



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**GEBELERİN ANTENATAL GRUP B STREPTOKOK
TARAMASINDA POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU
TEKNİĞİ İLE KÜLTÜR YÖNTEMİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan Doğukan ÇOPUR

Antalya, 2022



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**GEBELERİN ANTENATAL GRUP B STREPTOKOK
TARAMASINDA POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU
TEKNIĞI İLE KÜLTÜR YÖNTEMİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan Doğukan ÇOPUR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İ. İnanç MENDİLCİOĞLU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2021-5834)

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana her zaman destek olan ve büyük emek veren değerli hocam Prof. Dr. İ. İnanç MENDİLCİOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen, üzerimde çok büyük emekleri olan en başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İ. İnanç MENDİLCİOĞLU olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK, Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Prof. Dr. Abdullah BOZTOSUN, Prof. Dr. Nasuh Utku DOĞAN, Prof. Dr. Mete ÇAĞLAR, Doç. Dr. İlkin YERAL, Doç. Dr. Selen DOĞAN, Doç. Dr. Mehmet SAKINCI, Doç. Dr. Murat ÖZEKİNCİ, Doç. Dr. Şafak OLGAN, Doç. Dr. Cem Yaşar SANHAL ve Doç. Dr. Hasan Aykut TUNCER'e,

Tez çalışmamda bana çok yardımcı olan, emeklerini esirgemeyen Prof. Dr. M. Dilara ÖĞÜNÇ'e, Prof. Dr. Betil ÖZHAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Özlem KOYUNCU ÖZYURT'a ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına yardım ve desteklerinden dolayı,

Tez çalışmamda bana çok yardımcı olan, emeklerini esirgemeyen Doç. Dr. Öznur KÖRÜKCÜ ablama,

Bulduğumuz ortamı güzelleştiren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan ve her türlü fedakarlığı yapan canım annem Semra ÇOPUR'a, kıymetli babam Ali ÇOPUR'a, ablam Merve ERMAN'a ve kardeşim Gökberk ÇOPUR'a,

Hayatıma girdiği andan itibaren hayatıma anlam katan, her zaman yanımda olan canım, sevgili eşim Tuğçe Nur ÇOPUR'a

En içten saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. Streptokoklar	1
1.1.1. Tarihçe	1
1.1.2. Streptokokların Genel Özellikleri	1
1.1.3. Streptokokların Sınıflandırılması	2
1.2. Grup B Streptokoklar	5
1.2.1. Genel Bilgiler ve Mikrobiyolojik Özellikleri	5
1.2.2. Patogenez ve Virülans Faktörleri	6
1.2.3. Epidemiyoloji	9
1.3. Maternal Grup B Streptokok Enfeksiyonları	11
1.3.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları	11
1.3.2. Koryoamniyonit	12
1.3.3. Endometrit	12
1.4. Neonatal İnvaziv Grup B Streptokok Enfeksiyonları	12
1.4.1. Erken Başlangıçlı Grup B Streptokok Enfeksiyonu	13
1.4.2. Geç Başlangıçlı Grup B Streptokok Enfeksiyonu	14
1.4.3. Çok Geç Başlangıçlı Grup B Streptokok Enfeksiyonu	14
1.4.4. Tedavi	15
1.5. Gebelikte Grup B Streptokok Tarama Stratejileri	15
1.6. Gebelikte Grup B Streptokok Profilaksi Stratejileri	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	24
2.1. İstatistiksel Analiz	27
3. BULGULAR	29
4. TARTIŞMA	40

5. SONUÇLAR	47
6. ÖZET	48
7. ABSTRACT	50
8. KAYNAKLAR	52



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAP	American Academy of Pediatrics
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ASM	American Society for Microbiology
CAMP	Christie, Atkins, Munch, Peterson
CDC	The Center Disease Control and Prevention
CFU	Coloni Forming Units
DM	Diyabetes Mellitus
GBS	Grup B Streptokok
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GHT	Gestasyonel Hipertansiyon
İAP	İntrapartum Antibiyotik Proflaksisi
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test
NPD	Negatif Prediktif Değer
PBP1a	Penicillin Binding Protein 1a
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PPD	Pozitif Prediktif Değer
PPROM	Preterm Prematür Membran Rüptürü
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
SOD	Süper Oksit Dismutaz
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SRR	Serin Rich Repeat
VKİ	Vücut Kitle İndeks

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Jones sınıflandırması	4
2.2. Tıbbi önemi olan streptokoklar	4
2.3. Epidemiyoloji	10
2.4. ACOG'un GBS'ye karşı intrapartum antibiyotik profilaksisi seçimi	22
3.1. Hastaların demografik karakterleri	30
3.2. PCR ve kültür yönteminin karşılaştırılması	30
3.3. Grup B streptokok prevalansı, PCR'ın kültür karşısındaki özellikleri, gerçek pozitif-negatif ve yalancı pozitiflik oranları	31
3.4. Kültür pozitif ve negatif olan grupta, hastaların demografik karakterlerinin karşılaştırılması	32
3.5. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunması durumuna göre; kültür pozitifliği sıklığının karşılaştırılması	33
3.6. PCR pozitif ve negatif olan grupta, hastaların demografik karakterlerinin karşılaştırılması	34
3.7. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunması durumuna göre; PCR pozitifliği sıklığının karşılaştırılması	35
3.8. Kültür(+), PCR(+) olan ve Kültür(-), PCR(-) olan grupta; hastaların demografik karakterlerinin karşılaştırılması	36
3.9. Kültür(+), PCR(+) ve Kültür(-), PCR(-) olan grupta; Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunma sıklığının karşılaştırılması	37

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
3.10. Yalancı pozitif (PCR+ Kültür-) ile gerçek pozitif (hem PCR hem Kültür+) gruplar arasında; hastaların demografik karakterlerinin karşılaştırılması	38
3.11. Yalancı pozitif (sadece PCR+) ile gerçek pozitif (hem PCR hem Kültür+) gruplar arasında; Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eēitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunma sıklıēının karşılaştırılması	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil

Sayfa

3.1. Hasta akış şeması

29



1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. Streptokoklar

1.1.1. Tarihçe

Streptococcae ailesinden olan streptokoklar, insanlarda oluşturdıkları ciddi enfeksiyonlar ve buna bağlı komplikasyonlar sebebiyle klinik açıdan önemli bakterilerdir. Streptokoklar ilk kez Rivolta tarafından 1873 yılında hasta atların lezyonlarında gösterilmiştir. Bilroth ve Erlich ise 1874 yılında ilk kez insanda, yara ve erizipel lezyonlarının pürülan eksudalarında zincir yaparak üreyen kokları tanımlamış ve Streptococcus olarak adlandırmıştır. 1879'da aynı mikroorganizma Pasteur tarafından puerperal sepsisli bir hastanın kanından izole edilmiştir. 1881'de ise Ogston; irin'den izole ettiği streptokokların cerahat etkeni olduğunu açıklamıştır. Robert Roch da aynı yıl bu bakterinin erizipel lezyonlarında her daim bulunduğunu belirtmiştir. 1882-1883'te Fehleisen bu bakterilerin saf kültürünü elde etmiş ve gönüllülerde erizipel oluşturmuştur. 1884'te Rosenbach bu mikroorganizmaları "S. pyogenes" olarak adlandırmıştır (1-6).

Streptokokları 1919 yılında Brown, kanlı agardaki hemoliz tiplerine göre alfa, beta, gama hemolitik olmak üzere ilk defa sistematik olarak sınıflandırmıştır (1-6).

Lancefield, 1933 yılında streptokokların hücre duvarında bulunan polisakkarit yapıda suda eriyen C maddesinden yararlanarak presipitasyon testi ile bu mikroorganizmayı A'dan V'ye kadar gruplandırmıştır. 1937'de Sherman tarafından yapılan sınıflandırmada ise streptokoklar fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerine göre piyojenik, viridan, laktik ve enterokok olarak dört gruba ayrılmıştır (3, 7-9).

1.1.2. Streptokokların Genel Özellikleri

Streptococcae ailesinden olan streptokoklar, insanlarda oluşturdıkları ciddi enfeksiyonlar ve buna bağlı komplikasyonlar nedeniyle klinik açıdan önemli mikroorganizmalardır (10). Bu mikroorganizmalar yuvarlak şekilli, hareketsiz, sporsuz, katalaz negatif, gram pozitif, mikroorganizmalardır. Genellikle çiftler halinde bulunmakla birlikte sıvı besi yerlerinde üretildiklerinde zincir oluşturmuş gibi peş peşe dizilmektedirler. Streptokoklar, fakültatif anaerob, 2 µm'den küçük

ve laktik asit oluşturan mikroorganizmalardır. Streptokokların bulundukları ortamda %10 CO₂ bulunması, üremelerine ve hemolizin oluşturmalarına olumlu etki yapmaktadır (11-13). Ortamın ısısı 35-37°C ve pH'ı 7,4-7,6 olduğunda üremeleri daha kolay olmaktadır. Streptokoklar kanlı agarda mukoid, mat veya parlak, 0,5-1 mm çapta koloniler oluştururlar. Koloniler etrafında hemoliz yapma özelliklerine göre farklı şekillerde görülmektedir. Bunlar beta hemoliz, alfa hemoliz ya da hemolizin olmadığı gama hemoliz şekliyle görülebilmektedir. İnsan enfeksiyonlarından sıklıkla izole edilen ve morfolojik olarak kendilerine çok benzeyen stafilokoklardan ayıran en önemli özellikleri katalaz negatif olmalarıdır (14,15). Kapsül polisakkarit antijenlerine göre A'dan V'ye kadar gruplandırılan beta hemolitik streptokoklardan A, B, C, D, E, F, G sınıfları insan patojeni olmakla birlikte klinik olarak insanda en sık görülen hastalık etkeni A grubu streptokoklardır (10).

1.1.3. Streptokokların Sınıflandırılması

Streptokoklarda bulunan, gruplara özel ve polisakkarit yapıdaki C maddesi adı verilen antijenik bir maddenin gösterdiği antijenik özelliğine bakılarak hemolitik streptokoklar A'dan V'ye kadar serolojik guruplara ayrılmıştır (16,17).

Brown Sınıflandırması

Kanlı besiyerinde üremeleri sırasında hemolitik bir madde olan hemolizinin eritrositler üzerinde gösterdiği hemoliz özelliklerine göre streptokoklar sınıflandırılmıştır. Bu hemolizin maddesi eritrositlerin parçalanmasından sorumludur.

a) Beta hemolitik streptokoklar

Bu gruptaki streptokoklar, kanlı agar plaklarında ürerken eritrositleri tamamen parçalarlar ve şeffaf hemoliz zonları oluştururlar. Bu tür hemolize beta hemoliz, bunu oluşturan streptokoklara ise beta hemolitik streptokoklar denir (örn.; *Streptococcus pyogenes*) (16).

b) Alfa hemolitik streptokoklar

Bu gruptaki streptokoklar ise kanlı agar plaklarında eritrositleri tamamen paralayamazlar ve yeşil renkli hemoliz zonları oluştururlar. Bu tür

hemolize alfa hemoliz bunu oluşturan streptokoklara ise alfa hemolitik streptokoklar denir (örn.; viridans streptokoklar) (16).

c) *Gama hemolitik (non-hemolitik) streptokoklar*

Bu gruptaki streptokoklarda hemolizin bulunmamasından dolayı kanlı agar plaklarında hemoliz zonu oluşturmazlar (örn.: enterokoklar) (16).

Lancefield Sınıflandırması

Bir hücre duvarı elemanı olan C polisakkaridinin serolojik farklılıkları temelinde oluşturulmuş sınıflandırmadır. Buna göre streptokoklar; A-V arasında 20 sero-gruba ayrılmıştır. İnsanda sıklıkla A, B, C, D ve G grupları bulunur. Ayrıca S. pyogenes’de bulunan M, T ve R adlı yüzey antijenlerine göre de streptokoklar serotiplere ayrılmıştır (11,13,16).

Sherman Sınıflandırması

Streptokoklar Sherman tarafından hemoliz özelliğine, antijen yapılarına, bazı biyokimyasal ve üreme özelliklerine göre sınıflandırmıştır. Buna göre; Piyojen streptokoklar, Viridans streptokoklar, Laktik streptokoklar, Enterokoklar şeklinde 4 grup oluşturulmaktadır (18):

- 1) *Piyojen streptokoklar*: Bu grubun hepsi beta hemolitiktir ve Lancefield sınıflandırmasında A, B, C, D, E, F, G ve H grupları bu gruptadır.
- 2) *Viridans streptokoklar*: Alfa hemolitik streptokoklardır ve orofarengeal bölgede, gastrointestinal sistem ve kadın genital sistemlerinde yerleşirler. Bu grup bakteriler selülit, menenjit, safra yolları ve intraabdominal enfeksiyonlar, dental hastalıklar, subakut bakteriyel endokardit gelişiminden sorumlu olabilmektedir.
- 3) *Laktik streptokoklar*: Streptokokus laktis: Endüstriyel açıdan önemli bakterilerdir.
- 4) *Enterokoklar*: Genellikle non-hemolitiktirler. Lancefield D grubunda yer alırlar.

Jones Sınıflandırması

Jones tarafından 1978’de yapılan streptokokların genişletilmiş sınıflandırması Tablo 2.1’de verilmiştir (1,16). Tıbbi önemi olan streptokokların özellikleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir (11).

Tablo 2.1. Jones Sınıflandırması

Jones Sınıflandırması	
A) Piyojenik Streptokoklar →S.pyogenes (A) →S.agalactiae (B) →S.pneumoniae	E) Anaerop Streptokoklar →S.morbillorum →S.hansenii →S.pleomorphus → S.parvulus
B) Oral Streptokoklar →S.salivarius →S.sanguis →S.mitior →S.milleri →S.mutans	F) Diğer Streptokoklar →S.uberis →S.bovis (D) →S.equinus (D) →S. thermophilus
C) Enterokoklar →S.faecalis (E. faecalis) (D) →S.faecium (E. faecium) (D) →S.avium (E. avium) →S.gallinarum (E. Gallinarum)	G) Yeni Türler →S.alactolyticus →S.cecorum →S. equi sbsp. zooepidemicus
D) Laktik Streptokoklar →S.lactis →S.rafinolactis	

Tablo 2.2. Tıbbi önemi olan streptokoklar

Tür	Lancefield Grubu	Tipik Hemoliz	Tanı Özellikleri
S. pyogenes	A	Beta	Basitrasin duyarlı
S.agalactia	B	Beta	Basitrasin dirençli, hippüratı hidroliz eder
S. fecalis	D	Alfa veya Beta veya yok	%6,5 NaCl’de ürer
S. bovis	D	Alfa veya yok	%6,5 NaCl’de üremez
S. pneumoniae	Yok	Alfa	Safrada çözünür; optokinle inhibe olur
Viaridans grubu	Yok	Alfa	Safrada çözünmez; optokinle inhibe olmaz

1.2. Grup B Streptokoklar

1.2.1. Genel Bilgiler ve Mikrobiyolojik Özellikleri

İlk kez 1887 yılında sığırdaki mastit etkeni olarak tanımlanan grup B streptokoklarla (GBS) ilgili çalışmalar 1931 yılında Dr Joseph Smadel tarafından başlatılmıştır. 1935 yılında Fry tarafından GBS'lere bağlı fatal puerperal sepsis tanımlanmaya kadar GBS'lerin insanda non-patojen normal flora üyesi mikroorganizmalar olduğu düşünülmüştür (19-21). Vajen, oral ve faringeal mukozada ayrıca gastrointestinal sistem florasında bulunabilen, yenidoğanlarda ve infantlarda gelişen sepsis ve menenjitlerden sıklıkla izole edilen GBS enfeksiyonları; 1970'li yıllardan itibaren özellikle gelişmiş ülkelerde daha sık olarak görülmeye başlamıştır (21,22).

Streptococcus agalactiae olarak da isimlendirilen GBS, streptokokların genel özelliklerini gösterirler (11). 0,6-1,2 µm arasında boyutlara sahip olan GBS'ler, zincir yapma eğiliminde olan gram pozitif koklardır. Yaptıkları zincirlerin uzunluğu, türlere ve ortam şartlarına göre değişiklik gösterebilir. Hyalüronik asitten oluşan bir kapsüle sahiptirler.

GBS'ler fakültatif anaerob, dış ortam şartlarına duyarlı, katalaz negatif beta hemolitik streptokoklardır. 37°C'de kanlı agarda 18-24saat inkübasyon sonrası hemoliz yaparlar. Micrococcaceae ailesinden sitokrom enzimlerinin olmaması ile ayrılırlar.

Oksidaz negatif olan GBS'ler karbonhidrat fermantasyonu yaparak laktik asit üretirler (23). Kanlı agarda Grup A streptokoklardan daha büyük, oval şekilde mukoid bir yapıda ve gri-beyaz renkte koloniler oluştururlar (16,23). Kolonilerin etrafında dar bir beta hemoliz zonu bulunur ve klinik laboratuvarlarda yaptığı bu karakteristik dar hemoliz zonu ile GBS tanımlanır (23). GBS tarafından üretilen bir fosfolipaz olan CAMP faktörü, *S. aureus* tarafından yapılan beta hemoliz ile sinerjistik etkisiyle hemoliz zonunu genişletir. GBS'nin eskulin hidrolizinin olmaması ve hippuratı hidrolize etmesi tanımlayıcı biyokimyasal özelliklerindendir (24,25).

GBS'lere özgü antijenik yapıları belirlemek için en sık lateks aglütinasyon testi olmak üzere, indirekt immün floresan, zıt yönlü immünelektroforez, lateks aglütinasyon, stafilokok koaglütinasyon ve ELISA gibi teknikler kullanılmaktadır

(26). Direkt koyun kanlı agar plağına ekim yapıldığında sadece yoğun kolonizasyon saptanabileceğinden gebe kadınlarda tarama amacıyla alınan rektovajinal sürüntü örnekleri selektif buyyon besiyerlerine ekilmelidir (27). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (The Center Disease Control and Prevention-CDC) normal flora elemanlarını baskılamak amacıyla kolistin, nalidiksik asit veya gentamisin+nalidiksik asit içeren Todd-Hewitt besiyerinin kullanılmasını önermektedir. Alınan örnekler 18-24 saat inkübe edildikten sonra koyun kanlı agara pasaj yapılır. Koyun kanlı agar plakları 24 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirilir, üreme olmazsa 24 saat daha inkübe edilerek tekrar değerlendirilir (28).

Real time PCR gibi moleküler yöntemler, GBS'lerin hızlı tanımlanması için de kullanılır ve ticari olarak temin edilebilir (29). Böylelikle genom dizilmesi, serotip ve antimikrobik direnci kolaylıkla belirlenebilir (30).

1.2.2. Patogenez ve Virülans Faktörleri

Patogenez

GBS'lerin oluşturduğu enfeksiyonların patogenezi kompleks ve multifaktöriyeldir. GBS; vajen epiteli, plasental membranlar, kan-beyin bariyeri endoteli gibi çeşitli insan hücrelerine adheze olma yeteneğine sahiptir. Vajen mukozasının asidik pH'ta olması GBS'nin adhezyonunu artırmaktadır (31). Epitelyal hücrelerle düşük afiniteli GBS etkileşimi lipotekoik asit ile sağlanırken, konak hücrelerle yüksek afiniteli etkileşimler ise; hidrofobik GBS yüzey proteinleri ile ilişkilidir. Konağın protein yapısındaki fibrinojen, fibronektin ve laminini ile GBS etkileşir böylece serviks, vajen epiteline adhezonu artar ve biyofilm tabakası oluşur (32,33). Bir glikoprotein olan GBS Srr (Serin-rich-repeat), fibrinojene bağlanır. Bu bağlanma ile Srr1 ve Srr2'de değişikliklere sebep olarak adezyonu güçlendirir. Srr1 genindeki bir delesyon veya bozukluk vajinal kolonizasyonu azaltır (34).

Konak hücreye penetrasyonda hyaluronidaz ve CAMP faktörünün rol oynadığı saptanmıştır. Özellikle kan dolaşımından izole edilen suşların, yüksek miktarda hiyaluronat liyaz enzimi üreterek hyaluronik asidi indirgediği

görülmüştür. CAMP faktörünün, hedef membranda por oluşturup ve hücre lizisini tetiklediği görülmüştür (31).

GBS'ler; kan dolaşımında ve derin dokularda nötrofil ve makrofajları uyaran immünolojik bir yanıt oluşturur. GBS'lerin bu fagositik hücrelerce öldürülebilmesi için bakterinin spesifik antikorlar veya serum komplemanı tarafından tanınması gerekir. Yenidoğanların; fagositik hücre fonksiyonları, spesifik anti-GBS Ig miktarı ve klasik/alternatif kompleman yolları eksik olduğu için özellikle invaziv GBS hastalıklarına karşı daha duyarlı olduğu bilinmektedir (31).

GBS'lerin makrofaj fagolizozomlarında uzun süre yaşayabilmesi; hücre içi fagositozdan kaçmasını sağlayan karotenoid pigment üretimine, PBP1a proteine ve süper oksit dismutaz (SOD) enzimine bağlıdır. Karotenoid; serbest radikalleri temizler, H_2O_2 ve tekli O_2 'yi nötralize eder. Fagositte oksidatif patlamayla öldürülmeye karşı süper oksit dismutaz ile beraber kalkan görevi görür. Süper oksit dismutaz mutant suşlar makrofaj tarafından öldürülmeye daha duyarlıdır (31).

Virülans Faktörleri

GBS'lerin en önemli virülans faktörü; fagositozdan korunmayı sağlayan yüksek moleküler ağırlıklı bir polimer olan polisakkarit kapsülüdür. Bu kapsüller polisakkaritler, GBS'ye serotip özgünlüğü kazandırır (35,36).

En son, oligosakarit üniteler içindeki yinelenen monosakaritlerin düzenlenişlerindeki farklılığa bağlı 10 kapsül serotip (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII ve IX) tanımlamıştır. Serotip III, menenjit eğilimi gösterir ve geç başlangıçlı enfeksiyonların yüksek oranından sorumludur. Ayrıca, her alt birim, bir N-asetilnöraminik asit (sialik asit) kalıntısı ile son bulan bir mono-, di- veya trisakarit yan zincir içerir. Kapsül kısmen de olsa serotipe spesifik antikor yokluğunda organizmanın yüzeyinde kompleman bileşenlerin çökmesini inhibe ederek organizmaya virülans kazandırır. Sialik asit kısmı bu işlev için kritik öneme sahiptir. Fizyolojik olarak düşük kompleman düzeyine sahip prematüre yeni doğanlarda mikroorganizma kolaylıkla kolonize olur. Kapsül polisakarit antikorları, en azından yenidoğanlarda ve erken infantlarda invaziv hastalığa karşı koruma sağlar. Sonraki veriler GBS kapsüller sialik asit kısımlarının konakçı yapıların moleküler taklidinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Kapsüller kalıntılar

nötrofil Siglec-9'u bağlar, bu da bozulmuş nötrofil yanıtı ile sonuçlanır. Kapsüller polisakkarit, aktive kompleman faktör C3b'nin GBS üzerine yapışmasını engeller ve alternatif yolağı aktive olamaz. Bu da immün tanınmayı azaltır. Opsonin bağımlı fagositik temizlenmeyi bloke eder. Nötrofillerin toplanmasını geciktirir (37-39). Bu bulgular polisakkarit aşılarının veya polisakkarit-protein konjuge aşıların geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (12).

Bir yüzey proteini olan C5a peptidaz; kemotaktik bir kompleman proteini olan C5A'yı parçalar. Polimorfonükleer lökositlerin enfeksiyon bölgesine toplanmasını, ekstraselüler matrikse bağlanmayı ve epitelyal adherans ve invazyonu engeller (31).

Lipoteikoik asit; GBS'nin insan hücrelerine adezyonunu ve monositlerden sitokinlerin salınmasını sağlayan bir yüzey komponentidir (40).

GBS'lerin beta hemoliz yapması enfeksiyon gelişiminde ve immün sistemden kaçınmada önemlidir. Beta hemolizi hemolitik pigment sayesinde yapar. CovR/S regülatör sistem hemolizin üretimini inhibe eder (41). CovR/S regülatör sistem, GBS virülansını etkileyen çok sayıda gen ürününü kontrol eder (42). Hemolitik pigmentin insan plasentasına invazyonu başlattığı ve amniyotik epitel hücrelerinin bariyer fonksiyonunun kaybını indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca hiperpigmente GBS türlerinin preterm doğumlarda, amniyotik sıvıda ve koryoamniyotik membranlarda varlığı gösterilmiştir (41). Randis ve arkadaşları (43) farelere vajinal non hemolitik GBS suşları ekildiğinde fetal hasar, bakteriyel disseminasyon ve preterm doğumda azalma saptamışlardır. Hemolitik pigment bakterinin vajene kolonize olmasında ve nötrofilin antibakteriyel etkinliğinden kaçmasında önemlidir (44). Bu gözlemleri destekler şekilde asemptomatik gebelerden alınan rektovajinal kültür örneklerinde hemolitik GBS suşları nadiren görülmüştür (45).

İmmün sistem haricinde vajinal pH da GBS gen ekspresyonunu ve vajinal kolonizasyon, adezyon, survey ve biofilm oluşumunu etkiler. Yüksek vajinal pH ve azalmış laktobasil ortamı vajinal GBS kolonizasyonu ve neonatal hastalıkla ilişkilidir (44).

Yapılan çalışmalarda GBS'de bulunan hemolizinin aslında bir sitolizin olduğu gösterilmiştir. Pulmoner epitel üzerine sitopatik etkisi nedeniyle, erken

başlangıçlı GBS'nin en önemli klinik prezantasyonu olan ciddi pnömoniye yol açtığı gösterilmiştir (46).

Alfa ve beta olmak üzere 2 komponentten meydana gelen C-proteini; B grubu streptokokların yüzey proteinlerinden birisidir. C proteini ve diğer ilgili yüzey proteinleri, immünolojik klerensten kaçışta ve virülansta rol almaktadır (47). GBS'un servikal epitele invaze olmasında C proteini ile konak glikozaminoglikanlarının etkileşimi rol oynar (48).

CAMP faktörü; daha önce S aureus'un beta hemolizini ile karşılaşan eritrositlerin membranlarını eritir. Direkt doku hasarına ve antikor fonksiyonlarında bozukluğa neden olur (49).

Hyaluronat; hücrede migrasyon, sinyalizasyon, inflamasyonun regülasyonunda ve asendan enfeksiyonun önlenmesinde rol oynar (44). Hyalüronidaz enzimi ise ekstraselüler matrikste bulunan hiyalüronik asidin ve kondroitin sülfatın yıkımını sağlayarak enfeksiyonun yayılımına neden olur. Hyalüronidaz enzimi, GBS'nin vajinal kolonizasyonu başlatır (50). Hyaluronidaz içeren GBS suşları ile enfekte uterin dokularda TNF- α , IL-6, IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin azaldığı gösterilmiş. Bu olaylar konak hücreyi asendan enfeksiyona açık hale getirir (51).

GBS'nin virülans faktörlerinden biri de fibrinojen reseptörüdür. Bunun, ekstraselüler matrikse bağlanma, epitele yapışma ve opsonofagositik öldürmeye dirençte rolü olduğu düşünülmektedir (52).

1.2.3. Epidemiyoloji

Vajen, oral ve farengeal mukozada ayrıca gastrointestinal sistem florasında bulunabilen GBS; yenidoğanlarda ve infantlarda gelişen sepsis ve menenjitlere sebep olması, gebe ve gebe olmayan erişkinlerde ortaya çıkardığı invaziv enfeksiyonlar nedeniyle klinik olarak önem arz etmektedir (20). Ülkemizde bugüne kadar yapılmış çalışmalarda %0,4-37,2 arasında kolonizasyon oranları saptanmıştır (68,73). Literatürdeki çalışmalarda saptanan prevalanslar ırk, coğrafi bölge ve sosyokültürel alışkanlıklara bağlı olarak değişmekte olup Tablo 2.3'te belirtilmiştir.

Tablo 2.3. Epidemiyoloji

Yazar	Ülke	Tarih	Prevalans
Rick et al. (53)	ABD	2017	%4-40
Quiroga M et al. (54)	Arjantin	2008	%1-19
Emaneini et al. (55)	Guatemala	2015	%17,3
Amin A et al. (56)	İran	2002	%9,8
Savoia D et al. (57)	İtalya	2008	%18
Seoud M et al. (58)	Lübnan	2010	%17,7
Mavenyengwa T et al. (59)	Zimbabve	2010	%60,3
Kwatra G et al. (60)	37 ülke metaanalizi	2016	%6,8-26,7
Botelho et al. (61)	Brezilya	2018	%26,2
Jung et al. (62)	Senegal-Madagaskar	2021	%5-16,1
HogenEsch et al. (63)	Uruguay	2021	%18,5
Gerolymatos et al. (64)	Yunanistan	2018	%18,1-22,6
Bidgani S et al. (65)	İran	2016	%30,7-41,6
Wollheim C et al. (66)	Brezilya	2017	%22,5-26
Goudarzi G et al (67)	İran	2015	%17-19
Sacar O et al. (68)	Türkiye	1983	%37,2
Güvenal T et al. (69)	Türkiye	1996	%1,63
Celebi S et al. (70)	Türkiye	1992	%15,4
Acıkgöz C et al. (71)	Türkiye	2003	%21,75
Kadanali A et al. (72)	Türkiye	2005	%32
Karaduman A et al. (73)	Türkiye	2006	%0,4
Alwedyan S et al. (74)	Türkiye	2014	%20
Alp F et al. (75)	Türkiye	2016	%9,8
Kalpakçı P et al. (76)	Türkiye	2017	%7.9

1.3. Maternal Grup B Streptokok Enfeksiyonları

1.3.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları

GBS, gebelikte asemptomatik bakteriüri, sistit ve piyelonefritin sık görülen nedenlerinden biridir. Asemptomatik bakteriürinin antibiyotik ile tedavisi gebelikteki olumsuz sonuç riskini azaltır (77,78). Gebelik sırasında asemptomatik GBS bakteriürisine sahip olmak, GBS'nin yoğun genital kolonizasyonu gösterir ve bu nedenle, artan üst genital sistem enfeksiyonu ve postpartum endometrit riski ile ilişkilidir (79,80). Gebelikteki bakteriüri, sistit ve piyelonefritte en sık izole edilen mikroorganizma *Escherichia coli* olmasına rağmen, GBS, gebelikle ilgili asemptomatik bakteriüri olgularının %7-30'unda saptanır (81,82). mL başına $\geq 10^5$ Coloni Forming Units (CFU)'luk bir bakteriüri mevcut ise intrapartum kemoprofilaksiye ek olarak antimikrobiyal tedavi de verilmelidir. Bu tedavi, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) kılavuzları tarafından önerilmektedir (83). Antibiyotik tedavisi, amoksisilin, penisilin ve sefalekssin ile yapılmaktadır. Bu ilaçlar, olumsuz gebelik sonucu veya teratojenik etki riskinde artış ile ilişkilendirilmemiştir. ACOG, penisilin alerjisi öyküsü olan hastalar için gerçek penisilin alerjisi olup olmadığını belirlemek için resmi alerji testi önermektedir (84).

Sistit, sık idrara gitme, acilen idrara gitme isteği ve ateş olmadan dizürinin olduğu klinikte pozitif bir idrar kültürü ile tanınır. Asemptomatik GBS bakteriüri ile aynı oral antibiyotik rejimleriyle tedavi edilir. GBS sistiti olan gebelerin, yenidoğan enfeksiyonunu önlemek için intrapartum kemoprofilaksi alması gerekmektedir (85).

Piyelonefrit, ateş, bulantı/kusma, yan ağrısı ve/veya kostovertebral açığı hassasiyetinin olmasıyla beraber pozitif bir idrar kültürü ile tanı konur. Tedavide, başlangıçta idrar kültürü ve duyarlılık sonuçlarını beklerken, intravenöz hidrasyon ve ampirik intravenöz antibiyotikler kullanılır. Piyelonefritin nedeni olarak GBS saptanırsa, penisilin G veya seftriakson ile tedavi edilir. Toplam tedavi süresi genellikle 10-14 gündür. GBS piyelonefriti olan kadınlar, neonatal enfeksiyonu önlemek adına intrapartum kemoprofilaksi almalıdır (85).

1.3.2. Koryoamniyonit

Amniyotik sıvının, zarların, plasentanın ve/veya umbilikal kordun enfeksiyonuna denir. Klinik belirtilerde; ateş, uterin hassasiyet, maternal ve fetal taşikardi, kötü kokulu pürülan amniyotik mayi ve maternal lökositoz vardır. GBS kolonizasyonu doğumda intra-amniyotik enfeksiyon riskini arttırır. Membranların rüptürü esnasında süre uzadıkça intra-amniyotik enfeksiyon riski de artar (86).

1.3.3. Endometrit

Gebelikteki GBS ile kolonizasyon, postpartum dönemde endometrit gelişme riskini arttırır (87). Endometritte GBS; olguların %2-14'ünde tek bir patojen olarak tanımlanmakla beraber, daha yaygın olarak polimikrobiyal enfeksiyonların bir bileşenidir (88). Endometrit, anaerobik mikroorganizmalara da etkili olan geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilir.

1.4. Neonatal İnvaziv Grup B Streptokok Enfeksiyonları

GBS'ler, genellikle gastrointestinal sistemde ve genital sistemde kolonize olan gram pozitif koklardır. GBS kolonizasyonu gebelerde çoğunlukla asemptomatiktir. Bununla birlikte, maternal kolonizasyon, yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde GBS enfeksiyonu için birincil risk faktörüdür. Dünya çapında neonatal GBS hastalığının tahmini insidansı 1000 canlı doğumda yaklaşık 0,5'tir (89). GBS serotiplerinden Ia, Ib, II, III, IV ve V, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erken başlangıçlı GBS olgularının >%95'ini, geç başlangıçlı GBS olgularının ise >%97'sini oluşturur (90). Serotip III genellikle menenjitte neden olur ve geç başlangıçlı GBS enfeksiyonlarının büyük kısmından sorumlu tutulmaktadır. Yenidoğanın erken başlangıçlı GBS enfeksiyonu, klinik olarak semptomatik veya asemptomatik olabilir. İntrauterin dönemde intraamniyotik enfeksiyon ve membran rüptürü yoluyla veya eylemde vajenden geçiş sırasında bulaş olabilir. Kanıtlar, gebelikte GBS'nin vajinal kolonizasyonun $>10^5$ koloni/mL olması yenidoğanlarda dikey geçişi ve erken başlangıçlı hastalık riskini artırdığını göstermektedir (91).

Yenidoğan ve küçük bebeklerin GBS enfeksiyonu, enfeksiyonun başlangıcına göre sınıflandırılır (92).

1.4.1. Erken Başlangıçlı Grup B Streptokok Enfeksiyonu

Erken başlangıçlı GBS çoğunlukla postpartum 24 saat içinde ortaya çıkmakla birlikte postpartum 6. güne kadar da ortaya çıkabilmektedir (93). Gebelerin GBS kolonizasyonu için evrensel olarak taranması ve intrapartum antibiyotik profilaksisinin yaygın kullanımına bağlı olarak erken başlangıçlı GBS hastalığı görülme sıklığında düşüş kaydedilmiştir (83).

Erken başlangıçlı GBS enfeksiyonu en sık olarak jeneralize sepsis, pnömoni veya menenjit tablosuyla ortaya çıkar. Vakaların %90'ından fazlasında klinik belirtiler postpartum ilk 24 saatte belirgindir (90).

Sepsis; erken başlangıçlı GBS hastalığı olgularının %80-85'inde görülür. Spesifik belirtileri olmayan sepsiste; sinirlilik, uyuşukluk, takipne, homurdanma gibi solunum semptomları, hipotansiyon görülebilmektedir (90).

Pnömoni; erken başlangıçlı GBS hastalığı olgularının yaklaşık %10'unda görülür. Pnömoni belirtileri arasında takipne, homurdanma ve hipoksi sayılabilir. GBS pnömonisi, term doğan bebeklerde yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu ile de ilişkili olabilir (90).

Menenjit; erken başlangıçlı GBS hastalığı olgularının yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Spesifik belirtileri olmamakla birlikte solunum anormallikleri (örn.; takipne, homurdanma, apne), irritabilite veya uyuşukluk, yetersiz beslenme ve kusma gibi belirtiler görülebilmektedir (90).

Erken başlangıçlı yenidoğan GBS enfeksiyonu için;

Klinik risk faktörleri (94-96):

- Annede GBS kolonizasyonu (gebelikteki pozitif GBS vajinal ve/veya rektal tarama kültürü veya GBS bakteriürisi $>10^5$ CFU/mL)
- Önceki bebeğinde GBS hastalığı öyküsü
- Doğumdan ≥ 18 saat önce membranların rüptüre olması
- 37. gebelik haftasından önce doğum
- Önceki gebeliğinde erken membran rüptürü öyküsü
- İntraamniyotik enfeksiyon
- İntrapartum $\geq 38^\circ\text{C}$ ateş

Bakteriyel ve immünolojik risk faktörleri (91,97):

- Ağır maternal kolonizasyon (vajinal inokulum $>10^5$ CFU/mL)
- Virülan GBS suşu
- İntrapartum maternal GBS kapsüler tipe spesifik IgG eksikliği

1.4.2. Geç Başlangıçlı Grup B Streptokok Enfeksiyonu

Geç başlangıçlı GBS hastalığı; 7.-89. günler arasında ortaya çıkabilmekle beraber, çoğunlukla 4-5 haftalıkken ortaya çıkar. Geç başlangıçlı GBS hastalığı, maternal intrapartum antibiyotik profilaksisi ile önlenemez. Geç başlangıçlı GBS hastalığı olan bebeklerin üçte biri 37. gebelik haftasından önce doğar (90).

Geç başlangıçlı GBS hastalığı genellikle odak olmaksızın bakteriyemi olarak ortaya çıkar; aynı zamanda menenjit, pnömoni, septik artrit, osteomyelit ve selülit-adenit olarak da ortaya çıkabilir (98).

Bakteriyemi, geç başlangıçlı GBS olgularının yaklaşık %65'ini oluşturur (90,99). Etkilenen bebekler tipik olarak yüksek ateş şikayeti ile başvurur. Bu bebeklerde önceki veya eşzamanlı üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olabilir. Diğer klinik bulgular arasında sinirlilik, uyuşukluk, zayıf beslenme, takipne, homurdanma ve bazen apne sayılabilir.

Menenjit, geç başlangıçlı GBS hastalığı olgularının %25-30'unu oluşturur (100). En sık bildirilen klinik belirtiler, sinirlilik veya uyuşukluk, yetersiz beslenme ve kusmadır. Merkezi sinir sistemi inflamasyonu belirtileri (örn.; şişmiş bingıldak, ense sertliği, fokal nörolojik bulgular, nöbetler), erken başlangıçlı GBS menenjitime göre geç başlangıçlılarda daha yaygındır (101).

Geç başlangıçlı GBS enfeksiyonu olgularının %5'i septik artrit ve osteomyelit olarak ortaya çıkar. Geç başlangıçlı GBS enfeksiyonu, selülit ve/veya adenit olarak da ortaya çıkabileceği gibi en sık yüz veya submandibular bölgeyi tutar (100).

1.4.3. Çok Geç Başlangıçlı Grup B Streptokok Enfeksiyonu

90 günden büyük bebeklerde görülür. Çok geç başlangıçlı GBS enfeksiyonları sıklıkla 28. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde ve immün yetmezlik öyküsü olan çocuklarda görülür (102).

1.4.4. Tedavi

Destekleyici Bakım

GBS enfeksiyonu olan yeni doğanlar ve küçük bebekler için destekleyici bakımı genellikle yoğun bakım şartlarında verilmelidir. Bunlar; ventilasyon desteğinin sağlanması, şokun hemen tanınıp tedavi edilmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin bakımı, anemi tedavisi, nöbetlerin yönetimidir (103).

Antimikrobiyal Tedavi

Sepsis şüphesindeki başlangıç ampirik tedavi, yenidoğanlarda ve üç aylıktan küçük bebeklerde erken ve geç başlangıçlı GBS hastalığına neden olduğu bilinen organizmaları (örn.; GBS ve diğer streptokoklar, gram-negatif enterik organizmalar ve *Listeria monocytogenes*) kapsamalıdır (100). Ampirik tedavi için uygun rejimler, enfeksiyonun odağına ve enfeksiyonun erken mi yoksa geç mi başladığına bağlı olarak değişir. Erken başlangıçta (<7 gün) ampisilin ve gentamisin kullanılabildiği gibi doğumdan itibaren hastanede yatan yenidoğanda geç başlangıçta (≥7 gün) gentamisin ve vankomisin kullanılır.

Ampirik tedaviden sonra hasta klinik olarak iyileşmeye başladığında ve GBS tek nedensel organizma olarak tanımlandığında antimikrobiyal tedavi penisilin G ile değiştirilir (92). Ampisilin ile monoterapi kabul edilebilir bir alternatiftir. GBS menenjitli olan bebeklerde, antimikrobiyal tedaviyi daraltmadan, BOS sterillğine bakmak amacıyla tedavinin 24-48. saatinde lomber ponksiyon tekrarlanmalıdır.

1.5. Gebelikte Grup B Streptokok Tarama Stratejileri

Gebelikte GBS tarama stratejisine bakacak olursak; tüm gebelerin 35 ve 37. gebelik haftaları arasında GBS kolonizasyonu açısından tarama önerisi ilk olarak 1996'da ACOG tarafından yayınlandı ve bunu Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) izledi (104-106). CDC, 1996'dan beri çeşitli meslek kuruluşlarıyla iş birliği içinde GBS taraması için öneriler yayınladı. 2019'da bu kılavuzların yönetimi 3 profesyonel kuruluşa devredildi. ACOG ve AAP artık sırasıyla gebelerde ve yenidoğanlarda GBS enfeksiyonunun profilaksisi ve tedavisine yönelik kılavuzların oluşturulmasından

sorumludur. American Society for Microbiology (ASM) ise, GBS'nin saptanması ve tanımlanmasıyla ilgili standart laboratuvar uygulamalarına yönelik kılavuzların sürdürülmesinden ve güncellenmesinden sorumludur (84,107).

Tarama için altın standart yöntem kültür yöntemi olmakla beraber bizim yaptığımız çalışma gibi birçok çalışmada PCR yöntemi ile karşılaştırılmıştır. PCR'ın kültür yöntemi ile karşılaştırıldığında yüksek sensitivitesinin bulunması, yüksek negatif prediktif değerin olması, daha kısa sürede sonuç vermesi, genetik materyale odaklandığı için düşük sayıdaki kolonileri dahi tespit edebilmesi, PCR yöntemine olan ilgiyi artırmaktadır. Ancak; PCR'ın maliyetinin nispeten fazla olması, bu ilgiyi azaltmaktadır. Gerolymatos G. ve arkadaşlarının (64) yaptığı çalışmada kültür yöntemiyle karşılaştırıldığında; kültür vajinal örnekte %18,4, rektal örnekte %18,1 pozitiflik vermesine karşın PCR, vajinal örnekte %22,6, (p:0,0006) rektal örnekte %21,2 (p:0,01) pozitiflik vermiştir. Bidgani S. ve arkadaşlarının (65) yaptığı çalışmada; rektal örneklerden %30,7'si kültür yöntemine göre, %41,6'sı PCR tekniğine göre pozitif bulundu. PCR'ın kültüre duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %92,85 ve %81,1 idi. Vajinal örneklerden %27,7'si kültür ile ve %43,8'i PCR ile pozitif. PCR'ın kültüre duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %81,6 ve %70,7 idi. Rektal sürüntülerin NPD'si %96 iken vajinal sürüntülerin NPD'si %91 idi. Rektal sürüntülerin PPD'si %68 ve vajinal sürüntülerin PPD'si %52 idi. Wollheim C. ve arkadaşlarının (66) 204 gebeye yaptıkları çalışmada vajinal-perianal örneklerde, PCR analizi (%26), kültür yönteminden (%22,5) daha fazla sayıda hasta numunesinde GBS tespit edilmiştir. Tüm kültür pozitif numuneler, PCR analizi ile de pozitif saptanmıştır. Bu sonuç PCR yönteminin %100 sensitivitesini göstermiştir. Bu arada, 158 kültür negatif numuneden 7'si PCR ile GBS için pozitif olarak test edildi; kalan 151'i negatifti. Bu nedenle, PCR yönteminin spesifitesi %95,6'tır. PPD ve NPD sırasıyla %86,8 ve %100'dür. Goudarzi G. ve arkadaşlarının (67) yaptıkları çalışmada kültürde %17, PCR yöntemiyle ise %19 GBS için antenatal taşıyıcılık saptanmıştır. Bu çalışmada, gerçek zamanlı PCR'ın (kültür yöntemine karşı) sensitivitesi %72,7 spesifitesi %96,1 PPD'si %69,6 ve NPD %96,6'dır.

ACOG önerilerinde; planlanan doğum şekline bakılmaksızın, gebelik sırasında GBS bakteriürisi veya önceki gebelikte GBS ile enfekte yenidoğanın

olması nedeniyle GBS için intrapartum antibiyotik profilaksisi endike olmadıkça, tüm gebelerin 36 0/7–37 6/7 gebelik haftasında GBS için antepartum taranması gerektiği belirtilmiştir. Tarama için önerilen CDC'den farklı bu yeni zamanlamanın, en az 41 0/7 haftalık gebelik yaşına kadar gerçekleşen doğumları içeren geçerli kültür sonuçları için 5 haftalık bir pencere sağladığını belirtilmiştir.

ACOG'un 797 numaralı komite görüşünde GBS tespiti için nükleik asit amplifikasyon test yöntemlerinin de doğum sırasında bilinmeyen veya mevcut olmayan doğum öncesi GBS tarama testi sonuçları için hızlı bir test olarak kullanılabileceği ve nükleik asit amplifikasyon test yöntemlerini kullanan GBS saptama oranlarının, kültür tabanlı taramaya eşdeğer olduğu hatta analiz gerçekleştirmeden önce 18-24 saatlik bir zenginleştirme uygulandığında daha iyi olduğu gösterilmiştir. 36 ve 37 6/7. gebelik haftalarında alınan vajinal-rektal örnekleri GBS için pozitif olan gebelerden, membranı intakt olup sezaryen olanların dışındakilerin hepsi, uygun intrapartum antibiyotik profilaksisi almalıdır. Ancak PCR, organizmayı kültürün yaptığı gibi izole etmez ve bu nedenle penisilin alerjisi olan kadınlar için gerekli olan antibiyotik duyarlılık testine izin vermez. Bu nedenle, maternal penisilin alerjisinin bildirilmesi çok önemlidir. Laboratuvar antepartum GBS tarama örneklerinin test edilmesinde bir adım olarak PCR kullanıyorsa, penisilin alerjisi olan bir kadında PCR ile GBS sonuçları pozitifse ek bir kültür ve antibiyotik duyarlılık testi yapılabilir. Ancak hızlı testler, doğum merkezlerinin polimeraz zincir reaksiyonu veya diğer kültüre dayalı olmayan hızlı testleri gerçekleştirmek için gereken 24 saat laboratuvar altyapısını sağlamasını gerektirir. Buna sahip merkezler, doğumda GBS durumu bilinmeyen ve intrapartum antibiyotik profilaksisi için ek risk faktörü olmayan kadınlar için hızlı test olarak kullanılabilir. Ancak şu anda, tek başına PCR tabanlı intrapartum testlerden oluşan bir yaklaşımın, 36 0/7-37 6/7 gebelik haftasında rutin prenatal taramanın yerini yeterince aldığı gösterilmemiştir (83,84).

Doğum eylemi başladığında doğum öncesi GBS tarama sonucu bilinmiyorsa, risk faktörleri olan kadınlar için intrapartum antibiyotik profilaksisi endikedir. Risk altındakiler; erken doğum riski, PPROM (Preterm Prematür Membran Ruptürü), membran rüptüründen 18 veya daha fazla saat geçmiş olanlar veya intrapartum ateşi (38°C veya üstü) olan gebelerdir. Bir önceki gebeliğinde GBS ile kolonize olanların

mevcut gebeliğinde GBS taşıma olasılığı %50'dir. Bir önceki gebeliğinde GBS kolonizasyon durumu bildirilmiş gebeler, intrapartum antibiyotik profilaksisi almak için aday olarak düşünülmelidir. Gebelikte herhangi bir zamanda tanımlanan herhangi bir konsantrasyonda GBS bakteriürisi, ağır maternal vajinal-rektal kolonizasyonu temsil eder ve 36 0/7–37 6/7. gebelik haftalarında vajinal-rektal kültür ile GBS taramasına gerek kalmadan intrapartum antibiyotik profilaksisi ihtiyacını gösterir. Asemptomatik veya semptomatik 10^5 CFU/mL veya daha yüksek seviyelerdeki GBS bakteriürisi, akut maternal tedaviyi garanti eder ve doğum sırasında intrapartum antibiyotik profilaksisi ihtiyacını gösterir. Gebelik sırasında 10^5 CFU/mL'den daha düşük bir düzeyde GBS ile asemptomatik bakteriüri tespiti, antepartum dönemde maternal antibiyotik tedavisi gerektirmez, ancak doğum sırasında intrapartum antibiyotik profilaksisi için bir endikasyondur. Önerilen intrapartum antibiyotik uygulaması, doğumdan 4 saat veya daha fazla süre önce başlanmasıdır. Bundan daha az etkili olsa da 2 saatlik antibiyotik maruziyetinin GBS vajinal koloni sayısını azalttığı ve klinik neonatal sepsis tanısı sıklığını azalttığı gösterilmiştir (83,84).

RCOG önerilerinde; GBS taramasının ideal olarak gebeliğin 35-37. haftasında veya beklenen doğum tarihinden 3-5 hafta önce, örneğin; ikizleri olan kadınlar için 32-34. gebelik haftasında yapılması gerektiğini belirtmiştir. GBS taşıyıcılığı durumu için test yapılırken alt vajenden ve anorektumdan bir tek bir sürüntü (vajen sonra anorektum) veya iki farklı sürüntü alınması gerektiğine vurgu yapmıştır. Önceki bebeğinde erken veya geç başlangıçlı GBS hastalığı olan gebelere, GBS taşıyıcılığının tesadüfen tespit edildiği gebelere, mevcut gebeliği sırasında GBS bakteriürisi saptanmış hastalara intrapartum antibiyotik profilaksisi önerilmelidir. Gebeliğinde GBS idrar yolu enfeksiyonu (büyümesi 10^5 CFU/ml'den fazla olan) saptanan hastalara tanı anında uygun tedavi verilmeli ve intrapartum antibiyotik profilaksisi önerilmelidir. Membranları sağlam olan, sezaryen planlanan gebelere GBS'ye özgü antibiyotik profilaksisi gerekli değildir. Gebeliğin 37. haftasından sonra membranları rüptüre olmuş GBS taşıyıcısı olduğu bilinen gebelere, mümkün olan en kısa sürede intrapartum antibiyotik profilaksisi ve doğum indüksiyonu önerilmelidir. Preterm membran rüptürü olan gebeler için GBS taşıyıcılığı açısından bakteriyolojik test önerilmez. GBS durumundan bağımsız

olarak doğum başladığında veya indüklendiğinde intrapartum antibiyotik profilaksisi verilmelidir.

İnapartum antibiyotik profilaksisini kabul eden gebelere benzilpenisilin uygulanmalıdır. Bir kez başladıktan sonra, tedavi doğuma kadar düzenli olarak verilmelidir. Gebenin penisiline karşı hafif alerjisi varsa, bir sefalosporin kullanılabilir. Penisiline karşı şiddetli alerji olduğuna dair herhangi bir kanıt varsa vankomisin kullanılmalıdır (108).

ASM önerilerinde; optimal örnek toplama, saklama ve taşıma, mikroorganizma tespiti ve tanımlama, antimikrobiyal duyarlılık testi ve sonuçların bildirilmesini sağlamak amaçlanmaktadır. Tanımlanmış risk faktörleri nedeniyle intrapartum GBS profilaksisi önerilmedikçe, tüm gebelere 36 0/7 ila 37 6/7 gebelik haftalarında GBS taraması önerilir. GBS ile kolonizasyon, genellikle düşük bakteri konsantrasyonlarında meydana gelir. Vajinal-rektal sürüntülerin yüksek bakteri verimi sağladığı bildirilmiştir. Bu sebeple GBS saptama olasılığını üst düzeye çıkarmak için, örneğin spekulum kullanmadan, swabı önce vajinal introitusun yaklaşık 1,5-2 cm içeriden ve ardından aynı swabı anal sfinkterin 1 cm içerisinden alınması önerilmektedir. Servikal, perianal, perirektal veya perineal örnekler GBS taraması için kabul edilmemektedir. GBS tespitinin hassasiyeti, kültür zenginleştirmesinden büyük ölçüde etkilenmektedir. 2021 ASM kılavuzunda söylendiği gibi nükleik asit amplifikasyon test yöntemlerini kullanan GBS saptama oranlarının, kültür tabanlı taramaya eşdeğer olduğu hatta analiz gerçekleştirmeden önce 18-24 saatlik bir zenginleştirme uygulandığında daha iyi olduğu gösterilmiştir. Kaplamadan önce broth ortamında inkübasyon, doğrudan numune kaplamaya kıyasla tarama yöntemlerinin duyarlılığını yaklaşık iki kat artırmaktadır. Daha fazla saptama için, tüm vajinal-rektal sürüntülerin seçici zenginleştirme sıvı besiyeri ortamına aşılınması ve 35-37°C’de, %5 CO₂ koşullarında 18-24 saat inkübe edilmesi önerilmektedir. Zenginleştirme olmadan intrapartum NAAT, %6,3 ile %22 arasında değişen, kabul edilemez derecede yüksek bir yanlış negatif orana sahiptir. Bu nedenle, profilaksi ihtiyacını ekarte etmek için intrapartum NAAT’nin zenginleştirmeden kullanılmasını önerilmemektedir. Vajinal-rektal numuneleri flocked swab kullanarak toplanmalı ve Amies nakil besiyeri gibi sıvı bazlı bir nakil

besiyerine yerleştirilmelidir. Vajinal-rektal numuneler 24 saat içinde test laboratuvarına nakledilmelidir (109).

AAP önerilerinde ACOG tarafından tavsiye edildiği gibi perinatal GBS hastalığının önlenmesine yönelik annelik politikaları ve prosedürleri desteklenir.

Yenidoğan yönetimi amacıyla, intrapartum penisilin G, ampisilin veya sefazolin uygulaması yenidoğanın erken başlangıçlı GBS hastalığına karşı yeterli koruma sağlayabilir. Beta-laktam antibiyotiklere karşı yüksek anafilaksi riski taşıyan gebelerde, klindamisin ve vankomisin, ACOG tarafından önerildiği şekilde uygulanmalıdır ve bu uygulamanın GBS'ye maruz kalan yenidoğanlarda erken başlangıçlı GBS hastalığına karşı bir miktar koruma sağlaması muhtemeldir. Bununla birlikte, neonatal risk değerlendirmesi amacıyla bu antibiyotiklerin β laktam antibiyotiklere eşdeğer uygulanmasını değerlendirmek için şu anda yeterli klinik etkinlik kanıtı bulunmamaktadır. 35 0/7 gebelik haftasından sonra doğan bebekler, neonatal erken başlangıçlı sepsis hesaplayıcı gibi çok değişkenli modeller kullanılarak veya gelişmiş klinik gözlemle kategorik bir algoritma ile erken başlangıçlı GBS enfeksiyonu riski açısından değerlendirilebilir. 34-6/7 gebelik haftasından önce doğan bebekler, GBS dahil olmak üzere tüm nedenlerden dolayı erken başlangıçlı enfeksiyon açısından en yüksek risk altındadır ve yönetim bu riske göre şekillenmelidir. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı GBS hastalığı için ampirik antibiyotik tedavisi, değerlendirme anındaki doğum sonrası yaşa göre farklılık gösterir. Penisilin G, bebeklerde GBS hastalığının kesin tedavisi için tercih edilen antibiyotiktir; ampisilin kabul edilebilir bir alternatiftir (107).

1.6. Gebelikte Grup B Streptokok Proflaksi Stratejileri

Neonatal GBS enfeksiyonları; pnömoni, sepsis, menenjit gibi ağır tablolara yol açabileceği için, gebelerde genital GBS kolonizasyonu mevcut ise profilaktik antibiyotik uygulamaları önerilmektedir.

Maternal taşıyıcılığı azaltmak adına antepartum dönemde yapılan tedaviler başarısız olmuştur. Bunun sebebi; rekolonizasyon-intermittant kolonizasyondur. Sonuç olarak genital GBS kolonizasyonu, antepartum dönemde tedavi edilmemelidir, ancak mL başına $\geq 10^5$ CFU'luk bir bakteriüri mevcut ise antepartum tedavi edilmelidir (83).

1980’de başlayan klinik araştırmalar sonucunda, intrapartum GBS profilaksisi uygulanmasıyla, neonatal invaziv GBS hastalığının önlenilebileceği gösterilmiştir. GBS insidansı son 15 yılda 1990’ların başında 1.000 canlı doğumda 1,7 olgudan, son yıllarda 1.000 canlı doğumda 0,5 vakaya kadar düşmüştür (89).

İntrapartum GBS profilaksisi için risk bazlı ve tarama bazlı olmak üzere 2 yaklaşım mevcuttur.

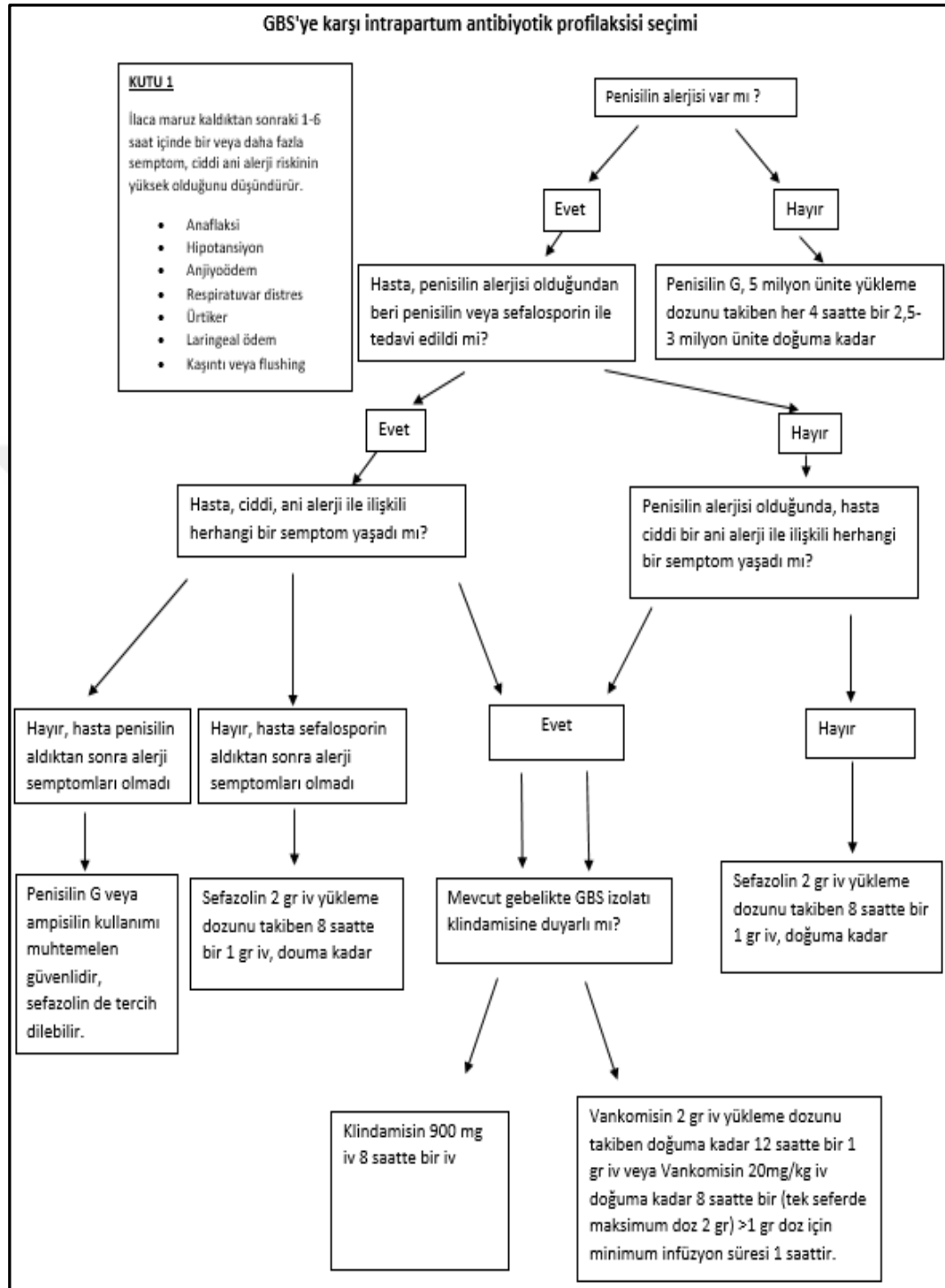
Risk bazlı yaklaşımda; etkilenmiş bir bebeğe sahip olma riskini azaltmak için intrapartum antibiyotik profilaksisi alması gereken hastaları belirlemek için aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlasının varlığı kullanılır (110):

- İntrapartum 38°C ve üzerinde ateş
- 37. gebelik haftasından önce doğum
- Membran rüptüründen 18 saatten fazla geçmesi
- GBS hastalığından etkilenmiş bir bebeğin önceki doğumu
- Mevcut gebelikte GBS bakteriürisi.

İntrapartum antibiyotik profilaksisi için hastaları belirlemek adına risk bazlı yaklaşım ile kültür bazlı tarama yaklaşımını karşılaştıran bir çalışmada, erken başlangıçlı GBS hastalığına sahip yenidoğanların annelerinin yaklaşık %50’sinde bu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmadığı bulundu (111). Sonuç olarak önerilen yaklaşım tarama bazlı yaklaşımdır.

Tarama bazlı yaklaşımda; birçok gebede geçici veya aralıklı kolonizasyon olduğu için taramalar terme yakın dönemde yapılır. Daha önce CDC tarafından önerilen 35-37. gebelik haftası arasındaki evrensel tarama programından sonra ACOG; 36-38. gebelik haftasında taramayı önermiştir. ACOG bu taramayla, Amerika Birleşik Devletleri’nde azımsanmayacak ölçüdeki 41. gebelik haftasından sonra doğum yapacak gebelerin de GBS sonuçlarını geçerli kılmayı amaçlamıştır. Doğumdan ≤ 5 hafta önce yapılan GBS kültürlerinin negatif prediktif değeri %95-98’dir; ancak beş hafta sonra azalır (112). Bu sebeple önceki bir negatif sonuçtan bu yana >5 hafta geçmişse yeniden tarama önerilir.

Tablo 2.4. ACOG'un GBS'ye karşı intrapartum antibiyotik profilaksisi seçimi (83)



Bu algoritma ile, güvenli bir şekilde penisilin/sefalosporin alabilen hastalarda vankomisin kullanımı azaltılması amaçlanır. Yeterli zaman varsa, hastanın ciddi bir ani IgE aracılı alerjisini düşündüren bir öyküsünün olup olmadığı belirlemek için

penisilin alerji testi yapılabilir. Ailesinde penisilin alerjisi olan ancak kişisel geçmişi olmayan bir hastada, ciddi bir ani alerjiye sahip olma riskinin düşük olduğu kabul edilir (83).

Bildirilen bir penisilin alerjisi olan hastalara bazen yanlışlıkla verilen penisilini hasta tolere etmişse, hastanın penisiline alerjisi olmadığını kanıtlanmış olur. Penisilin antibiyotiklerinin örnekleri arasında penisilin V, penisilin G, dikloksasilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin, amoksisilin, ampisilin ve piperasilin bulunur. Ampisilin-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulanat ve tikarsilin-klavulanat gibi penisilin içeren kombinasyon ilaçlar da vardır.

Ciddi ani alerji riskinin düşük olduğu hafif reaksiyonlar; izole mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, döküntüsüz hafif kaşıntı, sistemik semptomsuz ütikeryal olmayan döküntülerdir (83).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, yüksek direnç oranları nedeniyle GBS profilaksisi için eritromisin önerilmezken, klindamisin kullanımı duyarlılık testlerinin sonuçlarına bağlıdır. Bir GBS izolatı eritromisine dirençliyse, standart in vitro test yöntemleriyle klindamisine duyarlı görünse bile klindamisine de indüklenebilir dirence sahip olabilir; bu sebeple mümkünse makrolidlere indüklenebilir direnç için D bölgesi testi yapılmalıdır (83).

Tablodaki antibiyotik dozları böbrek fonksiyonu normal olan hastalar içindir.

GBS, gebelerde taraması önerilen, maternal ve neonatal kötü sonuçlara yol açabilecek bir mikroorganizmadır. Literatürde taramanın altın standart olarak belirtilen kültür ile yapılması önerilse de kültürün 24-48 saatte sonuç vermesi, düşük koloni sayısında negatif sonuç vermesi gibi limitasyonları vardır (65). PCR'ın pratik kullanımı, hızlı sonuç vermesi, genetik materyale odaklanması gibi özelliklerinden dolayı çalışmamızda kültür ile PCR yöntemini karşılaştırdık.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif dizaynda planlanan çalışmamızda Ocak 2022 – Ağustos 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 35- 37. gebelik haftaları arasındaki 96 gebenin çalışma kapsamına alınması planlanmış olup, 20 hastanın PCR sonucunun “belirsiz” çıkması üzerine, bu hastalar için 20 kit ve yedek olarak da 10 kit daha alınmıştır. Böylelikle 106 hastayla çalışma tamamlanmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.05.2021 tarihli KAEK-340 karar no'lu onay alınmıştır (Ek-1). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Son bir ayda antibiyotik tedavisi almış gebeler çalışma kapsamına alınmamıştır. Son bir ayda antibiyotik tedavisi almamış gebeler çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmada gebelerden vajinal + rektal sürüntü örneği alınmış, sürüntü örneği kültür ve PCR yöntemi ile değerlendirilmiştir. Çıkan sonuçlar karşılaştırılmıştır. Gebelerin yaşı, kilo, boy, VKİ, gravida, parite, abortus sayısı, önceki sezaryen ve normal doğum sayısı, gestasyonel haftası, gestasyonel hipertansiyon (GHT), gestasyonel diyabetinin (GDM) ve tip 2 diyabetinin olup olmadığı, sigara, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, çalışma durumu not edilmiş olup onam formuyla beraber kayıt altına alınmıştır.

Çalışmamızdaki hastalardan kültür ve/veya PCR testiyle pozitif sonuç aldıklarımız bilgilendirilmiş olup, hastanemizde doğum yapmaları durumunda intrapartum antibiyotik profilaksisi (İAP) alması gereken durumlarda, penisilin alerji öyküleri olmadığı için ampisilin yükleme dozu olarak 2 gr iv ve her 4 saatte bir 1 gr iv idame şeklinde doğuma kadar devam edilmiştir.

Örnekler jinekolojik muayene masasında alınmıştır. Örnek alınırken spekulum kullanılmamıştır. Örnek aynı swabla önce vajenden sonra rektumdan alınmıştır. Vajinal introitusun 1,5-2 cm içerisinden ve sonrasında rektumun 1 cm içerisinden örnek alınıp swablar aynı transport besiyerine (Stuart) konarak vakit kaybetmeden laboratuvara ulaştırılmıştır.

Kültür

Laboratuvara transport besiyerinde gelen örnekler ilk olarak koyun kanlı besiyerine (BD Columbia Agar with 5% Sheep Blood, Heidelberg, Almanya) ekim yapılmış, ekilen bu besiyerleri %5 CO₂'li etüve kaldırılmıştır.

Ekim için kullanılan koyun kanlı agarın içeriğinin formülü 1 L saf su için şu şekildedir:

- Kazeinin Pankreatik Dijesti 12,0 g
- Hayvan Dokularının Peptik Dijesti 5,0
- Maya Ekstraktı 3,0
- Sığır Eti Ekstraktı 3,0
- Mısır Nişastası 1,0
- Sodyum Klorür 5,0
- Agar 13,5
- Defibrinleştirilmiş Koyun Kanı 5%
- pH 7,3±0,2

Etüvde 24 ve 48. saatlerde üremeleri değerlendirilmiştir. Columbia Agar oldukça yüksek karbonhidrat (nişasta) içeriğine bağlı olarak, beta hemolitik streptokoklar beta yerine alfa hemolitik reaksiyonlar sergileyebilir veya bu formülasyona dayanarak besiyerlerinde zayıf hemolitik reaksiyonlar sergileyebilir (113). Bu nedenle inkübasyon sonrasında Columbia blood agar plağına ekim yapıldıktan sonra 24. ve 48. saatlerde ekilen plaklar değerlendirilmiş ve dar beta-hemoliz oluşturan veya hemoliz oluşturmayan büyük, gri, yarı saydam kolonilerin varlığı açısından incelenmiştir. Şüphelenilen kolonilerden MALDI TOF MS (Bruker Biotyper) ile tür tanımlaması yapılmıştır. Kolonilerden MALDI TOF MS yöntemiyle tanımlama yapıldıktan sonra GBS sonucu verenler kültür pozitif olarak alınmıştır.

BD MAX GBS PCR

Ekim yapıldıktan sonra swablar seçici LIM besiyerine (10 µg/ml kolistin ve 15 µg/ml nalidiksik asit ile takviye edilmiş Todd-Hewitt Broth) konulmuştur. LIM besiyeri (BD, Maryland, USA) kültürü en az 18 saat boyunca 37°C'de %5 CO₂'de inkübe edilmiştir.

Numune Hazırlama

İnkübasyon sonrasında, LIM besiyeri vortekslenir. Pipet ve uzun pipet ucu kullanılarak LIM besiyerinden 15 µl aspire edilmiş ve BD MAX GBS test kitinde (BD, Maryland, USA) bulunan örnek hazırlama reaktifi ile karıştırılmıştır. Birkaç kez pipetaj yapılarak homojen karışım sağlanmıştır.

Test edilecek her örnek için test kitinin içinde bulunan bir GBS Master Mix, bir GBS ekstraksiyonu reaktifi ve bir BD MAX GBS ünitelendirilmiş reaktif stribi kullanılmıştır. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda raklara yerleştirilen örnekler BD MAX cihazına (BD, USA, model no:441916) yerleştirilmiş ve gerekli kayıtlar yapılarak cihaz çalıştırılmıştır.

BD MAX GBS test kitinin içindekiler:

- 1) BD MAX GBS Master Miks: Örnek işleme kontrolü ve PCR enziminin yanı sıra GBS'ye özgü Scorpions probu ve primerler içeren dondurularak kurutulmuş PCR Master Mix ana karışımıdır.
- 2) BD MAX™ DNA Ünitelendirilmiş Reaktif Stripleri: Örnek işleme DNA Ekstraksiyonu için gerekli reaktif tamponu (0,75 ml), elüsyon tampon (0,75 ml) ve tampon 3D (0,75 ml) reaktifleri ve tek kullanımlık pipet uçlarını içeren Ünitelendirilmiş Reaktif Stripleridir.
- 3) BD MAX™ GBS Ekstraksiyon Reaktifi: Dondurularak kurutulmuş DNA manyetik afinite boncukları, Mutanolisin, Proteaz reaktiflerini içerir.
- 4) BD MAX™ GBS Örnek Hazırlama Reaktifi

Sonuç Yorumlanması

Test sonuçları, BD MAX Sistemi yazılımı tarafından otomatik olarak yorumlanır. Bir test sonucu NEG (negatif), POS (pozitif) veya IND (Belirsiz) olarak sonuçlanabilir. Pozitif sonuç veren testler; GBS DNA saptandı şeklinde, negatif sonuç veren örnekler; GBS DNA saptanmadı şeklinde ve IND (belirsiz) sonucu verenler ise PCR reaksiyonu, reaktif hatası veya örnek işlemi kontrolü amplifikasyonu yok şeklinde yorumlanmıştır. Belirsiz sonuçları olan örnekler,

örnek hazırlama prosedürü uygulanarak tekrar çalışılmıştır. Yine IND (belirsiz) şeklinde çıkan örnekler, belirtilmiştir.

Alınan örneklerden PCR ve/veya kültürün GBS pozitif sonuç vermesi durumunda hasta intrapartum antibiyotik profilaksisi hakkında bilgilendirilmiş, bu hastaların hastanemizdeki muayene notlarına eklenmiştir. Başka bir hastanede doğumunu gerçekleştirecek olsa dahi gerekli durumlarda intrapartum antibiyotik profilaksisi alması gerektiği hastaya bildirilmiştir. Doğum sonrası yenidoğan takibi pediatri hekimi tarafından yapılmıştır. Planlı sezaryen olan hastalara GBS için ayrıca bir profilaksi verilmemiştir. Ancak gebe elektif sezaryen vaktinden önce eyleme girerse veya membran rüptürü olursa bu hastalar da profilaksi protokolüne dahil edilmiştir.

Altın standart olarak kabul edilen kültür sonuçları ile PCR sonuçları dört gözlü tablolarda değerlendirilmiştir. Prevalans, spesivite, sensitivite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, tutarlılık değerleri hesaplanmıştır. Kültür pozitif ve negatif olan grupta, PCR pozitif ve negatif olan grupta, kültür ve PCR pozitif olan ile kültür ve PCR negatif olan gruplarında, sadece PCR pozitif olan ile hem kültür hem PCR pozitif olan gruplarında; demografik karakterler, sigara, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 diyabetes mellitus ve GDM olup olmaması karşılaştırılmıştır.

2.1. İstatistiksel Analiz

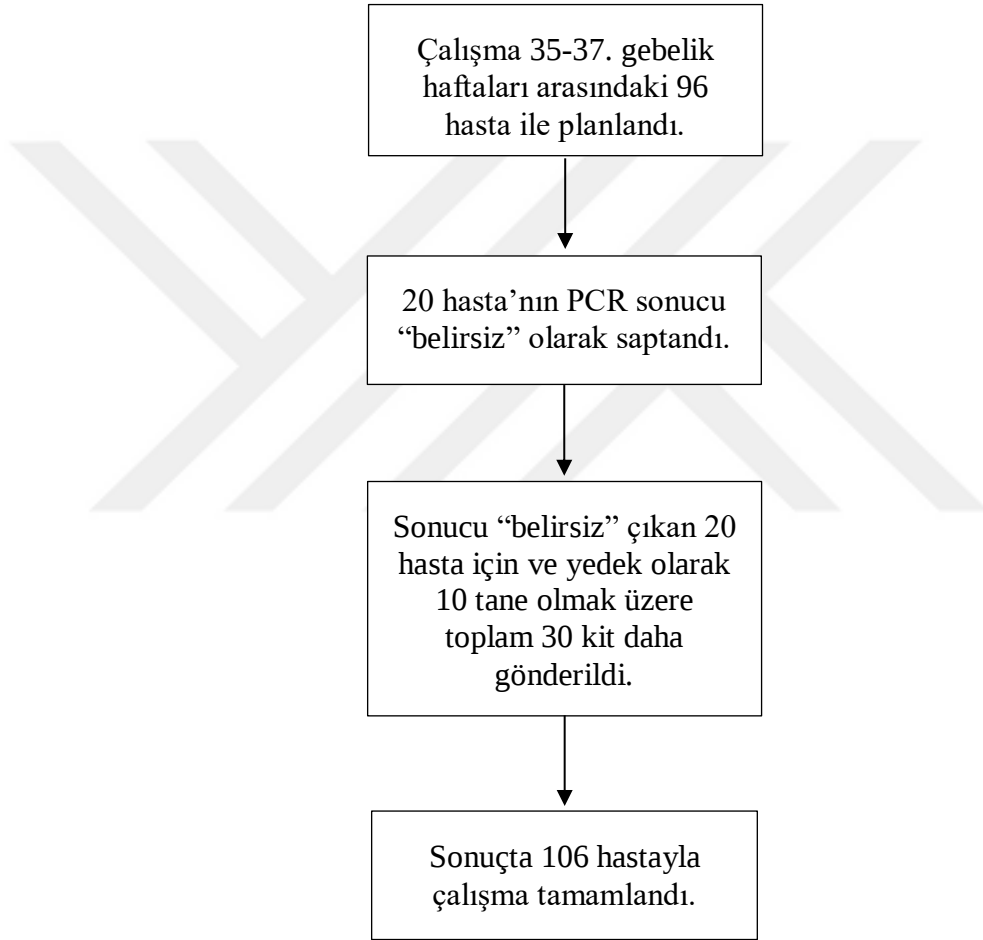
İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı bulgular sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum; kategorik değişkenler için frekans ve yüzde ile sunuldu. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Her bir gruptaki ölçüm sayısı 30 ve üzerinde ise ve/veya normal dağılıma uyuyorsa parametrik, aksi durumda non-parametrik koşullar olduğu kabul edildi (114). Yaş, gravida, parite, abortus sayısı, sezaryen sayısı, normal doğum sayısı, gestasyonel hafta, kilo, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri gibi sayısal olan bağımsız değişkenlerin; PCR ve Kültür sonuçlarına göre pozitif ve negatif olan gruplarda karşılaştırılmasında non-parametrik koşullar sağlandığından Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eğitim düzeyi,

Çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunmasına göre; PCR ve Kültür pozitif sıklığının karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Ki-kare karşılaştırmalarında dört gzly tablolarla beklenen değer 5'in altında ise Fisher exact test'e ait p değeri kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar testin tanısala değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.



3. BULGULAR

Çalışmamız, Ocak 2022 – Ağustos 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 106 hastayla tamamlanmıştır. Hasta akış şeması Şekil 3.1'de ve hastaların demografik karakterleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Hasta akış şeması

Tablo 3.1. Hastaların demografik karakterleri

Hastaların Demografik Karakterleri	(n: 106)
Yaş	29,14±5,417
Kilo	76,19±13,051
Boy	163,15±6,407
VKİ	25,5816±4,13384
Gravida	2,42±1,441
Parite	1,08±1,127
Abortus Sayısı	0,36±0,693
Önceki Sezaryen Sayısı	0,45±0,678
Önceki Normal Doğum Sayısı	0,63±1,115
Gestasyonel Hafta	35,96±0,62
Gestasyonel Hipertansiyon	3 (%2,8)
Gestasyonel Diyabet	9 (%8,4)
Tip 2 Diyabet	1 (%0,94)
Sigara Kullanımı	16 (%15,09)
Alkol Kullanımı	1 (%0,94)
En Fazla Liseye Kadar Eğitim Alanlar	74 (%69,8)
En Az Lisans Eğitimi Alanlar	32 (%30,1)
Gelir Getiren İşte Çalışanlar	40 (%37,7)

Datalar; ortalama ± standart sapma veya sayı ve yüzde ile belirtilmiştir

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 3.2. PCR ve kültür yönteminin karşılaştırılması

		Kültür		Total
		Pozitif	Negatif	
PCR	Pozitif	11	12	23
	Negatif	0	83	83
Total		11	95	106

Tablo 3.3. Grup B streptokok prevalansı, PCR'ın kültür karşısındaki özellikleri, gerçek pozitif-negatif ve yalancı pozitiflik oranları

Prevalans	%10,4
Sensitivite	%100
Spesivite	%87
Pozitif Prediktif Değer	%47
Negatif Prediktif Değer	%100
Tutarlılık	%88
Gerçek Pozitif (PCR⁺, Kültür⁺) (n:11)	%10,4
Yalancı Pozitif (PCR⁺, Kültür⁻) (n:12)	%11,3
Gerçek Negatif (PCR⁻, Kültür⁻) (n:83)	%78,3

Çalışmamızdaki 106 gebenin sonuçlarına baktığımızda, altın standart olan kültür yöntemiyle PCR yönteminin karşılaştırılması Tablo 3.2'de gösterilmiştir. Tablo 3.3'te prevalans, sensitivite, spesivite, pozitif ve negatif prediktif değer, tutarlılık, gerçek ve yalancı pozitiflik oranı ve gerçek negatiflik oranı gösterilmiştir. Kültür yöntemi ile prevalans %10,4 saptanmıştır. PCR yöntemiyle totalde 23 gebe (%21,69) pozitif saptanmıştır. Ayrıca PCR'ın sensitivitesi %100, spesivitesi %87, PPD %47, NPD %100, tutarlılığı ise %88 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak PCR, kültür ile pozitif tanı alan hastaların %100'ünü, kültür ile sağlam tanısı alanların %87'sini doğru olarak saptamıştır. Gerçek pozitif olan grupta 11 gebe (%10,4), yalancı pozitif olan grupta 12 gebe (%11,3) ve gerçek negatif olan grupta 83 gebe (%78,3) mevcuttur.

GBS için örnek alınan gebelerin doğumdan sonra bebeklerinin hasta kayıtları incelenmiş, incelenemeyenlere telefonla ulaşılmış olup erken başlangıçlı GBS hastalığı nedeni hastane yatışlarının olmadığı saptanmıştır.

Tablo 3.4. Kültür pozitif ve negatif olan grupta, hastaların demografik karakterlerinin karşılaştırılması

	Kültür Pozitif (n: 11)		Kültür Negatif (n: 95)		p
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Yaş	29,27±4,052	29 (5)	29,13±5,570	29 (9)	0,909
Kilo	81,73±16,057	81 (14)	75,55±12,603	73 (17)	0,163
Boy	163,36±7,159	162 (8)	163,15±6,355	163 (10)	0,884
VKİ	30,5782±4,0237	31,20 (5,28)	28,3504±4,1043	28,10 (4,90)	0,031
Gravida	2,64±1,433	2 (2)	2,40±1,447	2 (2)	0,546
Parite	1,00±1,265	1 (2)	1,08±1,117	1 (2)	0,628
Abortus Sayısı	0,64±0,674	1 (1)	0,33±0,691	0 (1)	0,049
Önceki Sezaryen Sayısı	0,36±0,674	0 (1)	0,46±0,681	0 (1)	0,581
Önceki Normal Doğum Sayısı	0,64±1,286	0 (1)	0,63±1,102	0 (1)	0,709
GesHf	35,6364±0,5045	36 (1)	35,7158±0,6630	36 (1)	0,823

Ortalama; standart sapma ile birlikte, ortanca ise interquartile range ile birlikte verilmiştir.

GesHf: Gestasyonel hafta, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

Kültür pozitif ve negatif olan grupta yaş, gravida, parite, abortus sayısı, sezaryen sayısı, normal doğum sayısı, gestasyonel hafta, kilo, boy ve VKİ değerlerinin karşılaştırılması Tablo 3.4'te sunulmuştur. Kültür pozitif olan grupta, kültür negatif olan gruba göre abortus ortanca değeri ve VKİ ortanca değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p: 0.049 ve p: 0.031). Kültür pozitif ve negatif olan grupta yaş, gravida, parite, sezaryen sayısı, normal doğum sayısı, gestasyonel hafta, kilo, boy değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamıştır

Tablo 3.5. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, Tip 2 DM ve GDM bulunması durumuna göre; kültür pozitifliği sıklığının karşılaştırılması

	Kültür		Total	p
	Pozitif	Negatif		
Sigara Kullanımı	1 (%6,2)	15 (%93,8)	16	1,000
Alkol Kullanımı	0 (%0)	1 (%100)	1	1,000
Üniversite ve Üzeri Eğitim	3 (%10,7)	25 (%89,3)	28	1,000
Çalışma Durumu	4 (%11,1)	32 (%88,9)	36	1,000
GHT	0 (%0)	3 (%100)	3	1,000
Tip 2 DM ve GDM	2 (%20)	8 (%80)	10	1,000

DM: Diyabetes Mellitus, GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, GHT: Gestasyonel Hipertansiyon

Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunması durumuna göre; Kültür pozitifliği sıklığının karşılaştırılması Tablo 3.5'te sunulmuştur. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunması durumuna göre; kültür pozitifliği sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 3.6. PCR pozitif ve negatif olan grupta, hastaların demografik karakterlerinin karşılaştırılması

	PCR Pozitif (n: 23)		PCR Negatif (n: 83)		p
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Yaş	28,35±5,365	29 (7)	29,36±5,443	29 (9)	0,447
Kilo	82,48±14,500	84 (16)	74,45±12,147	72 (18)	0,008
Boy	164,39±7,334	163 (10)	162,81±6,130	163 (9)	0,396
VKİ	30,4557±3,9601	31,10 (4,81)	28,0623±4,0516	28 (5,09)	0,005
Gravida	2,48±1,410	2 (3)	2,41±1,457	2 (2)	0,794
Parite	1,00±1,168	1 (2)	1,10±1,122	1 (2)	0,589
Abortus Sayısı	0,48±0,593	0 (1)	0,33±0,718	0 (1)	0,104
Önceki Sezaryen Sayısı	0,48± 0,790	0 (1)	0,45±0,649	0 (1)	0,831
Önceki Normal Doğum Sayısı	0,52±1,123	0 (0)	0,66±1,118	0 (1)	0,252
GesHf	35,6522±0,5727	36 (1)	35,7229±0,6683	36 (1)	0,740

Ortalama; standart sapma ile birlikte, ortanca ise interquartile range ile birlikte verilmiştir.

GesHf: Gestasyonel hafta, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

PCR pozitif ve negatif olan grupta yaş, gravida, parite, abortus sayısı, sezaryen sayısı, normal doğum sayısı, gestasyonel hafta, kilo, boy ve VKİ değerlerinin karşılaştırılması Tablo 3.6’da sunulmuştur. PCR pozitif olan grupta, PCR negatif olan gruba göre kilo ortanca değeri ve VKİ ortanca değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p: 0.008 ve p: 0.005). PCR pozitif ve negatif olan grupta yaş, gravida, parite, abortus sayısı, sezaryen sayısı, normal doğum sayısı, gestasyonel hafta, boy değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamıştır.

Tablo 3.7. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, gelir getiren bir işte çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunması durumuna göre; PCR pozitifliği sıklığının karşılaştırılması

	PCR		Total	p
	Pozitif	Negatif		
Sigara Kullanımı	4 (%25)	12 (%75)	16	0,746
Alkol Kullanımı	0 (%0)	1 (%100)	1	1,000
Üniversite ve Üzeri Eğitim	7 (%25)	21 (%75)	28	0,755
Çalışma Durumu	7 (%19,4)	29 (%80,6)	36	0,686
GHT	1 (%33,3)	2 (%66,7)	3	0,524
Tip 2 DM ve GDM	2 (%20)	8 (%80)	10	1,000

DM: Diyabetes Mellitus, **GDM:** Gestasyonel Diyabetes Mellitus, **GHT:** Gestasyonel Hipertansiyon

Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunması durumuna göre; PCR pozitifliği sıklığının karşılaştırılması Tablo 3.7’de sunulmuştur. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunması durumuna göre; PCR pozitifliği sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 3.8. Kültür(+), PCR(+) olan ve Kültür(-), PCR(-) olan grupta; hastaların demografik karakterlerinin karşılaştırılması

	Kültür(+) PCR(+) (n: 11)		Kültür(-) PCR(-) (n: 83)		p
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Yaş	29,27±4,052	29 (5)	29,36±5,443	29 (9)	0,972
Kilo	81,73±16,057	81 (14)	74,45±12,147	72 (18)	0,096
Boy	163,36±7,159	162 (8)	162,81±6,130	163 (9)	0,981
VKİ	30,5782±4,0237	31,20 (5,28)	28,0623±4,0516	28 (5,09)	0,020
Gravida	2,64±1,433	2 (2)	2,41±1,457	2 (2)	0,576
Parite	1,00±1,265	1 (2)	1,10±1,122	1 (2)	0,595
Abortus Sayısı	0,64±0,674	1 (1)	0,33±0,718	0 (1)	0,045
Önceki Sezaryen Sayısı	0,36±0,674	0 (1)	0,45±0,649	0 (1)	0,592
Önceki Normal Doğum Sayısı	0,64±1,286	0 (1)	0,66±1,118	0 (1)	0,614
GesHf	35,6364±0,5045	36 (1)	35,7229±0,6683	36 (1)	0,799

Ortalama; standart sapma ile birlikte, ortanca ise interquartile range ile birlikte verilmiştir.

GesHf: Gestasyonel hafta, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Kültür(+), PCR(+) ve Kültür(-), PCR(-) olan grupta; yaş, gravida, parite, abortus sayısı, sezaryen sayısı, normal doğum sayısı, gestasyonel hafta, kilo, boy ve VKİ değerlerinin karşılaştırılması Tablo 3.8’de sunulmuştur. Kültür(+), PCR(+) ve Kültür(-), PCR(-) olan grupta; yaş, gravida, parite, sezaryen sayısı, normal doğum sayısı, gestasyonel hafta, kilo, boy değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır. Kültür(+), PCR(+) olan grupta, Kültür(-), PCR(-) olan gruba göre abortus ve VKİ ortalama ve ortanca değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p:0.045 ve p:0.020).

Tablo 3.9. Kültür(+), PCR(+) ve Kültür(-), PCR(-) olan grupta; Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eēitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunma sıklıēının karşılaştırılması

	Kültür(+), PCR(+) (n: 11)	Kültür(-), PCR(-) (n: 83)	Total	p
Sigara Kullanımı	1 (%9,1)	12 (%14,5)	13 (%13,8)	1,000
Alkol kullanımı	0 (%0)	1 (%1,2)	1 (%1,1)	1,000
Üniversite ve zeri Eēitim	3 (%30)	21 (%28,4)	24 (%28,6)	1,000
Çalışma Durumu	4 (%36,4)	29 (%34,9)	33 (%35,1)	1,000
GHT	0 (%0)	2 (%2,4)	2 (%2,1)	1,000
Tip 2 DM ve GDM	1 (%9,1)	8 (%9,6)	9 (%9,6)	1,000

DM: Diyabetes Mellitus, GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, GHT: Gestasyonel Hipertansiyon

Kültür(+), PCR(+) ve Kültür(-), PCR(-) olan grupta; Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eēitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunma sıklıēının karşılaştırılması Tablo 3.9’da sunulmuştur. Kültür(+), PCR(+) ve Kültür(-), PCR(-) olan grupta; Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eēitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunma sıklıēı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Tablo 3.10. Yalancı pozitif (PCR+ Kültür-) ile gerçek pozitif (hem PCR hem Kültür+) gruplar arasında; hastaların demografik karakterlerinin karşılaştırılması

	Yalancı Pozitif (n: 12)		Gerçek Pozitif (n: 11)		p
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Yaş	27,50±6,403	28 (9)	29,27±4,052	29 (5)	0,387
Kilo	83,17±13,604	87 (21)	81,73±16,057	81 (14)	0,666
Boy	165,33±7,679	165,50 (13)	163,36±7,159	162 (8)	0,459
VKİ	30,3433±4,0765	30,11 (4,41)	30,5782±4,0237	31,20 (5,28)	0,538
Gravida	2,33±1,435	2 (3)	2,64±1,433	2 (2)	0,525
Parite	1,00±1,128	0,50 (2)	1,00±1,265	1 (2)	0,921
Abortus Sayısı	0,33±0,492	0 (1)	0,64±0,674	1 (1)	0,259
Önceki Sezaryen Sayısı	0,58±0,900	0 (2)	0,36±0,674	0 (1)	0,622
Önceki Normal Doğum Sayısı	0,42±0,996	0 (0)	0,64±1,286	0 (1)	0,579
GesHf	35,6667±0,6513	36 (1)	35,6364±0,5045	36 (1)	1,000

Ortalama; standart sapma ile birlikte, ortanca ise interquartile range ile birlikte verilmiştir.

GesHf: Gestasyonel hafta, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

Yalancı pozitif (PCR+, Kültür -) ile gerçek pozitif (hem PCR hem Kültür +) gruplar arasında; yaş, gravida, parite, abortus sayısı, sezaryen sayısı, normal doğum sayısı, gestasyonel hafta, kilo, boy ve VKİ değerlerinin karşılaştırılması Tablo 3.10'da sunulmuştur. Yalancı pozitif (sadece PCR+) ile gerçek pozitif (hem PCR hem Kültür +) gruplar arasında; yaş, gravida, parite, abortus sayısı, sezaryen sayısı, normal doğum sayısı, gestasyonel hafta, kilo, boy ve VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 3.11. Yalancı pozitif (sadece PCR+) ile gerçek pozitif (hem PCR hem Kültür+) gruplar arasında; Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunma sıklığının karşılaştırılması

	Gerçek Pozitif (n= 11)	Yalancı Pozitif (n= 12)	Total	p
Sigara Kullanımı	1 (%9,1)	3 (%25)	4 (%17,4)	0,590
Alkol Kullanımı	0	0	0	
Üniversite ve Üzeri Eğitim	3 (%30)	4 (%33,3)	7 (%31,8)	1,000
Çalışma Durumu	4 (%36,4)	3 (%25)	7 (%30,4)	0,667
GHT	0 (%0)	1 (%8,3)	1 (%4,3)	1,000
Tip 2 DM ve GDM	1 (%9,1)	1 (%8,3)	2 (%8,7)	1,000

DM: Diyabetes Mellitus, **GDM:** Gestasyonel Diyabetes Mellitus, **GHT:** Gestasyonel Hipertansiyon

Yalancı pozitif (sadece PCR+) ile gerçek pozitif (hem PCR hem Kültür +) gruplar arasında; Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunma sıklığının karşılaştırılması Tablo 3.11’de sunulmuştur. Yalancı pozitif (sadece PCR+) ile gerçek pozitif (hem PCR hem Kültür +) gruplar arasında; Sigara kullanımı, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, GHT, tip 2 DM ve GDM bulunma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır.

4. TARTIŞMA

Bizim çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, 35- 37. gebelik haftaları arasındaki 106 hastayla tamamlanmıştır. Çalışmada altın standart olan kültür ile daha hızlı sonuç veren, düşük koloni sayısı ile çalışılabilen, pratik bir yöntem olan PCR karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda altın standart olan kültür yöntemi ile prevalans %10,4 saptanmıştır. PCR yöntemiyle totalde 23 gebe (%21,69) pozitif saptanmıştır. PCR yönteminin kültür karşısında sensitivitesi %100, spesifitesi %87, PPD (pozitif prediktif değeri) %47, NPD (negatif prediktif değeri) %100, tutarlılığı %88 olarak saptanmıştır. Bu veriler, dünyanın çeşitli ülkelerinden bildirilen GBS kolonizasyon oranları ile uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda altın standart olan kültür yöntemi ile kolonizasyon %10,4 saptanmıştır. Her ne kadar altın standardı kültür olarak kabul edildiği için sadece PCR pozitifliklerini yanlış pozitiflik olarak kabul etsek de; kültürün, alınan örnekte canlı bakterilerin olmasına gereksinim duyması, düşük sayıda canlı bakteri varlığında GBS'nin büyümesini engelleyebilen mikrobiyota kaynaklı organizmaların aşırı büyümesi gibi nedenlerle duyarlılığı azalabilmektedir. PCR'ın, canlı bakteri kolonilerini değil, yalnızca bakteri genlerini tespit etmesi ve dolayısıyla kültürün bunları tespit edememesi ile PCR yöntemi ile kültürden daha fazla sayıda GBS kolonizasyon prevalansı bulmuş olabiliriz. Bu sebeplerden ve PCR'ın kültürden daha hızlı sonuç vermesinden ötürü ilgi, PCR yöntemine kaymaktadır. PCR yöntemiyle totalde 23 gebe (%21,69) pozitif saptanmıştır. Ayrıca PCR'ın sensitivitesi %100, spesifitesi %87, PPD %47, NPD %100 olarak saptanmıştır. Yüksek bir NPD, hızlı sonuç ve yüksek hassasiyet, bir tarama testinin istenen özellikleridir. Çalışmamızdaki PCR testinin NPD'i ve sensitivitesini %100 olması çalışmamızın önemli bir bulgusudur. NPD'in %100 olması negatif çıkan gebelerin gerçekten negatif olduğu gerçeğini vurgularken, elde edilen pozitif sonuçların tekrar kültür ve/veya seroloji gibi diğer yöntemlerle doğrulanması gerektiğini vurgular. NPD ayrıca klinik olarak önemlidir, çünkü gereksiz İAP'yi önleyebilir ve sonuç olarak antibiyotik direnci ve anafilaksi gelişimini azaltacaktır. Sensitivitenin %100 olması bu konuda yapılmış çalışmalar tarafından bildirilen oranlara bakıldığında daha yüksek duyarlılığı temsil etmektedir. Pozitif ve negatif

prediktif değerler hastalığın prevalansından etkilenmektedir. Prevalansın yüksek olduğu durumlarda PPD artmakta, NPD düşmektedir. Çalışmamızdaki PPD'in %47 olmasını diğer çalışmalardan nispeten düşük bir prevalansa sahip olmamıza bağlamaktayız.

GBS taşıyıcılığı ırk, coğrafi bölge ve sosyokültürel alışkanlıklara bağlı olarak değişmektedir. Epidemiyoloji açısından bakıldığında literatürlerde kolonizasyon; %4-40 gibi geniş bir skalada bulunmaktadır (53).

Ülkemizde bugüne kadar yapılmış çalışmalarda %0,4-37,2 arasında kolonizasyon oranları saptanmıştır (68,73).

GBS taşıyıcılığının taramasında kullanılan kültür yöntemi ve PCR yöntemini karşılaştıran yayınlara bakılacak olursa; Gerolymatos G. ve arkadaşlarının (64) yaptığı antenatal GBS tespiti için kültür yöntemi ve PCR yöntemini karşılaştırdığı çalışmada 3. trimester gebelerde, kültür yöntemiyle karşılaştırıldığında; kültür vajinal örnekte %18,4, rektal örnekte %18,1 pozitiflik vermesine karşın PCR, vajinal örnekte %22,6 (p:0,0006), rektal örnekte %21,2 (p:0,01) pozitiflik vermiştir. Sonuçta PCR'ın, kültürden daha fazla kolonize gebeyi tanımladığı, daha kısa bir tespit süresi sağlayan hızlı ve kullanışlı bir GBS tarama yöntemi olduğunu savunmuşlardır. Bidgani S. ve arkadaşlarının (65) 137 gebeye yaptığı çalışmada; 137 rektal örnekten 42'si (%30,7) kültür yöntemine göre, 57'si (%41,6) PCR tekniğine göre pozitif bulundu. PCR'ın kültüre duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %92,85 ve %81,1 idi. 137 vajinal örnekten %27,7'si kültür ile ve %43,8'i PCR ile pozitif. PCR'ın kültüre duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %81,6 ve %70,7 idi. Rektal sürüntülerin NPD'si %96 iken vajinal sürüntülerin NPD'si %91 idi. Rektal sürüntülerin PPD'si %68 ve vajinal sürüntülerin PPD'si %52 idi. Bu sonuçlara göre rektal örnek kültürünün vajinal kültürden daha etkili olduğunu savunmuşlardır. Ayrıca kültür tekniğinin, GBS'nin tam olarak tanımlanması için en az 48 saat gerektiren zaman alıcı bir yöntem olduğunu, oysa PCR'ın, sonuçları 3 saat içinde elde edebildiğini, GBS'yi saptamak için hassas ve hızlandırılmış bir teknik olduğunu savunmuşlardır. Kadanali ve arkadaşları (72) yaptıkları çalışmada ise hem vajinal hem de rektal sürüntü içeren 25 (%16,7), sadece vajinadan 16 (%10,7) ve sadece rektal sürüntü içeren 7 (%4,7) vaka olmak üzere 48 hastadan GBS izole etmiştir. Öte yandan sadece vajinal örneklerde GBS'yi araştıran

alışmalar %11 ile %19,8 arasında değişen prevalans oranları tespit ederken, rekto-vajinal örnekler %22 ile %29,5 arasında değişen daha yüksek kolonizasyon oranları ortaya çıkarmaktadır (115-118). Yani GBS izolasyon şansını daha etkin bir şekilde artırmak için, vajinal-rektal örnek almaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Yaptığımız çalışmada bu veriler göz önünde bulundurularak vajinal+rektal örnekleme yapılmıştır. Wollheim C. ve arkadaşlarının (66) 204 gebeyle yaptıkları çalışmada vajinal-perianal örneklerde, PCR analizi (%26), kültür yönteminden (%22,5) daha fazla sayıda hasta numunesinde GBS tespit edilmiştir. Tüm kültür pozitif numuneler, PCR analizi ile de pozitif saptanmıştır. Bu sonuç PCR yönteminin %100 sensitivitesini göstermiştir. Bu arada, 158 kültür negatif numuneden 7’si, PCR ile GBS için pozitif olarak test edildi; kalan 151’i negatifti. Bu nedenle, PCR yönteminin spesifitesi %95,6’tır. PPD ve NPD sırasıyla %86,8 ve %100’dr. Goudarzi G. ve arkadaşlarının (67) yaptıkları çalışmada kültürde %17, PCR yöntemiyle ise %19 GBS için antenatal taşıyıcılık saptanmıştır. Bu çalışmada, gerçek zamanlı PCR’ın (kültür yöntemine karşı) sensitivitesi %72,7 spesifitesi %96,1 PPD’si %69,6 ve NPD %96,6’dır.

Bu çalışmalarla beraber bizim alışmamızdaki PCR’ın sensitivitesinin %100, spesifitesinin %87, PPD’nin %47, NPD’nin %100 olarak saptanmış olması PCR yönteminin kültür yerine kullanılabilecek olduğunu göstermektedir. Zenginleştirme ile kullanılsa dahi 12-24 saat daha kısa sürede sonuç vermesi, daha küçük kolonileri tespit edebilmesi en önemli avantajlarıdır.

GBS’nin gebelerdeki kolonizasyonun, gravida ve parite ile ilişkisini gösteren literatürde farklı sonuçlar bulan çalışmalar mevcuttur. Ceran ve arkadaşlarının (119) 1999’da yaptıkları çalışmada, gebelerde GBS kolonizasyonun, gravida ve parite ile ilişkisi saptanmamıştır. Barbaros ve arkadaşlarının (120) 2004’te yaptıkları çalışmada gebelerde GBS pozitifliğinin gravida ve parite ile ilişkisi saptanmamıştır. Arısoy ve arkadaşlarının (121) 2003’te yaptıkları çalışmada ise nc ve daha sonraki gebeliklerde GBS prevalansının daha düşük olduğu saptanmıştır. Shabayek ve arkadaşlarının (122) 2010’da yaptıkları çalışmada multigravidenin (>3 gebelik) GBS prevalansını artırdığını saptamışlardır. Colicciha ve arkadaşlarının (123) 2015 yılında yaptıkları çalışmada GBS kolonizasyonu artan parite ile pozitif korale olduğu bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada; kültür ve

PCR için pozitif ve negatif olan grupta, gravida, parite açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamıştır.

GBS'nin gebelerdeki kolonizasyonun, yaş ile ilişkisini gösteren literatürde farklı sonuçlar bulan çalışmalar mevcuttur. Arısoy ve arkadaşlarının (121) 2003'te yaptıkları çalışmada 24 yaş ve üstü gebelerde GBS prevalansının daha düşük olduğu saptanmıştır. Shabayek ve arkadaşlarının (12) 2010'da yaptıkları 30 yaş ve üstündeki gebelerde GBS prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ge ve arkadaşlarının (124) 2021'de Doğu Çin'de yaptıkları çalışmada ise farklı yaş grupları arasında "25-29 yaş" grubu en yüksek kolonizasyon oranına sahip grup olmuştur. Tarana ve arkadaşlarının (125) 2018'de Bangladeş'te yaptıkları çalışmada GBS kolonizasyonu %20,53 saptanmış olup bunlardan "20-29 yaş" grubu en yüksek (%33,78) kolonizasyon oranına sahip grup olmuştur. Khan ve arkadaşlarının (126) 2015'te yaptıkları çalışmada 40 yaş ve üstü gebelerde GBS prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Joachim ve arkadaşlarının (127) 2009'da Tanzanya'da yaptıkları çalışmada, GBS'nin 30-34 yaş grubundaki kadınlardan (%32,1) daha sık izole edildiği bulunmuştur. Rabaan ve arkadaşlarının (128) 2017'de yaptıkları çalışmada 24 yaş altı ile 35 yaş üstü gebelerde GBS prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Khalil ve arkadaşlarının (129) 2022'de yaptıkları çalışmada 40 yaş üstü gebelerde, diğer yaş gruplarına göre GBS prevalansın yüksek olduğu saptanmıştır.

Ceran ve arkadaşlarının (119) 1999'da yaptığı çalışmada ise yaş ve GBS kolonizasyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Barbaros ve arkadaşlarının (120) 2004'te yaptığı çalışmada da yaş ve GBS kolonizasyonu arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada, kültür ve PCR için pozitif ve negatif olan grupta gebenin yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamıştır.

GBS'nin gebelerdeki kolonizasyonun, sigara kullanımı ile ilişkisini gösteren literatürde farklı sonuçlar bulan çalışmalar mevcuttur. Barbaros ve arkadaşlarının (120) 2004'te yaptığı çalışmada GBS kolonizasyonu ile sigara kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır. 2006 yılında Zusman ve arkadaşlarının (130) yaptığı çalışmada sigara kullanım öyküsü ve GBS kolonizasyonu ile ilişki saptanmamıştır. Darabi ve arkadaşlarının (131) 2017'de yaptıkları çalışmada sigara kullanım

öyküsü olan gebelerde GBS kolonizasyonu daha yüksek saptanmıştır. Terry ve arkadaşlarının (132) 1999'da yaptıkları çalışmada sigara içenler için GBS kolonizasyon oranı %33,1 iken sigara içmeyenlerde %16,4 idi (p:0.012). Bu çalışma, sigarayı GBS enfeksiyonu için olası bir risk faktörü olarak tanımlamıştır. Kum-Nji ve arkadaşlarının (133) 2020'de yaptıkları çalışmada gebelikte sigara içmenin, GBS kolonizasyonu açısından riski iki katından fazla artırdığı saptanmıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada, sigara kullanım durumuna göre; kültür ve PCR pozitifliği sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamaktadır

GBS'nin gebelerdeki kolonizasyonun, kilo ve VKİ ile ilişkisini gösteren literatürde farklı sonuçlar bulan çalışmalar mevcuttur. Najmi ve arkadaşlarının (134) 2013'te yaptıkları çalışmada GBS kolonizasyonun, hastanın VKİ ile ters orantılı olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (OR 0.91; %95 GA: 0.08-1.0). Chen ve arkadaşlarının (135) 2019'da yaptıkları çalışmada $\leq 28 \text{ kg/m}^2$ ve $> 28 \text{ kg/m}^2$ olmak üzere 2 grup oluşturulduğunda $> 28 \text{ kg/m}^2$ olan grupta GBS prevalansı daha yüksek saptanmıştır. Stapleton ve arkadaşlarının (136) 2005'te yaptıkları çalışmada VKİ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan gebelerde GBS prevalansı daha yüksek saptanmıştır. Kleweis ve arkadaşlarının (137) 2015'te yaptıkları çalışmada artan VKİ ile GBS prevalansının yükseldiği saptanmıştır. Artan VKİ kategorisi ile GBS kolonizasyonu arasında bir doz-yanıt ilişkisi olup olmadığını belirlemek için, VKİ $< 30 \text{ kg/m}^2$, $30-39.9$ ve $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ için GBS kolonizasyonu riski hesaplanmış olup, GBS kolonizasyonunun artan VKİ ile doza yanıt şeklinde arttığı bulunmuştur (sırasıyla %22,2, %27,3 ve %31,7). Alvareza ve arkadaşlarının (138) 2017'de yaptıkları çalışmada VKİ $< 25 \text{ kg/m}^2$ olan gebelere kıyasla VKİ $35-39.9 \text{ kg/m}^2$ olan gebelerde GBS kolonizasyon olasılığının arttığı, VKİ ≥ 40 olan gebelerde ise daha fazla arttığı bulunmuştur. Venkatesh ve arkadaşlarının (139) 2020'de yaptıkları çalışmada da aynı şekilde gebede VKİ arttıkça artan bir GBS prevalansı olduğu saptanmıştır. Son olarak Khalil ve arkadaşları (129) 2022'de yaptıkları çalışmada VKİ yüksek olan gebenin GBS ile kolonize olma olasılığının arttığını belirtmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada VKİ'nin artmasıyla kültür ve PCR'da GBS pozitifliğinin sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır. Bu,

pregestasyonel veya gestasyonel dönemdeki kilo kontrolünün bize önemini hatırlatmaktadır. Gebelik planlayanlara veya gebelere sağlıklı beslenme, egzersiz önerilerinde bulunulmasının önemini vurgular.

Chen ve arkadaşlarının (135) 2019’da yaptıkları çalışmada spontan abortus öyküsü olmayan gebelerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da GBS prevalansı daha fazla bulunmuştur. İstemli küretaj öyküsü olmayan gebelerde ise, önemli ölçüde daha yüksek GBS kolonizasyonu oranı saptanmıştır (%5,6’ya karşı %3,7, p:0.045). Darabi ve arkadaşlarının (131) 2017’de yaptıkları çalışmada önceki abortus sayısı arttıkça GBS kolonizasyon riskinin azaldığı görülmektedir; ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Zusman ve arkadaşlarının (130) yaptıkları çalışmada önceki abortların GBS’nin kolonizasyon durumu ile önemli ölçüde ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada kültür pozitif olan grupta, kültür negatif olan gruba göre abortus ortanca değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p: 0.049). PCR pozitif ve negatif olan grupta ise, abortus sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmamıştır. Nedensel ilişkiyi ve biyolojik mekanizmalarını kurmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı’nca gebelerde antenatal ve/veya intrapartum GBS tarama kılavuzu bulunmamaktadır. Bu da hastanelerde olanak olması durumunda, hekim bazlı bir taramaya sebep olmaktadır. Ülkemiz için, sezaryen oranlarının yüksek olması primer veya eski sezaryen hastaların 41. gebelik haftasından daha önce sezaryene alınması nedeniyle ACOG önerisinden ziyade CDC önerisine göre 35-37. gebelik haftalarındaki bir tarama daha uygun görünmektedir. Çalışmalar neticesinde en azından bir tarama programına erişebilmek arzusundayız. Gebelik süresince GBS’nin aralıklı kolonizasyon gösterdiği dikkate alındığında GBS’nin kolonize gebelerden yenidoğanlara geçiş riskini belirlemede antepartum taramadan ziyade intrapartum dönemde yapılacak taramaların daha değerli olacağını düşünmekteyiz. Çünkü antepartum dönemde pozitif sonuç veren gebe intrapartum negatif çıkabilir veya antepartum dönemde negatif sonuç veren gebe intrapartum pozitif çıkabilir. Bu gereksiz antibiyotik tedavisine veya gerçekten verilmesi gereken hastanın antibiyotiksiz kalmasına sebep olabilir. Ayrıca erken doğum yapan gebelerin taramasız doğum yapmasına

neden olabilir. Bu nedenle doğum anındaki kolonizasyonun saptanması daha uygun gibi görünmektedir.

Çalışmamızda alınan örnekler Lim Broth ile zenginleştirme aşamasından geçmiştir. Bu; hem kültürde hem de PCR’da daha yüksek duyarlılıkta sonuç almamıza olanak sağlamış olsa da zenginleştirmeyi beklememiz hızlı sonuç almamızın önüne geçmiştir. Bu, çalışmamızın kısıtlamalarından biridir. Hastalarımızın hiçbirinde penisilin alerjisi olmadığı için antibiyotik duyarlılığı çalışılmasına ihtiyaç duyulmamıştır.

Sonuçlarımız PCR’ın GBS için profilaktik tedavi gerektiren gebeleri tespit etmek ve böylece organizmanın yenidoğana geçişini önlemek için kullanılabilecek hızlı bir tarama yöntemi ve etkili bir tanı aracı olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak PCR kitinin nispeten pahalı olması ülkemizde bu taramayı sınırlandırmaktadır. Bu yaklaşımın klinik ortamda rutin olarak uygulanabilmesi, maliyet etkinliğinin saha bazındaki analizlerine bağlı olacaktır.

5. SONUÇLAR

Ocak 2022 – Ağustos 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, 35- 37. gebelik haftaları arasındaki 106 hastanın vajinal+rektal örnekleriyle tamamlanan çalışmamızda altın standart olan kültür yöntemi ile prevalans %10,4 saptanmıştır. PCR ile pozitif saptanan hasta sayısı 23 (%21,69)'tür. Son yıllarda ülkemizdeki ve dünyadaki verilerle uyumlu görünmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın GBS taramasıyla alakalı bir kılavuzu bulunmamaktadır. Bu verilerle GBS'nin taranması gerekliliği aşıkardır. Çalışmamızdaki PCR yönteminin kültür karşısında sensitivitesi %100, spesifitesi %87, PPD (pozitif prediktif değeri) %47, NPD (negatif prediktif değeri) %100, tutarlılığı %88 olarak saptanmıştır. Ancak Lim Broth ile zenginleştirme hızlı sonuç vermesini kısıtlayan bir etkidir. İlerleyen teknolojilerle PCR gibi direkt klinik örneklerden çalışılabilen, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, NPD'i yüksek, daha hızlı sonuç verebilen, maliyeti düşük moleküler yöntemlerin kullanılmaya başlanmasıyla gebelerde GBS taramasının daha hızlı ve etkin yapılacağını düşünmekteyiz.

6. ÖZET

Gebelerin Antenatal Grup B Streptokok Taramasında Polimeraz Zincir Reaksiyonu Tekniği ile Kültür Yönteminin Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı; 35-37. gestasyonel haftalar arası gebelerde, yenidoğan enfeksiyonlarının önde gelen nedenlerinden olan Grup B Streptokok (GBS) kolonizasyon prevalansını saptamak ve GBS'nin gebelerdeki kolonizasyonunun tespiti için kullanılan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile kültür yöntemlerini kıyaslayarak PCR'ın genel kullanımdaki etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif dizaynda planlanan çalışmamız Ocak 2022 – Ağustos 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, 35- 37. gebelik haftalarındaki 106 hastayla tamamlanmıştır. Son bir ayda antibiyotik tedavisi görmüş gebeler çalışma kapsamına alınmamıştır. Örnekler kültür ve PCR testi için aynı swab ile önce vajenden sonra rektumdan alınmıştır. Sürüntü örneği kültür ve PCR yöntemi ile değerlendirilip prevalans belirlenmiştir. PCR yönteminin sensitivitesi, spesifitesi, negatif ve pozitif prediktif değeri, tutarlılığı hesaplanmıştır. Gebelerin yaşları, kiloları, boyları, vücut kitle indeksleri, gravidaları, pariteleri ve abortus sayıları, önceki sezaryen ve normal doğum sayıları, gestasyonel haftaları, gebelerde gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel ve tip 2 diyabetin olup olmadığı, sigara ve alkol kullanımları, eğitim düzeyleri, çalışma durumları; kültür pozitif ve negatif olan grupta, PCR pozitif ve negatif olan grupta, kültür ve PCR pozitif olan ile kültür ve PCR negatif olan gruplarında, sadece PCR pozitif olan ile hem kültür hem PCR pozitif olan gruplarında kıyaslanmıştır. Alınan örneklerden PCR ve/veya kültürün GBS pozitif sonuç vermesi durumunda hasta intrapartum antibiyotik profilaksisi hakkında bilgilendirilmiş, bu hastaların hastanemizdeki muayene notlarına eklenmiştir.

Bulgular: Ocak 2022 –Ağustos 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne başvuran 35-37. gestasyonel haftalar arası gebeliği mevcut olan 106 gebenin sonuçlarında; ortalama yaşı

29,14±5,41, gravida 2,42±1,44, parite 1,08±1,12, olarak saptanmıştır. Altın standart olan kültür yöntemiyle prevalans, %10,4 saptanmıştır. PCR yöntemiyle totalde 23 gebe (%21,69) pozitif saptanmıştır. PCR yönteminin kültürle karşılaştırıldığında sensitivitesi %100, spesifitesi %87, pozitif prediktif değeri %47, negatif prediktif değeri %100, tutarlılığı ise %88 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak PCR, kültür ile pozitif tanı alan hastaların %100'ünü, kültür ile sağlam tanısı alanların %87'sini doğru olarak saptamıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, vücut kitle indeksinin artmasıyla kültür ve PCR'da GBS pozitifliğinin sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede artmakta olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada GBS için PCR testi, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, negatif prediktif değeri yüksek, hızlı sonuç veren testtir. PCR, gebelerde GBS taraması için etkin bir şekilde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Antepartum, Grup B Streptokok, İntrapartum, Kültür, PCR, Tarama

7. ABSTRACT

Comparison of Polymerase Chain Reaction Technique and Culture Method in Antenatal Group B Streptococcus Screening of Pregnants

Purpose: The aim of this study; is to determine the colonization prevalence of Group B Streptococcus (GBS), which is one of the leading causes of neonatal infections, in pregnant women between 35-37 weeks gestation and to investigate the effectiveness of polymerase chain reaction (PCR) in general use by comparing PCR and culture methods used for the detection of GBS colonization in pregnant women

Materials and Methods: Our prospective study was completed with 106 patients at 35-37 weeks gestation who applied to Akdeniz University Medical Faculty Hospital Clinic of Gynecology and Obstetrics between January 2022 and August 2022. Pregnant women who received antibiotic treatment in the last month were not included in the study. Samples were taken from the vagina and then the rectum with the same swab for culture and PCR testing. The prevalence was determined by evaluating the swab sample by culture and PCR methods. The sensitivity, specificity, negative and positive predictive value, and consistency of the PCR method were calculated. Ages, weights, heights, body mass indexes, gravidities, parities, number of abortions, previous cesarean and normal deliveries, weeks of gestation, presence of gestational hypertension, presence of gestational and type 2 diabetes, smoking and alcohol use, education levels, employment status of pregnant women were compared between culture positive and negative groups, PCR positive and negative groups, culture and PCR positive and culture and PCR negative groups, only PCR positive and both culture and PCR positive groups. If the PCR and/or culture of the samples showed positive results for GBS, the patient was informed about intrapartum antibiotic prophylaxis and was added to the examination notes in our hospital.

Results: In the results of 106 patients at 35-37 weeks gestation who applied to Akdeniz University Medical Faculty Hospital Clinic of Gynecology and Obstetrics between January 2022 and August 2022, the mean age was 29.14 ± 5.41 ,

gravidity 2.42 ± 1.44 , parity 1.08 ± 1.12 found. The prevalence was determined as 10.4% by the culture method, which is the gold standard. A total of 23 (21.69%) pregnant women were found to be positive by PCR method.

Compared with culture, the sensitivity of the PCR method was 100%, the specificity was 87%, the positive predictive value was 47%, the negative predictive value was 100%, and the consistency was 88%. As a result, PCR correctly detected 100% of positive patients and 87% of patients who were negative by culture. In our study, it was determined that the frequency of GBS positivity in culture and PCR increased statistically with the increase in body mass index, and the data are compatible with the literature.

Conclusion: In this study, the PCR test for the detection of GBS is a rapid test with high sensitivity, specificity, and negative predictive value. PCR can be used effectively for GBS screening in pregnant women.

Key Words: Antepartum, Culture, Group B Streptococcus, Intrapartum, PCR, Screening

8. KAYNAKLAR

1. Bisno AL, Rijn IVD. Classification of Streptococci. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcus pyogenes (Including Streptococcal Toxic Shock Syndrome and Necrotizing Fasciitis). Bisno AL. Nonsuppurative Poststreptococcal Sequelae: Rheumatic Fever and Glomerulonephritis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RI eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia. 2000; 186-188: 2100-28.
2. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, Jr eds The Gram-Positive Cocci Part II: Streptococci and Streptococcus-like Bacteria. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 4th ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1992; 11: 431-66.
3. Cengiz AT. Streptococcus, S.pneumoniae. İçinde Ustaçelebi Ş, editör. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi Ankara,1999; 349-69.
4. Winn CW, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenber P, Woods G, eds. Gram-Positive Cocci Part II: Streptococci, Enterococci, and the "Streptococcus-Like Bacteria". Koneman's Kolor Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 2006; 13: 672-764 43
5. Söyletir G, Çerikcioğlu N. Streptokokların Genel Özellikleri. Söyletir G, Ülger N. Viridans Streptokoklar. Söyletir G, Över U. Beta Hemolitik Streptokoklar. Büke AÇ, Büke M. Poststreptokoksik Komplikasyonlar. İçinde Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editör. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2 Etkenlere Göre Enfeksiyonlar. 2002; 1467-97.
6. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier 2005; 2361-457.
7. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. Streptococcus and Enterococcus. Kayser Medical Microbiology 2005; 234-44.

8. Pratt-Rippin K, Pezzlo M. Catalase-Negative Aerobic Gram Pozitive Cocci. In: Isenberg HD, ed. Clinical Microbiology Procedures Handbook. 1992: (1): 1.20.12-1.20.27
9. Lehman DC, Mahon CR, Suvarna K. Streptococcus, Enterococcus, and other Catalase-Negative Gram-positive Cocci. İçinde Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G, eds. Text Book of Diagnostic Microbiology. Third ed. Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2007; 382-95.
10. Keven MC. Son trimester gebelerde, rekto-vajinal florada Grup B streptokok taşıyıcılığı sıklığı ve antibiyotik duyarlılığının araştırılması. TC Sağlık B SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğt ve Arş Hast Kadın Hast ve Doğum AD Tıpta Uzmanlık Tezi, Tez Danışmanı: Ali İsmet Tekirdağ, İstanbul 2005.
11. Levinson W. Lange Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji (Özgünen L, çev). Ankara, Güneş Tıp Kitabevi 2004, 9. Basım 2008; 106-18.
12. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. Clin Microbiol Rev 1998; 11(3): 497-513.
13. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 8th edition. Elsevier Health Sci 2015.
14. Murray PR, Drew WL, Kobayashi GS, Thompson JH. Medical Microbiology. Int Student Ed. Wolfe Publications Ltd 1990; 65-68, 79-82.
15. Facklam RR, Carey RB. Streptococci and aerococci. Lenette EH, Balows AA, Hausler WJ, Shadomy HJ (eds). Manuel of Clinical Microbiology 4th ed., American Society for Microbiology, Washington 1985; 154.
16. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji, Streptokoklar, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları (Uygulama konuları ile). Barış Yayınları, İzmir 2000; 271-316.
17. Patterson MJ, Hafeez AE. Group B Streptococci in human disease. Bacteriol Rev 1976; 40(3): 774-92.
18. Karaduman A, Dogruman Al F, Aksu G, Haberal A. Gebelerde saptanan vajinal enfeksiyon etkenlerinin dağılımı. İnfeksiyon Dergisi (Turkish J Infect) 2006; 20(3): 171-5.
19. Nocard N, Mollereau R. Sur une mammite contagieuse des vaches l'altères. Ann Inst Pasteur 1, 1887; 109-26 (in French).

20. Schuchat A. Group B streptococcal disease: from trials and tribulations to triumph and trepidation. *Clin Infect Dis* 2001; 33(6): 751-6.
21. Schrag SJ, Whitney CG, Schuchat A. Neonatal group B streptococcal disease: How infection control teams can contribute to prevention efforts. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(7): 473-83.
22. Söyletir G, Över U. Beta hemolitik streptokoklar. In: Topçu AW, Söyletir M, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 1478-88.
23. Ardıç N, Sezer O. B Grubu Streptokoklar (*Streptococcus agalactiae*). *Klinik Derg* 2003; 16(3): 101-5.
24. Edwards MS, Nizet V, Baker CJ. Group B Streptococcal Infections. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (7th ed). Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al (Eds). Philadelphia: Elsevier Saunders 2011; 419-69
25. Wessels MR, Kasper DL. Group B streptococcus. In: *Infectious Diseases*, Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (Eds). Philadelphia: WB Saunders 1997.
26. Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococcus). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000; 2156-67.
27. Schuchat A. Group B streptococcus. *Lancet* 1999; 353(9146): 51-6.
28. Ruoff KL, Bighton D. Streptococcus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. Washington: Am Soc Microbiol (ASM) Press 1999; 283-97.
29. Meehan M, Cafferkey M, Corcoran S, Foran A, Hapnes N, LeBlanc D, et al. Real-time polymerase chain reaction and culture in the diagnosis of invasive group B streptococcal disease in infants: a retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(12): 2413-20.
30. Metcalf BJ, Chochua S, Gertz RE Jr, Hawkins PA, Ricaldi J, Li Z, et al. Short-read whole genome sequencing for determination of antimicrobial resistance mechanisms and capsular serotypes of current invasive *Streptococcus agalactiae* recovered in the USA. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23(8): 574.e7-574.e14.

31. Tamura GS, Kuypers JM, Smith S, Raff H, Rubens CE. Adherence of group B streptococci to cultured epithelial cells: roles of environmental factors and bacterial surface components. *Infect Immun* 1994; 62(6): 2450–8.
32. Jiang S, Wessels MR. BsaB, a novel adherence factor of Group B Streptococcus. *Infect Immun* 2014; 82(3): 1007-16.
33. Buscetta M, Papasergi S, Firon A, Pietrocola G, Biondo C, Mancuso G, et al. FbsC, a novel fibrinogen-binding protein, promotes Streptococcus agalactia-host cell interaction. *J Biol Chem* 2014; 289(30): 21003-15.
34. Mistou MY, Dramsi S, Brega S, Poyart C, Trieu-Cuot P. Molecular dissection of the secA2 locus of Group B Streptococcus reveals that Glycosylation of the Srr1 LPXTG protein is required for full virulence. *J Bacteriol* 2009; 191(13): 4195-206.
35. Jennings HJ, Katzenellenbogen E, Lugowski C, Kasper DL. Structure of native polysaccharide antigens of type Ia and type Ib group B Streptococcus. *Biochemistry* 1983; 22(5): 1258-64.
36. Wessels MR, Benedí WJ, Jennings HJ, Michon F, DiFabio JL, Kasperr DL. Isolation and characterization of type IV group B Streptococcus capsular polysaccharide. *Infect Immun* 1989; 57(49): 1089-94.
37. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976; 294(14): 753-6.
38. Carlin AF, Uchiyama S, Chang YC, Lewis AL, Nizet V, Varki A. Molecular mimicry of host sialylated glycans allows a bacterial pathogen to engage neutrophil Siglec-9 and dampen the innate immune response. *Blood* 2009; 113(14): 3333-6.
39. Marques MB, Kasper DL, Pangburn MK, Wessels MR. Prevention of C3 deposition by capsular polysaccharide is a virulence mechanism of type III group B streptococci. *Infect Immun* 1992; 60(10): 986-93.
40. Spellerberg B. Pathogenesis of neonatal Streptococcus agalactiae infections. *Microbes Infect* 2000; 2(14): 1733-42.
41. Whidbey C, Harrell MI, Brnside K, Ngo L, Becraft AK, Iyer LM, et al. A hemolytic pigment of Group B Streptococcus allows bacterial penetration of human placenta. *J Exp Med* 2013; 210(6): 1265-81.

42. Lamy MC, Zouine M, Fert J, Vergassola M, Couve E, Pellegrini E, et al. CovS/CovR of group B streptococcus: a two-component global regulatory system involved in virulence. *Mol Microbiol* 2004; 54(5): 1250-68.
43. Randis TM, Gelber SE, Hooven TA, Abellar RG, Akabas LH, Lewis EL, et al. Group B Streptococcus β -hemolysin/cytolysin breaches maternal –fetal barriers to cause preterm birth and intrauterin fetal demise in vivo. *J Infect Dis* 2014; 210(2): 265-73.
44. Vornhagen J, Adams Waldorf KM, Rajagopal L. Perinatal Group B Streptococcal Infections: Virulence Factors, Immunity, and Prevention Strategies. *Trends Microbiol* 2017; 25(11). 919-31.
45. Gendrin C, Vornhagen J, Ngo L, Whidbey C, Boldenow E, Santana-Ufret V, et al. Mast cell degranulation by a hemolytic lipid toxin decreases GBS colonization and infection. *Sci Adv* 2015; 1(6): e1400225.
46. Nizet V, Gibson R, Chi E, Framson PE, Hulse M, Ruens CE. Group B streptococcal beta-hemolysin expression is associated with injury of lung epithelial cells. *Infect Immun* 1996; 64(9): 3818-26.
47. Johnson DR, Ferrieri P. Group B streptococcal Ibc protein antigen: distribution of two determinants in wild-type strains of common serotypes. *J Clin Microbiol* 1984; 19(4): 506-10.
48. Baron MJ, Filman DJ, Prophete GA, Hogle JM, Madoff LC. Identification of a glycosaminoglycan binding region of the alpha C protein that mediates entry of group B Streptococci into host cells. *J Biol Chem* 2007; 282(14): 10526-36.
49. Doran KS, Nizet V. Molecular pathogenesis of neonatal group B streptococcal infection: no longer in its infancy. *Mol Microbiol* 2004; 54(1): 23-31.
50. Kolar SL, Kyme P, Tseng CW, Soliman A, Kaplan A, Liang J, et al. Group B Streptococcus evades host immunity by degrading hyaluronan. *Cell Host Mikrobe* 2015; 18(6): 694-704.
51. Vornhagen J, Qach P, Boldenow E, Merillat S, Whidbey C, Ngo LY, et al. Bacterial hyaluronidase promotes ascending GBS infection and preterm birth. *mBio* 2016; 7(3): e00781-16.

52. Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, et al. Gram-Positive Cocci, Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, sixth edition, Quebecor-Dubuque, United States of America 2006; 673-8.
53. Rick A-M, Aguilar A, Cortes R, Gordillo R, Melgar M, Samayoa-Reyes G, et al. Group B Streptococci Colonization in Pregnant Guatemalan Women: Prevalence, Risk Factors, and Vaginal Microbiome. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(1): ofx020.
54. Quiroga M, Pegels E, Pereyra E, Vergara M. Antibiotic susceptibility patterns and prevalence of group B Streptococcus isolated from pregnant women in Misiones, Argentina. *Braz J Microbiol* 2008; 39(2): 245-50.
55. Emaneini M, Jabalameli F, van Leeuwen WB, Beigverdi R. Prevalence of Group B Streptococcus in Pregnant Women in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(): 186-90.
56. Amin A, Abdulrazzaq YM, Uduman S. Group B streptococcal serotype distribution of isolates from colonized pregnant women at the time of delivery in United Arab Emirates. *J Infect* 2002; 45(1): 42-6.
57. Savoia D, Gottimer C, Crocilla C, Zucca M. Streptococcus agalactiae in pregnant women: phenotypic and genotypic characters. *J Infect* 2008; 56(2): 120-5.
58. Seoud M, Nassar AH, Zalloua P, Boghossian N, Ezeddine J, Fakhoury H, et al. Prenatal and neonatal Group B Streptococcus screening and serotyping in Lebanon: incidence and implications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(3): 399-403.
59. Mavenyengwa RT, Afset JE, Schei B, Berg S, Caspersen T, Bergseng H, et al. Group B Streptococcus colonization during pregnancy and maternal-fetal transmission in Zimbabwe. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(2): 250-5.
60. Kwatra G, Cunningham MC, Merrall E, Adrian PV, Ip M, Klugman KP, et al. Prevalence of maternal colonisation with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(9): 1076-84.
61. Botelho ANC, Oliveira JG, Damasco AP, Santos KTB, Ferreira AFM, Rocha GT, et al. Streptococcus agalactiae carriage among pregnant women living in Rio de Janeiro, Brazil, over a period of eight years. *PloS One* 2018; 13(5): e0196925.

62. Jung YJ, Huyn BT, Seck A, Bercion R, Sarr FD, Herindrainy P, et al. Prevalence and Factors Associated with Maternal Group B Streptococcus Colonization in Madagascar and Senegal. *Am J Trop Med Hyg* 2021; 105(5): 1339-46.
63. HogenEsch, E, De Mucio B, Haddad LB, Vilajeliu A, Roper AM, Yıldırım I, et al. Differences in maternal group B Streptococcus screening rates in Latin American countries. *Vaccine* 2021; 39(2): B3-B11.
64. Gerolymatos G, Karlovasiti P, Sianou A, Logothetis E, Kaparos G, Grigoriadis C, et al. Antenatal group B streptococcus detection in pregnant women: culture or PCR? *J Infect Dev Ctries* 2018; 12(8): 631-5.
65. Bidgani S, Navidifar T, Najafian M, Amin M. Comparison of group B streptococci colonization in vaginal and rectal specimens by culture method and polymerase chain reaction technique. *J Chin Med Assoc* 2016; 79(3): 141-5.
66. Wollheim C, Sperhac RD, Fontana SKR, Vanni AC, Kato SK, Araújo PR, et al. Group B Streptococcus detection in pregnant women via culture and PCR methods. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017; 50(2): 179-83.
67. Goudarzi G, Ghafarzadeh M, Shakib P, Anbari K. Culture and Real-Time PCR Based Maternal Screening and Antibiotic Susceptibility for Group B Streptococcus: An Iranian Experience. *Glob J Health Sci* 2015; 7(6): 233-9.
68. Saçar O. Gebelerde ve yenidoğan çocuklarda B grubu streptokok kolonizasyonu. İstanbul Üni İstanbul Tıp F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Uzmanlık Tezi, İstanbul 1983.
69. Güvenal T, Güvenal F, Tamkan A, Vehbi V, Uslu M. Travaydaki gebelerde vajinal B grubu beta hemolitik streptokok kolonizasyonu, erken membran rüptürü ve neonatal sepsis ile ilişkisi. *Göztepe Tıp Derg* 1996; 11: 199-201.
70. Celebi S, Tuncel E, Babacan M. Yöremizde gebe kadınlar ve yenidoğanlarda B grubu streptokok prevalansı [The local prevalence of group B streptococcus in pregnant women and newborn infants]. *Mikrobiyol Bült* 1992; 26(2): 149-54.
71. Açıkgöz ZC, Ozturk Turhan N, Gamberzade S, Gocer S. Increasing the detection rate of group B streptococcal carriers by non-selective cervico-vaginal culture accompanied with the selective vagino-anorectal one. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46(1): 69-71.

72. Kadanali A, Altoparlak U, Kadanali S. Maternal carriage and neonatal colonisation of group B streptococcus in eastern Turkey: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. *Int J Clin Pract* 2005; 59(4): 437-40.
73. Karaduman A, Doğruman Al F, Aksu G, Haberal A. Gebelerde saptanan vajinal infeksiyon etkenlerinin dağılımı. *İnfeksiyon Derg (Turkish J Infect)* 2006; 20(3): 171-5.
74. Al-Wedyan S, Gumral R, Goktolga U, Sahiner F, Bedir O, Guclu Uskudar A, et al. Evaluation of Culture Method and Real-Time PCR for Detection of Vaginal Group B Streptococcus Colonization in Pregnant at the Last Trimester. *Gulhane Med J* 2014; 56(2): 80-4.
75. Alp F, Findik D, Turk Dagi H, Arslan U, Tazegul Pekin A, Yılmaz SA. Screening and genotyping of group B streptococcus in pregnant and non-pregnant women in Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10(3): 222-6.
76. Kalpakçı P, Benli AR, Erturhan S, Demirel Y. The Frequency of Rectovaginal Group B Streptococci in Third Trimester Pregnant Women and Affecting Factors. *J Contemp Med* 2017; 7(2): 160-7.
77. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73(4): 576-82.
78. Mittendorf R, Williams MA, Kass EH. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis* 1992; 14(4): 927-32.
79. Krohn MA, Hillier SL, Baker CJ. Maternal peripartum complications associated with vaginal group B streptococci colonization. *J Infect Dis* 1999; 179(6): 1410-5.
80. Anderson BL, Simhan HN, Simons KM, Wiesenfeld HC. Untreated asymptomatic group B streptococcal bacteriuria early in pregnancy and chorioamnionitis at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(6): 524.e1-5.
81. Wood EG, Dillon HC Jr. A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140(5): 515-20.
82. Persson K, Bjerre B, Elfström L, Polberger S, Forsgren A. Group B streptococci at delivery: high count in urine increases risk for neonatal colonization. *Scand J Infect Dis* 1986; 18(6): 525-31.

83. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol* 2020; 135(2): e51-e72.
84. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 782. *Obstet Gynecol* 2019; 134(1): 1.
85. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr* 2016; 4(5).
86. Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001; 98(6): 1080-8.
87. Zaleznik DF, Rench MA, Hillier S, Krohn MA, Platt R, Lee ML, et al. Invasive disease due to group B Streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. *Clin Infect Dis* 2000; 30(2): 276-81.
88. Isada NB, Grossman JH. Perinatal Infections. In: *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (Eds), Churchill Livingstone, New York 1991; 1276.
89. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT, et al; Infant GBS Disease Investigator Group. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 65(suppl-2): S160-S172.
90. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, Apostol M, Alden NB, Harrison LH, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset and Late-Onset Group B Streptococcal Disease in the United States, 2006 to 2015: Multistate Laboratory and Population-Based Surveillance. *JAMA Pediatr* 2019; 173(3): 224-33.
91. Pass MA, Gray BM, Khare S, Dillon HC Jr. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. *J Pediatr* 1979; 95(3): 437-43.
92. American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds). *Am Acad Pediatr* 2021; 707.

93. Eichenwald EC. Perinatally transmitted neonatal bacterial infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(1): 223-39.
94. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-11): 1-22.
95. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1996; 45(RR-7): 1-24.
96. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics* 2011; 128(5): e1155-63.
97. Baker CJ, Carey VJ, Rench MA, Edwards MS, Hillier SL, Kasper DL, et al. Maternal antibody at delivery protects neonates from early onset group B streptococcal disease. *J Infect Dis* 2014; 209(5): 781-8.
98. Berardi A, Rossi C, Lugli L, Creti R, Bacchi Reggiani ML, Lanari M, Memo L, et al. Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics* 2013; 131(2): e361-8.
99. Peña BM, Harper MB, Fleisher GR. Occult bacteremia with group B streptococci in an outpatient setting. *Pediatrics* 1998; 102(1 Pt 1): 67-72.
100. Edwards MS, Nizet V, Baker CJ. Group B streptococcal infections. In: Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant, 8th Ed, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO (Eds), Saunders, Philadelphia 2016; 411.
101. Pannaraj PS, Baker CJ. Group B streptococcal infections. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier 2019; 823.
102. Guilbert J, Levy C, Cohen R, Bacterial Meningitis Group, et al. Late and ultra late onset Streptococcus B meningitis: clinical and bacteriological data over 6 years in France. *Acta Paediatr* 2010; 99(1): 47-51.
103. Pettersson K. Perinatal infection with Group B streptococci. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12(3): 193-7.
104. American College of Obstetrics and Gynecologists. ACOG committee opinion. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns.

- Number 173--June 1996. Committee on Obstetric Practice. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54(2): 197–205.
105. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Div BACT Dis, CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recmm Rep* 2010; 59(RR-10): 1–31.
 106. Halsey NA, Chesney PJ, Gerber MA, Gromisch DS, Kohl S, Marcy SM, et al. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. *Pediatrics* 1997; 99(3): 489-96.
 107. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ, Comm Fetus Newborn, Comm Infect Dis. Management of infants at risk for group B streptococcal disease. *Pediatrics* 2019; 144(2): e20191881.
 108. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 36 September 2017
 109. Filkins L, Hauser J, Robinson-Dunn B, Tibbetts R, Boyanton B, Revell P. American Society for Microbiology Provides 2020 Guidelines for Detection and Identification of Group B Streptococcus. *J Clin Microbiol* 2020; 59(1): e01230-20.
 110. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romagguera J, O’Sullivan MJ, Patel D, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000; 105(1 Pt 1): 21-6.
 111. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002; 347(4): 233-9.
 112. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol* 1996; 88(5): 811-5.
 113. Balows A. Manual of clinical microbiology 8th edition: Murray PR, Baron EJ, Jorgenson JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover MC, eds., ASM Press, 2003, 2113 pages, 2 vol, 2003 + subject & author indices, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2003; 47(4): 625–6.

114. Aksakoğlu G. Sağlıkta Araştırma ve Çözümleme. Üçüncü Yazım. İzmir Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri 2013; 201.
115. Bergeron MG, Ke D, Ménard C, Picard FJ, Gagnon M, Bernier M, et al. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. *N Engl J Med* 2000; 343(3): 175-9.
116. Costa NDVL, Carvalho M, Pone SM, G Júnior SC. Gestantes colonizadas pelo *Streptococcus* do grupo B e seus recém-nascidos: análise crítica da conduta adotada no Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz. *Rev Paul Pediatr* 2010; 28(2): 155-61.
117. Quinlan JD, Hill DA, Maxwell BD, Boone S, Hoover F, Lense JJ. The necessity of both anorectal and vaginal cultures for group B *Streptococcus* screening during pregnancy. *J Fam Pract* 2000; 49(5): 447-8.
118. El Aila NA, Tency I, Claeys G, Saerens B, Cools P, Verstraelen H, et al. Comparison of different sampling techniques and of different culture methods for detection of group B streptococcus carriage in pregnant women. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 285.
119. Ceran N, Göktaş P, Ceran Ö, Güven H. Gebe kadınlar ve yenidoğan bebeklerinde grup B streptokok taşıyıcılığı. *Mikrobiol Bült* 1999; 33: 21-7.
120. Barbaros I, Murat C, Mehmet V, Ismet TA, Can K, Sukufe D, et al. The colonization incidence of group B streptococcus in pregnant women and their newborns in Istanbul. *Pediatr Int* 2005; 47(1): 64-6.
121. Arisoy AS, Altinisik B, Tunger O, Kurutepe S, Ispahi C. Maternal carriage and antimicrobial resistance profile of group B streptococcus. *Infection* 2003; 31(4): 244-6.
122. Shabayek S, Abdalla S, Abouzeid AM. Comparison of scpB gene and cfb gene polymerase chain reaction assays with culture on Islam medium to detect Group B *Streptococcus* in pregnancy. *Indian J Med Microbiol* 2010; 28(4): 320-5.
123. Colicchia LC, Lauderdale DS, Du H, Adams M, Hirsch E. Recurrence of group B streptococcus colonization in successive pregnancies. *J Perinatol* 2015; 35(3): 173-6.

124. Ge Y, Pan F, Bai R, Mao Y, Ji W, Wang F, Tong H. Prevalence of group B streptococcus colonization in pregnant women in Jiangsu, East China. *BMC Infect Dis* 2021; 21(1): 492.
125. Tarana MN, Shamsuzzaman SM. Detection of Group B Streptococcus in Vaginal Swab of Pregnant Women by Culture and PCR and Their Antibiotic Susceptibility Pattern in a Tertiary Care Hospital of Bangladesh. *Mymensingh Med J* 2018; 27(3): 567-72.
126. Khan MA, Faiz A, Ashshi AM. Maternal colonization of group B Streptococcus: prevalence, associated factors and antimicrobial resistance. *Ann Saudi Med* 2015; 35(6): 423–7.
127. Joachim A, Matee MI, Massawe FA, Lyamuya EF. Maternal and neonatal colonisation of group B streptococcus at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. *BMC Public Health* 2009; 9: 437.
128. Rabaan AA, Saunar JV, Bazzi AM, Soriano JL. Modified use of real-time PCR detection of group B Streptococcus in pregnancy. *J Med Microbiol* 2017; 66(10): 1516-20.
129. Khalil MR, Hartvigsen CM, Thorsen PB, Møller JK, Uldbjerg N. Maternal age and body mass index as risk factors for recto-vaginal colonization with Group B Streptococci. *Int J Gynaecol Obstet* 2022. Online ahead of print.
130. Zusman AS, Baltimore RS, Fonseca SN. Prevalence of maternal group B streptococcal colonization and related risk factors in a Brazilian population. *Braz J Infect Dis* 2006; 10(4): 242-6.
131. Darabi R, Tadi S, Mohit M, Sadeghi E, Hatamizadeh G, Kardeh B, Etminan-Bakhsh M, Parsa Y. The prevalence and risk factors of group B streptococcus colonization in Iranian pregnant women. *Electron Physician* 2017; 9(5): 4399-404.
132. Terry RR, Kelly FW, Gauzer C, Jeitler M. Risk factors for maternal colonization with group B beta-hemolytic streptococci. *J Am Osteopath Assoc* 1999; 99(11): 571-3.
133. Kum-Nji P, Meloy L, Pierce J, Ritter A, Wheeler R. Group B streptococcal colonization: Prevalence and impact of smoking in women delivering term or near term neonates in a large tertiary care hospital in the southern United States. *PLoS One* 2020; 15(9): e0239294.

134. Najmi N, Jehan I, Sikandar R, Zuberi NF. Maternal genital tract colonisation by group-B streptococcus: a hospital based study. *J Pak Med Assoc* 2013; 63(9): 1103-7.
135. Chen Z, Wen G, Cao X, Li S, Wang X, Yao Z, et al. Group B streptococcus colonisation and associated risk factors among pregnant women: A hospital-based study and implications for primary care. *Int J Clin Pract* 2019; 73(5): e13276.
136. Stapleton RD, Kahn JM, Evans LE, Critchlow CW, Gardella CM. Risk factors for group B streptococcal genitourinary tract colonization in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2005; 106(6): 1246-52.
137. Kleweis SM, Cahill AG, Odibo AO, Tuuli MG. Maternal Obesity and Rectovaginal Group B Streptococcus Colonization at Term. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2015; 2015: 586767.
138. Alvareza MD, Subramaniam A, Tang Y, Edwards RK. Obesity as an independent risk factor for group B streptococcal colonization. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(23): 2876-9.
139. Venkatesh KK, Vladutiu CJ, Strauss RA, Thorp JM, Stringer JSA, Stamilio DM, Hughes BL, Dotters-Katz S. Association Between Maternal Obesity and Group B Streptococcus Colonization in a National U.S. Cohort. *J Women's Health (Larchmt)* 2020; 29(12): 1507-12.