23,24).

Rahim içi araç kullanımının, nedeni tam anlaşılamamasına karşın GBS’ların vajende kolonizasyonunu kolaylaştırdığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (23,51). Regan ve ark.(57) ise korunma yöntemlerinin kolonizasyon üzerine etkili olmadığı belirtmişlerdir . Çalışmamızda korunma yöntemleri ile GBS kolonizasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış, ancak gebelikten önceki son altı ayda RIA kullanan gebe sayısının azlığı (%4) sağlıklı bir istatistiksel değerlendirme yapılmasını engellemiştir.

Diabetes mellitus başta olmak üzere kanser, siroz, felç, dekübit ülseri ve nörojenik mesane GBS infeksiyonu gelişme olasılığını artıran faktörlerdir (21,22). Yapılan çalışmalarda diyabet öyküsü olan gebelerde kolonizasyon riskinin olmayanlara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (34,43,58). Bizim çalışmamızda ise diyabet tanılı gebe sayısı az olup diyabetin GBS kolonizasyonuna etkisi bulunmamıştır.

Sağlıklı gebe kadınların vajen örneklerinin mikrobiyolojik incelenmesinde *Ureaplasma urealyticum* (%44), difteroid (%32.2), stafilokok (%28.8), *Mycoplasma hominis* (%27.1), ve *Candida albicans* (%16.9) ile birlikte %13.6 oranında GBS saptanmıştır (65). Gebede kolonize olan bu GBS diğer bazı patojenler (*N.gonorrhoeae*,

L.monocytogenes, *Chlamydia trachomatis*, *Bacteroides spp*, *Mycoplasma* ve *Gardenella vaginalis*) gibi erken doğum eylemi, EMR ve UMR gelişmesine sebep olabilmektedir (2,45,63). Danimarka’da yapılan bir çalışmada, erken doğum riskinin özellikle 24. gebelik haftasından sonraki GBS kolonizasyonunda arttığı belirtilmiştir (24). Diğer bazı çalışmalarda ise bu birliktelik gösterilmemiştir (24,40,44). GBS’ların vajenden çok servikal bölgede kolonize olduğu gebelerde erken doğum riskinin artmamasına karşın EMR ya da UMR gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (44). Bizim çalışmamızda erken doğum, EMR ve UMR ile GBS kolonizasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Gebelikte GBS’a bağlı idrar yolu infeksiyon öyküsü olanların da erken doğum, EMR ve UMR açısından riskli olduğu belirtilmiştir (44). Çalışmaya aldığımız gebelerin hiç birinde GBS’a bağlı idrar yolu infeksiyonu öyküsü olmadığından istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır.

Literatürde GBS ile kandida kolonizasyon birlikteliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (57). Ancak bizim çalışmamızda vajinal kandida kolonizasyonu ile GBS kolonizasyonu arasında da birliktelik saptanmamıştır. Düşük sosyoekonomik ve eğitim düzeyinin kadınlarda GBS kolonizasyonunu artırıp artırmadığı günümüzde tartışılan diğer bir konudur (24,57). Bu çalışmada sosyoekonomik ve eğitim düzeyi düşük gebelerde GBS kolonizasyonunun artmadığı gözlenmiştir. Benzer şekilde, literatürle uyumlu olarak ev hanımı olmak ile GBS kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (57).

Yapılan çalışmalarda, diğer pek çok faktörün yanısıra örneklerin doğru bir şekilde toplanması, taşınması ve uygun teknikle seçici besiyerine ekilmesinin de önemli olduğu bildirilmektedir (62). Alınan örneklerin seçici olmayan besiyerlerine ekilmesiyle GBS üretme şansının %50’den fazla azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (4,11). Bizim çalışmamızda literatürdeki önerilere uygun olarak travaydaki her gebeden rektovajinal

sürüntü örneği alınmış ve doğrudan seçici besiyerine ekilmiştir (62). Rektovajinal sürüntü örneğinin besiyerine ekimine kadar geçen zaman da önemlidir. Silver ve Struminsky (67) taşıyıcı besiyeri kullanmadan doğrudan seçici besiyerine ekimin daha duyarlı olduğunu saptamışlardır. Crisp ve ark.(14) ise alınan örneğin taşıma besiyeri ile laboratuvara ulaştığında en geç iki saat içinde seçici besiyerine ekilmesinin, hasta başında özel bir besiyerine (Lim broth) ekilmesiyle benzer duyarlılık, özgüllük, negatif ya da pozitif prediktif değere sahip olduğunu göstermişlerdir.

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği 1996 yılında yayımladıkları rehberde perinatal GBS infeksiyonlarını önlemek için iki farklı strateji önermiştir. Bunlardan ilki risk faktörleri (erken doğum eylem, EMR, UMR, doğum esnasında ateş $>38^{\circ}\text{C}$, gebelik döneminde GBS'ye bağlı üriner sistem infeksiyon öyküsü, çocuklarında GBS ilişkili hastalık öyküsü) olan gebelerde intrapartum profilaksi verilmesidir. Diğeri ise 35-37. haftalar arası alınan rektovajinal kültür sonucuna göre intrapartum profilaksinin belirlenmesidir. Her iki uygulamanın da EBI gelişme riskini %60-%65 oranında azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (41,61,66). Ancak intrapartum profilakside kullanılan antibiyotiklere karşı günümüzde giderek artan direnç oranı önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bugüne kadar penisilin, ampisilin, sefazolin ve vankomisine dirençli GBS bildirilmemesine karşın GBS suşları arasında klindamisine %3-21 oranında ve eritromisine %5-29 oranında direnç gözleendiği bildirilmektedir (13,18,42,53,59,68). Bizim çalışmamızda eritromisin direnci %11, klindamisin direnci %22 olarak saptanmış ve uluslararası çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Türkiye'den GBS antibiyotik duyarlılığı ile ilgili bildirimler sınırlı olup iki farklı çalışmada izole edilen GBS'larda klindamisin direnci saptanmazken, eritromisin duyarlılığına bakılmamıştır (15,27).

Grup B streptokoklara bağlı yenidoğan infeksiyonları ABD'de giderek azalmaktadır. Görülen bu azalmanın başlıca nedeni ulusal düzeyde rehberlerin

hazırlanması ve etkin olarak uygulanmasıdır. Ancak intrapartum profilaksiye karar verirken de mikroorganizmalarda gelişebilecek antibiyotik direncine engel olmak, gebelerde antibiyotik kullanımına bağlı endişe durumunu hafifletmek ve maliyeti azaltmak için gereksiz antibiyotik kullanımından da kaçınılması gerekmektedir. Bu durum özellikle bizim gibi GBS insidansının düşük olduğu ülkeler için önem taşımaktadır. Sonuç olarak her ülkenin kendi prevalansını belirlemesi ve hangi durumlarda profilaksi başlanması gerektiğine yönelik özgün rehberlerini hazırlaması uygun olacaktır.



ÖZET

İlk kez 19.yüzyılın sonlarında tanımlanan Grup B streptokoklar (GBS), 1970'li yıllardan beri yenidoğanlarda görülen infeksiyonların önemli bir etkeni olarak belirtilmektedir. Son yıllarda çeşitli ülkelerde GBS'a bağlı yenidoğan infeksiyonlarında artış olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de ise yenidoğan infeksiyonlarının ne kadarının GBS'a bağlı olduğu netlik kazanmamıştır. Bunun için ilk başta gebelerin doğum sırasındaki GBS kolonizasyon oranlarının saptanması gereklidir. Bu çalışmada da doğum eylemindeki gebelerde GBS sıklığı araştırılmıştır.

Hastaneye Nisan- Mayıs 2003 tarihlerinde başvuran, doğum eylemindeki 300 gebe çalışmaya alınmıştır. Gebelerin GBS açısından risk faktörleri sorgulanmış ve rektovajinal sürüntü örnekleri alınmıştır. Alınan örnekler seçici besiyerine ekilmiş ve izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır.

Olguların %3'ünde GBS ile rektovajinal kolonizasyon saptanmıştır. Çalışmada GBS kolonizasyonu ile yaş, meslek, eğitim ve gelir düzeyleri, altta yatan hastalıkları, önceki gebelik ve doğum sayıları ve korunma yöntemleri arasında istatistiksel bir ilişki gözlenmemiştir, ayrıca erken doğum, erken membran rüptürü, uzamış membran rüptürü ve kandida kolonizasyonu ile birliktelik saptanmamıştır. İzole edilen GBS'de penisilin G, ampisilin, meropenem ve vankomisine direnç saptanmazken, klindamisin ve eritromisine sırasıyla %22 ve %11 oranında direnç bulunmuştur.

Sonuç olarak bulduğumuz oran birçok ülkelere göre düşük çıkmıştır. Bunun diğer çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Tüm bu çalışmalar ışığında ülke bazında bir protokol hazırlanması ve intrapartum kemoprofilaksi uygulanması gerekli olup olmadığına karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Akan Ö, Hasçelik G, Korten V, Barışta İ, Baykal M, Akalın E: B grubu streptokokkal endokardit. Mikrobiyol Bül 24: 357-360, 1990
- 2- Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, Blackmon LR, Crenshaw MC: The association of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 159: 397-404, 1988
- 3- Altınışık B, Arısoy AS, Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Kurutepe S, İspahi Ç: Üçüncü trimester gebelerde grup B streptokok kolonizasyonunun araştırılması (özet). X.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, Adana 2001, S. 327
- 4- American College Of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Technical bulletin number 170. Group B streptococcal infections in pregnancy. Int J Gynecol Obstet 42: 55-59, 1993
- 5- Arısoy AS, Kurutepe S, Algün Ü, Çelik H, İspahi Ç, Özbakkaloğlu B: Üçüncü trimester gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu. Enfeksiyon Dergisi 14: 57-59, 2000
- 6- Baker CJ: Group B streptococcal infections: Streptococcal infections. Kaplan EL, Stevens DL, (Eds) Oxford University Press, New York 2000, S. 222-237
- 7- Bergeron MG, Ke D, Menard C, Picard FJ, Gagnon M, Bernier M, Ouellette M, Roy PH, Marcoux S, Fraser WD: Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. N Engl J Med 343: 175-179, 2000

- 8- Bilgehan H: Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları (Barış yayınları, İzmir).1992. S.227-228
- 9- Bilgehan H: Klinik Mikrobiyolojik Tanı (Barış yayınları, İzmir).1992. S. 448-481
- 10- Boyer KM, Gotoff SP: Prevention of early –onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. N Engl J Med 314 : 1665-1669, 1986
- 11- CDC: Laboratory practices for prenatal group B streptococcal screening and reporting-Connecticut, Georgia, and Minnesota 1997-1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 48: 426-428, 1999
- 12- CDC: Adoption of Perinatal Group B streptococcal disease prevention recommendations by prenatal care providers. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 49: 228-232, 2000
- 13- CDC: Early-onset group B streptococcal disease United States, 1998-1999. Morb Mortal Wkly Rep 49: 793-796, 2000
- 14- Crisp BJ, Nauschuetz WF, Uyehara C, Yancey MK: Effect of delayed inoculation of selective media in antenatal detection of group B streptococci. Obstet Gynecol 92: 923-925,1998
- 15- Çelebi S, Tuncel E, Babacan M: Yöremizde gebe kadınlar ve yenidoğanlarda B grubu streptokok prevalansı. Mikrobiyoloji Bült 26: 149-154, 1992
- 16- De Cueto M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M: Timing of intrapartum ampicillin and prevenetion of vertical transmission of group B streptococcus. Obstet Gynecol 91(1): 112-114, 1998

- 17-Dinger J, Muller D, Pargac N, Schwarze R: Breast milk transmission of group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 21:567-568, 2002
- 18-Edwards RK, Clark P, Duff P: Intrapartum antibiotic prophylaxis 2: Positive predictive value of antenatal group B streptococci cultures and antibiotic susceptibility of clinical isolates. *Obstet Gynecol* 100 : 540-544, 2002
- 19-Eschenbach DA: Prevention of neonatal group B streptococcal infection . *N Engl J Med* 347: 280-281, 2002
- 20-Facchinetti F, Piccinini F, Mordini B, Volpe A: Chlorhexidine vaginal flushings versus systemic ampicillin in the prevention of vertical transmission of neonatal group B streptococcus, at term . *J Matern Fetal Neonatal Med* 11:84-88, 2002
- 21-Farley MM, Harvey RC, Stull T, Smith JD, Schuchat A, Wenger JD, Stephens DS: A population-based assessment of invasive disease due to group B streptococcal disease in nonpregnant adults. *N Engl J Med* 328: 1807-1811, 1993
- 22-Farley MM: Group B streptococcal disease in nonpregnant adults. *Clin Infect Dis* 33: 556-561, 2001
- 23- Farrag OA, Gawad AA, Antar S: Group B–beta haemolytic streptococcal colonization in women using intrauterine contraceptive devices. *Contraception* 31: 595-602, 1985
- 24-Feikin DR, Thorsen P, Zywicki S, Arpi M, Westergaard JG, Schuchat A: Association between colonization with group B streptococci during pregnancy and preterm delivery among Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 184: 427-433, 2001

- 25-Fernandez M, Rench MA, Albanyan EA, Edwards MS, Baker CJ: Failure of rifampin to eradicate group B streptococcal colonization in infants. *Pediatr Infect Dis J* 20: 371-376, 2001
- 26-Gökalp A, Bakıcı: Neonatal Grup B streptokok kolonizasyonunun annelerdeki ve anorektal sistem taşıyıcılığı ile ilişkisi. *Mikrobiyol Bült* 19: 65-72, 1985
- 27-Gökalp A, Oğuz A, Bakıcı Z, Gültekin A, Toksoy H, Gürel M, Kanra G: Neonatal grup B streptokok kolonizasyonunun annelerdeki ve anorektal sistem taşıyıcılığı ile ilişkisi. *Mikrobiyol Bült* 20: 248-255, 1986
- 28-Gokalp A, Oguz A, Bakici Z, Gultekin A, Toksoy H, Gurel M, Kanra G: Neonatal group B streptococcal colonization and maternal urogenital or anorectal carriage. *Turk J Pediatr* 30: 17-23, 1988
- 29-Gül HC, Öncül O, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pasha A: Üçüncü trimester hamilelerde grup B streptokok kolonizasyonu (özet). *X.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı*, Adana 2001, S. 328
- 30-Hager WD, Schuchat A, Gibbs R, Sweet R, Mead P, Larsen JW: Prevention of perinatal group B streptococcal infection: Current controversies. *Obstet Gynecol* 96: 141-145, 2000
- 31-Heimler R, Nelin LD, Billman DO, Sasidharan P: Identification of sepsis in neonates following maternal antibiotic therapy. *Clin Pediatr (Phila)* 34:133-137, 1995
- 32-Hickman ME, Rench MA, Ferrieri P, Baker CJ: Changing epidemiology of group B streptococcal colonization. *Pediatrics* 104: 203-209, 1999

- 33-Karaeminoğulları M, Memiş S: Üçüncü trimestr gebelerde hızlı tarama testi ile grup B streptokok kolonizasyonunun saptanması. *Klinik Derg* 5: 35-36, 1992
- 34-Karakoç AE, Acar N: Grup B streptokoklar. *İnfeksiyon Hastalıkları Dergisi* 5: 68-76, 2002
- 35-Katz VL: Management of group B streptococcal disease in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 36: 832-842, 1993
- 36-Katz VL, Moos MK, Cefalo RC, Thorp JM, Bowes WA, Wells SD: Group B Streptococci : Results of a protocol of antepartum screening. *Am J Obstet Gynecol* 170: 521-526, 1994
- 37-Kaygusuz S, Kadimoğlu V, Köksal İ: Gebelerde Vaginal grup B streptokok kolonizasyonu (özet). IX.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, Antalya 1999, S. 156
- 38-Kim BN, Bae IG, Kim MN, Woo JH, Ryu J, Kim YS: Group B streptococcal bacteremia in nonpregnant adults with hepatic disease in Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20: 639-642, 2001
- 39-Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. (Lippincot, Philadelphia). 1997, S. 577-649
- 40-Kubota T: Relationship between maternal group B streptococcal colonization and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 92: 926-930, 1998
- 41-Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, Azimi PH, Philips JB, Regan JA, Clark P, Weisman LE, Rhoads GG, Kong F, Clemens JD: The effectiveness of risk-based

- intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 184: 1204-1210, 2001
- 42- Manning SD, Foxman B, Pierson CL, Tallman P, Baker CJ, Pearlman MD: Correlates of antibiotics-resistant group B streptococcus isolated from pregnant women. *Obstet Gynecol* 101: 74-79, 2003
- 43- Matorras R, Garcia Perea A, Usandizaga JA, Omenaca F: Recto-vaginal colonization and urinary tract infection by group B streptococcus in the pregnant diabetic patient. *Acta Obstet Gynecol Scand* 67: 617-620, 1988
- 44- Matorras R, Garcia Perea A, Omenaca F, Usandizaga JA, Nieto A, Herruzo R: Group B streptococcus and premature rupture of membranes and preterm delivery. *Gynecol Obstet Invest* 27: 14-18, 1989
- 45- McGregor JA, French JI, Seo K: Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 169: 463-466, 1993
- 46- Morales WJ, Lim DV, Walsh AF: Prevention of neonatal group B streptococcal sepsis by the use of a rapid screening test and selective intrapartum chemoprophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 155: 979-983, 1986
- 47- Morales WJ, Lim D: Reduction of group B streptococcal maternal and neonatal infections in preterm pregnancies with premature rupture of membranes though a rapid identification test. *Am J Obstet Gynecol* 157: 13-16, 1987
- 48- Newton ER, Clark M: Group B streptococcus and preterm rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 71: 198-202, 1988

- 49- Noya FJ, Baker CJ: Prevention of Group B streptococcal infection. Infect Dis Clin North Am 6: 41-55, 1992
- 50- O'Donovan P, O'Brien N: Group B beta haemolytic disease in preterm twins associated with the ingestion of infected breast milk – a case report. Ir J Med Sci 154: 158-159, 1985
- 51- Özinel MA, Tokbaş A: Kadın genital sisteminde B grubu streptokok kolonizasyonu. İnfeksiyon Dergisi 7: 35-36, 1993
- 52- Özinel MA: B Grubu streptokoklara genel bakış. İnfeksiyon Dergisi 7: 205-207, 1993
- 53- Pearlman MD, Pierson CL, Faix RG: Frequent resistance of clinical group B streptococci isolates to clindamycin and erythromycin. Obstet Gynecol 92: 258-261, 1998
- 54- Platt MW, Gilson GJ: Group B streptococcal disease in the perinatal period. Am Fam Physician. 49: 434-442, 1994
- 55- Polat E, Özer Y, Çepni I, Kişioğlu S, Karataş A, Altaş K: Gebe kadınlarda grup B streptokok kolonizasyonu (özet). XI.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, İstanbul 2003, S. 304
- 56- Pringle SD, McCartney AC, Marshall DA, Cobbe SM: Infective endocarditis caused by *Streptococcus agalactiae*. Int J Cardiol 24: 179-183, 1989
- 57- Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP: The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. Obstet Gynecol 77: 604-610, 1991

- 58- Remington JS, Klein OJ: Group B streptococcal infections: Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Beşinci baskı. Edwards S.M, Baker J. C (eds) WB Saunders, Philadelphia 2001, S. 1092-1140
- 59- Rouse DJ, Andrews WW, Lin FY, Mott CW, Ware JC, Philips JB: Antibiotic susceptibility profile of group B streptococcus acquired vertically. Obstet Gynecol 92 : 931-934, 1998
- 60- Salman N: B grubu streptokok infeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları Dergisi 5: 77-81, 2002
- 61- Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, Hadler JL, Danila R, Cieslak PR, Schuchat A: Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 342: 15-20, 2000
- 62- Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC. MMWR 51/RR-11, 2002
- 63- Schrag S, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, Harrison LH, Reingold A, Stefonek K, Smith G, Gamble M, Schuchat A: Active bacterial core surveillance team: A population –based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. N Engl J Med 347: 233-239, 2002
- 64- Schuchat A, Wenger JD: Epidemiology of group B streptococcal disease: Risk factors, prevention strategies, and vaccine development. Epidemiol Rev 16: 374-402, 1994
- 65- Shokouhizadeh S, Köksal F, Yarkın F, Uluhan R, Evrücke C, Öztürk C, Taheri C: Gebe kadınların genitoüriner sistemlerinde Mycoplasma ve B grubu streptokokların insidansı ile gebeliğe etkileri. Mikrobiyol Bült 26: 253-260, 1992

