



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

MİAD GEBELERDE, PRETERM EYLEMDE VE ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE GRUP B STREPTOKOK PREVALANSININ KARŞILAŞTIRILMASI VE GEBELİK SONUÇLARI

Dr. Zeynep Hazal Mavioğlu Işıklar

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

MİAD GEBELERDE, PRETERM EYLEMDE VE ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE GRUP B STREPTOKOK PREVALANSININ KARŞILAŞTIRILMASI VE GEBELİK SONUÇLARI

Dr. Zeynep Hazal Mavioğlu Işıklar

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alev Atış Aydın

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Sayın tez danışmanım ve kliniğimiz eğitim sorumlusu Prof. Dr. Alev Atış Aydın'a, tezimin yazım sürecinde desteklerini esirgemeyen uzmanlarımız sayın Op. Dr. Orhan Şahin ve sayın Doç. Dr. Hüseyin Kıyak'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren ve olduğum noktaya gelmemi sağlayan, gece gündüz demeden eğitimime katkı veren tüm uzmanlarıma ve kıdemlilerime,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum hemşire, ebe, tekniker arkadaşlarıma, personel abla ve abilerime,

Canla başla çalışan, sorumluluk almaktan gocunmayan, yeni bir şey öğretildiğinde mutluluk ve minneti gözlerinden okunan sevgili alt kıdemlerime,

Birlikte çalışmaktan gurur ve onur duyduğum mesai arkadaşım Dr. Duygu Tunç'a,

Tezimin yazım sürecinde bana her türlü desteği sağlayan çok sevgili dostum Op. Dr. Tamara Ouday Saleh'e,

Çalışkanlığını ve üretkenliğini her zaman örnek aldığım canım babam Ertuğrul Mavioğlu'na ve benim bugünlere gelmemi sağlayan, en ufak bir sıkıntımda yanımda olan tartışmasız en büyük destekçim canım annem Fatma Meral'e,

Hayattaki en büyük şansım olarak tanımladığım, hem karakterine hem bilimsel yeteneğine hayran olduğum, tezimin yazımına her aşamada büyük destek olan ve yol gösteren canım kardeşim Nehir Mavioğlu'na,

Her sıkıntılı anımda yanımda olup beni ayağa kaldıran ve her seferinde yüzümü güldürmeyi başarabilen sevgili hayat arkadaşım Güneş Karol Işıklar'a

Sonsuz Teşekkür Ederim…

Dr. Zeynep Hazal Mavioğlu Işıklar

İstanbul - 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİLLER LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. STREPTOKOKLAR ÜZERİNE GENEL BİLGİLER 3
2.2. STREPTOKOKLARIN SINIFLANDIRMASI 4
2.2.1. Hemolitik Özelliklerine Göre 4
2.2.2. Hücre Duvarındaki Karbonhidrat Antijenine Göre 5
2.2.3. Sherman Sınıflaması 7
2.2.4. Jones Sınıflaması 7
2.3. STREPTOKOKLARIN AYIRICI TESTLERİ 8
2.3.1. Beta Hemolitik Streptokokların Tanımlanması 9
2.3.2. Alfa Hemolitik Streptokokların Tanımlanması 10
2.3.3. Non Hemolitik Streptokokların Tanımlanması 10
2.4. GRUP B STREPTOKOK ENFEKSİYONLARI 10
2.4.1. Mikrobiyolojik Özellikler 11
2.4.2. Kolonizasyon ve Bulaş 13
2.4.3. Epidemiyoloji 14
2.4.4. Streptococcus Agalacitae'nın Antenatal Tanısı 15
2.4.5. Grup B Streptokok Enfeksiyonunda Görülen Klinik Durumlar 18
2.4.6. Gebelerde ve Yenidoğanlarda GBS Enfeksiyonunun Yönetimi 26
2.4.7. GBS Enfeksiyonunun Önlenmesinde Aşının Yeri 35
3. GEREÇ VE YÖNTEM 37
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ETİK KURUL ONAYI 37
3.2. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ VE KAPSAMI 37
3.3. MATERYAL VE METOT 38

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 40
4. BULGULAR 41
4.1. MATERNAL BULGULAR 41
4.2. YENİDOĞAN BULGULARI 52
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 68
7. KAYNAKLAR 70
8. EKLER 79
8.1. EK1: Etik Kurul Kararı 79
8.2. EK2: ÖZGEÇMİŞ FORMU 83

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP : American Academy of Pediatrics
ACOG : American college of Obstetricians and Gynecologists
ASM : American Society for Microbiology
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
C5a : Kompleman 5a
CAMP : Christie, Atkins, Munch, Peterson
CDC : Centers for Disease Control and Prevention
CFU : Colony Forming Unit
CIP : Complement Inhibiting Protein
CO_2 : Karbon Dioksit
DM : Diyabetes Mellitus
DNA : Deoksiribo Nükleik Asit
E. Coli : Escherichia Coli
EDT : Erken Doğum Tehdidi
EMR : Erken Membran Rüptürü
GAS : Grup A Streptokok
GBS : Grup B Streptokok
GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HIV : Human Immunodeficiency Virus
Ig : İmmünoglobulin
IUGR : In Utero Growth Restriction
IV : İntravenöz
MALDI-TOF MS : Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry
NAAT : Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NaCl : Sodyum Klorür
NAD : Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NICU : Neonatal Intensive Care Unit
NST : Non-Stress Test
PCR : Polymerase Chain Reaction

PNY : Postnatal Yaş

PPROM : Preterm Prelabor/Premature Rupture of Membranes

PROM : Prelabor/Premature Rupture of Membranes

PYR : L-Pyrolidonil-Beta Naftilamid

RDS : Respiratuar Distress Sendromu

RİA : Rahim İçi Araç

RNA : Ribo Nükleik Asit

RT-PCR : Real Time-PCR

SLO : Streptolizin O

SLS : Streptolizin S

Staf : Stafilokok

SXT : Sülfometoksazol

TMP-SXT : Trimetoprim Sülfometoksazol

TTN : Transient Tachypnea of the Newborn

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Streptokokların Sınıflandırılmasında Kullanılan Testler.....8
Tablo 2: Beta Hemolitik Streptokokların ayrımı.....9
Tablo 3: Alfa hemolitik streptokokların ayrımı 10
Tablo 4: Non hemolitik streptokokların ayrımı.....10
Tablo 5: İntraamniotik Enfeksiyonda Önerilen Tedavi Rejimleri 22
Tablo 6: Penisilin allerjisinde yüksek risk ve düşük risk.....29
Tablo 7: Erken ve Geç Başlangıçlı Hastalıkta, GBS Bakteriyemisi ve GBS Menenjiti Kliniğinde Önerilen İntravenöz Antibiyotik Rejimleri 35
Tablo 8: Hastaların Demografik Değişkenlere Göre ve Obstetrik Öykülerine Göre Dağılımı 41
Tablo 9: Hastaların Başvuruları Sırasındaki Gebelik Haftalarına Göre Dağılımı ve Haftalara Göre GBS Üreme Durumu.....45
Tablo 10: Yaş, Gravida, Parite, Abortus, Sigara içme öyküsü ve Serklaj Öyküsü Değişkenlerinin GBS Kültür Pozitifliği ile İlişkisinin Değerlendirilmesi...45
Tablo 11: Hastaların uyruklarına göre GBS Kültür Pozitifliği İlişkisinin İncelenmesi 47
Tablo 12: Araştırma Gruplarına Göre GBS Üreme Oranının Karşılaştırılması.....47
Tablo 13: Komplike Gruptaki Hastaların Obstetrik Tanılarına Göre GBS Kültür Sonuçlarının Karşılaştırılması 48
Tablo 14: Komplike Grupta GBS Kültür Sonuçları ve Gebelik Haftasının çoklu gruplarda değerlendirilmesi 48
Tablo 15: Doğum Şekli ile Kültür sonuçlarının ilişkisinin değerlendirilmesi 49
Tablo 16: Diyabet tanısı olan ve olmayan gebelerde GBS Kültür pozitifliği ilişkisinin değerlendirilmesi.....49
Tablo 17. Gebelikte Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş ve geçirmemiş hastaların GBS Kültür pozitifliği açısından ilişkisinin değerlendirilmesi.....50
Tablo 18: Komplike Grup ve Nonkomplike Grubun Kültürlerinde Üreyen Etkenlerin Dağılımı.....50
Tablo 19: Komplike Grup ve Nonkomplike Grupta kültürlerde üreme ilişkisinin değerlendirilmesi.....51

Tablo 20: Yenidoğan tanıları ile GBS Kültür pozitiflik ilişkisinin değerlendirilmesi 52
Tablo 21: Komplike Grup ve Nonkomplike Gruptaki annelerin yenidoğan yoğun bakım yatış ihtiyacı olan bebeklerinin yatış tanıları ve ortalama doğum haftaları.....53
Tablo 22: GBS Pozitif anne ve bebeklerinin tanıları, doğum haftaları ve intrapartum antibiyotik profilaksisi alım öyküleri.....53
Tablo 23: Yenidoğanların yoğun bakım ihtiyacı ile GBS kültür sonucu ilişkisinin değerlendirilmesi. 54
Tablo 24: GBS Kültür sonucu ile doğum kilosu ve doğum haftası arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. 54
Tablo 25: Çeşitli değişkenlerin yenidoğan doğum haftalarına göre değerlendirilmesi 56
Tablo 26: Kültürlerinde Üreme Olan Annelerin ve Bu Annelerin Bebeklerinin Tanıları, Doğum Şekilleri ve Doğum Haftaları 57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Preterm eylemde ve PPROM'da GBS Profilaksisinin Yönetimi. 31
Şekil 2: İntrapartum antibiyotik rejimlerinin prenatal değerlendirmesi 32
Şekil 3: ≥35. Gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda risk belirlemesi ve Yaklaşım 33
Şekil 4: <35. Gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda risk belirlemesi ve yaklaşım 34
Şekil 5: Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı.....42
Şekil 6: Hastaların uyruklarına göre dağılımı.....42
Şekil 7: Hastaların sigara kullanım durumlarına göre dağılımı.....43
Şekil 8: Hastaların gebelik sayısına göre dağılımı 43
Şekil 9: Hastaların doğum sayılarına göre dağılımı 44
Şekil 10: Hastaların abortus sayılarına göre dağılımı.....44
Şekil 11: Hastaların kültürde üreyen etkenlere göre dağılımı 51
Şekil 12: Yıllara göre erken başlangıçlı hastalık oranının değişimi 60

ÖZET

Bu çalışma Ocak 2020 ve Ocak 2022 tarihleri arasında Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yürütülmüştür. 35. Gebelik haftasını geçmiş, herhangi bir şikayet tariflemeyen rutin kontrole gelen gebeler ile 24. Gebelik haftasını geçmiş erken doğum tehdidi, erken membran rüptürü veya preterm eylem gibi klinik tanıları alan gebeler arasındaki Grup B Streptokok kolonizasyonu sıklığının karşılaştırılması ve Grup B Streptokok kolonizasyonunun perinatal sonuçlarını ortaya koymak amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya immün sistemi olumsuz etkileyen hastalığı mevcut olan gebeler ve son 2 hafta içerisinde herhangi bir antibiyotik kullanan gebeler dahil edilmemiştir. Bu çalışma ile rutin tarama programının gerekliliği ve mevcut tanı ve tedavi yöntemlerinin yeterliliği de değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Çalışmamıza Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 204 gebe ve bu gebelerden kliniğimizde doğum yapanlarının bebekleri yani 163 yenidoğan dahil edildi. Hastaların rutin anamnezleri alındı ve gebelik haftalarına uygun muayeneleri gerçekleştirildi. 204 gebeden swab çubuk ile rektovajinal sürüntü alındı ve Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında GBS kültürü çalışıldı.

Çalışmaya alınan gebelerin toplam 7'sinde (%3,4) GBS kültürü pozitif sonuçlandı. Kolonizasyonu etkilemesi muhtemel faktörler olduğu düşünülen ırk, anne yaşı, gebelik sayısı, doğum sayısı, abortus sayısı, eşlik eden diyabet tanısı, gebelikte Covid-19 geçirme öyküsü, sigara kullanım durumu ve serklaj öyküsü değerlendirildi. Yabancı uyruklu hastalarda Türkiye uyruklulara nazaran anlamlı ölçüde daha yüksek üreme saptandı. Üreme görülen yabancı uyruklu hastalardan 2'sinin Özbekistan, birinin Suriye uyruklu olduğu izlendi. Sigara içen hastalarda GBS kolonizasyonu içmeyenlere göre istatistiksel açıdan daha yüksek saptandı. Erken membran rüptürü ile GBS kolonizasyonu ilişkisine bakıldığında ise trend düzeyinde anlamlı fark saptandı. Araştırılan diğer faktörler ve GBS kolonizasyon oranı arasında istatistiksel ilişki saptanmadı.

Hastanemizde doğan 163 bebek yenidoğan yoğun bakıma yatış ihtiyacı, doğum kilosu, erken neonatal sepsis, konjenital pnömoni ve IUGR (İntrauterin gelişme

geriliği) tanılarının GBS kolonizasyonuyla ilişkisi açısından değerlendirildi. GBS kolonizasyonu olan annelerin bebeklerinde istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha yüksek oranda erken neonatal sepsis saptandı. Konjenital pnömoni, IUGR, doğum kilosu ve yoğun bakım endikasyonu ile GBS kolonizasyonu arasında istatistiksel ilişki saptanmadı.

Dünya'da antibiyotik kullanımının yaygınlaşmasıyla beraber anlamlı düzeyde düşen bebek ölüm oranlarına rağmen, Grup B Streptokoklar yenidoğanları etkileyen en önemli enfeksiyon etkenlerinden biri olmaya devam etmekte ve ciddiyetini korumaktadır. Ülkemiz çapında tarama programının yaygınlaştırılması ve laboratuvar imkanlarının geliştirilerek 36-38. haftalarda taranamamış gebelerin travayda PCR ve NAAT gibi hızlı tanı testleriyle değerlendirilmesi, gereken koşullarda intrapartum antibiyotik profilaksisini almaları sağlanmalıdır.

ABSTRACT

This study was conducted in Sarıyer Hamidiye Etfal Training and Research Hospital's Obstetrics and Gynecology Clinic between January 2020 and January 2022. The study aimed to compare the group B streptococcus (GBS) colonization frequency and GBS colonization's perinatal outcomes between patients who were over 35 weeks pregnant and hadn't shown any maternal complains and patients who were over 24 weeks pregnant with symptoms of preterm labor and premature rupture of the membranes. Patients with any kinds of immune deficiency syndromes and patients who take any kinds of antibiotics in last 2 weeks were excluded. In this study we aimed to study the necessity of the present pregnancy screening tests and the sufficiency of the present diagnosis and treatment methods.

163 out of 204 pregnant patients who were treated in Sarıyer Hamidiye Etfal Training and Research Hospital gave birth in the same hospital, so these 204 pregnant patients and 163 newborns were included in our study. Routine anamnesis and examinations appropriate to their weeks were performed. 204 pregnant patients were swabbed from the rectovaginal area for GBS and the swabs' cultures were examined in Sarıyer Hamidiye Etfal Training and Research Hospital's Microbiology Lab.

In 7 (%3,4) of the included patients GBS culture result came back positive. Race, maternal age, number of pregnancies, number of births given, number of miscarriages, preexisting diabetes, Covid-19 infection during the pregnancy, smoking and cervical cerclage were considered to be factors that can affect the colonization of GBS cultures. Foreign patients had significantly higher positive results than patients with Turkish nationality. Patients with positive cultivations were as such: two patients from Ozbekistan and one from Syria. Patients who smoke were found to have statistically higher rate of GBS colonization. Patients who had premature rupture of membranes (PROM) showed statistically significant difference in trend level. Between the other factors and the GBS colonization rate no statistical significancy was found.

163 newborn who were born in Sarıyer Hamidiye Etfal Training and Research Hospital were evaluated for their relationship with GBS colonization regarding their NICU need, birth weight, early neonatal sepsis, congenital pneumonia and IUGR. Mothers who had GBS colonization showed statistically higher rate of early neonatal

sepsis. Congenital pneumonia, IUGR, birth weight and NICU need didn’t show any statistically significant difference.

Worldwide increased access and use in antibiotics have significantly dropped the neonatal fatality rate. Still GBS is one of the most important infections that affect newborns and holds its severity. Scanning test and lab resources in our country should be improved. Pregnant patients who didn’t get the proper scanning in their 36-38 weeks should be evaluated with PCR and NAAT like fast test during labour. Also antibiotic prophylaxis should be provided when needed.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Grup B Streptokoklar (GBS) diğer bir adıyla Streptococcus agalactiae, sağlıklı insanların gastrointestinal, genitoüriner ve üst solunum yolu florasında bulunabilen gram pozitif boyanan kapsüllü bir bakteri türüdür(1). Kadınlarda çoğunlukla asemptomatik kolonizasyon gösteren GBS, gebelerde kolonize olduğunda erken doğum, preterm prematür membran rüptürü (PPROM), erken membran rüptürü, uzamış membran rüptürü, korioamnionit ve postpartum endometrit gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir(2).

Streptococcus agalactiae, uzun bir süredir neonatal enfeksiyonun en önemli nedenlerinden biri olarak sorumlu tutulmaktadır. GBS, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1970'li yıllardan itibaren yaşamının ilk haftasındaki infantlarda primer enfeksiyon etkeni olarak belirlenmiş olup; bu enfeksiyon yüzde 50'ye varan ölüm oranlarıyla seyretmiştir(3). Bunun üzerine Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği (ACOG), Hastalık Önleme Merkezi (CDC) ve Amerikan Pediatristler Derneği (AAP) tarafından stratejiler geliştirilmeye başlanmış; önleyici yaklaşım esas alınarak tüm gebelerin 35-37. gestasyonel haftalarında GBS patojeni açısından taranması ve doğum eylemi sırasında antibiyotik profilaksisi yapılması uygun görülmüştür.

Grup B Streptokok perinatal bulaş yoluyla yenidoğanda konjenital pnömoni, menenjit, bakteriyemi ve sepsis gibi ölümcül klinik durumlara yol açabilmektedir(2). Ülkemizde gebelerin önemli bir çoğunluğu Grup B streptokok taraması olmadan doğum yapmaktadır. Bunun önemli bir sebebi 35-37. gebelik haftasına ulaşamadan gerçekleşen erken doğumlar olmasının yanı sıra diğer bir önemli sebebi ise pek çok klinikte GBS tarama programının uygulanmamasıdır.

Bu çalışma ile Grup B Streptokok etkeninin sebep olduğu maternal ve neonatal sonuçlara göre rutin GBS tarama programının gerekliliğini ortaya koymayı amaçlamaktayız. Bu sebeple, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne herhangi bir sebeple başvuran 35. Gebelik haftasını geçmiş hastalar (nonkomplike grup) ile GBS patojeninin sebep olabileceği varsayılan erken doğum tehdidi, preterm eylem, preterm prematür membran rüptürü (PPROM), erken membran rüptürü gibi komplikasyonlarla prezente olan, 24. Gebelik haftasının üzerindeki gebeler (komplike grup) karşılaştırıldı. Komplike gruptaki gebelerde, nonkomplike gruptaki hastalara

göre daha yüksek oranda GBS pozitifliği olması öngörülmektedir. Hastalar GBS kolonizasyon oranını etkileyebilmesi öngörülen yaş, ırk, sigara kullanımı ve diyabet gibi ek hastalıkların etkileri bakımından da karşılaştırılmıştır.

GBS taraması yapılmış ve doğumunu kliniğimizde gerçekleştirmiş olan hastalar ayrıca yenidoğan sonuçları açısından da değerlendirilmiştir. Hastanemizde doğum yapan gebelerin bebekleri yenidoğan yoğun bakım yatış ihtiyaçları ve yatış endikasyonları, GBS kolonizasyonunun yenidoğanda yaratması beklenen konjenital pnömoni, erken neonatal sepsis, neonatal menenjit gibi klinik durumlar bakımından değerlendirilmiş, yenidoğan sonuçlarının maternal GBS kolonizasyonu ile ilişkisi araştırılmıştır. GBS kolonizasyonu pozitif bulunan annelerin yenidoğanlarında erken neonatal sepsis, konjenital pnömoni ve neonatal menenjit gibi klinik durumların ve yenidoğan yoğun bakıma yatış oranlarının GBS negatif annelerden doğan bebeklere göre daha yüksek saptanacağı öngörülmektedir. Elde edilen veriler, ülkemizde ve dünyada yapılan geçmiş çalışmalarla kıyaslanarak tartışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. STREPTOKOKLAR ÜZERİNE GENEL BİLGİLER

Streptokoklar, Streptococcaceae ailesinde yer alan, insanlarda ciddi enfeksiyonlar oluşturmaları nedeniyle klinik önem taşıyan, gram pozitif bakterilerdir. Streptokoklar yuvarlak veya oval biçimli, 2 mikrometreden daha küçük, uzun ve kısa zincirler yaparak üreyen, sporsuz, hareketsiz, katalaz negatif mikroorganizmalardır. Özellikle sıvı besiyerlerinde üremeye bırakıldıklarında zincir oluşturmaya meyillidirler. Glikozu hekzozdifosfat yolağı ile fermente ederek laktik asit meydana getirirler.

Streptokoklar kan, beyin, serum veya glukozla zenginleştirilmiş, ortamlarda daha iyi ürerler. Özellikle grup A streptokoklarda bulunan hyaluronattan oluşan kapsül, mikroorganizma organizmadan yeni ayrıldığı zamanlarda veya zenginleştirilmiş besiyerlerinde bulunduğunda açığa çıkar. Üretim esnasında kapsül görülmez ancak besiyeri içinde hyaluronik asidin dağılmış olduğu izlenir. Organizmanın epitel hücrelerine yapışmayı kolaylaştıran lipotekoik asitle kaplı pililer barındırır. 7,4 pH düzeyinde üremeyi severler. Ortamda %10 CO_2 bulunması üremeye ve hemolizin oluşturmaya olumlu etki yapar(3).

Streptokoklar normalde gram pozitif mikroorganizmalardır ancak 24 saatten daha eski kültürler ile hazırlanan preparatlarda ve klinik örneklerde polimorf nüveli lökositlerce fagosite edilmiş hallerinde gram negatif boyanabilirler.

Pek çok streptokok türü fakültatif anaeroptur; bazıları ise anaerop olup, zorunlu anaeroptan kapnofilik koşullara kadar değişen atmosferik ortamlarda yaşayabilirler. Yapısal olarak streptokoklara çok benzeyen ve insanlarda önemli bir enfeksiyon etkeni olarak sıklıkla görülen stafilokoklardan ayıran en önemli özellikleri katalaz enzimi üretmemeleri yani katalaz negatif olmalarıdır(3).

Streptokok cinsi içinde yer alan türlerin sınıflandırılmasında; hücre duvarının serolojik özelliği ya da kapsüler antijenlerinin varlığı, koloni morfolojisi ve kanlı agar besiyerinde hemoliz oluşturma özellikleri, biyokimyasal reaksiyonları ve fiziksel/kimyasal ajanlara duyarlılıkları temel alınır.

2.2. STREPTOKOKLARIN SINIFLANDIRMASI

Streptokoklar; koloni morfolojisi, hemoliz, biyokimyasal reaksiyonlar ve en kesin olarak serolojik özellik temelinde sınıflandırılır. Kanlı agar üzerindeki hemoliz tipine göre alfa hemolitik, beta hemolitik ve gama hemolitik (non-hemolitik) olmak üzere 3'e ayrılırlar. Serolojik gruplama ise hücre duvarı üzerindeki pili ilişkili protein ve B grubu streptokokların polisakkarit kapsüllerinin hücre duvarında bulunan ve C maddesi denilen karbonhidrat yapısındaki maddenin antijenik farklılıklarına göre A, B, C, D, E, F, G, H, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V serolojik gruplara ayrılmıştır(4).

2.2.1. Hemolitik Özelliklerine Göre:

Streptokoklar hemolitik özelliklerine göre ilk kez 1919 yılında J. H. Brown tarafından sınıflandırılmıştır(5).

2.2.1.1. Beta Hemolitik Streptokoklar: Beta hemoliz, diğer bir adıyla komplet hemoliz; koyun kanlı ağara ekilen streptokokların kırmızı kan hücrelerinde komplet yıkım oluşturmasıyla karakterizedir. Kolonilerin etrafında eritrositlerin tam yıkımından kaynaklanan şeffaf, açık sarı renkli bölgeler oluşur. Kırmızı kan hücrelerinde komplet yıkıma yol açan bu madde Streptolizin adı verilen bir ekzotoksindir. Streptolizinler Streptolizin O (SLO) ve Streptolizin S (SLS) olmak üzere ikiye ayrılırlar. Her iki streptolizin de Grup A Streptokoklar (GAS) tarafından sekrete edilirler. Beta hemolitik streptokokların klinikte en çok karşımıza çıkan örneği streptococcus pyogenes'tir(4).

2.2.1.2. Alfa Hemolitik Streptokoklar: Alfa hemoliz, diğer bir adıyla inkomplet (parsiyel) hemoliz; koyun kanlı ağara ekilen streptokokların kırmızı kan hücrelerinde inkomplet yıkım oluşturmasıyla karakterizedir. Kolonilerin etrafında eritrosit içindeki hemoglobinin biliverdine dönüşümünden kaynaklanan koyu yeşil renkli hemoliz zonları oluşur. Streptococcus pneumoniae ve streptococcus viridans, alfa hemolitik streptokoklara örnektir(5).

2.2.1.3. Gama Hemolitik Streptokoklar: Gama hemolitik, diğer bir adıyla nonhemolitik streptokoklar, koyun kanlı ağara ekildiklerinde herhangi bir hemoliz oluşturmayan streptokoklardır. Örnek olarak enterokoklar verilebilir(5,6).

2.2.2. Hücre Duvarındaki Karbonhidrat Antijenine Göre:

Rebecca Lancefield tarafından yapılan bu sınıflandırma, hücre duvarından çeşitli yöntemlerle izole edilebilen C polisakkaridinin serolojik farklılıkları temeline dayanır. Streptococcus Viridans hariç tüm streptokokların C karbonhidratı mevcuttur. Bu reaksiyonlara göre streptokoklar A' dan V' ye kadar harfler ile gösterilen serolojik gruplara ayrılmıştır. A, B, C, D, F ve G grupları insanlarda en sık enfeksiyon etkenleri olarak karşımıza çıkarlar. Streptokoklar ayrıca Streptococcus pyogenes'te bulunan M, T, R adı verilen yüzey antijenlerine göre de serotiplere ayrılmıştır. Hemoliz yapmayan ve alfa hemoliz yapan streptokoklar yeterli antijen farklılığı gösteremedikleri için serolojik olarak gruplandırılamamışlardır(6,7).

2.2.2.1. A Grubu Streptokoklar (S. Pyogenes): Streptokoklar içerisinde patojen olarak en sık saptanan türdür. Lancefield sınıflamasına göre A grubu antijen taşıyan bu mikroorganizmaların tamamı beta hemoliz yapar. Katalaz negatif, fakültatif anaerob mikroorganizmalardır. Hücre duvarında bulunan M antijeni tipe özgül virülans faktörü olup, mikroorganizmayı fagositozdan korur. M antijeninin 150'den fazla alt türü saptanmıştır(7).

Streptococcus pyogenes; selülit gibi yumuşak doku enfeksiyonlarından farenjit gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarına, streptokokal toksik şok sendromu ve kızıl gibi ölümcül seyredebilen ciddi enfeksiyonlara, romatizmal ateş ve glomerülonefrit gibi yıkıcı, immünolojik, enfeksiyon sonrası da hasara yol açabilen önemli bir insan patojenidir. S.pyogenes farenjit ve tonsillitin en önemli etkenidir. S.pyogenes ayrıca sinüzit, otit, mastoidit, ampiyemli pnömoni, eklem veya kemik enfeksiyonları, nekrotizan fasiit veya miyozit gibi enfeksiyonlara da yol açabilirler(4,7,8).

2.2.2.2. B Grubu Streptokoklar (S. Agalactiae): Ayrı bir başlıkta detaylı bahsedilecektir.

2.2.2.3. C Grubu Streptokoklar: Grup C streptokoklar, insan üst solunum yolunun normal florasında bulunur ve sıklıkla cilt, gastrointestinal sistem ve dişi genital yolunun asemptomatik kolonizan bakterileridir. Ayrıca nadiren cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, farenjit, bakteriyemi, endokardit, septik artrit ve osteomiyelit, puerperal enfeksiyonlar ve menenjitte rol oynarlar beta hemolitik özellik gösterirler. Hemoliz zonları A grubu streptokoklara göre daha geniştir. Grup C streptokokların hücre yüzeylerinde kendilerini fagositozdan koruyan M proteini bulunur. Daha çok hayvanlarda rastlanan bu streptokok grubunda S. Equi, S. Dysgalactiae, S. Equisimilis, S. Zooepidemicus, S. Pyogenes Humanus C türleri mevcuttur(9,10).

2.2.2.4. D Grubu Streptokoklar: Lancefield grup D antijeni taşıyan enterokoklar, 1984 yılına kadar streptokoklar içinde gruplandırılmıştır ancak artık enterococcus cinsi içerisinde sınıflandırılmaktadır. Enterokoklar gram pozitif, katalaz negatif, çoğunlukla non hemolitik nadiren de alfa hemoliz yapan mikroorganizmalardır. İnsanda en yaygın patojen türü olan enterococcus faecalis, endokardit, idrar yolu enfeksiyonu, batın ii ve pelvik enfeksiyonlar gibi çok geniş spektrumda kliniğe yol açabilirler(11).

Enterokok olmayan D grubu streptokoklar içerisinde streptococcus Bovis ve streptococcus Equinus sayılabilir. D grubu streptokokların 45 derecede üremeleri, eskülini hidrolize etmeleri, %40 safralı ortamda çoğalabilmeleri önemli özellikleri arasındadır.

2.2.2.5. F Grubu Streptokoklar: Bu grup streptokoklar ilk olarak 1934 yılında Long ve Bliss tarafından tanımlanmıştır. Lancefield sınıflama sistemine göre Streptococcus anginosus olarak da bilinen bu grup, Avrupa sınıflama sistemine göre Streptococcus Milleri grubunun bir üyesidir. Biyolojik, serolojik ve genetik olarak heterojen türleri kapsayan bu grup, diş eti, dental plak ve normal ağız florasında bulunur(12).

2.2.2.6. G Grubu Streptokoklar: Bu gruptaki streptokoklar çoğunlukla beta hemolitiktir. Çoğunlukla insanlarda enfeksiyon etkeni olsa da özellikle bazı türleri

hayvanlarda yaygındır. Streptolysin O, streptokinaz, NADase, DNA'se ve hyaluronidaz gibi litik enzimler üretirler. Hayvanlarda özelikle meningoensefalit, sepsis ve endokardit etkeni olarak ilişkilendirilen bu grup insanda sellülite sebep olmaktadır(10).

2.2.2.7. H Grubu Streptokoklar: Özelliklerde orta büyüklükte köpekgillerde enfeksiyon etkenidir. İnsan ve köpek arasında direk temas olmadıkça, insanda çok ender enfeksiyon yaparlar(13).

2.2.3. Sherman Sınıflaması

Streptokoklar Sherman tarafından biyokimyasal yapılarına, üreme özelliklerine, hemoliz özelliklerine ve antijenik yapılarına göre ayrılmak üzere 4 grupta sınıflandırılmışlardır. Bu 4 grup Piyojen streptokoklar, Viridans Streptokoklar, Laktik Streptokoklar ve Enterokoklar'dan oluşmaktadır(5,6,11).

2.2.4. Jones Sınıflaması

1978 yılında Jones tarafından yapılan genişletilmiş sınıflandırma son zamanlarda en kabul gören sınıflandırmadır. Buna göre streptokoklar aşağıdaki gibi ayrılır(14).

2.2.4.1. Piyojenik Streptokoklar: S. Pyogenes, S. Agalactiae, S. Equi, S. İniae, S. pneumoniae, S. Spp. Grup C, G, L, N, P, U, V

2.2.4.2. Oral Streptokoklar: S. Salivarius, S. Sanguis, S. Milleri (C, F, G) (S. Anginosus, S. Constellatus, S. İntermedius), S. Mutans

2.2.4.3. Enterokoklar: S. Faecalis, S. Sanguis, S. Faecium, S. Avium, S. Gallinarum

2.2.4.4. Laktik Streptokoklar: S. Lactis, S. Rafinolactis

2.2.4.5. Anaerob Streptokoklar: S. Morbillorum, S. Hansenii, S.Pleomorphus, S. Parvulus

2.2.4.6. Diğer Streptokoklar: S. uberis, S. Bovis(D), S. Equinus(D), S. Thermophilus

2.2.4.7. Yeni Türler: S. Alactolyticus, S. Cecorum, S. Equi spp. S. Arriae, S.Zooepidermicus,

2.3. STREPTOKOKLARIN AYIRICI TESTLERİ

Streptokok gruplarını birbirinden ayırabilmek için bazı testler yapılır. Bunlar; Basitrasin Duyarlılığı, Optokin Duyarlılığı, Sülfometoksazol (SXT) duyarlılığı, CAMP deneyi, Hippurat hidroliz testi, Eskulin hidroliz testi, Performing Pyrrolidonyl Arylamidase (PYR) hidroliz testi, %40 safrada üreme, %6,5 NaCl'de üreme, safrada erime testi olarak sınıflanabilir(15). Tablo 1'de, streptokokların ayrımında kullanılan testler belirtilmiştir.

Tablo 1: Streptokokların Sınıflandırılmasında Kullanılan Testler(15)

	S. Pyogenes A Grubu	***S. Agalactiae B Grubu***	***Enterokoklar D Grubu***	***Diğer D Grubu***	***S. Viridans Oral strep.***	***S. Pneumoniae***	***A, B, D Dışı Hemolitik Strep.***
Hemoliz	***Beta***	***Beta***	***Alfa, Beta, Gama***	***Alfa, Gama***	***Alfa, Gama***	***Alfa***	***Beta***
Basitrasin Duyarlılığı	+	-	-	-	-	+/-	-
SXT Duyarlılığı	-	-	-	+	+	-	+
Optokin Duyarlılığı	-	-	-	-	-	+	-
CAMP Deneyi	-	+	-	-	-	-	-
Hipurat Hidrolizi	-	+	-	-	-	-	-

	S. Pyogenes A Grubu	*S. Agalactiae B Grubu*	*Enterokoklar D Grubu*	*Diğer D Grubu*	*S. Viridans Oral strep.*	*S. Pneumoniae*	*A, B, D Dışı Hemolitik Strep.*
PYR Hidrolizi	+	-	+	-	-	-	-
Eskulin Hidrolizi	-	-	+	+	-	-	-
%40 Safrada Üreme	-	-	+	+	-	-	-
%6,5 NaCl'de Üreme	-	+	+	-	-	-	-
Safrada Erime	-	-	-	-	-	+	-

2.3.1. Beta Hemolitik Streptokokların Tanımlanması:

A grubu beta hemolitik streptokokları diğer beta hemolitik gruptan ayıran en önemli özellik Basitrasin duyarlı olmasıdır. Kanlı ağara ekilen beta hemolitik streptokoklara basitrasin ve SXT uygulanır. (5,6,15)

Basitrasine Duyarlı, SXT'e Dirençli ise→ A Grubu Beta Hemolitik Streptokok
Basitrasine Dirençli, SXT'e Dirençli ise→ B Grubu Beta Hemolitik Streptokok
Basitrasine Dirençli, SXT'e Duyarlı ise → Diğer Streptokok Grupları

Tablo 2: Beta Hemolitik Streptokokların ayrımı*(15)*

Bacitracin (0.04 Ü/Disk) testi:
Duyarlı ise; A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Dirençli ise; CAMP ve Hipurat deneyi yapılır.
CAMP ve Hipurat deneyi Pozitif ise, B Grubu Streptokok Negatif ise; %40 Safrada üreme ve Eskulin testi yapılır.
%40 Safrada üreme ve Eskulin testi: Pozitif ise; D Grubu Streptokok
Negatif ise; Diğer Streptokoklar

2.3.2. Alfa Hemolitik Streptokokların Tanımlanması:

Alfa hemolitik streptokoklar Optokin duyarlılık testi ile birbirinden ayrılırlar(5,6,15).

Tablo 3: Alfa hemolitik streptokokların ayrımı*(15)*

Optokin Testi:
Duyarlı ise; Streptococcus Pneumoniae
Dirençli ise; %40 safrada üreme ve Eskulini hidrolize etme testi yapılır
%40 safrada üreme ve Eskulini hidrolize etme testi:
Negatif ise; Streptococcus viridans
Pozitif ise; D grubu streptokok denir ve %6,5 NaCl'de üreme testi yapılır
%6,5 NaCl'de üreme testi:
Pozitif ise; Enterokok
Negatif ise; Non-Enterokok

2.3.3. Non Hemolitik Streptokokların Tanımlanması:

Tablo 4: Non hemolitik streptokokların ayrımı*(15)*

%40 safrada üreme ve Eskulini hidrolize etme testi:
Negatif ise; Streptococcus viridans veya B Grubu Streptokok
Pozitif ise; D grubu streptokok
%6,5 NaCl'de üreme testi:
Negatif ise; Non-Enterokok
Pozitif ise; Enterokok

2.4. GRUP B STREPTOKOK ENFEKSİYONLARI

Streptococcus agalactiae adıyla da bilinen Grup B Streptokok (GBS), pek çok canlıyı etkileyebilen çok yönlü bir patojen bakteridir. Günümüzde neonatal sepsis, neonatal menenjit, konjenital pnömoni gibi ölümcül klinik durumların en önemli etkeni olarak kabul edilmektedir(16). İlk olarak Edmond Nocard tarafından1887

yılında sığırlarda mastit etkeni olarak tanımlanmıştır(17). Bu patojen özellikle süt üretiminde azalmaya neden olduğu için(18) 'agalactiae' olarak adlandırılmıştır. Daha sıklıkla kullanılan Grup B Streptokok ismini, 1933 yılında Lancefield tarafından yapılan sınıflamaya göre hücre duvarındaki spesifik C maddesi adı da verilen karbonhidrat antijeninden, almıştır(19,20).

GBS, genitoüriner ve gastrointestinal kanallarda yaygın bir şekilde kolonize olmaktadır. Lancefield sağlıklı kadınlarda asemptomatik vajinal kolonizasyona önceden rastlamış olmasına rağmen, 1938 yılında Fry tarafından 3 adet ölümcül postpartum enfeksiyon vakası raporlanana kadar insanda patojen olarak tanımlanmamıştır(21,22). 1960'larda yetişkin ve yenidoğanlarda GBS kaynaklı enfeksiyonlarla ilgili yayınların artmasıyla beraber insanlarda da invaziv GBS enfeksiyonu tanımı ortaya çıkmıştır(23,24).

2.4.1. Mikrobiyolojik Özellikler:

2.4.1.1. Klinik Mikrobiyoloji: GBS 0,6-1,2 mikrometre boyutunda, gram pozitif, katalaz negatif, gram boyamada çiftler veya zincirler halinde görülen yuvarlak yapılı bir mikroorganizmadır. Kanlı ağara ekildiğinde komplet hemoliz yani beta hemolizden kaynaklanan renksiz küçük koloniler oluşturur. Bu duruma GBS'nin ürettiği ve alyuvarlardaki hemoglobinde komplet yıkıma yol açan beta hemolizin denilen toksin sebep olur(25).

GBS, beta hemoliz yapan diğer streptokoklardan sodyum hipüratı hidroliz etme özelliğiyle ayrılır. Sodyum hipüratı hidrolize edebilen diğer bir streptokok olan Grup D Streptokok ile ayrımı ise; streptococcus agalactiae'nin eskülini hidrolize edememesiyle yapılır(6).

GBS'nin tüm tiplerinde B grubuna spesifik hücre duvarı antijeni sabittir ancak polisakkarit kapsül antijenlerine göre 10 serotipe ayrılmıştır (Ia,Ib, II,III,IV,V,VI,VII,VIII,IX). Onuncu serotip olan serotip (IX), 2007 senesinde keşfedilmiştir(26).

Bir yüzey antijeni olan C Protein, alfa ve beta alt ünitelerinden oluşur. Bu yüzey antijeni Serotip Ia'nın %30'unda, Serotip Ib'nin neredeyse tamamında, serotip II'nin %60'ında ve Serotip IV, V, VI'da ender olarak bulunur. Diğer bir yüzey komponenti olan 'pili', özellikle mukozal yüzeylere tutunmayı sağlar.

2.4.1.2.Virülans Faktörleri: Streptococcus Agalactiae'nın konak hücreleri enfekte etmesini ve immün sistemden kaçmasını sağlayan pek çok virülans faktörü vardır(27,28). Bu virülans faktörleri özetle 4 maddede sıralanabilir.

1. Siyalik asitten zengin polisakkarit kapsül,
2. Polisakkarit kapsülde bulunan pili,
3. Beta hemolizin enzim üretimi,
4. C5a-ase enzim üretimi.

GBS'nin serotiplere ayrılmasını sağlayan polisakkarit yapıdaki kompleks karbonhidrat kapsül, en az 150 tekrarlayan oligosakkarit alt üniteden meydana gelir. Her bir alt ünite N-asetil Nöraminik Asit (siyalik asit) kalıntısı içerir. Kapsülde yer alan siyalik asit kalıntısı, konak hücrenin moleküler yapısını taklit ederek immün sistemden kaçar. Kapsül kalıntıları nötrofil Siglec-9'u bağlayarak bozulmuş nötrofil ve platelet yanıtına yol açar.(29,30) Yapısal biyoloji metodları, monoklonal antikor tarafından tanınan ve ileride aşı geliştirmede faydalı olabilecek, tip 3 polisakkarit içinde bulunan lineer, siyalik asit bağımlı ve fonksiyonel koruyucu bir epitop tanımlamıştır(31).

Glikoziltransferaz enzimini kodlayan ve hücre membranını sağlamlaştıran lipotekoik asit üretimini sağlayan invazyon ilişkili gen (iagA), bakterinin kan beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemini invaze etmesinde önemli rol oynar.

GBS'nin özellikle serotip III kolonilerinden bazıları erken başlangıçlı hastalıkla neonatal menenjitle kuvvetle ilişkili bulunmuştur. Bu kolonilerde hipervirülant GBS adhesin (HvgA) adı verilen bir hücre yüzey proteini rol oynamaktadır(32).

GBS'nin iki bileşenli CovR/S düzenleyici sistemi, virülansını etkileyen çok sayıda gen ürününün üretimini kontrol eder. Hemolizin baskılayıcı olarak hareket eden CovR/S'den yoksun GBS suşları, amniotik membranın zayıflamasına neden olur ve hemolizine bağımlı şekilde koryoamniotik membranlara yayılım gösterir. Preterm eylemdeki kadınlardan izole edilen örneklerin pek çoğunda CovR/S mutasyonları bulunmuştur. Bu mutasyonlar artan enfeksiyon, maternal ve fetal morbidite ile ilişkilidir(33).

C proteini ve diğer yüzey proteinlerinin de immüniteden korunmada ve virülansta etkili oldukları bilinmektedir. Alfa C proteini, konak hücrenin glikozaminoglikanlarına bağlanarak invazyonda rol oynar. Çoğunlukla serotip 1b'de bulunan beta C proteini ise IgA'ya bağlanarak virülansta etki eder. Her iki C proteini de ayrı ayrı veya beraber aşı çalışmalarında kullanılmışlardır(34).

GBS patojeninin 'pili'si, adezyon fonksiyonunda, santral sinir sistemine invazyonda ve biyofilm formasyonun gelişiminde rolü olan önemli bir virülans faktörüdür.

GBS tarafından üretilen diğer virülans faktörleri mikroorganizmanın epitelyal hücrelere ve ekstrasellüler matrikse yapışmasını sağlayan serine rich-proteins (Srr1, Srr2), alpha like proteins ve bakteriyel yüzey adezinleri BsaB, BspAve BibA'dır(35). Virülansta önemli rol oynayan diğer faktörler hemolizinler, proteaz CspA, Complement inhibiting protein (CIP), CAMP faktör, plasminogen binding protein (PbsP), hyaluronate lyase (hyaluronidaz), complement factor 5a peptidase (C5a), nükleazlar ve lipotekoik asittir. Bunlar içinde insan enfeksiyonunda en iyi kanıtlanmış olanlar beta hemolizin ve C5a peptidazdır.

2.4.2. Kolonizasyon ve Bulaş:

GBS, sağlıklı asemptomatik kadınların normal gastrointestinal ve genitoüriner floralarında saptanabilir. Gastrointestinal yol, GBS için rezervuar görevi görür ve genitoüriner kolonizasyonun kaynağını oluşturur. Kolonizasyon riskini arttıran pek çok faktör vardır. Bunların bazıları siyah ırk, obezite, birden fazla seksüel partner, sık cinsel ilişki, tampon kullanımı, sigara kullanımı ve yeterince el yıkamama olarak sayılabilir(36).

Gebelerde GBS saptanma sıklığı örneğin alındığı gebelik haftasına ve kültür tekniğine göre değişmektedir. Gebeliğin 2. Trimesterinde GBS ile kolonize olan gebelerin 3'te 1'inin travay esnasında kolonize olmadığı saptanmıştır. Ayrıca gebeliğin başlarında GBS ile kolonize olmayan gebelerin %5-15'inin de doğum sırasında kolonize olduğu izlenmiştir(37).

GBS ile kolonize gebe kadınlar, bakteriyi doğumdan önce veya doğum sırasında bebeklerine yayma riski taşırlar. Yenidoğanın GBS ile enfekte olması rüptüre amnion membranından assendan yayılımla bakterinin ulaşması yoluyla veya doğum

sırasında direkt temas yoluyla olmaktadır. Doğum sonrasında horizontal yayılımla bulaş; anneden, diğer temas eden insanlardan veya hastane enfeksiyonu yoluyla olabilir(38). Geç başlangıçlı (>7 gün, <3 ay) yenidoğan enfeksiyonlarının bulaş yolları halen araştırılmaktadır.

GBS özellikle immün sistemi zayıf olan yenidoğanlar, gebeler, malignitesi olanlar, diyabetik hastalar ve HIV gibi immün sistemi baskılayan enfeksiyonu olan hasta gruplarında invaziv enfeksiyona yol açmaktadır. Ayrıca splenektomili hastalar veya orak hücreli anemi gibi fonksiyonel asplenik hastalar da invaziv GBS enfeksiyonu için risk altındadır(36).

2.4.3. Epidemiyoloji:

Gebelerde rektovajinal kolonizasyon aralıklı, geçici veya sürekli olabilir.(39) GBS kolonizasyonun prevalansı Amerika'da %10 ile %30, Asya ülkelerinde %7,1 ile %16, Avrupa ülkelerinde %6,5 ile %36, Orta Doğu ülkelerinde %9,1 ile %25,3 ve Afrika ülkelerinde %11,9 ile %31,6 arasında bulunmuştur(40). Ülkemizde GBS'nin kolonizasyon oranı bugüne kadar yapılan çalışmalarda %1,63 ile %37,2 arasında bulunmuştur(41,42).

Yenidoğanın GBS ile kolonizasyonu ve enfeksiyonu, annenin travay esnasındaki vajinal kolonizasyonuyla yüksek korelasyon gösterir. GBS ile kolonize olmuş annelerden bebeğe vertikal yayılım %41 ile %72 arasındadır (ortalama %50). GBS ile kolonize yenidoğanların %1 ile %12'si (ortalama %5) nonkolonize annelerden doğmaktadır(43). Annenin genital yolağında yüksek oranda kolonizasyon olması (>10 CFU/ml) vertikal yayılım riskini ve bebekte de yoğun kolonizasyon gelişmesi riskini arttırır. Bebekte yoğun kolonizasyon, geç ve erken başlangıçlı hastalıkla yüksek korelasyon gösterir(43).

1970'lerde, GBS etkeni perinatal morbiditenin ve yenidoğanlarda mortalitenin en önemli sebebi olarak tanımlanmıştır(44). Profilaktik antibiyotik kullanımının yaygınlaşmadığı bu dönemlerde, yenidoğanda erken başlangıçlı (ilk 7 gün) GBS enfeksiyonları 1000 canlı doğumda 1.8 ile 4 arasında raporlanmıştır. 1996'da yayımlanan ve tüm gebelerin 35 ile 37. gebelik haftaları arasında GBS kolonizasyonu açısından taranmasını öneren kılavuz(45) doğrultusunda intrapartum dönemde kullanılmaya başlanan profilaktik antibiyotikler, erken başlangıçlı GBS enfeksiyon

oranını 1000 canlı doğumda 0.25'e kadar düşürmüştür(46). Antibiyotik kullanımı, 1000 canlı doğumda 0.27 görülen geç başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonunun insidansını azaltmamıştır(47). 3. Aydan daha sonra görülen GBS enfeksiyonları, tüm çocukluk GBS enfeksiyonlarının %7 ile 13'ünü oluşturur. GBS'den etkilenen yenidoğanlar genellikle 34. haftadan önce doğan erken prematürler, altta yatan ve immün yetmezliğe yol açan ek hastalığı olan bebekler ve eşlik eden HIV gibi başka enfeksiyonları da olan hastalardır.

2.4.4. Streptococcus Agalacitae'nın Antenatal Tanısı:

GBS ile kolonize kadınlara intrapartum antibiyotik profilaksisi verilmesi, GBS'nin vertikal geçişini ve erken başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonlarını anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Antibiyotik kullanım endikasyonunu saptamak için, doğum eyleminden önce rektovajinal GBS kolonizasyonu varlığı saptanmalıdır. GBS kolonizasyonu gebelik boyunca değişkenlik gösterebileceği için, örneğin toplanma zamanı büyük önem taşımaktadır. Doğum eylemine girmeden önceki son 5 hafta içinde alınan örneklerin pozitif prediktif değerleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca hem distal vajina hem rektumdan alınan örneklerin pozitif prediktif değerleri, yalnızca vajinadan alınan örneklere göre daha yüksektir. Güncel CDC önerilerine göre gebeliğin 35-37. haftaları arasında distal vajina ve rektumdan swab çubuk ile sürüntü örneği alınmalıdır(45). Swablar Amies veya Stuart medium gibi uygun bir transport mediuma yerleştirilmelidir. Bu transport mediumlarda 4 güne kadar bekleyebilir. Ardından selektif zenginleştirilmiş besiyerlerinde (Todd-Hewitt besiyeri: Gentamisin, nalidiksik asit ve koyun kanı ile veya kolistin ve nalidiksik asit ile birleştirilerek hazırlanır.) 35-37 derecede 18-24 saat inkübe edilir. Ticari olarak selektif GBS besiyerlerine de ulaşmak mümkündür.

2.4.1.1. GBS'nin Tanısında Fenotipik Metodlar: GBS çoğunlukla kanlı agarda 1 gece inkübe edildikten sonra kolaylıkla 3-4 mm çapında, etrafında dar bir beta hemoliz zonu barındıran koloniler oluşturur. Bazı kolonilerde beta hemolizi saptamak güç olabilir. Birçok laboratuvarda GBS benzeri morfoloji gösteren koloniler latex aglutinasyon testine tabi tutulur ve Lancefield grup B antijeni araştırılır. Bu testin pozitifliği sonucunda GBS olarak adlandırılır(48). Grup B Streptokok, Lancefield grup

B antijeni içerdiği bilinen tek tür olduğundan bu test streptococcus agalactiae için oldukça spesifik kabul edilmekteydi ancak gebelerin genital kanalında kolonize olabildiği keşfedilen diğer bir etken streptococcus porcinus, aynı streptococcus agalactiae gibi kanlı agarda beta hemoliz zonu yapar ve GBS aglutinasyon kitleriyle çapraz reaksiyon verir. Bu nedenle pozitif GBS latex aglutinasyon testleri ileri inceleme gerektirmektedir(49,50).

GBS'yi diğer beta hemolitik streptokoklardan ayırt etmek için kullanılabilen basit ve spesifik bir metod, kırmızımsı polyenic pigment granadane'nın saptanmasıdır. Granada mediuma ekilen hemolitik GBS kolonileri, turuncu-kırmızı renkli nonisoprenoid polyene pigment salgılarlar. Bu yöntem tek basamakta GBS varlığını saptamakta ve başka testlere ihtiyaç bırakmamaktadır(51).

2.4.1.2. Kromojenik Media: Bu tip kültür mediaları, patojene spesifik enzimlerin substratlarına bağlı indoksil kromojenler içerir. Hedef mikroorganizma substratı metabolize ettiğinde, bağlı olduğu kromojenler açığa çıkar. GBS benzeri patojenlerin yarattığı reaksiyonlar sonucunda yanlış pozitif tanılardan kaçınmak için latex aglutinasyon veya CAMP testi gibi ek testler yapmak gerekmektedir(45,48,52).

2.4.1.3. CAMP Testi: Neredeyse tüm hemolitik ve nonhemolitik GBS suşları, CAMP faktör denilen sitolitik toksini üretmektedir. CAMP faktör ilk kez 1944 yılında Christie, Atkins, Munch ve Peterson tarafından tanımlanmıştır. Bu faktör stafilococcus aureus'un sfingomiyelinaz (Beta-lizin) aktivitesini arttırarak etki eder. Stafilokok ve streptokok kolonileri, birbirlerine değmeyecek şekilde dik açıyla koyun kanlı besiyerine ekilir ve aerob olarak inkübe edilir. Grup B streptokok varlığında, stafilokokun ekim çizgisi boyunca oluşan hemoliz zonu, streptokok çizgisi yakınında belirgin şekilde genişler(53).

CAMP faktörü bazı diğer streptokok türlerinde de bulunabilir. Eğer plak anaerob ortamda inkübe edilirse, bazı grup A streptokokların da CAMP testinin pozitif olduğu görülür. Bu durumda GBS'yi grup A streptokoklardan ve enterokoklardan ayırmak için PYR (L-pirolidonil-ß-naftilamid) hidroliz testi yapılır. Grup B streptokokların PYR hidrolizi testi negatiftir(48).

2.4.4.4. PYR Hidrolizi Testi: GBS suşlarının hiçbiri PYR hidrolizi yapamaz. Bu test GBS'yi PYR hidrolizi yapabilen beta hemolitik enterokoklardan, atipik morfolojili grup A streptokoklardan, streptococcus porcinus'tan ayırt etmeyi sağlar(50,54).

2.4.4.5. Hippürat Hidrolizi testi: GBS kolonilerinin çoğu, hippüratı hidrolize ederek glisin meydana gelmesini sağlar. Baştan enterokoklar olmak üzere bazı diğer streptokoklar da hippüratı hidrolize edebilirler. GBS'yi tanımada spesifisitesi düşük olduğundan ek tanı testlerine ihtiyaç duyulmaktadır(55).

2.4.4.6. MALDI-TOF MS: Matrix assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight (MALDİ-TOF) Mass Spectrometry (MS), yeni geliştirilmiş bir mikrobiyal tanı yöntemidir. En önemli avantajı hızlı ve kesin sonuç vermesidir. GBS tanısında kullanımı henüz yaygınlaşmamıştır(56,57).

2.4.4.7. İmmünolojik Tanı Yöntemleri: Hücre yüzeylerindeki grup spesifik karbonhidrat antijeninin serolojik tanısı, Lancefield sınıflaması tanımlandığından beri önemli bir tanı yöntemidir. Tanımlayıcı kitler latex aglütinasyon veya koaglutinasyon temeline dayanır. Streptokokal hücreler lateks partikülleri veya hiperimmün antiserumla kaplanmış cansız stafilokoklarla karıştırılır. Pozitif reaksiyonlarda, lateks partiküllerinde veya stafilakokal hücrelerde kümelenme izlenir. Bu tanı yöntemi basitliği ve yüksek spesifitesi nedeniyle geniş kullanım alanına sahiptir. Streptococcus pseudoporcinus GBS antiserumuyla çapraz reaksiyon vererek yanlış pozitif tanı konmasına neden olabilir(48,49).

2.4.4.8. Direk Antijen Testi: GBS antijenini direk rektovajinal örneklerden saptayabilen pek çok farklı antijen testi vardır ancak bu testlerin hiçbiri gebe kadınlarda tarama yapmak için yeterli sensitiviteye sahip değildir(45).

2.4.4.9. GBS Tanısında Moleküler Metodlar: Son yıllarda Moleküler metodların gelişimi, klinik mikrobiyolojide önemli ilerlemeler sağlamıştır. Çoğu vakada basit GBS suşlarının tanısında Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT)

gerekmez. Atipik GBS suşlarının tanısında doğru ve güvenilir tür tayini 16S rRNA geni ve sodA gen dizilimi saptanarak yapılır. PCR yoluyla GBS tanısı ilk olarak CAMP faktör geninin kullanımıyla denenmiştir(48,55). PCR ile tanı yönteminin en önemli avantajı, hızlı sonuç vermesi ve daha önce GBS kültür örneklemesi alınamamış hastalardan travay sırasında sonuç alınabilmesidir. Dezavantajı ise antibiyogram yapılamaması, dolayısıyla penisilin allerjisi olan hastalarda antibiyotik seçiminin zorlaşmasıdır. CDC doğum sırasında rutin NAAT yapılmasını önermemektedir(45).

2.4.5. Grup B Streptokok Enfeksiyonunda Görülen Klinik Durumlar:

Grup B Streptokok, sıklıkla genital ve gastrointestinal kanalda, nadiren de üst solunum yolunda kolonize olabilen ve yenidoğanlarda, bebeklerde, gebelerde ve altta yatan ek hastalığı olan erişkinlerde önemli bir enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmektedir(2).

2.4.5.1. Gebe Olmayan Erişkinlerde GBS Enfeksiyonu:

İnvaziv GBS enfeksiyonu insidansı önceki yıllara nazaran artış trendinde görünmektedir. Amerika'da, invaziv GBS tanısıyla rapor edilmiş hasta sayısı 2008 yılında 100.000'de 8 iken; 2016 yılında 100.000'de 11 bulunmuştur(58). Bunun yanında, invaziv GBS insidansı yaşla birlikte de artmaktadır. 65 yaş ve üzeri hastalarda invaziv GBS insidansı 100.000'de 26 olarak bulunmuştur(59).

Kontrolsüz diyabetes mellitus ve obezite, invaziv GBS'ye yatkınlık yaratan en önemli komorbiditelerdir(60). Maligniteler, HIV enfeksiyonu, ileri düzey hepatik ve renal bozukluklar, alkolizm, kardiyovasküler hastalıklar ve kollajen doku hastalıkları da invaziv GBS enfeksiyonuna yatkınlık yaratır. Siyah ırkta beyaz ırka kıyasla daha yüksek oranda mortalite saptanır. Gebe olmayan erişkinlerde GBS nedeniyle yaygın görülen klinik durumlar maddeler halinde açıklanmıştır.

1- Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları: İnvaziv GBS enfeksiyonu hastaların %15-40'ında böyle prezente olur. Ayak ülserleri, dekübit ülserler, sellülit, nekrotizan fasit, balanit ve koroner arter by pass sonrası sternumda yara gelişimi gibi klinik durumlar sıralanabilir. GBS ilişkili görülen en sık cilt enfeksiyonu sellülittir(61).

2- Odaksız Bakteriyemi: Primer bakteriyemi tüm invaziv GBS enfeksiyonlarının yüzde 30-40'ını oluşturur(61) ve bu vakaların yüzde 20-60'ında da ölümcül seyreder. Bu enfeksiyonların çoğunlukla hastane kökenli olduğu düşünülmektedir(62). Pek çok hasta, kan kültürü sonuçlanmadan ve uygun antibiyoterapiyi alamadan hayatını kaybeder.

3- Üriner Trakt Enfeksiyonları: İnvaziv GBS tanılı hastaların %5-15'inde kaynak üriner sistemdir. Bu enfeksiyonlar çoğunlukla yaşlı erişkinlerde görülür(61,63). Çoğunlukla sistit ve piyelonefrit olarak prezente olur ancak epididimit, üretrit ve prostatit de görülebilir.

4- Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları: İnvaziv GBS tanılı hastaların %6-12'sinde pnömoni saptanır. Çoğunlukla polimikrobiyal etken vardır. GBS sıklıkla stafilokokus aureusla birlikte izole edilir. Vakaların %40'ı mortal seyreder(64).

5- Kemik ve Eklem Enfeksiyonları: Çoğunlukla septik artrit veya osteomiyelitle karşımıza çıkarlar. Tüm invaziv GBS enfeksiyonlarının %2-15'ini oluştururlar. Özellikle geçmişte efekte olmuş veya travma almış büyük eklemleri tutarlar(63).

6- Endokardit: İnvaziv GBS tanılı hastaların %2-9'u endokardit ile prezente olur(61). Çoğunlukla sol kalp kapaklarını tutar ve büyük gevrek vejetasyonlara yol açar. Antibiyotik kullanımının yaygılaşmadığı dönemde tipik olarak romatizmal kalp hastalığı olan postpartum veya düşük sonrası dönemdeki genç kadınlarda görülmekte olan bu klinik durum, günümüzde ortalama 50 yaş grubundaki hastalarda saptanmaktadır. Endokardit tanılı hastaların %40'ı mortal seyretmektedir.

7- Menenjit: İnvaziv GBS enfeksiyonu %4 oranında santral sinir sistemine yayılım gösterir. İmmün yetmezliği olan ve olmayan hastalarda eşit dağılım gösterir. Ölüm oranı %27'yi bulmaktadır. 65 yaş üzeri hastalarda mortalite oranı %56'ya kadar çıkar(65). Hastalığın yaş dağılımı bimodal dağılım göstermekte olup; 20'li yaşların ortalarında ve 60'lı yaşların ortalarında pik yapar.

8- Diğer Enfeksiyon Odakları: GBS peritoneal sıvıdan, abdominal abselerden, mikotik anevrizmalardan, sinüslerden ve safra yollarından da izole edilmiştir.

9- Toksik Şok Benzeri Sendrom: Birçok araştırmacı, GBS kaynaklı üriner trakt enfeksiyonu veya nekrotizan fasit kliniğine eşlik eden, ateş, döküntü, hipotansiyon ve elektrolit imbalansıyla karakterize toksik şok sendromu benzeri hastalar tanımlamıştır. Hastaların çoğu altta yatan komorbiditesi olan bireylerdir. Bu hastalarda mortalite oranı %50'yi bulmaktadır(66). Bir grup hastaya yapılan supernatant GBS kültürlerinden 'pirojenik toksin' izole edilmiştir(67).

2.4.5.2. Gebelerde ve Postpartum Kadınlarda GBS Enfeksiyonu: GBS, gebe ve postpartum kadınlarda asemptomatik bakteriüri, üriner sistem enfeksiyonları, üst genital yol enfeksiyonları (korioamnionit, endometrit vs.) sezaryen skar enfeksiyonu, pnömoni, puerperal sepsis, odaksız bakteriyemi gibi pek çok klinik durumdan sorumlu tutulmaktadır(45,68). Bu enfeksiyonların sekonder komplikasyonu olarak da PROM (Prelabor Rupture of Membranes-Erken Membran Rüptürü), PPROM (Preterm Prelabor Rupture of Membranes-Preterm Erken Membran Rüptürü) ve preterm eylem ile ilişkilendirilmiştir. Sık görülen enfeksiyonlar aşağıda açıklanmıştır.

1- Üriner Sistem Enfeksiyonları: GBS gebelik döneminde, asemptomatik bakteriüri, sistit, piyelonefrit gibi enfeksiyonların önemli bir etkenidir. GBS kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları gebeliğin hangi haftasında saptanırsa saptansın, GBS için rektovajinal kolonizasyon varlığına bakılmaksızın mutlaka intrapartum antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Diğer bir deyişle, bu hastalar 35-37. Gebelik haftalarındaki rutin GBS tarama programına alınmazlar(69).

Asemptomatik bakteriüri, genital bölgede GBS'nin yoğun kolonizasyonuyla ilişkili bulunmuştur. Bu durum üst genital kanal enfeksiyonlarına ve postpartum endometrit gibi komplikasyonlara da zemin hazırlamaktadır. Gebelikte asemptomatik bakteriürinin en sık etkeni Escherichia Coli olarak saptanmıştır. Asemptomatik bakteriürili gebelerin %7-30'undan GBS etkeni sorumlu tutulmaktadır(70,71). Yapılan çalışmalarda hangi etkenden kaynaklandığından bağımsız olarak, tedavi

edilmeyen asemptomatik bakteriürilerin piyelonefrit, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi komplikasyonlara yol açtığı kanıtlanmıştır(72). Bu tip komplikasyonların oluşma riski, antibiyotik tedavisiyle azaltılabilmektedir. İlk trimesterde asemptomatik GBS Bakteriürisi olan hastaların %30 ile %61'i arasında aktif doğum sırasında da genital GBS kolonizasyonu olduğu bulunmuştur(73,74). Asemptomatik GBS bakteriürisi tedavi edilen hastalarda ise PPROM riskinin düştüğü gözlenmiştir(75). Tüm gebelere, herhangi bir şikayet tanımlamasalar da, gebelikleri süresince en az 1 kere idrar kültürü taraması yapılmalıdır(76). Kültür sonucunda $\geq 10^5$ CFU/ml üreme olan hastalar amoksisilin, penisilin veya sefaleksin gibi antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. $<10^5$ CFU/ml üreme olan hastalarda ise üriner sistem enfeksiyonu için antibiyoterapiye gerek yoktur ancak vertikal bulaşın önlenmesi amacıyla intrapartum antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır(39).

Gebelikte GBS nedeniyle gelişen diğer bir üriner sistem enfeksiyonu olan sistit, saptandığı zaman mutlaka tedavi edilmelidir. Antibiyoterapi yönetimi asemptomatik bakteriüri ile benzer şekilde uygulanır. Tedavi sonrası kültür tekrarı yapılmalıdır. Sonraki kültürler negatif de gelse, mutlaka GBS açısından intrapartum antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır(3).

Piyelonefrit kliniğiyle prezente olan hastaların tedavisi penisilin G veya seftriakson ile yapılmalıdır. Komplike olmayan hastalarda penisilin veya sefaleksin gibi oral ajanlar da kullanılabilir. Beta laktam allerjisinde kültür antibiyogram duyarlılığına bakılarak vankomisin, trimetoprim sülfometoksazol (TMP-SXT) veya klindamisin seçilebilir(39).

2- İntraamniotik Enfeksiyonlar (Korioamnionit): İntraamniotik enfeksiyonlar; amniotik sıvı, amniotik membranlar, plasenta ve/veya umblikal kordun enfeksiyonunu tanımlar. Klinik olarak ateş, uterin hassasiyet, maternal ve fetal taşikardi, pürülan amniotik sıvı ve maternal lökositoz saptanır. Kesin tanısı enfekte dokunun kültürü yapılarak koyulur. Devam eden bir gebelik varlığında amniosentez yöntemiyle amnion sıvı kültürü yapılabilir. 39 dereceyi geçen maternal ateş varlığında mutlaka korioamnionitten şüphelenilmelidir(77).

Korioamnionitler konjenital pnömoni, menenjit, sepsis ve ölüm gibi akut neonatal patolojiler ve bronkopulmoner displazi ve serebral palsi gibi uzun dönem

yenidoğan komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. İntrapartum antibiyotiklerin kullanımı, bu komplikasyonların oranını anlamlı ölçüde düşürmektedir.

Tedavide servikovajinal flora elemanlarını da kapsayan geniş spektrumlu parenteral antibiyotikler tercih edilir. Önerilen rutin tedavi rejimi ampisilin IV 2 gr 4*1 ve gentamisin IV 5 mg/kg 1*1 şeklindedir. Doğum eylemi mümkün olduğunca hızlandırılmalı ve doğum indüksiyonu başlanmalıdır. Eğer doğum eyleminin uzun süreceği tahmin ediliyorsa, uygun hastalarda sezaryen doğum düşünülebilir ancak korioamnionitli hastalarda sezaryen doğum sonrasında yara yeri enfeksiyonu, endometrit ve venöz tromboz riskinin arttığı göz önünde bulundurulmalıdır(78).

Tablo 5: İntraamniotik Enfeksiyonda Önerilen Tedavi Rejimleri *(79)*

PRİMER REJİM	
Önerilen Antibiyotikler	**İlaç Dozu**
• Ampisilin ve • Gentamisin	• 6 saatte bir, IV 2 gr • 2 mg/kg IV yükleme sonrası 8 saatte bir 1,5 mg/kg veya • 24 saatte bir, IV 5 mg/kg
Orta-Hafif Penisilin Allerjisinde Önerilen Antibiyotikler	**İlaç Dozu**
• Sefazolin ve • Gentamisin	• 8 saatte bir IV 2 gr • 2 mg/kg IV yükleme sonrası 8 saatte bir 1,5 mg/kg veya • 24 saatte bir, IV 5 mg/kg
İleri Düzey Penisilin Allerjisinde Önerilen Antibiyotikler	**İlaç Dozu**
• Klindamisin veya • Vankomisin ve • Gentamisin	• 8 saatte bir, 900 mg IV • 12 saatte bir, 1 gr IV • 2 mg/kg IV yükleme sonrası 8 saatte bir 1,5 mg/kg veya • 24 saatte bir, IV 5 mg/kg
Sezaryen Doğum Sonrası: *Seçilen rejime ek olarak doğum sonrası bir doz daha yapılması önerilir. 900 mg IV klindamisin veya 500 mg IV metronidazol eklenmesi uygundur.*	

Vajinal Doğum Sonrası: *Ek doz antibiyotik replasmanına gerek yoktur.*

ALTERNATİF REJİMLER

• Ampisilin-Sulbaktam	• 6 saatte bir, IV 3 gr
• Piperasilin-Tazobaktam	• 6 saatte bir IV 3,375 gr veya 8 saatte bir 4,5 gr
• Sefotetan	• 12 saatte bir, IV 2 gr
• Sefoksitin	• 8 saatte bir, IV 2 gr
• Ertapenem	• 24 saatte bir, IV 1 gr

Sezaryen Doğum Sonrası: *Seçilen rejime ek olarak bir doz daha yapılması önerilir. Ek klindamisin dozuna gerek yoktur.*

Vajinal Doğum Sonrası: *Ek doz endikasyonu yoktur ancak verilecekse de klindamisin endike değildir.*

3-Endometrit: İnvaziv GBS enfeksiyonu, postpartum endometrit riskini belirgin ölçüde arttırmaktadır(80). Endometritler genelde polimikrobiyal ajanlara bağlı gelişirler ancak olguların yaklaşık %14'ünde GBS tek etken olarak izole edilmiştir. Tedavisinde anaerobik etkenleri de içine alan geniş spektrumlu antibiyotik rejimleri tercih edilir. Önerilen rejim Klindamisin 900 mg 3*1+Gentamisin 5 mg/kg 1*1+Ampisilin 2 gr 4*1 kombinasyonudur.

4-Bakteremi ve Sepsis: 1970'li yıllarda, obstetrik hastalar arasında yapılan çalışmalara göre GBS bakteremi ve sepsisin ikinci en sık nedeni kabul ediliyordu. 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda, GBS tek başına izole edilen en sık etken olarak saptanmıştır. Çalışmalarda GBS dışında aerob, anaerob, gram pozitif ve gram negatif başka etkenler de izole edilmiştir. Bu nedenle ampirik tedavi seçiminde mutlaka anaerob etkenleri de kapsayan geniş spektrumlu tedaviler tercih edilmelidir(81,82). Çoğunlukla beta laktam antibiyotikler ve aminoglikozidler kombine edilir.

5-Mastit: Mastit meme bezinin parankim enfeksiyonu olup, en sık sebep olan etken stafilococcus aureustur. Grup B Streptokok kaynaklı puerperal mastit bakteremi yoluyla veya doğum sonrasında GBS ile kolonize genital kanaldan doğan bebeğin emme sırasında bakteriyi annenin memesine inoküle etmesiyle gelişebilir. Tedavide antipiretikler, baskı uygulama ve ateşli hastalarda antibiyotikler tercih edilmelidir(83).

6-Diğer Enfeksiyonlar: GBS, perinatal dönemde ender olarak menenjit, endokardit, abdominal apseler ve nekrotizan fasiit gibi enfeksiyonlarla da ilişkili bulunmuştur(83).

2.4.5.3. Yenidoğanlarda ve Bebeklerde GBS Enfeksiyonu: Maternal GBS kolonizasyonu, yenidoğanlarda ve bebeklerde GBS enfeksiyonu oluşturması bakımından büyük risk teşkil eder. Yenidoğanlarda GBS enfeksiyonunun tahmin edilen insidansı, 1000 canlı doğumda 0,5 civarındadır. Bu oranlar coğrafi bölgelere göre değişmektedir. En yüksek oran Afrika ülkelerinde görülürken en düşük oran Asya ülkelerindedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, yenidoğanda GBS insidansı 1990'larda 1000 canlı doğumda 2 civarındayken, günümüzde antibiyotik kullanımının artmasıyla birlikte 1000 canlı doğumda 0,5'e kadar gerilemiştir. Benzer gerilemeler bazı Avrupa ülkelerinde de raporlanmıştır(84–86).

Bebeklerde GBS enfeksiyonu, belirtilerin ortaya çıktığı zamana göre 3 başlıkta sınıflandırılır.

1- Erken Başlangıçlı GBS: Yaşamın ilk 6 gününde ortaya çıkan GBS enfeksiyonunu ifade eder. GBS enfeksiyonundaki düşüş oranını sağlayan temel unsur, intrapartum antibiyotik kullanımının özellikle erken başlangıçlı enfeksiyonu azaltmasıyla meydana gelmiştir. Preterm yenidoğanlarda mortalite oranları term yenidoğanlara göre daha yüksektir. Toplam mortalite %2,1 civarındadır(39).

Erken başlangıçlı GBS çoğunlukla yaşamın ilk 24 saatinde belirti verir. Hastaların %80-85'inde sepsis, %10'unda pnömoni ve%5-10'unda menenjit kliniği görülür(87). Erken başlangıçlı enfeksiyona yatkınlık yaratan önemli risk faktörleri:

- Maternal GBS kolonizasyonu (pozitif GBS rektovajinal kültürü veya gebelik sırasında saptanan GBS bakteriürisi)
- Çok düşük doğum ağırlığı (<1500 gram)
- Genç anne yaşı
- Siyah ırka mensup olmak
- Daha önceki bebeğinde GBS enfeksiyonu görülmesi
- <37. Gebelik haftasında doğum

- Uzamış membran rüptürü (>18 saat)
- PPROM
- Korioamnionit
- Doğum eylemi sırasında ≥38 derece ateş

2- Geç Başlangıçlı GBS: Yaşamın 7 ile 89. Günleri arasında ortaya çıkan GBS enfeksiyonunu ifade eder. 1990'lı yıllardan bu yana, geç başlangıçlı hastalığın oranı sabit kalmıştır ve 1000 canlı doğumda 0,3-0,4 civarındadır. Bunun nedeni geç başlangıçlı enfeksiyonun intrapartum antibiyotik profilaksisi ile önlenememesidir(87,88). Yapılan çalışmalarda, intrapartum antibiyotik profilaksisi yapılan hastalarda geç başlangıçlı hastalık oranı düşmese de başlangıç zamanının geciktiği bulunmuştur(89). Geç başlangıçlı enfeksiyonu olan infantların üçte biri 37 haftadan önce doğan prematüre bebekler olup ortalama gestasyonel haftaları 30. gebelik haftasıdır(88,90).

Geç başlangıçlı enfeksiyon, hastaların %65'inde odaksız bakteriyemi ile prezente olur. Hastalarda tipik olarak ateş ve geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. Diğer klinik belirtiler uyku hali, beslenme güçlüğü, takipne ve nadiren apne olabilir(85).

Hastaların %25-30'unda menenjit görülür. Klinik bulguların menenjitsiz neonatal sepsisten ayrımı güçtür. En sık görülen semptomlar instabil vücut sıcaklığı, irritabilite ve uyku halidir. Geç başlangıçlı menenjitte, erken başlangıçlı hastalığın menenjitine göre santral sinir sistemi inflamasyon bulguları (fontanelde bulging, ense sertliği, fokal nörolojik bulgular, epileptik nöbetler) daha sık görülür(89).

Geç başlangıçlı hastalık ayrıca pnömoni, septik artrit, osteomiyelit, sellülit gibi klinik durumlarla da prezente olabilir. Daha ender görülen klinik tanılar endokardit, miyokardit, perikardit, piyelonefrit, endoftalmit, beyin absesi olarak sayılabilir(89).

3- Çok Geç Başlangıçlı (erken infant dönemi sonrası) GBS: Yaşamın 90. Gününden sonra başlayan ve infant dönemini kapsayan GBS enfeksiyonlarını ifade eder. Bu klinik durum çoğunlukla 28. Gebelik haftasından önce doğmuş ileri prematüre infantlarda görülür. Çoğunlukla odaksız bakteriyemi ile prezente olur ancak bazı olgularda santral sinir sistemi, yumuşak doku, kemik ve eklem tutulumu olduğu

da görülmüştür. 6 aydan daha büyük infantlarda GBS enfeksiyonunun saptanması, immün yetmezliğin ilk bulgusu olabilir(87,91).

2.4.6. Gebelerde ve Yenidoğanlarda GBS Enfeksiyonunun Yönetimi:

1970'li yıllardan itibaren yenidoğanın erken başlangıçlı enfeksiyon hastalıklarının en önemli sebebi olduğu saptanan GBS enfeksiyonu, ilk olarak 1996 yılında ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından yayımlanan 35-37. Gebelik haftaları arasındaki gebelerin GBS açısından taranması ve intrapartum antibiyotik profilaksisi verilmesi önerisiyle birlikte anlamlı bir azalma göstermiştir. ACOG'un hemen ardından CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ve AAP (American Academy of Pediatrics) dernekleri de benzer öneriler yayınlamıştır. CDC, 1996 yılından beri birçok dernekle ortak çalışmalar sonucunda güncel kılavuzlar yayınlamaktaydı ancak 2019 yılı itibariyle bu kılavuzların hazırlanması 3 profesyonel derneğe transfer edilmiştir. ACOG ve AAP gebelerde ve yenidoğanlarda GBS profilaksisi ve tedavisinden sorumluyken; ASM (The American Society for Microbiology) GBS'nin laboratuvar tanısı ve saptanmasıyla ilgili kılavuzlardan sorumludur(3).

2.4.6.1. Amerikan Mikrobiyoloji Derneği (ASM) Önerileri: 2021 yılında ASM tarafından yayınlanan kılavuzun amacı, optimal örnek toplama, toplanan örneğin saklanması ve transportu, organizmanın saptanması ve kesin tanısı ve antimikrobiyal duyarlılık testleri hakkında güncel bilgileri aktarmaktır. Güncel öneriler maddeler halinde sıralanmıştır(3).

1- Hastanın Test Edilmesi: GBS kolonizasyonunun doğum öncesi son 5 hafta içinde saptanması için, 36. Gebelik haftası ile 37 hafta 6 güne kadar tüm gebe kadınlar antenatal taranmalıdır. GBS enfeksiyonu için risk faktörü zaten mevcut olan hastalara antenatal tarama yapılmadan intrapartum antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır(39).

2- Örneğin Toplanması, Saklanması ve Transportu: Pamuklu çubuk (swab) ile, spekulum kullanmadan önce vajinanın alt bölgesinden introitusun yakınından, sonra rektumdan sürüntü alınır. Toplanan örnekler Amies transport media gibi sıvı bir

transport besiyerine yerleştirilir. Bu transport besiyerine alınan örnekler 24 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır.

3- GBS'nin Saptanması: Toplanan örnekler zenginleştirilmiş spesifik besiyerlerinde inkübe edilir veya Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT) yapılır. GBS'nin seçilmiş besiyerlerinde kültürü veya diğer izolasyon metodları hem hemolitik hem non hemolitik suşları saptayabilir. İdrar kültürlerinde GBS'nin üremesi, hangi trimesterde olduğuna ve üreme miktarına bakılmaksızın rapor edilmelidir.

4- GBS'nin Tiplendirilmesi: GBS izolatlarının tiplendirilmesinde CAMP test, Lateks Aglütinasyon testi ve MALDI gibi testler kullanılabilir. GBS'nin zenginleştirilmiş besiyerinden NAAT ile tiplendirilmesi kullanılabilir bir yöntemdir ancak her zaman yeterli sonuç vermez.

5- Antibiyotik Duyarlılık Testleri: Penisilin allerjisi olan tüm gebe kadınlara mutlaka antibiyotik duyarlılık testleri yapılmalıdır. Bu testlerde mutlaka eritromisin, klindamisin (uyarılabilir klindamisin direnci dahil) ve vankomisin duyarlılığı belirtilmelidir. Uyarılabilir klindamisin direnci saptanırken D-zone test, besiyeri mikrodilüsyon testi ve otomatik yöntemler kullanılabilir.

2.4.6.2. ACOG Önerileri: 2019'da yayınlanan ACOG kılavuzunun önerileri aşağıdaki gibi sıralanabilir(39).

1- Hedefe yönelik intravenöz antibiyotik rejimlerinin GBS kaynaklı erken başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonlarını azaltmadaki etkisi kanıtlanmıştır. Bu antibiyotik rejimlerinin, GBS kolonizasyonu saptanan veya GBS kolonizasyonu için yüksek risk altında olan tüm kadınlara, antepartum veya intrapartum dönemde; oral veya intramusküler olarak verildiğinde erken başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonunu benzer şekilde azalttığı gösterilmiştir. Travay esnasında klorheksidin ile vajinal duşun faydası gösterilememiştir.

2- Doğum şeklinin planından bağımsız olarak, tüm kadınlar 36 0/7 ve 37 6/7 gebelik haftaları arasında GBS açısından taranmalıdır. GBS kolonizasyonu için yüksek risk teşkil eden, gebeliğinin herhangi bir döneminde GBS bakteriürisi saptanan

veya daha önceden bilinen GBS ile enfekte bebek öyküsü olan hastalar bu tarama programına alınmaksızın intrapartum antibiyotik profilaksisine dahil edilirler. Doğum öncesi son 5 hafta içinde yapılan taramanın, doğum sırasındaki kolonizasyonu gösterme duyarlılığı yüksek bulunmuştur. Doğum zamanı 41 6/7 gebelik haftasına kadar uzayabildiğinden, antenatal rutin GBS taramasının 36 0/7-37 6/7 haftalar arasında yapılmasına karar verilmiştir. Bu güncelleme ile 2010 yılındaki CDC kılavuzundan farlı olarak 35-37 gebelik haftaları arasında yapılması önerilen tarama 1 hafta geciktirilmiştir(45).

3- 36-38 gebelik haftaları arasında yapılan taramaya göre GBS pozitif çıkan tüm hastalar uygun intrapartum profilaksi almalıdırlar. Bunun tek istisnası amniotik zarı sağlam olan ve sezaryen planlanan hastalardır. Eğer membran rüptürü olmadıysa GBS pozitif dahi olsa intrapartum profilaksi verilmeden sezaryen doğum gerçekleştirilebilir. Yine de cerrahi alan enfeksiyonunu önlemek için sezaryen kesisinden önceki 1 saat içinde antibiyotik profilaksisi önerilmektedir(92).

4- Doğum eylemi başladığında GBS kültür sonucu halen bilinmiyorsa, erken başlangıçlı enfeksiyon için risk faktörü bulunan hastalara intrapartum antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır. Korioamnionit saptanan hastalara, GBS'yi de kapsayan polimikrobiyal etkenlere karşı geniş spektrumlu antibiyotikler ile profilaksi yapılmalıdır.

5- Aktif doğum eyleminde olan ve GBS kolonizasyon durumu bilinmeyen hastalara Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT) ve PCR gibi kültür temelli olmayan hızlı testler yapılabilir. Bu testlerin dezavantajı antibiyotik duyarlılığı çalışılamaması ve penisilin allerjisi olan hastalarda tedavi kararına yardımcı olamamasıdır.

6- İntrapartum dönemde alınan NAAT negatif dahi olsa, erken başlangıçlı enfeksiyon için risk faktörleri mevcutsa (>38 derece ateş, <37. Gebelik haftasında doğum eylemi, 18 saati geçen uzamış membran rüptürü) intrapartum antibiyotik profilaksisi endikedir. Bunun yanında eğer antenatal GBS kültürü ile yapılan taramada GBS üremesi olmadıysa, intrapartum risk faktörleri olsa dahi antibiyotik kullanımına gerek yoktur.

7- Term dönemde doğum eylemine giren ve mevcut gebeliğinde GBS kolonizasyon durumu bilinmeyen ancak önceki gebeliğinde GBS ile enfekte yenidoğan öyküsü olan hastalara intrapartum profilaksi verilmesi uygundur.

8- Kemoprofilakside seçilecek ilk antibiyotik ajan intravenöz Penisilin olmalıdır. İntravenöz Ampisilin de kabul edilebilir bir seçenektir. Penisilin allerjisi olan ancak anafilaksi için düşük riskli hastalarda, sefazolin gibi birinci kuşak sefalosporinler önerilir. Anafilaksi riski yüksek olan hastalarda GBS duyarlılığı kanıtlandıysa klindamisin tercih edilmelidir.

Tablo 6: Penisilin allerjisinde yüksek risk ve düşük risk

RİSK DURUMU	**OLASI BULGULAR**
Düşük Risk	-Gastrointestinal şikayetler, baş ağrısı gibi nonspesifik semptomlar
	-Sistemik semptom olmaksızın nonürtikerial morbiliform döküntüler
	-Döküntü olmaksızın görülen kaşıntı şikayetleri
	-Ailede penisilin allerjisi öyküsü
	-Hastanın penisilin allerjisi öyküsü vermesi ancak herhangi bir tedavi öyküsünün bulunmaması
Yüksek Risk	-Yüksek anafilaksi riski ile ilişkili semptomlar: IgE ilişkili allerji, ürtiker, kaşıntılı döküntü, hipotansiyon, anjioödem, solunumsal distress
	-Beta laktamlarla tekrarlayan alerjik reaksiyonlar, penisilin allerji testinin pozitif olması
	-Eozinofili, Stevens Johnson sendromu, Toksik Epidermal Nekrolizis öyküsü

9- GBS bakteriürisi nedeniyle intrapartum profilaksi verilecek hastalara penisilin allerjisi varsa ve klindamisin duyarlıysa intrapartum profilaksi amacıyla klindamisin tedavisi verilebilir. Eğer intrapartum dönemde GBS kaynaklı aktif üriner sistem enfeksiyonu varsa, üriner sistem enfeksiyonunun tedavisinde klindamisin dışında başka bir ajan daha tercih edilmelidir çünkü, klindamisinin idrar konsantrasyonu terapötik düzeye ulaşamamaktadır.

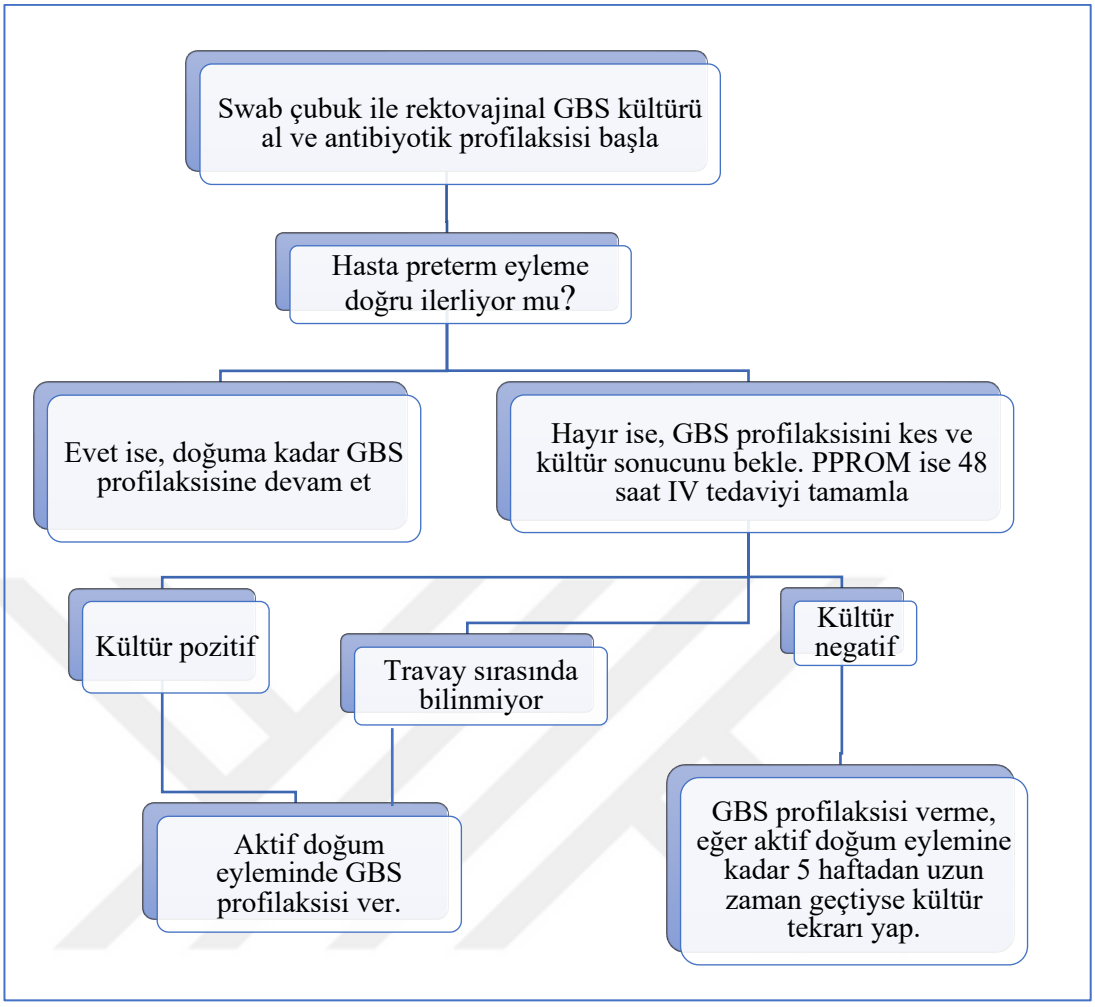
10- Penisilin allerjisi olduğunu ifade eden tüm hastalara gebelik esnasında penisilin allerji testi yapılmalıdır. Penisilin allerji testi gebelikte güvenli bir testtir. Bu

testlerin sonucunda pek çok hastanın penisilini tolere edebildiği ortaya çıkmakta ve doğru antibiyoterapi alabilmesi sağlanmaktadır. Anafilaksi riski yüksek penisilin allerjisi olan ve antibiyogramda klindamisine dirençli enfeksiyonu olduğu saptanan hastalarda vankomisin tercih edilmelidir. Vankomisin dozu hastanın kilosuna ve böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır (İntravenöz 20 mg/kg, 8 saatte 1). Tek doz 2 gramı geçmemelidir.

11- 4 saat ve daha uzun süreli antibiyotik profilaksisinin daha kısa süreli uygulamalara göre etkinliği saptanmıştır ancak 2 saatlik antibiyotik uygulamasının da rektovajinal kolonizasyon miktarında ve klinik yenidoğan sepsis oranında azalma sağladığı kanıtlanmıştır. Doğum eylemini hızlandırmayı gerektiren bir endikasyon varlığında, yalnızca 4 saatlik antibiyoterapiyi tamamlamak adına obstetrik müdahaleleri geciktirmek doğru değildir. Eğer gerekliyse, 4 saatlik antibiyoterapi tamamlanmadan da oksitosin infüzyonu, amniotik membranın istemli rüptüre edilmesi, planlı sezaryen doğum gibi uygulamalar yapılabilir.

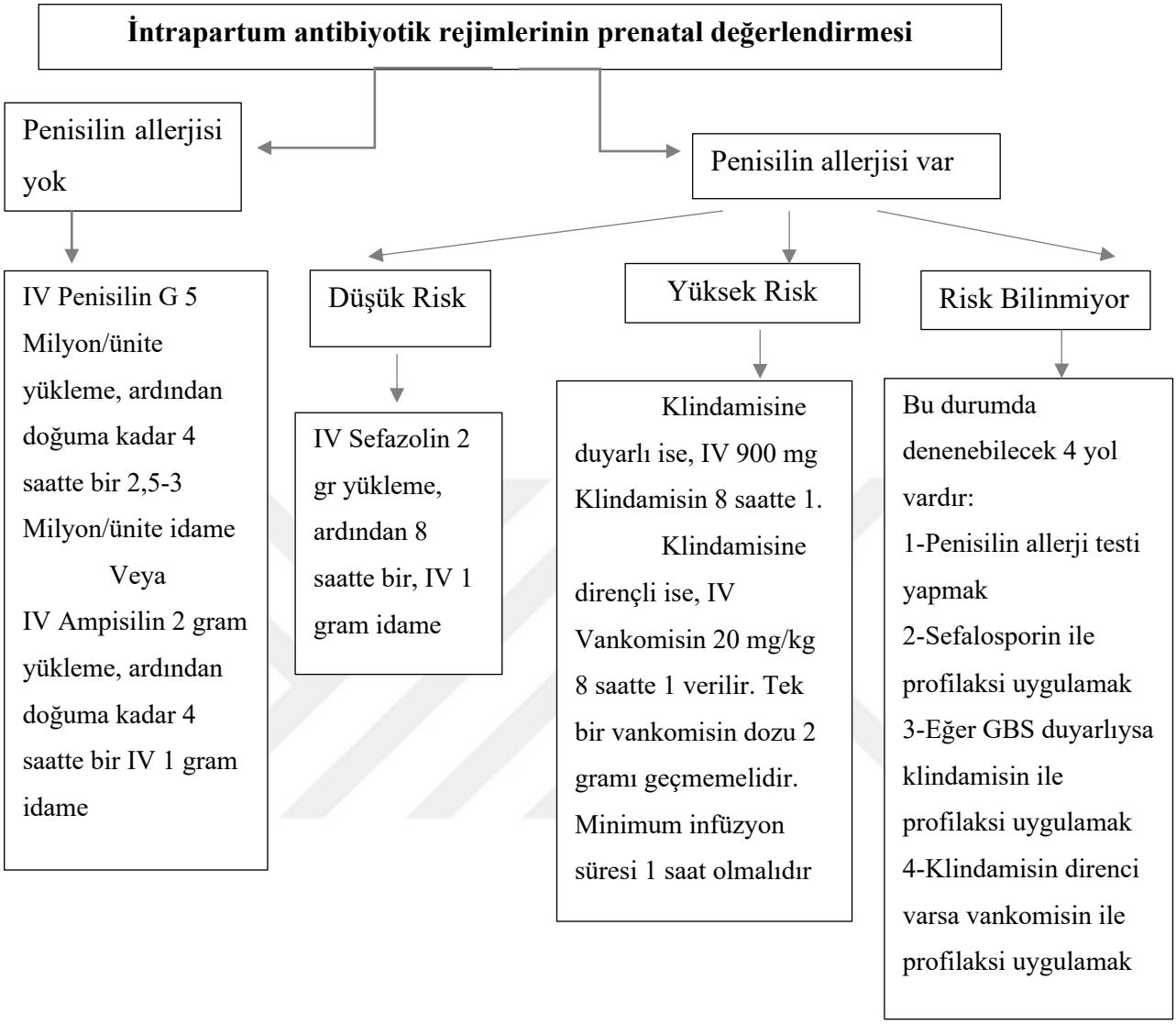
12- Erken doğum tehdidi, PPROM ve preterm eylem gibi klinik durumlarda, tanı alan hastalardan gebelik haftaları ne olursa olsun tanı anında rektovajinal GBS örneklemesi yapılmalıdır ve profilaktik antibiyoterapi başlanmalıdır.

13- ACOG'un güncel önerisine göre, PPROM 34. Gebelik haftasından sonra ortaya çıktıysa doğum başlatılmalıdır. Ekspektan yaklaşım tercih edilirse, GBS kültürü alınmalı ve uygun profilaktik antibiyotik rejimi başlanmalıdır. Düşük riskli penisilin allerjisi tarifleyen hastalarda Sefazolin gibi 1. Kuşak sefalosporinler tercih edilebilir. Yüksek riskli allerjisi olan hastalarda klindamisin ve azitromisin gibi ajanlar önerilir.



Şekil 1: Preterm eylemde ve PPROM'da GBS Profilaksisinin Yönetimi.

14- İntrapartum antibiyotik profilaksisi ile yenidoğanda erken başlangıçlı enfeksiyon riskinin düşürülmesi 2 yolla olmaktadır. Birincisi, uygun antibiyotik seçimi ve dozajıyla maternal GBS kolonizasyonunu azaltarak vertikal bulaşı önlemek; ikincisi ise vertikal bulaş olsa da yeterli antibiyotik konsantrasyonunun yenidoğana geçmesi sağlanarak neonatal sepsis riskinin düşürülmesi yoluyla sağlanır. Gram pozitiflere spesifik etkinliği, dar spektrumlu olması ve düşük direnç gelişimi sebebiyle halen ilk tercih ajan intravenöz penisilinlerdir. İntrapartum antibiyotik rejimleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.



Şekil 2: İntrapartum antibiyotik rejimlerinin prenatal değerlendirmesi(79)

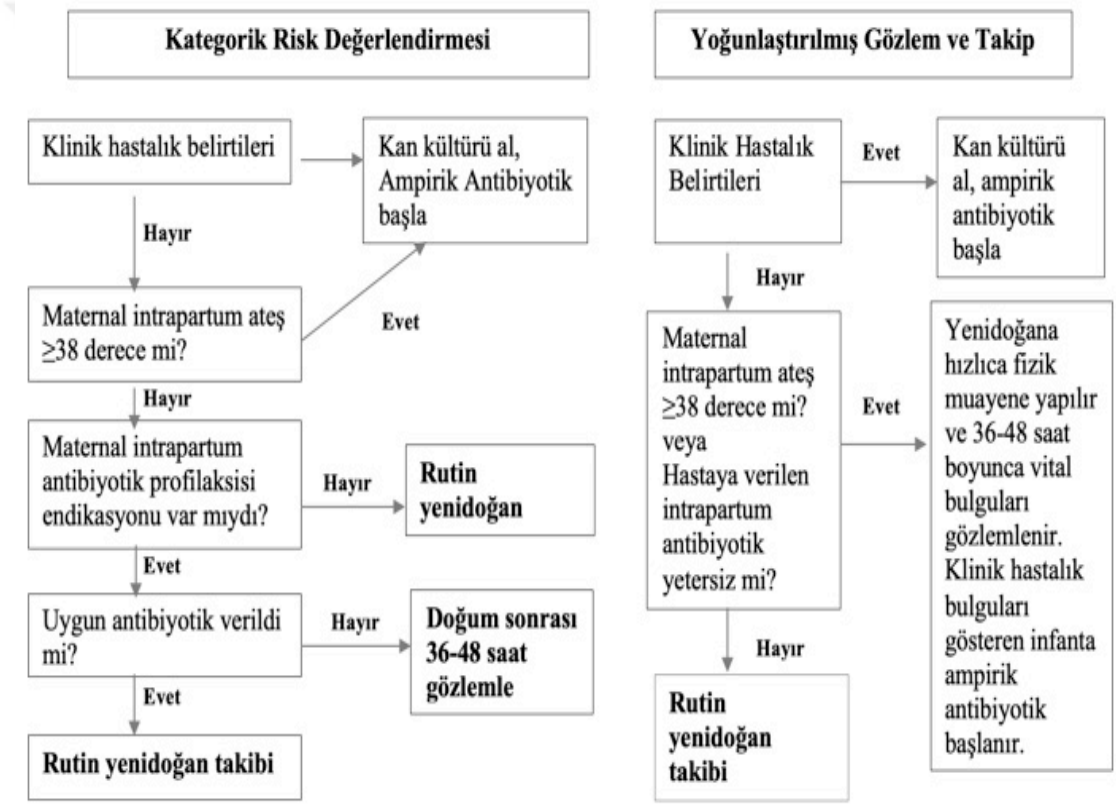
2.4.6.3. AAP Önerileri: Amerikan Pediatristler Derneği, 2019 yılında 'Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease' (Grup B Streptokok enfeksiyonu için risk altındaki infantların yönetimi) adlı kılavuzu yayınlamıştır. AAP önerileri özetle şu maddeler halinde sıralanabilir(93):

1- AAP, ACOG'un önerdiği perinatal GBS enfeksiyonunu önleme stratejilerinin tümünü desteklemekte ve önermektedir.

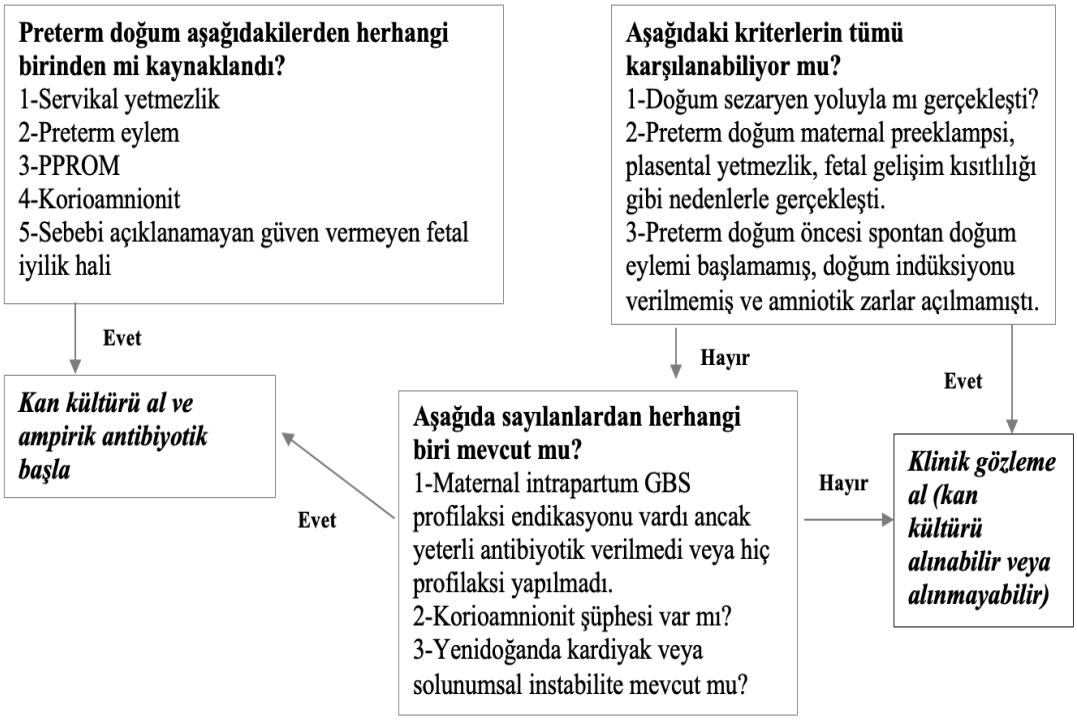
2- Yenidoğan hastalığının yönetimi için, maternal intrapartum antibiyotik profilaksisinin uygun antibiyotiklerle yapılması büyük önem arz etmektedir. Beta laktam allerjisi olan hastalarda klindamisin ve vankomisin ACOG tarafından

önerilmektedir ancak klindamisin ve vankomisin kullanımının yenidoğan hastalığına karşı koruyucu olduğunda dair yeterli kanıt yoktur.

3- Erken başlangıçlı bakteriyel sepsis şüphesi veya kanıtı olduğunda AAP'nin kılavuzunda belirtildiği şekilde risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastalar 2 risk grubunda değerlendirilir. ≥35. Gebelik haftasında doğan yenidoğanlar, erken başlangıçlı hastalık için risk belirlemesini sağlayan hesaplayıcılar ile değerlendirilebilir veya sıkı gözleme alınabilir. <35. Gebelik haftasında doğan hastalar GBS dahil her enfeksiyon etkeni bakımından daha riskli gruptadır. Bu hastaların yönetiminde preterm doğum kılavuzu uygulanmalıdır.



Şekil 3: ≥35. Gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda risk belirlemesi ve yaklaşım(93)



Şekil 4 : <35. Gebelik haftasında doğan yenidoğanlarda risk belirlemesi ve yaklaşım(93)

4- Erken başlangıçlı GBS enfeksiyonunun tanısı, kan kültürü veya BOS (beyin omurilik sıvısı) kültürü ile koyulur. Tam kan sayımı ve C Reaktif Protein testleri, erken başlangıçlı hastalığın belirlenmesinde yeterli duyarlılığa sahip değildirler.

5- Geç başlangıçlı GBS enfeksiyonunun yönetimi, enfekte olan bebeğin klinik durumuna göre planlanır. Kesin tanısı GBS'nin kan kültüründe, BOS kültüründe veya enfeksiyon bölgesine göre yapılan steril kültür örneklemede GBS'nin üretilmesiyle koyulur. Geç başlangıçlı enfeksiyonu olan bebeklerin annelerinin yarısında GBS kültürü pozitifken, yarısında negatif bulunmuştur. İntrapartum antibiyotik profilaksisi geç başlangıçlı enfeksiyona karşı koruyucu değildir.

6- Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı enfeksiyonun ampirik tedavisi, hastanın değerlendirildiği postnatal yaşa göre değişir. Faydası kesin olan ve önerilen tedavi ajanı Penisilin G'dir. Lüzum halinde ampisilin kullanımı da kabul edilebilir bir seçenektir.

Tablo 7: Erken ve Geç Başlangıçlı Hastalıkta, GBS Bakteriyemisi ve GBS Menenjiti Kliniğinde Önerilen İntravenöz Antibiyotik Rejimleri*(93)*

	<34 GH		≥34 GH	
	PNY≤7 gün	**PNY>7 gün**	**PNY≤7 gün**	**PNY>7 gün**
BAKTEREMİ				
AMPİSİLİN	12 saatte 1, 50 mg/kg	12 saatte 1, 75 mg/kg	8 saatte 1, 50 mg/kg	8 saatte 1, 50 mg/kg
PENİSİLİN G	12 saatte 1, 50.000 Ü/kg	8 saatte 1, 50.000 Ü/kg	12 saatte 1, 50.000 Ü/kg	8 saatte 1, 50.000 Ü/kg
MENENJİT				
AMPİSİLİN	8 saatte 1, 100 mg/kg	6 saatte 1, 75 mg/kg	8 saatte 1, 100 mg/kg	6 saatte 1, 75 mg/kg
PENİSİLİN G	8 saatte 1, 150.000 Ü/kg	6 saatte 1, 125.000 Ü/kg	8 saatte 1, 150.000 Ü/kg	6 saatte 1, 125.000 Ü/kg

Kısaltmalar: GH: Gestasyonel Hafta, PNY: Postnatal Yaş

2.4.7. GBS Enfeksiyonunun Önlenmesinde Aşının Yeri:

Grup B Streptokok patojeni, daha önce de belirtildiği gibi yenidoğan ve genç infantlarda sepsis ve menenjitin en sık etkenidir. Ayrıca ölü doğum, korioamnionit, bakteremi ve postpartum endometrit gibi çok sayıda perinatal dönem komplikasyonuna ve morbiditeye yol açar. GBS'nin kapsüler polisakkaritlerine ve bazı yüzey antijenlerine karşı gelişmiş olan maternal antikorlar çoğu zaman perinatal hastalığa karşı koruyucudur. GBS ile kolonize pek çok kadının serumunda doğum eylemi sırasında yeterli antikor bulunmamaktadır. 28-32. Gebelik haftaları arasında doğan yenidoğanlar, annenin serumunda yeterli konsantrasyonda GBS Spesifik Ig(G) düzeyleri bulunsa bile henüz optimal plasental transport gelişmediği için bu antikorlardan faydalanamamaktadırlar.

İntrapartum ampisilin ve penisilin profilaksisinin 4 saat ve daha uzun verilmesi erken başlangıçlı hastalığı %80 oranında önleyebilmektedir ancak geç başlangıçlı hastalığa karşı fayda sağlanamamıştır. Antibiyotik kullanımının sıklaşması, GBS suşlarının beta laktam antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi endişelerini arttırmıştır. Ayrıca her gebelikte intravenöz antibiyotik profilaksisi uygulamak maternal immünizasyon ile karşılaştırıldığında çok daha pahalı bir tedavi yöntemidir. Tüm bu nedenlerle aşı geliştirme çalışmaları başlatılmıştır(90,94).

GBS aşı çalışmaları, GBS yüzeyindeki antijenik yapılar esas alınarak 3 ayrı grupta değerlendirilebilir.

1. Polisakkarit Aşılar
2. Polisakkarit-Protein Konjüge Aşılar
3. Protein Aşılar

Aşı geliştirme çalışmalarında kullanılan GBS karbonhidrat antijenleri: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VIII ve IX kapsüler polisakkarit antijenleridir. Aşı çalışmalarında kullanılan protein yapılı antijenler ise; C proteini (alfa, beta ve epsilon), Rib, Rib/Alfa C, R-Proteini, Tip V ve VIII Alfa benzeri Proteinler, C5a peptidaz, Sip, LrrG, Pili adaları PI-1, PI-2a, PI-2b olarak sayılabilir.

Günümüzde henüz ulaşılabilir GBS aşısı mevcut değildir. Serotip Ia, Ib, II, III, IV ve V e karşı etkili hekzavalan glukokonjuge aşının Faz 1 çalışmaları tamamlanmış, iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bu aşı şu anda Faz 2 çalışması aşamasındadır. Ayrıca bir rekombinant protein aşı çalışması da gebe olmayan kadınlarda iyi tolere edilmiş ve yeterli immünojenik yanıt vermiştir. Bu aşı da günümüzde Faz 2 çalışmasındadır(94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ETİK KURUL ONAYI:

Bu çalışma, Ocak 2020 ve Ocak 2022 tarihleri arasında, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirildi. Bu çalışma için Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.03.2022 tarihli ve 3453 sayılı onay yazısı kapsamında 2010 karar numaralı onay alındı (EK1).

3.2. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ VE KAPSAMI:

Çalışmamız retrospektif kesitsel araştırmadır. Çalışmamıza Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne herhangi bir sebeple başvuran 35. gebelik haftasının üstündeki herhangi bir şikayeti bulunmayan gebeler ve erken membran rüptürü, preterm prematür membran rüptürü (PPROM), erken doğum tehdidi ve preterm eylem gibi komplikasyonlarla başvuran 24. gebelik haftasının üzerindeki 18-45 yaş arası gebeler ve bu gebelerden hastanemizde doğum yapanların bebekleri dahil edilmiştir. Çalışmamız toplamda 204 gebe ve 163 bebek üzerinden yürütülmüştür.

ACOG kılavuzuna göre, 37. Gebelik haftasını geçmiş ancak aktif doğum eylemi başlamadan amniotik membran rüptürü gerçekleşmiş ise 'Erken Membran Rüptürü' (EMR) (PROM-Prelabor Rupture of Membranes), 37. gebelik haftasından önce uterin kontraksiyonların başlaması veya serviks uzunluğunun <25 mm olmasına 'Erken Doğum Tehdidi', 37. Gebelik haftasından önce aktif doğum eylemi başlamadan amniotik membran rüptürü gerçekleşmiş ise 'Preterm EMR' (PPROM-Preterm Prelabor Rupture of Membranes), 37. Gebelik haftasından önce aktif doğum eylemi başladıysa 'Preterm Eylem'den bahsedilir(95,96). Çalışmaya dahil edilen 137 gebe, ACOG kılavuzunda bahsedilen bu tanımlamalarla prezente olmuş hastalar olup, komplike gebe grubunu oluşturmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen geri kalan 67 gebe ise, yukarıda bahsi geçen tanı kriterlerine uymayan, 35. gebelik haftasını geçmiş, ACOG kılavuzuna göre GBS kolonizasyonu açısından rutin tarama programına dahil edilmesi uygun olan hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-45 yaş arasında olmak

- 35. Gebelik haftasının üstünde olup membran rüptürü veya erken doğum eylemi gibi komplikasyonlara sahip olmamak (nonkomplike grup)
- ≥24. Gebelik haftasında olup erken membran rüptürü görülen gebeler (komplike grup),
- <37. Gebelik haftasında olup erken doğum tehdidi olan veya doğum eylemine girmiş olan gebeler (komplike grup).

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- <18 yaş veya >45 yaş grubunda olmak
- 35. Gebelik haftasının altında olup herhangi bir komplikasyona sahip olmayan gebeler
- Aktif doğum eylemi sırasında membran rüptürü görülen gebeler
- İmmün yetmezliğe neden olan herhangi bir hastalık tanısı almış gebeler.
- Son 2 hafta içinde herhangi bir sebeple antibiyoterapi almış gebeler.

Bu çalışmaya dahil edilen olguların yaş, ırk, uyruk gibi demografik bilgileri, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri sorgulanmıştır. Hastaların ilk başvuru sırasındaki şikayetleri, muayene bulguları, gebelik haftaları, obstetrik ve jinekolojik öyküleri, mevcut sigara kullanım durumları ve gebelik sırasında geçirilmiş önemli hastalık öyküleri öğrenilip not edilmiştir. Tüm hastaların gebelik haftaları eski ultrason sonuçlarıyla teyitlenmiştir.

Bu araştırmaya dahil edilen gebelerden hastanemizde doğum yapanlarının bebekleri hastane otomasyon sisteminden bakılarak tespit edilmiş, doğum haftası, doğum kilosu, yoğun bakıma yatış ihtiyacının olup olmaması, yatış ihtiyacı olduysa yatış tanıları, eğer alındıysa kan kültürü sonuçları bakımından da araştırılarak not edilmiştir.

3.3. MATERYAL VE METOT:

Kliniğimize başvuran hastalar rutin pelvik muayene için jinekolojik masaya alındı. Öncesinde spekulum kullanmadan dakron swab ile vajen introitusa yakın olacak şekilde alt vajinal bölgeden, ardından aynı swab ile anüsten girilip 2 cm ilerletilerek rektumdan 360^{o} çevrilerek sürüntü alındı. Daha sonra hastalardan

spekulum yardımıyla farklı bir dakron swab ile servikovajinal sürüntü alındı. Sonrasında GBS Bakteriürisinin değerlendirilebilmesi açısından steril idrar kültürü alındı. Kültürlerin alınması sonrasında hastalar gebelik haftalarına uygun şekilde rutin obstetrik ultrason ve Non-Stress Test (NST) değerlendirmesine tabii tutuldular.

Erken doğum tehdidi, erken membran rüptürü, preterm eylem ve PPROM gibi ön tanıları bulunan gebeler servisimize veya doğumhanemize interne edilerek gözlem altına alındılar. Bu hastalardan PPROM tanısı alanlara 1 gram azitromisin yükleme tedavisi sonrası intravenöz ampisilin 4*2 gram 48 saat boyunca verildi. 2 günlük tedavi sonrasında oral amoksisilin 500 mg 3*1 tedavisine geçildi. Erken membran rüptürü tanısı alan hastalar ise su gelişi sonrası 12. saatten sonra 2 gram ampisilin intravenöz yükleme ve doğuma kadar 4 saatte 1 intravenöz 1 gram ampisilin tedavisine tabi tutuldular. Erken doğum tehdidi tanısı alan hastalara, kültürlerinde üreme olması halinde antibiyotik tedavisi verildi.

Swab çubuk ile alınan örnekler, Stuart veya Amies transport besiyerlerine nakledilerek 24 saat içinde Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sarıyer Ek Hizmet Binası Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderildikten sonra rektovajinal sürüntüler kültür için %5'lik koyun kanlı ağara aktarılarak 37^{o} etüvde 24 saatlik inkübasyona bırakılmıştır. Plaklar değerlendirilmiş, Beta hemoliz yapan kolonilerden hazırlanan preparatlar gram boyama ile incelenmiştir. Mikroskopik görünümü streptokokla uyumlu olan kolonilere katalaz testi yapılmıştır. Katalaz testi negatif olanlar streptokok olarak değerlendirilmiş ve lateks aglütinasyon yöntemiyle serotiplendirme işlemi uygulanmıştır. Lateks aglütinasyon testine göre Grup B Streptokok olarak değerlendirilen örnekler, Streptococcus Agalactiae dışındaki diğer B Grubu streptokoklar olan S. halichoeri ve S. Pseudoporcinus'tan ayırt edilebilmeleri için PYR Hidrolizi testine tabii tutulmuşlardır. PYR hidrolizi negatif olanlar Streptococcus agalactiae olarak değerlendirilmişlerdir. Streptococcus Agalactiae olarak değerlendirilen örnekler bir diğer adıma taşınarak disk difüzyon yöntemine göre kanlı agarda antibiyotik duyarlılık testleri yapılmıştır.

Kliniğimize başvuran hastalardan GBS için alınan rektovajinal sürüntü örneği sonrasında spekulum yardımıyla swab çubuk ile servikovajinal sürüntü alındı. Bu sürüntüler GBS için alınanlardan farklı bir transport besiyeri tüpüne koyularak 24 saat içinde Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sarıyer Ek Hizmet Binası

Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı ve kültür çalışıldı. Kültürde üremesi pozitif gelenlere ayrıca antibiyogram test kitleri de uygulandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM:

Literatürde Grup B streptokok (streptococcus agalactiae) patojeninin miad gebelerde %15 oranı referans alınarak %100 fark ile komplikasyonlu gebelerde %30 saptanmasının istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmesi öngörülerek, %80 Power için gruplarda örneklem sayısı toplam 218 vaka olarak hesaplanmıştır. Örneklem büyüklüğü G*Power Version 3.1.6 programı ile hesaplanmıştır. Çalışmamızda toplam 204 gebenin verilerine ulaşılmıştır.

Çalışmada veri analizi için SPSS 25.0 paket programı kullanılmıştır. Katılımcıların sosyodemografik bilgilerine dair tanımlayıcı veriler frekans tabloları (N ve %) şeklinde verilmiştir. Sürekli değişkenlere ait veriler ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) şeklinde verilmiştir.

GBS kültür sonucuna göre karşılaştırılan değişkenlerde, GBS pozitif ve GBS negatif sonuçlanan grupların örneklem sayıları dengeli olmadığından ve pozitif grubun örneklem sayısı az olduğundan parametrik testler uygun bulunmamış (ör: Independent t test), GBS kültür sonucuna göre anlamlı farklılık olup olmadığının test edilmesi için nonparametrik Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Test kullanılmıştır(97). Küçük örneklemlerde ve grup başına 5 ve daha az örneğin düştüğü örneklemlerde Fisher's Exact test önerilmektedir(98). Alfa değeri 0,05 olarak alınmış, $p<0,05$ istatistikçe anlamlı; $p=0,05$-0,1 arasındaki değerler trend düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

Sürekli değişkenlerin dağılımının belirli gruplar arasında karşılaştırılması için Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır.

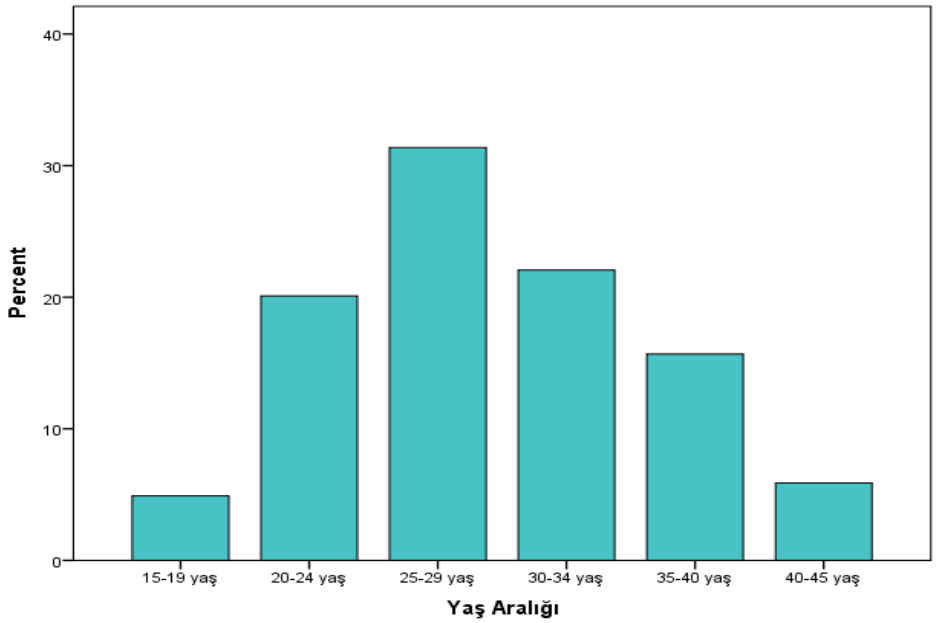
Hastalar istatistiksel açıdan değerlendirilirken gebelik komplikasyonlarına göre 2 ayrı grupta incelenmiştir. Erken membran rüptürü, erken doğum tehdidi, preterm prematür membran rüptürü (PPROM) ve preterm eylem tanılarını alan hastalar 'Komplike Grup' olarak tanımlanmıştır. Herhangi bir sebeple kliniğimize başvuran ve rutin GBS taramasına alınan 35. Gebelik haftasının üstündeki, Komplike Grup içinde bahsedilen komplikasyonları bulunmayan hastalar 'Nonkomplike Grup' olarak tanımlanmıştır.

4. BULGULAR

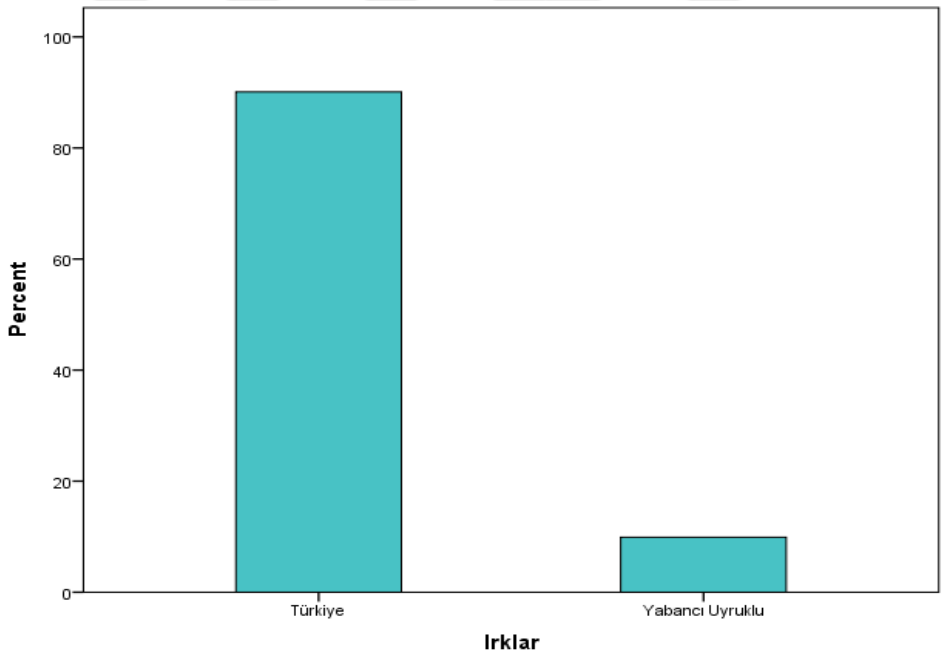
4.1. MATERNAL BULGULAR:

Tablo 8: Hastaların Demografik Değişkenlere Göre ve Obstetrik Öykülerine Göre Dağılımı

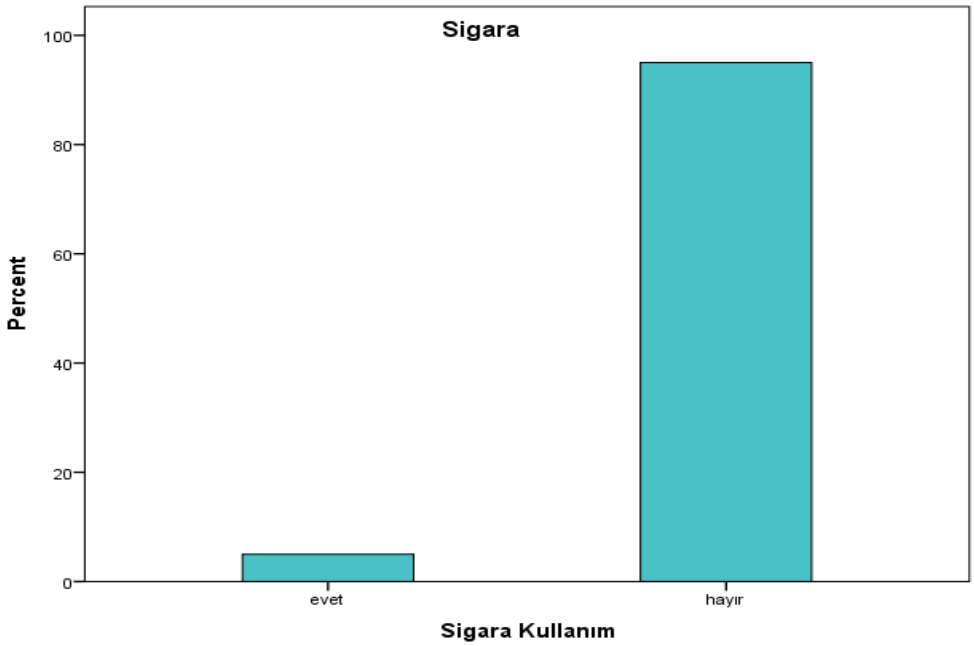
Demografik değişkenler		**N**	**%**
Sigara	Evet	10	5,0
	Hayır	190	93,1
Uyruk	Türkiye	184	90,1
	Yabancı	20	9,9
Kronik Hastalık Öyküsü	Evet	6	2,9
	Hayır	198	97,1
Serklaj Öyküsü	Evet	12	5,8
	Hayır	192	94,2
	Medyan (min-maks)	**Ort±SS**	
Yaş	28,00 (18,00-44,00)	28,90±6,06	
Gravida	2,00 (1,00-9,00)	2,31±1,59	
Parite	1,00 (0,00-6,00)	0,84±1,02	
Abortus	0,00 (0,00-7,00)	0,40±1,03	
Gestasyonel hafta	33+1 (24-40)	32,17±3,94	
Doğum haftası	36+6 (24-41)	35,52±3,98	



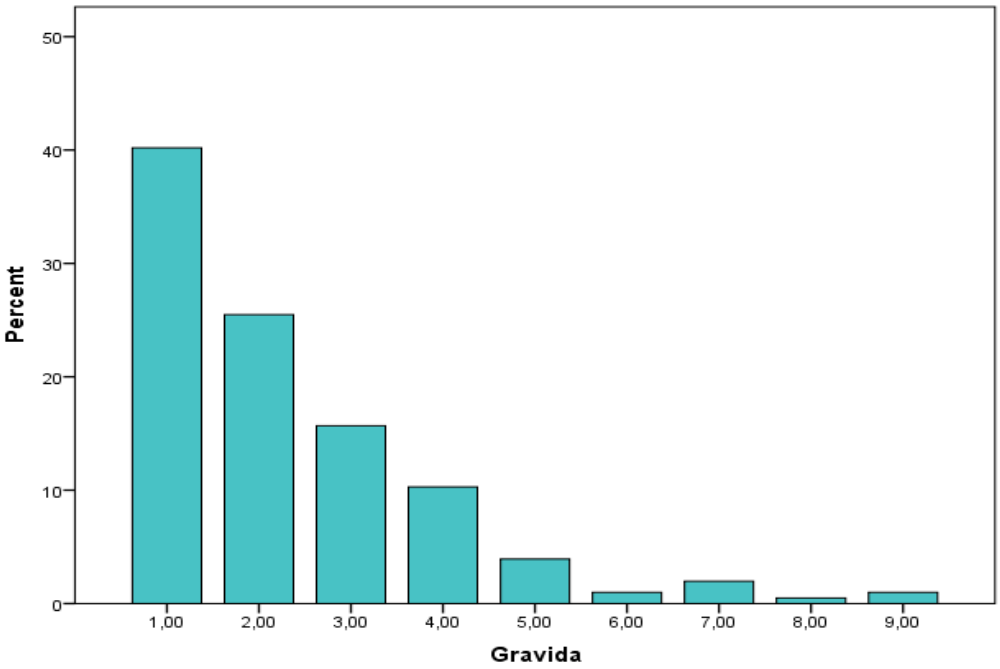
Şekil 5: Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı



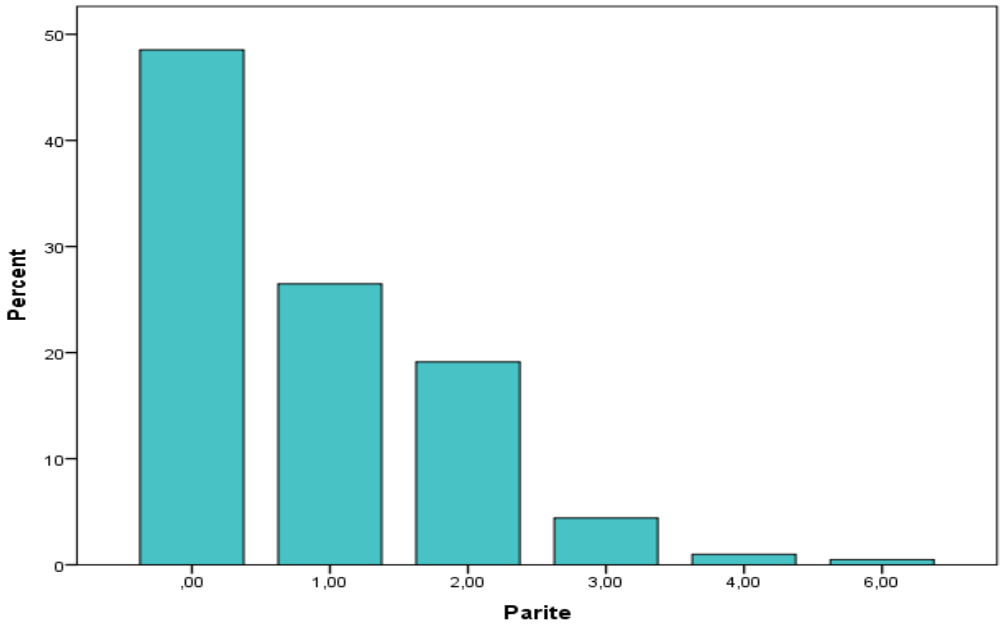
Şekil 6: Hastaların uyruklarına göre dağılımı



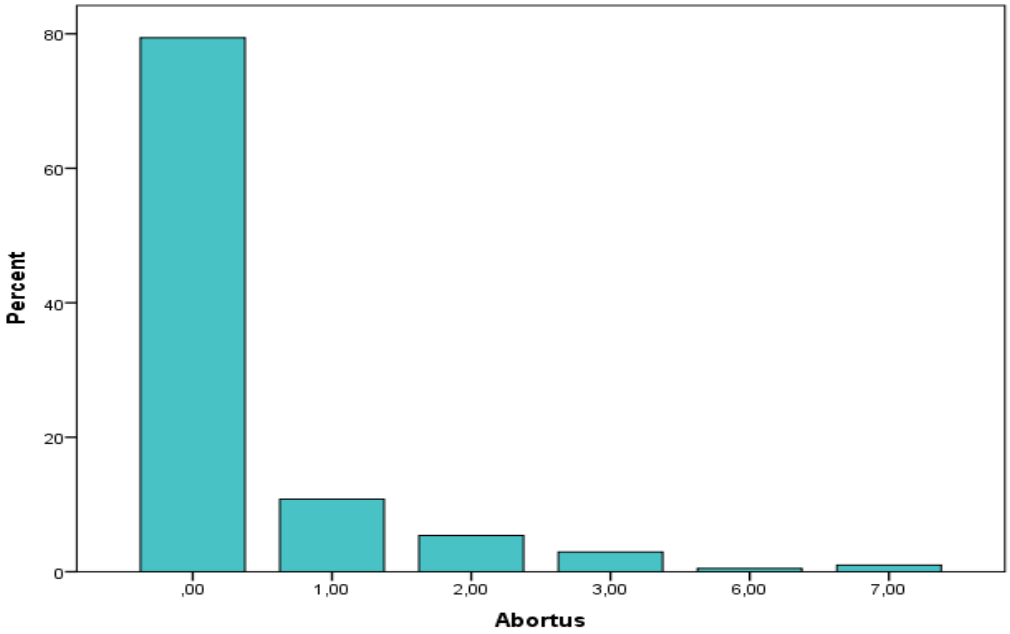
Şekil 7: Hastaların sigara kullanım durumlarına göre dağılımı



Şekil 8: Hastaların gebelik sayısına göre dağılımı



Şekil 9: Hastaların doğum sayılarına göre dağılımı



Şekil 10: Hastaların abortus sayılarına göre dağılımı

Tablo 9: Hastaların Başvuruları Sırasındaki Gebelik Haftalarına Göre Dağılımı ve Haftalara Göre GBS Üreme Durumu

Gebelik Haftası	*N*	*%*	*GBS Üreyen Hasta Sayısı*
<27 Hafta	*31*	*%15,2*	*0*
27-29	*17*	*%8,3*	*1*
29-31	*17*	*%8,3*	*1*
31-33	*35*	*%17,2*	*0*
33-35	*31*	*%15,2*	*2*
35-37	*72*	*%35,3*	*2*
>37 Hafta	*1*	*%0,5*	*1*

Tablo 10: Yaş, Gravida, Parite, Abortus, Sigara içme öyküsü ve Serklaj Öyküsü Değişkenlerinin GBS Kültür Pozitifliği ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

	Kültür Sonucu		
Değişkenler	**GBS Negatif (N=197)**	**GBS Pozitif (N=7)**	**p**
Yaş	28,92±6,10	28,14±4,91	**0.802**
Gravida	2,31±1,60	2,14±1,21	**0.965**
Parite	0,85±1,03	0,57±0,78	**0.520**
Abortus	0,39±1,05	0,57±0,78	**0.179**
Sigara	**N (%)**	**N (%)**	
Evet	8 (80,0)	2 (20,0)	**0.041**
Hayır	185 (97,4)	5 (2,6)	
Serklaj			
Var	11 (91,7)	1 (8,3)	**0.350**
Yok	186 (96,9)	6 (3,1)	

Ortalama±SS, Mann Whitney U testi, N (%), Fisher's Exact test

Tablo 10'da görüldüğü üzere GBS Negatif olan hasta grubunun yaş ortalaması 28,92; GBS Pozitif olan hasta grubunun yaş ortalaması 28,14 olarak hesaplanmıştır. GBS Kültür pozitifliği ve hasta yaşı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.802).

Tablo 10'da görüldüğü üzere GBS Negatif olan hasta grubunun Gravida ortalaması 2,31; GBS Pozitif olan hasta grubunun Gravida ortalaması 2,14 olarak hesaplanmıştır. Gravida sayısı ile GBS Kültür Pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.965).

Tablo 10'da görüldüğü üzere GBS Negatif olan hasta grubunun Parite ortalaması 0,85; GBS Pozitif olan hasta grubunun Parite ortalaması 0,57 olarak hesaplanmıştır. Parite sayısı ile GBS Kültür Pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.520).

Tablo 10'da görüldüğü üzere GBS Negatif olan hasta grubunun Abortus sayısı ortalaması 0,39; GBS Pozitif olan hasta grubunun Abortus sayısı ortalaması 0,57 olarak hesaplanmıştır. Abortus sayısı ile GBS Kültür Pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.179).

Tablo 10'da görüldüğü üzere, sigara içen hastaların %20'sinde (N=2) GBS kültürü pozitif iken, sigara içmeyen hastaların %2,6'sında (N=5) GBS kültürü pozitif sonuçlanmıştır. Sigara kullanımı ile GBS Pozitifliği ilişkisi değerlendirildiğinde, sigara kullanan hastalarda GBS pozitifliği istatistiksel anlamda daha yüksek saptanmıştır (p=0,041).

Tablo 10'da görüldüğü üzere, gebeliğinde servikal yetmezlik nedeniyle Mc Donald Serklaj uygulanan 12 hastanın %8,3'ünde (N=1), serklaj sütürü uygulanmayan 192 hastalanın %3,1'inde (N=6) GBS kültür sonucu pozitif bulunmuştur. Serklaj sütürü olan ve olmayan hastalar GBS kolonizasyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,350).

Tablo 11: Hastaların uyruklarına göre GBS Kültür Pozitifliği İlişkisinin İncelenmesi

Değişkenler	Kültür Sonucu		p
	GBS Negatif N (%)	GBS Pozitif N (%)	
Irklar			
Türkiye Uyruklu	180 (97,9)	4 (2,1)	**0.023**
Yabancı Uyruklu (Azerbaycan, Gürcistan, Özbekistan, Suriye, Türkmenistan, Endonezya, Guyana, Ukrayna)	17 (85,0)	3 (15,0)	

N (%), Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 11'de görüldüğü gibi, Türkiye Uyruklu hastaların %2,1'inde (N=4) GBS üremesi pozitif iken, Yabancı uyruklu hastaların %15'inde (N=3) GBS üremesi pozitiftir. Yabancı uyruklu hastalarda GBS pozitifliği istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir (**p=0,023**).

Tablo 12: Araştırma Gruplarına Göre GBS Üreme Oranının Karşılaştırılması.

Değişkenler	Kültür Sonucu		p
	GBS Negatif N (%)	GBS Pozitif N (%)	
Grup			
Komplike Grup	131 (66,5)	6 (85,7)	**0.430**
Nonkomplike Grup	66 (33,5)	1 (14,3)	

N (%), Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 12'de görüldüğü üzere, GBS pozitif olan hastaların %85,7'si komplike grupta, %14,3'ü nonkomplike grupta bulunmaktadır. Oransal açıdan komplike grupta üreme daha yüksek de olsa 2 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.430). Tüm örneklem içinde toplam GBS üreme oranı %3,4 (N=7) bulunmuştur.

Tablo 13: Komplike Gruptaki Hastaların Obstetrik Tanılarına Göre GBS Kültür Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Kültür Sonucu		
Komplike Grup	**GBS Negatif N (%)**	**GBS Pozitif N (%)**	**p**
Değişkenler (Tanılar)			
Erken doğum tehdidi	73 (100)	0 (0)	**1.00**
Erken Membran Rüptürü	0 (0,0)	1 (100,0)	**0.054**
Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM)	49 (92,5)	4 (7,5)	**0.206**
Preterm eylem	9 (89,0)	1 (11,0)	**0.371**

N (%), Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 13'te görüldüğü üzere, Komplike gruptaki 137 hastanın 73'ünde erken doğum tehdidi, 1'inde erken membran rüptürü, 53'ünde PPROM ve 10'unda Preterm Eylem görülmüştür. Bu hastalar GBS kültür sonuçlarına göre karşılaştırıldıklarında Erken doğum tehdidi ile GBS kültür pozitifliği arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=1.00). Erken membran rüptürü ile GBS kültür pozitifliği arasında trend düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır (p=0,054). PPROM ile GBS kültür pozitifliği arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,206). Preterm eylem ile GBS kültür pozitifliği arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.371)

Tablo 14: Komplike Grupta GBS Kültür Sonuçları ve Gebelik Haftasının çoklu gruplarda değerlendirilmesi

	Kültür Sonucu		
Komplike Grup	**GBS Negatif N (%)**	**GBS PozitifN (%)**	**Gestasyonel Hafta (Ort±SS)**
Değişkenler (Tanılar)			
Erken doğum tehdidi	73 (100)	0 (0)	30.08±3,28
Erken Membran Rüptürü	0 (0,0)	1 (100,0)	40
Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM)	49 (92,5)	4 (7,5)	29.90±3,64
Preterm eylem	9 (89,0)	1 (11,0)	28.30±4,21
p	**0.212**	**0.287**	**0.205**

Ortalama±Standart sapma, Kruskal Wallis Test

Tablo 14'te görüldüğü üzere, komplike grubu oluşturan erken doğum tehdidi, erken membran rüptürü, PPROM ve Preterm eylem tanılı hastalar GBS Kültür negatifliği, GBS kültür pozitifliği ve tanı aldıkları zamanki gestasyonel haftalarına göre çoklu grup olarak değerlendirildiklerinde 4 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. (GBS negatifliği için p=0.212, GBS pozitifliği için p=0,287, Gestasyonel Hafta için p=0,205)

Tablo 15: Doğum Şekli ile Kültür sonuçlarının ilişkisinin değerlendirilmesi

	Kültür Sonucu		
Değişkenler	**GBS Negatif N (%)**	**GBS Pozitif N (%)**	**p**
Doğum Şekli			
NSD	79 (49,7)	5 (83,3)	**0.211**
CS	80 (50,3)	1 (16,7)	

N (%), Fisher's Exact test

Kısaltmalar: NSD: Normal Spontan Doğum. CS: C-Section (Sezaryen Doğum)

Tablo 15'te görüldüğü üzere, GBS pozitif olan gruptaki hastaların %83,3'ü (N=5) Normal Spontan Doğum (NSD), %16,7'si (N=1) Sezaryen Doğum (CS) gerçekleştirmiştir. GBS Pozitif olan grupta normal spontan doğum daha yüksek oranda olsa da istatistiksel açıdan doğum şekli ve kültür sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,211).

Tablo 16: Diyabet tanısı olan ve olmayan gebelerde GBS Kültür pozitifliği ilişkisinin değerlendirilmesi.

	Kültür Sonucu		
Değişkenler	**GBS Negatif N (%)**	**GBS Pozitif N (%)**	**p**
Diyabet (Tip 1, Tip 2, GDM)			
Var	32 (97,0)	1 (3,0)	**0.890**
Yok	165 (96,5)	6 (3,5)	

N (%), Fisher's Exact test **Kısaltmalar:** **GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus**

Tablo 16'da görüldüğü üzere, Tip 1 Diyabet, Tip 2 Diyabet ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) tanısı almış hastaların %3'ünde (N=1), diyabet tanısı

almamış hastaların ise %3,5'inde (N=6) GBS kültür sonucu pozitif gelmiştir. Gebelikte diyabet tanısı ile GBS kültür pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,890).

Tablo 17: Gebelikte Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş ve geçirmemiş hastaların GBS Kültür pozitifliği açısından ilişkisinin değerlendirilmesi

	Kültür Sonucu		
Değişkenler	**GBS Negatif N (%)**	**GBS Pozitif N (%)**	p
Gebelikte Covid-19			
Evet	20 (95,2)	1 (4,8)	0.550
Hayır	145 (96,7)	5 (3,3)	

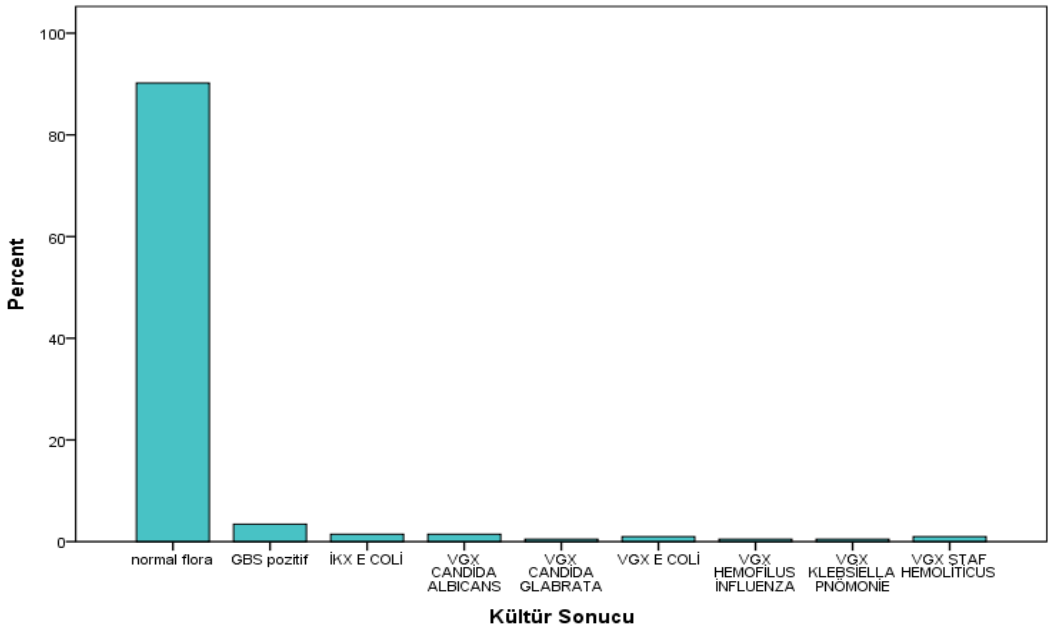
N (%), Fisher's Exact test

Tablo 17'de görüldüğü gibi, gebelik süresince Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş hastaların %4,8'inde (N=1), gebelikte Covid-19 tanısı almamış hastaların %3,3'ünde (N=5) GBS kültür sonucu pozitif saptanmıştır. Gebelikte Covid-19 enfeksiyonu geçirme durumu ile GBS kültür pozitifliğinin ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,550).

Tablo 18: Komplike Grup ve Nonkomplike Grubun Kültürlerinde Üreyen Etkenlerin Dağılımı

	Komplike Grup N (%)	**Nonkomplike Grup N (%)**
Kültür Sonucu		
Normal Flora	118 (86,1)	66 (98,5)
GBS pozitif	6 (4,4)	1 (1,5)
İkx E. Coli	3 (2,2)	0 (0,0)
VGX Candida Albicans	3 (2,2)	0 (0,0)
VGX Candida Glabrata	1 (0,7)	0 (0,0)
VGX E. Coli	2 (1,5)	0 (0,0)
VGX Hemofilus İnfluenza	1 (0,7)	0 (0,0)
VGX Klebsiella Pnömonie	1 (0,7)	0 (0,0)
VGX Staf Hemoliticus	2 (1,5)	0 (0,0)

N (%), Fisher's Exact test. **Kısaltmalar: VGX: Vajen Kültürü. İKX: İdrar kültürü**



Şekil 11: Hastaların kültürde üreyen etkenlere göre dağılımı

Tablo 19: Komplike Grup ve Nonkomplike Grupta kültürlerde üreme ilişkisinin değerlendirilmesi

	Gruplar		
	Komplike Grup N (%)	**Nonkomplike Grup N (%)**	**p**
Kültür Sonucu			
Negatif	118 (86,1)	66 (98,5)	**0,005**
Pozitif	19 (13,9)	1 (1,5)	

N (%), Fisher's Exact test

Tablo 19'da görüldüğü gibi, erken doğum tehdidi, preterm eylem, PPROM ve erken membran rüptürü tanılı hastalardan oluşan komplike gruptan alınan rektovajinal, servikovajinal veya idrar kültürlerinin herhangi birinde etken üreme oranı %13,9 (N=19) iken, nonkomplike grupta etken üreme oranı %1,5 (N=1,5) olarak hesaplanmıştır. Kültürde üreme olması ile maternal obstetrik komplikasyon görülmesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,005).

4.2. YENİDOĞAN BULGULARI:

Tablo 20: Yenidoğan tanıları ile GBS Kültür pozitiflik ilişkisinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Kültür Sonucu		p
	GBS Negatif N (%)	GBS Pozitif N (%)	
Çocuk Tanı			
Erken Neonatal Sepsis	4 (66,7)	2 (33,3)	**0.016**
IUGR	4 (80)	1 (20,0)	**0.173**
Konjenital Pnömoni	4 (100)	0 (0,0)	**0.995**

N (%), Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 20'de görüldüğü üzere, Erken neonatal sepsis tanısı alan hastaların %33'ünde (N=2) kültür sonucu GBS pozitif, %66,7'sinde (N=4) kültür sonucu GBS negatif bulunmuştur. Erken neonatal sepsis tanısı alanlarda GBS pozitif ve negatiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,016).

Tablo 20'de görüldüğü üzere, IUGR tanısı alan hastaların %20'sinde (N=1) kültür sonucu GBS pozitif, %80'inde (N=4) GBS negatif bulunmuştur. IUGR tanısı alanlarda GBS pozitif ve negatiflik oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,173).

Tablo 20'de görüldüğü üzere, Konjenital pnömoni tanısı alan hastaların %0'ında (N=0) kültür sonucu GBS pozitif, %100'ünde (N=4) GBS negatif bulunmuştur. Konjenital pnömoni tanısı alanlarda GBS pozitif ve negatiflik oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,995).

Tablo 21: Komplike Grup ve Nonkomplike Gruptaki annelerin yenidoğan yoğun bakım yatış ihtiyacı olan bebeklerinin yatış tanıları ve ortalama doğum haftaları

Yenidoğanların Yoğun Bakıma Yatış Tanıları	***Komplike Grup N (%)***	***Nonkomplike Grup N (%)***	***Ortalama Doğum Haftası***
Sarılık	6 (%6,5)	4 (%4,4)	37,7
Yenidoğanın Geçici Takipnesi (TTN)	22 (%24)	7 (%7,6)	35,0
Erken Neonatal Sepsis	6 (%6,5)	0	31,4
Prematürite	9 (%10)	1 (%1,1)	32,6
Respiratuar Distress Sendromu	18 (%20)	1 (%1,1)	31,5
IUGR (İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı)	3 (%3,3)	1 (%1,1)	34,8
Candida Sepsisi	3 (%3,3)	0	25,4
Özefagus Atrezisi	2 (%2,2)	0	36,4
Konjenital pnömoni	3 (%3,3)	1 (%1,1)	33
Covid'li Anne Bebeği	1 (%1,1)	0	38+6
Toxoplasma'lı Anne Bebeği	1 (%1,1)	0	38+3
Hipoglisemi	0	1 (%1,1)	36+5
Asfiksi	0	1 (%1,1)	39+0

Tablo 22: GBS Pozitif anne ve bebeklerinin tanıları, doğum haftaları ve intrapartum antibiyotik profilaksisi alım öyküleri

Anne Tanı	***Yenidoğan Tanı***	***Doğum Haftası***	***İntrapartum AB Profilaksisi***
PPROM	RDS+Sarılık	35+4	Evet
PPROM	Erken Neonatal Sepsis	35+4	Evet
PPROM	TTN+Prematürite	33+6	Evet
Preterm Eylem	TTN+Prematürite+IUGR	35+1	Hayır
EMR	Erken Neonatal Sepsis	40+0	Hayır
Serklajlı Gebe	Sağlıklı Yenidoğan	36+6	Evet

Kısaltmalar: AB:Antibiyotik

Tablo 22'de görüldüğü üzere, hastanemizde doğum yapan GBS pozitif 6 hastadan 3'ünün tanısı PPROM, biri preterm eylem, biri Erken Membran Rüptürü ve diğeri ise kontrol amacıyla başvuran serklajlı bir gebedir. Erken Membran Rüptürü ve Preterm Eylem tanılı annelerin bebekleri, intrapartum antibiyotik profilaksisi almadan dünyaya gelmiştir. GBS pozitif annelerden doğan bebeklerin 5'inde yukarıda görülen tanılarla yoğun bakıma yatış ihtiyacı duyulmuş, 1'i sağlıklı kabul edilerek anne yanına verilmiştir.

Tablo 23. Yenidoğanların yoğun bakım ihtiyacı ile GBS kültür sonucu ilişkisinin değerlendirilmesi.

	Kültür Sonucu		
Değişkenler	**GBS Negatif N (%)**	**GBS Pozitif N (%)**	**p**
Yoğun Bakım İhtiyacı			
Evet	87 (56,5)	5 (83,3)	**0.242**
Hayır	67 (43,5)	1 (16,7)	

N (%), Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 23'te görüldüğü üzere, GBS kültür sonucu pozitif gelen hastaların %83,3'ünde (N=5), GBS kültür sonucu negatif gelen hastaların %56,5'inde (N=87) yenidoğan yoğun bakıma yatış ihtiyacı olmuştur. GBS kültür sonuçları ile yenidoğan yoğun bakım yatış ihtiyacı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, GBS pozitif grupta yoğun bakıma yatış yüzdesi oransal anlamda daha yüksek olsa da istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,242).

Tablo 24. GBS Kültür sonucu ile doğum kilosu ve doğum haftası arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

	Kültür Sonucu		
Değişkenler	**GBS Negatif (N=157)**	**GBS Pozitif (N=6)**	**p**
Doğum Ağırlığı	2518,46±830,49	2463,33±415,95	**0.554**
Doğum Haftası	35,11±4,05	35,66±2,33	**0.849**

Ortalama±SS, Mann Whitney U testi

Tablo 24'te görüldüğü üzere, GBS kültür sonucu negatif olan hasta grubunda ortalama doğum ağırlığı 2518 gram, GBS kültür sonucu pozitif çıkan hasta grubunda ortalama doğum ağırlığı 2463 gram bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında GBS kültür sonucu ve doğum kiloları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,554).

Tablo 24'te görüldüğü üzere, GBS kültür sonucu negatif olan grupta ortalama doğum haftası 35,11, GBS pozitif olan grupta ortalama doğum haftası 35,66 bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında, doğum haftası ile GBS kültür sonucu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,849).

Tablo 25: Çeşitli değişkenlerin yenidoğan doğum haftalarına göre değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	DOĞUM HAFTALARI		
	<34 Hafta (N)	**34-37 Hafta (N)**	**≥37 Hafta (N)**
Komplike Grup	39	34	31
Nonkomplike Grup	0	12	52
Normal Doğum	18	14	51
Sezaryen Doğum	21	32	32
Yoğun Bakıma Yatış İhtiyacı Olanlar	39	42	20
Yoğun Bakım Yatış Tanılarına Göre Doğum Haftaları	**<34 Hafta (N)**	**34-37 Hafta (N)**	**≥37 Hafta (N)**
Sarılık	0	4	7
TTN	8	15	6
Erken Neonatal Sepsis	3	1	2
Prematürite	5	5	0
RDS	13	5	2
IUGR	2	1	1
Candida Sepsisi	3	0	0
Özefagus Atrezisi	0	1	1
Konjenital Pnömoni	1	2	0
Covid'li Anne Bebeği	0	0	1
Toxo'lu Anne Bebeği	0	0	1
Hipoglisemi	0	1	0
Asfiksi	0	0	1
Ölü Doğum	1	1	0

Tablo 25'te yenidoğanların doğum haftaları <34 hafta, 34-37 haftaları arası ve ≥37 hafta olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Gebelerin komplikasyonlarına göre, doğum şekillerine göre, yenidoğan yoğun bakıma yatış ihtiyacı varlığına göre ve eğer yoğun bakım yatışı olduysa bebeklerin yatış tanılarına göre doğum haftalarının dağılımı gösterilmiştir. Hastanemizde doğum yapan 163 gebenin toplam 2'si ölü doğum gerçekleştirmiştir. Bunlardan biri 24+0 gebelik haftasında doğum yapmış, rahim içi

araç+PPROM tanılı hastadır. Diğer hasta ise 35+6'de doğum yapmış, preeklampsi tanılı gebedir. Preeklampsi tanılı hasta eski sezaryen endikasyonuyla sezaryene alındığında dekolman plasenta izlenmiştir. Bu 2 gebenin de idrar ve vajen kültür sonuçları negatif gelmiştir.

Tablo 26. Kültürlerinde Üreme Olan Annelerin ve Bu Annelerin Bebeklerinin Tanıları, Doğum Şekilleri ve Doğum Haftaları

Anne Kültür Sonucu	***Anne Tanı***	***Yenidoğan Tanı***	***Doğum Şekli***	***Doğum Haftası***
GBS Pozitif	PPROM	TTN, Prematürite	NSD	33+6
GBS Pozitif	Preterm Eylem	TTN, Prematürite, IUGR	NSD	35+1
GBS Pozitif	PPROM	RDS, Sarılık	NSD	35+4
GBS Pozitif	PPROM+İkiz Gebelik+GDM	Erken Neonatal Sepsis	NSD	35+4
GBS Pozitif	Erken Membran Rüptürü	Erken Neonatal Sepsis	NSD	40+0
GBS Pozitif	Kontrol+Serklajlı Gebe	Sağlıklı Yenidoğan	C/S (Geçirilmiş Uterin Cerrahi)	36+6
GBS Pozitif	PPROM	DIŞ MERKEZDE DOĞUM		
VGX E. Coli	Erken Doğum Tehdidi (EDT)	RDS, Prematürite	C/S (Kordon Prolapsusu)	30+4
VGX E. Coli	PPROM+GHT	RDS, Prematürite	NSD	32+1
IKX E. Coli	PPROM	RDS, Prematürite	NSD	28+5
IKX E. Coli	EDT+GDM	Sağlıklı Yenidoğan	NSD	38+4
IKX E. Coli	EDT	DIŞ MERKEZDE DOĞUM		
Candida Albicans	PPROM	Sarılık	NSD	34+4
Candida Albicans	EDT+ Polihidramnios	DIŞ MERKEZDE DOĞUM		
Candida Albicans	EDT	DIŞ MERKEZDE DOĞUM		
Candida Glabrata	EDT	DIŞ MERKEZDE DOĞUM		
VGX Hemofilus İnfluenza	PPROM	RDS	NSD	34+2

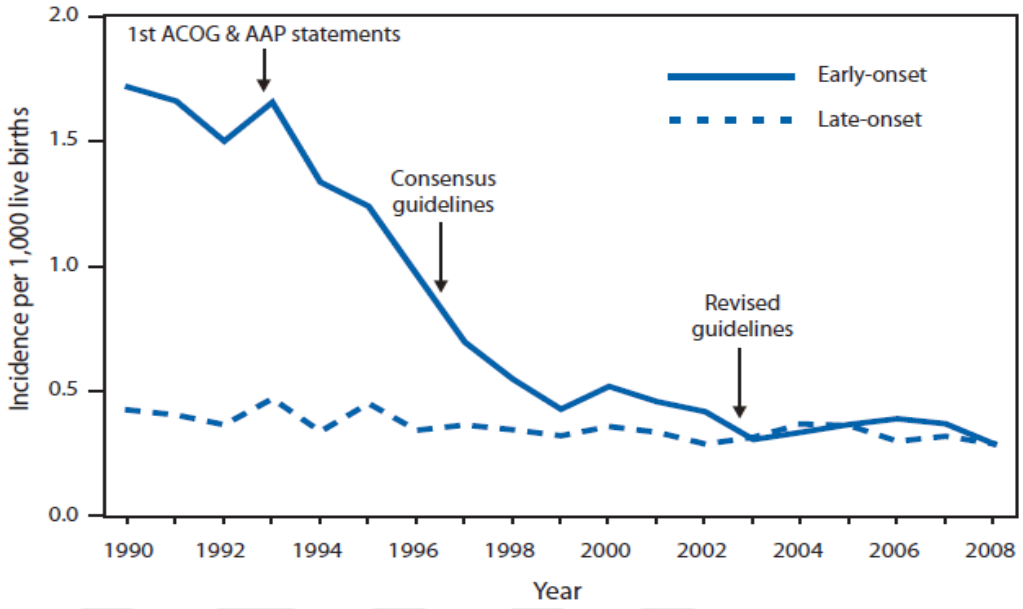
Anne Kültür Sonucu	*Anne Tanı*	*Yenidoğan Tanı*	*Doğum Şekli*	*Doğum Haftası*
VGX Klebsiella Pnömonie	PPROM	RDS	NSD	34+2
VGX Klebsiella Pnömonie	PPROM	Prematürite	NSD	35+0
VGX Staf. Hemoliticus	EDT+İkiz Gebelik	Konjenital Pnömoni	C/S	34+5
VGX Staf. Hemoliticus	EDT	DIŞ MERKEZDE DOĞUM		

Kısaltmalar: VGX: Vajen kültürü. IKX: İdrar kültürü

5. TARTIŞMA

Streptococcus Agalactiae olarak da bilinen GBS, fakültatif gram pozitif diplokok yapıda patojen bakteridir. 1930'lu yıllarda sığırlarda mastit etkeni olarak keşfedilen GBS, 1964 yılında postpartum enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir(26). 1970'li yıllardan itibaren, maternal ve neonatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olduğu ortaya çıkan GBS üzerine tedavi edici ve önleyici çalışmalar hız kazanmaya başlamıştır.

İlk olarak 1996 yılında CDC (The Centers for Disease Control and Prevention-Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) tarafından perinatal grup B Streptokok enfeksiyonunu önleme üzerine konsensus kılavuzu yayınlanmıştır(99). Bu kılavuz ACOG, AAP, The American College of Nurse-Midwives, The American Academy of Family Physicians ve diğer ilgili kuruluşlar tarafından hazırlanmıştır. 1996 yılında yayınlanan bu kılavuzda antenatal taramaya yönelik yaklaşım veya risk temelli yaklaşım esas alınarak, intrapartum antibiyotik profilaksisi endikasyonunun gerekliliğinin değerlendirilmesi önerilmiştir. Antenatal taramaya yönelik yaklaşım, 35-37. Gebelik haftaları arasındaki tüm hastalardan rektovajinal kolonizasyonu araştırmak adına GBS kültürü çalışılmasını, risk temelli yaklaşım ise preterm eylem, PPROM, uzamış membran rüptürü (>18 saat) gibi klinik durumlarda antibiyotik başlanmasını esas almaktadır(99). 2002 yılında güncellenen kılavuzda, bu tarihe kadar yapılan çalışmalar referans alınarak, antenatal tarama programı ile yaklaşımın risk temelli yaklaşıma göre >%50 daha etkili olduğu saptanmıştır(100). 2010 yılında güncellenen kılavuzda ise, preterm eylem ve PPROM'da kullanılacak intrapartum antibiyotik profilaksi seçenekleri belirtilmiştir. Bunun yanında GBS kolonizasyonunu saptamada Nükleik Asit Amplifikasyon testinin (NAAT) kullanımı da önerilmeye başlanmıştır(2). Güncellenen kılavuzlarla birlikte tüm dünyada maternal antenatal tarama ve risk temelli yaklaşımla birlikte kullanımı artan intrapartum antibiyotik profilaksisi sonucunda, 1990'lı yıllarda yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 1,8 oranında görülen erken başlangıçlı hastalık oranı, 2015 yılında 1000 canlı doğumda 0,23'e kadar inmiştir(101).



Şekil 12: Yıllara göre erken başlangıçlı hastalık oranının değişimi (2)

GBS, bilindiği üzere yenidoğan enfeksiyonlarının en önemli sebeplerinden biridir. Yenidoğan enfeksiyonları kadar bahsedilmese de maternal enfeksiyonların da çok önemli bir sebebi olarak karşımıza çıkar. Gebelik ve doğum süresince hem anneyi hem bebeği etkileyebilir. Gebelik süresince üriner sistem enfeksiyonları, vajinit, korioamnionit gibi enfeksiyonlara neden olarak erken doğum tehdidi, preterm eylem, PPROM gibi komplikasyonlara yol açabilir. Doğum sonrası ise mastit, yara yeri enfeksiyonları, endometrit, bakteremi, sepsis, menenjit gibi ciddi klinik tablolar doğurabilir (39,83,93).

Gebelik süresi boyunca rektovajinal GBS kolonizasyonunun görülme oranı %10 ile %30 arasında değişebilmektedir (39). Bu oranlar hastanın komorbiditesine, coğrafi bölgelere, gebelik yaşına, gebelik ve doğum sayısına, rahim içi araç (RİA) kullanımına, sigara kullanım durumuna ve başka pek çok faktöre göre değişkenlik gösterebilmektedir. Aynı ülkelerde yapılan çalışmalar arasındaki oranlarda görülen farklılıklar ise kolonizasyonu saptamada kullanılan tanı yöntemlerinin (kültür temelli testler, PCR temelli testler, serolojik tanı yöntemleri) duyarlılıklarının farklı olmasıyla veya Hindistan, Amerika Birleşik Devletleri gibi geniş coğrafyalara yayılan ülkelerin şehir ve eyaletleri arasındaki farklılıklarla açıklanabilir(102).

Dünya üzerinde farklı coğrafyalarda gebeler ve yenidoğanlar ile yapılan çalışmalarda GBS kolonizasyonu çok farklı oranlarda saptanmıştır. Çin'de 2014-2017 yılları arasında 49.908 gebe kadın üzerinde yapılan ve 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada GBS kolonizasyon oranı %13,89 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada GBS pozitif annelerden doğan bebeklerin %8,7'sinde erken başlangıçlı enfeksiyon saptanmış ve bu oranın GBS negatif annelerden doğan bebeklerin 29 katı olduğu bulunmuştur(103). Kanada'da 2021 yılında yayınlanan, probiyotik kullanımının GBS kolonizasyonu üzerine etkisini araştıran bir çalışmada gebelerde GBS kolonizasyonu ortalama %18,6 bulunmuş; probiyotik kullanan ve kullanmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır(104). Kore'de 2018 yılında yayınlanan ve 1014 gebenin dahil edildiği, ChromID Strepto B Agar kullanılan bir çalışmada GBS kolonizasyon oranı %11,6 bulunmuştur(105). Finlandiya'da 2018 yılında yayınlanan, 35-37. Gebelik haftasındaki hastaların ve doğum eylemine girmiş hastaların taranmasına dayanan, toplamda 2624 gebenin dahil edildiği çalışmada GBS kolonizasyon oranı %29 bulunmuştur(106). Bu çalışmada 35-37 haftalar arasındaki gebeler rektovajinal kültür ile, intrapartum dönemdeki gebeler ise hem rektovajinal kültür hem de RT-PCR ile taranmıştır. 35-37. Gebelik haftasındaki GBS kolonizasyon oranı %29, intrapartum kültürde GBS kolonizasyonu %29,7 ve intrapartum RT-PCR taramada GBS kolonizasyonu %28,2 bulunmuştur. Buna göre intrapartum PCR taramasının kültürden daha az duyarlı olduğu saptanmıştır(106). 2017 yılında Suudi Arabistan'da yapılan ve intrapartum dönemdeki 1371 gebenin dahil edildiği rektovajinal kültür ve orta akım idrar kültürünün temel alındığı çalışmada kültürlerin herhangi birinde GBS üremesi saptanan hasta oranı %19 bulunmuştur(107). Ürdün'de 200 gebe kadın üzerinden yapılan ve 2019 yılında yapılan bir çalışmada ise GBS kolonizasyon oranı %19,5 bulunmuştur(108).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda GBS kolonizasyon oranları oldukça farklılık göstermektedir. Kadanalı ve arkadaşlarının 2005 yılında Erzurum'da gerçekleştirdikleri 150 gebeyi kapsayan çalışmada, GBS kolonizasyon oranı %32 saptanmıştır(109). Açıkgöz ve arkadaşlarının 2003 yılında 400 gebe hastayla yürüttükleri çalışmada toplam GBS kolonizasyon oranı %21,7 bulunmuştur(110). Ayata ve arkadaşlarının 1994 yılında aktif doğum eylemindeki 114 gebeyle yaptıkları çalışmada GBS kolonizasyon oranı %8,7 olarak saptanmıştır(111). Arısoy ve

arkadaşlarının 2003 yılında 35-37. Gebelik haftaları arasındaki 310 hastayı tarayarak yaptıkları çalışmada GBS taşıyıcılığı %10,6 bulunmuştur(112). Barbaros ve arkadaşlarının 300 gebe kadını tarayarak İstanbul'da yürüttükleri çalışmada %8, Alp ve arkadaşlarının 214 gebe ile yaptıkları çalışmada ise %9,8 oranında GBS kolonizasyonu saptanmıştır(113,114). Türkiye'de yapılan çalışmaların geneline bakıldığında, gebelik döneminde ortalama GBS kolonizasyonunun %10-15 arasında bulunduğu izlenmektedir. Bu oran dünya geneliyle kıyaslandığında daha düşüktür.

Bizim çalışmamıza, GBS kolonizasyonunun yol açması muhtemel komplikasyonlarla prezente olmuş, 24. gebelik haftasını geçmiş PPROM, EMR, EDT (erken doğum tehdidi), Preterm Eylem tanılarını alan 137 hasta ve bahsi geçen tanıları almamış, kılavuz önerilerine göre rutin tarama programına katılması gereken 35. gebelik haftasının üstündeki 67 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda taranan 204 gebenin toplam 7'sinde rektovajinal kültürde GBS üremiştir. Bu sayı, %3,4 oranına tekabül etmekte olup, Türkiye'de gerçekleştirilen diğer çalışmalardan daha düşük orandadır. Çalışmamızda saptanan GBS kolonizasyonunun Türkiye'de yapılan diğer çalışmalara göre düşük saptanması, GBS kolonizasyonunun yalnızca kültür yöntemiyle taranmış olması ile açıklanabilir. Yeşildağer ve arkadaşları, 2013 yılında Afyon'da yürüttükleri çalışmada, kültür ile GBS taraması yapılan grupta pozitiflik oranını %1,08, PCR ile taradıkları grupta ise %10 bulmuşlardır (115). Buradan yola çıkılarak GBS kolonizasyonunu doğrulamak için kültürün yanında daha duyarlı bir tanı yönteminin daha kullanılmasının faydalı olacağı düşünülebilir. GBS kolonizasyonunu genetik, kültürel faktörler, hijyen alışkanlıkları ve çok eşlilik gibi pek çok faktör etkileyebilmektedir. İstanbul'un Sarıyer ilçesinde yürüttüğümüz çalışmamızda Türkiye'deki diğer çalışmalardan daha düşük GBS kolonizasyonu saptamış olmamız, sosyoekonomik açıdan daha yüksek seviyede bir nüfus üzerinde çalışma yapmış olmamızla da açıklanabilir.

Kadanalı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, GBS kolonizasyonu genel Türkiye ortalamasının oldukça üstünde olan %32 oranında saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle <20 yaş gebelerde GBS kolonizasyonunun anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (109). Arısoy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, GBS kolonizasyonu <23 yaş gebelerde daha yüksek bulunmuştur (112). Bizim çalışmamızda hastaların toplamının yaş ortalaması 28 bulunmuştur. GBS pozitif ve

negatif grup karşılaştırıldığında, yaş ortalamaları bakımından istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Hastalarımız yaş aralıklarına göre karşılaştırıldığında ise, yalnızca %25'i 24 yaşından küçük, geri kalanı 25-44 yaş aralığındadır. Çalışmamız kapsamındaki hastalarımızın Türkiye genelindeki çalışmalara kıyasla daha büyük gebelik yaşlarına sahip olması nedeniyle de GBS kolonizasyon oranlarımızın daha düşük olduğu düşünülebilir.

Daha önce de bahsedildiği gibi, GBS kolonizasyon oranları hastaların yaşadığı coğrafi bölgelere veya etnik kökenlerine göre değişebilmektedir. Bizim çalışmamıza dahil edilen 204 gebenin 20'si yabancı uyruklu, 184'ü Türkiye uyrukluydu. Yabancı uyruklu hastaların %15'inde, Türkiye uyruklu hastaların ise %2,1'inde GBS üremesi saptandı. Hastalar uyruklarına göre karşılaştırıldığında yabancı uyruklu hastalarda istatistiksel açıdan daha yüksek oranda GBS üremesi saptandığı görülmüştür. Yabancı uyruklu hastalardan GBS üreyenlerin 2'si Özbekistan, birisi ise Suriye uyrukluydu. 2017 yılında tüm dünyada yapılmış 135 çalışmanın meta analizinin yayınlandığı sistematik derlemede Batı Asya ülkelerinde ortalama GBS kolonizasyonu %14,3 diğer Asya ülkelerinde ise ortalama %12 civarında saptanmıştır. Bu çalışmada Özbekistan'ın da dahil olduğu Orta Asya bölgesine dair verilere ulaşılamamıştır(116). Bizim çalışmamıza dahil olan toplam 5 Özbekistan uyruklu hastanın 2'sinde GBS üremesi saptanmıştır. Özbekistan uyruklu hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek GBS üremesi görülmüş olsa da, daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Grup B Streptokok kolonizasyonunun gravida, parite ve abortus sayılarıyla ilişkisini değerlendiren pek çok çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamızda GBS pozitif ve GBS negatif gruplar arasında gravida, parite ve abortus sayıları değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Kadanalı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 3 ve daha fazla doğum yapmış hastalarda GBS kolonizasyonu anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur(109). Arısoy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, tam aksine, 3 ve daha fazla doğum yapmış hastalarda 2 ve daha az doğum yapmış hastalara nazaran daha düşük oranda kolonizasyona rastlanmıştır(112). Alp ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ve Yeşildağer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, bizim çalışmamızda olduğu gibi gebelik sayısı ve GBS kolonizasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(113,115). Doğum şekli ile GBS kolonizasyonu

arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise bizim çalışmamızda GBS pozitif ve GBS negatif gruplar arasında normal doğum ve sezaryen doğum gerçekleştirme bakımından istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda GBS pozitif olan yalnızca 1 hasta sezaryen ile doğum yapmış, o da geçirilmiş uterin cerrahi endikasyonuyla sezaryene alınmıştır. Yeşildağer ve arkadaşlarının çalışmasında ve Kadanalı ve arkadaşlarının çalışmasında da doğum şekli ve GBS kültür sonucu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır(109,115).

GBS sıklığını etkileyen faktörler arasında sigara kullanımı, rahim içi araç kullanımı, diyabet gibi komorbiditeler ve başka pek çok faktör üzerinde çalışmalar yapılmıştır. GBS pozitif olan hastalarımızın hiçbirinde RİA kullanım öyküsü bulunmamaktaydı. Bu nedenle rahim içi araç kullanımının etkisi çalışmamızda değerlendirilemedi. Bizim çalışmamızda, sigara kullanan hastaların %20'sinde, sigara kullanmayan hastaların ise yalnızca %2,6'sında GBS kültürü pozitif saptanmıştır. Sigara içen grupta istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha yüksek kültür pozitifliği saptanmıştır. Stapleton ve arkadaşlarının yaptığı 40.459 gebenin dahil edildiği 2005 yılında yayınlanan çalışmada sigara içmeyen hastalarda GBS pozitifliği sigara içen hastalara kıyasla anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır(118). Terry ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada ise sigara içen grupta GBS kolonizasyonu anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur(117). Diyabet ve GBS kolonizasyonu ilişkisine bakıldığında ise, bizim çalışmamızda Tip 1 Diyabet, Tip 2 Diyabet veya Gestasyonel Diyabet tanılarını almış ve almamış hastalar karşılaştırıldığında, GBS pozitifliği bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Stapleton ve arkadaşlarının çalışmasında diyabet ile GBS kolonizasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır(118). Piper ve arkadaşlarının 1999 yılında yaklaşık 1500 gebe ile yaptıkları, gestasyonel diyabeti olan ve olmayan gebeleri karşılaştırdıkları çalışmada, GBS kolonizasyonu açısından bizim çalışmamıza benzer şekilde, istatistiksel açıdan farklılık saptanmamış, her iki grupta da ortalama %12 oranında GBS üremesi olmuştur(119).

Dünya'da gebeler de dahil çok sayıda kişiyi enfekte etmesi nedeniyle son 2 yılda büyük önem kazanmış ve gebelikteki etkileri halen tam olarak anlaşılamamış olan Covid-19 etkenine de çalışmamızda yer verildi. Çalışmamıza dahil olan ve verilerine ulaşabildiğimiz gebelerden 21'inin, gebeliğinin herhangi bir döneminde

Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş olduğu öğrenildi. Gebeliğinde Covid-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen gebeler GBS kolonizasyonu açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Literatürde Covid-19 etkeni ve GBS kolonizasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran başka çalışmaya rastlanmadı. Bu ilişkinin doğru anlaşılması açısından daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda servikal yetmezlik nedeniyle acil veya elektif serklaj uygulanan 12 hasta, serklaj uygulanmamış 192 hastayla GBS kolonizasyonu açısından karşılaştırıldığında 2 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Trostle ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınlanan çalışmasında serklaj uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında GBS kolonizasyonu açısından istatistiksel fark saptanmamıştır (120). Kurup ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınladığı, elektif, acil ve çok acil serklaj uygulanan 3 grubun karşılaştırıldığı çalışmada da GBS kolonizasyonları bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır(121).

GBS kolonizasyonunun yol açması muhtemel komplikasyonlar olan PPROM, EMR, EDT ve Preterm Eylem tanılı hastalar komplike grup olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda komplike grup ile nonkomplike grup arasında GBS kolonizasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu tanılar tek tek incelendiğinde, erken membran rüptürü ile GBS kolonizasyonu arasında istatistiksel açıdan trend düzeyinde anlamlı ilişki saptanmıştır ancak daha geniş hasta gruplarıyla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yücesoy ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları çalışmada preterm eylem ve erken membran rüptürü tanılarının GBS pozitifliğiyle ilişkisi incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır(122). Alp ve arkadaşlarının çalışmasında ise erken membran rüptürü öyküsü ve GBS kolonizasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuştur(113).

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan nonkomplike grup içinde yalnızca 1 hastada rektovajinal kültürde GBS üremiş, diğer hastaların idrar kültürleri ve rektovajinal kültürleri negatif bulunmuştur. Komplike grup içindeki hastaların 6'sında rektovajinal kültürde GBS, 3 hastanın idrar 2 hastanın vajinal kültüründe E. Coli, 2 hastada Staf. Hemoliticus, 4 hastada Candida suşları, 1 hastada Hemofilus İnfluenza ve 1 hastada Klebsiella Pneumoniae üremesi olmuştur. Komplike grup ve

Nonkomplike gruplar kültürde üreme olması açısından karşılaştırıldığında, komplike grupta istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha yüksek üreme saptanmıştır.

Daha önce de bahsedildiği üzere, Grup B Streptokok etkeninin yenidoğanlar üzerindeki mortalite ve morbidite oranlarına yaptıkları olumsuz katkılar nedeniyle tarama temelli ve risk temelli yaklaşımlarla Grup B Streptokokun vertikal geçişi önlenmeye çalışılmıştır. Grup B Streptokok erken neonatal sepsis, neonatal menenjit, konjenital pnömoni ve geç neonatal sepsis gibi pek çok önemli klinik durumun sorumlusudur. Bizim çalışmamızda GBS taraması yapılan ve doğumunu hastanemizde gerçekleştirmiş olan 163 hastanın yenidoğanı incelendi. Yenidoğanların 6'sında erken neonatal sepsis, 5'inde intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) ve 4'ünde konjenital pnömoni saptandı. Taranan yenidoğanların hiçbirinde neonatal menenjit saptanmadı. Maternal GBS kültür pozitifliği ve yenidoğanda erken neonatal sepsis tanısı arasındaki ilişki incelendiğinde, GBS pozitif olan annelerin yenidoğanlarında anlamlı ölçüde daha yüksek erken neonatal sepsise rastlanmıştır. Erken neonatal sepsis tanısı alan 3 yenidoğanın annesinin kültür sonuçları çıkmadan önce doğum gerçekleştiği için intrapartum antibiyoterapi almadığı saptanmıştır. Konjenital pnömoni ve IUGR ile GBS pozitifliği arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda GBS pozitif saptanan 7 hastadan 2'sinin bebeğinde klinik anlamda erken neonatal sepsis tanısı koyulmuş olsa da hiçbir yenidoğanın kan kültüründe üreme saptanmamıştır. Bu durum, komplike gruba dahil edilen hastalara kliniğimizde rutin profilaktik antibiyoterapi uygulanması ve bu sayede vertikal geçiş ihtimalinin azalmasıyla açıklanabilir. Bunun yanında bazı çalışmalarda kan kültüründe üreme olmasa da boğaz, umblikus veya BOS kültürlerinde üreme olabildiği gösterilmiştir. Ayata ve arkadaşlarının çalışmasında vertikal geçiş oranı %50 olarak bulunmuştur ve 2 bebeğin boğaz, 2 bebeğin umblikus ve 1 bebeğin cilt kültüründe üreme saptanmıştır(111). Kadanalı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vertikal geçiş oranı %54,2 (109), Karadeniz ve arkadaşlarının çalışmasında vertikal geçiş oranı %62,5 olarak saptanmıştır(123). Bizim çalışmamızda vertikal geçişin kültürle gösterilememesi yalnızca kan kültürü çalışılması nedeniyle olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen yenidoğanların yoğun bakıma yatış endikasyonları Tablo 21'de gösterilmiştir. Hastalar maternal GBS kolonizasyonu ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ilişkisi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark

saptanmamıştır ancak oransal açıdan bakıldığında, GBS pozitif annelerden doğan bebeklerin %83'ünün yoğun bakıma yatış ihtiyacı doğmuştur. Bu durum, GBS pozitif annelerin çoğunun term dönemde doğum yapmamış olmasıyla açıklanabilir. Bu yenidoğanların 2'si erken neonatal sepsis, 2'si yenidoğanın geçici takipnesi ve 2'si prematürite nedeniyle yoğun bakıma yatırılmıştır. Yeşildağer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve maternal GBS kolonizasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanamamıştır(115).

GBS pozitif ve negatif annelerden doğan bebekler, doğum kiloları açısından incelendiklerinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Barbaros ve arkadaşlarının çalışmasında da GBS izole edilen ve edilmeyen iki grubun yenidoğanları karşılaştırıldığında doğum kilolarında anlamlı fark izlenmemiştir(114). Benzer şekilde, Yücesoy ve arkadaşlarının çalışmasında(122) ve Kadanalı ve arkadaşlarının çalışmasında(109) da GBS pozitifliği ve doğum kilosu arasında istatistiksel açıdan ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamız dahil olmak üzere pek çok çalışma, Grup B Streptokok etkeninin doğum kilosunu etkilemediği yönünde sonuç vermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Grup B Streptokok gebeler ve yenidoğanlarda önemli klinik sonuçlara yol açabilen, yıllar içinde geliştirilen tanı ve tedavi yöntemleriyle yıkıcı sonuçlarını daha nadir görmeye başladığımız bir patojendir. Sıklığı coğrafi bölgelere, ırklara, eşlik eden hastalık durumuna, sigara kullanımına, saptamada kullanılan tanı yöntemlerine ve daha pek çok faktöre göre değişkenlik göstermektedir.

1- Çalışmamızda 24. Gebelik haftasının üzerinde preterm eylem, PPROM, erken membran rüptürü ve erken doğum tehdidi tanılarını alan hastalar komplike grup, 35. gebelik haftasının üstünde ve bahsi geçen tanıları almayan hastalar nonkomplike grup olarak iki gruba ayrıldı. Komplike grup ve nonkomplike Grup, GBS kolonizasyonu açısından istatistiksel fark göstermedi. Kültürde üreme olması açısından her iki grup karşılaştırıldığında ise komplike grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek üreme saptandı.

2- Hastalar ırklarına göre karşılaştırıldıklarında yabancı uyruklu hastalarda Türkiye uyruklulara göre anlamlı ölçüde daha yüksek GBS üremesi saptandı. GBS üremesi saptanan yabancı uyruklu 3 hastanın 2'sinin Özbekistan uyruklu, birinin ise Suriye uyruklu olduğu görüldü.

3- Çalışmamıza dahil olan hastalar sigara kullanımlarına göre karşılaştırıldıklarında, sigara kullanan hastalarda istatistiksel açıdan daha yüksek GBS üremesi saptandı.

4- GBS kolonizasyonu üzerindeki etkileri araştırılan diğer faktörler olan gebelik ve doğum sayısı, abortus sayısı, yaş, diyabet, gebelikte Covid-19 geçirme durumu ve serklaj uygulanması değerlendirildiğinde, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

5- Komplike Gruptaki hastaların tanılarının GBS kolonizasyonu ile ilişkisi değerlendirildiğinde preterm eylem, erken doğum tehdidi ve PPROM ile GBS kültür pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Erken membran rüptürü ile GBS kolonizasyonu arasında trend düzeyinde anlamlı fark saptandı.

6- Grup B Streptokok patojeninin yenidoğan sonuçlarına bakıldığında ise, GBS kolonizasyonu olan ve olmayan annelerin bebekleri karşılaştırıldığında, doğum kiloları ve yoğun bakıma yatış ihtiyaçları bakımından istatistiksel farklılık saptanmadı.

7- GBS pozitif ve negatif annelerin bebeklerinde benzer ölçüde konjenital pnömoni ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) saptandı.

8- GBS pozitif annelerin yenidoğanlarında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek oranda erken neonatal sepsis kliniği izlendi. Erken neonatal sepsis tanısı alan 6 bebeğin 3'ünün annesi araştırıldığında, kültür sonuçları çıkmadan önce doğum gerçekleştiği için intrapartum antibiyotik profilaksisi verilmediği gözlendi. Erken neonatal sepsis tanısı alan bebeklerin annelerinden 2'sinin kültüründe GBS üremesi olduğu, 4'ünde üreme olmadığı saptandı.

Sonuç olarak; Grup B Streptokokların perinatal morbidite ve mortalitede büyük önem taşıdığı aşikardır. Önlenebilir morbidite ve mortalite sebeplerinin en başında enfeksiyonlar gelmektedir. Antibiyotik kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte anne ve bebek ölümlerinin ciddi oranlarda azaldığı anlaşılmaktadır ancak akılcı ilaç kullanımı da göz ardı edilmemelidir. ACOG ve CDC gibi organizasyonların son kılavuzlarına uygun şekilde ülkemizde de taramaya yönelik yaklaşım benimsenmeli, 36-38. Gebelik haftalarında uygulanması önerilen GBS taraması yaygınlaştırılmalıdır. Bunun yanında, tanı ve tedavi modalitelerinin geliştirilmeye devam edilmesi de gerekmektedir. Hastalarımızın 3'ünün kültürleri sonuçlanmadan doğum yapmaları ve intrapartum antibiyotik profilaksisi alamamış olmaları da göz önünde bulundurulursa, tarama yapılamadan aktif doğum eylemine giren hastalar için PCR veya Nükleik Asit Amplifikasyon Testi gibi hızlı sonuç veren tanı yöntemlerinin yaygınlaştırılması düşünülmelidir. Uygun antibiyoterapi açısından tüm gebeler penisilin allerjisi açısından sorgulanmalı ve şüpheli öykü veren her gebeye penisilin allerji testi uygulanmalıdır. Kılavuz önerilerinin yaygınlaştırılması, laboratuvar imkanları arttırılarak tarama yapılamayan hastanelerde de uygulanmasıyla birlikte Grup B Streptokok etkeninden kaynaklanan olumsuz perinatal sonuçların ülkemiz genelinde daha da azalacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Evren K, Yardibi Demir HA, Mutlu Sarıgüzel F, Dinç B. Antibiotic Susceptibilities of Streptococcus agalactiae Strains Isolated from Clinical Samples. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2021;
2. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases NC for I and RDC for DC and P (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010 Nov 19;59(RR-10):1–36.
3. Filkins L, Hauser JR, Robinson-Dunn B, Tibbetts R, Boyanton BL, Revell P. American society for microbiology provides 2020 guidelines for detection and identification of group B Streptococcus. Vol. 59, Journal of Clinical Microbiology. 2021.
4. Ferretti J, Köhler W. History of Streptococcal Research. In: Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations. University of Oklohama Health Sciences Center, Oklohama City; 2016.
5. Facklam R. What happened to the streptococci: Overview of taxonomic and nomenclature changes. Vol. 15, Clinical Microbiology Reviews. 2002. p. 613–30.
6. Hardie M, Whiley RA. Classification and overview of the genera streptococcus and enterococcus ü. Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement. 1997;83.
7. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A Streptococcus. Clinical Microbiology Reviews. 2014;27(2):264–301.
8. Cohen-Poradosu R, Kasper DL. Group A Streptococcus epidemiology and vaccine implications. Vol. 45, Clinical Infectious Diseases. 2007. p. 863–5.
9. Baracco GJ. Epidemiological and Clinical Aspects. Microbiol Spectrum [Internet]. 2019 Apr 12; Available from: www.asmscience.org
10. Baracco GJ. Infections Caused by Group C and G Streptococcus (Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis and Others): Epidemiological and Clinical Aspects . Microbiology Spectrum. 2019;7(2).
11. Köhler W. The present state of species within the genera Streptococcus and Enterococcus. Vol. 297, International Journal of Medical Microbiology. 2007.
12. Whitworth JM. Lancefield group F and related streptococci. Vol. 33, J. Med. Microbiol. ~. 1990.
13. PetMD Editorial. Bacterial ınfection (Streptococcus) in Dogs [Internet]. PET MD. 2008 [cited 2022 Apr 22]. Available from: petmd.com/dog/conditions/c_multi_streptococcal_infections
14. Bilgehan H. Streptokoklar, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonlari (Uygulama konulari ile). In: Klinik Mikrobiyoloji. İzmir: Barış Yayınları; 2000. p. 271–316.
15. http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFAAF6AA849816B2EF32855A6FE3B7C2C1 [Internet]. [cited 2022 Apr 7]. Available from: http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFAAF6AA849816B2EF32855A6FE3B7C2C1

16. Chen SL. Genomic Insights Into the Distribution and Evolution of Group B Streptococcus. Frontiers in Microbiology. 2019 Jun 28;10.
17. Nkembe NM, Kamga HG, Baiye WA, Chafa AB, Njotang PN. Streptococcus agalactiae prevalence and antimicrobial susceptibility pattern in vaginal and anorectal swabs of pregnant women at a tertiary hospital in Cameroon. BMC Research Notes. 2018 Jul 16;11(1).
18. Rosinski-Chupin I, Sauvage E, Mairey B, Mangenot S, Ma L, da Cunha V, et al. Reductive evolution in Streptococcus agalactiae and the emergence of a host adapted lineage [Internet]. 2013. Available from: http://www.biomedcentral.com/1471-2164/14/252
19. Lancefield RC. THE ANTIGENIC COMPLEX OF STREPTOCOCCUS HÆMOLYTICUS. Journal of Experimental Medicine. 1928 Mar 1;47(3):481–91.
20. Lamagni TL, Keshishian C, Efstratiou A, Guy R, Henderson KL, Broughton K, et al. Emerging trends in the epidemiology of invasive group B streptococcal disease in England and Wales, 1991-2010. Clinical Infectious Diseases. 2013 Sep 1;57(5):682–8.
21. Fry RM. Fatal Infections By Haemolytie Streptococcus Group B. Lancet [Internet]. 1938 [cited 2022 Apr 8];199–201. Available from: https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19382700810
22. Lancefield RC, Hare R. THE SEROLOGICAL DIFFERENTIATION OF PATHOGENIC AND NON-PATHOGENIC STRAINS OF HEMOLYTIC STREPTOCOCCI FROM PARTURIENT WOMEN. J Exp Med. 1935 Feb 28;61(3):335–49.
23. Mannik M, Baringer JR, Stokes J. Infections Due to Group B Beta-Hemolytic Streptococci. New England Journal of Medicine. 1962 May 3;266(18):910–3.
24. Braunstein H, Tucker EB, Cecil Gibson B. Identification and Significance of *Streptococcus agalactiae* (Lancefield Group B). American Journal of Clinical Pathology. 1969 Feb 1;51(2):207–13.
25. Six A, Firon A, Plainvert C, Caplain C, Touak G, Dmytruk N, et al. Molecular Characterization of Nonhemolytic and Nonpigmented Group B Streptococci Responsible for Human Invasive Infections. Journal of Clinical Microbiology. 2016 Jan;54(1):75–82.
26. Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus (Streptococcus agalactiae) . Microbiology Spectrum. 2019 Apr 12;7(2).
27. Paoletti LC, Kasper DL. Surface Structures of Group B Streptococcus Important in Human Immunity. Microbiol Spectr. 2019;7(2).
28. Burcham LR, Spencer BL, Keeler LR, Runft DL, Patras KA, Neely MN, et al. Determinants of Group B streptococcal virulence potential amongst vaginal clinical isolates from pregnant women. PLoS One. 2019;14(12):e0226699.
29. 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 Apr 2;113(14):3333–6.
30. Uchiyama S, Sun J, Fukahori K, Ando N, Wu M, Schwarz F, et al. Dual actions of group B *Streptococcus* capsular sialic acid provide resistance to platelet-mediated antimicrobial killing. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2019 Apr 9;116(15):7465–70.

31. Carboni F, Adamo R, Fabbrini M, de Ricco R, Cattaneo V, Brogioni B, et al. Structure of a protective epitope of group B Streptococcus type III capsular polysaccharide. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(19):5017–22.
32. Tazi A, Disson O, Bellais S, Bouaboud A, Dmytruk N, Dramsi S, et al. The surface protein HvgA mediates group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates. J Exp Med. 2010 Oct 25;207(11):2313–22.
33. 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 Dec;54(5):1250–68.
34. Paoletti LC, Kasper DL. Surface Structures of Group B Streptococcus Important in Human Immunity. Microbiol Spectr. 2019;7(2).
35. Patras KA, Nizet V. Group B Streptococcal Maternal Colonization and Neonatal Disease: Molecular Mechanisms and Preventative Approaches. Front Pediatr. 2018;6:27.
36. Morcos Hanna, Asif Noor. Streptococcus Group B - StatPearls - NCBI Bookshelf. In: StatPearls [Internet] [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 7]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31985936/
37. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1996 Apr;174(4):1354–60.
38. Morinis J, Shah J, Murthy P, Fulford M. Horizontal transmission of group B streptococcus in a neonatal intensive care unit. Paediatrics & Child Health. 2011 Jun 1;16(6):e48–50.
39. ACOG COMMITTEE OPINION. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns. Obstetrics & Gynecology [Internet]. 2020 Feb [cited 2022 Apr 7];51–72. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2020/04000/Committee_Opinion_No__797__Prevention_of_Group_B.48.aspx
40. Shabayek S, Spellerberg B. Group B Streptococcal Colonization, Molecular Characteristics, and Epidemiology. Frontiers in Microbiology. 2018 Mar 14;9.
41. Saçar O. Gebelerde ve yenidoğan çocuklarda B grubu streptokok kolonizasyonu. [İstanbul]: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.B.D.; 1983.
42. Güvenal T, Güvenal F, Tamkan A, Vehbi V, Uslu M. Travaydaki gebelerde vajinal B grubu beta hemolitik streptokok kolonizasyonu, erken membran rüptürü ve neonatal sepsis ile ilişkisi. Göztepe Tıp Dergisi. 1996;11:199–201.
43. Berardi A, Rossi C, Creti R, China M, Gherardi G, Venturelli C, et al. Group B Streptococcal Colonization in 160 Mother-Baby Pairs: A Prospective Cohort Study. The Journal of Pediatrics. 2013 Oct;163(4):1099-1104.e1.
44. Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of Group B Streptococcus: Longitudinal Observations during Pregnancy. Journal of Infectious Diseases. 1978 May 1;137(5):524–30.
45. Frieden TR, Director Harold Jaffe MW, Stephens JW, Thacker SB, Spriggs Terraye M Starr SR, Doan QM, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Prevention of Perinatal Group B Streptococcal

Disease [Internet]. 2009. Available from: www.cdc.gov/mmwrhttp://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted.html

46. Berardi A, Spada C, Vaccina E, Boncompagni A, Bedetti L, Lucaccioni L. Intrapartum beta-lactam antibiotics for preventing group B streptococcal early-onset disease: can we abandon the concept of 'inadequate' intrapartum antibiotic prophylaxis? Expert Review of Anti-infective Therapy. 2020 Jan 2;18(1):37–46.
47. Kristeva M, Tillman C, Goordeen A. Immunization Against Group B Streptococci vs. Intrapartum Antibiotic Prophylaxis in Peripartum Pregnant Women and their Neonates: A Review. Cureus. 2017 Oct 13;9(10):e1775.
48. Rosa-Fraile M, Spellerberg B. Reliable Detection of Group B Streptococcus in the Clinical Laboratory. Journal of Clinical Microbiology. 2017 Sep;55(9):2590–8.
49. Suwantarat N, Grundy M, Rubin M, Harris R, Miller JA, Romagnoli M, et al. Recognition of Streptococcuspseudoporcinus Colonization in Women as a Consequence of Using Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry for Group B Streptococcus Identification. Journal of Clinical Microbiology. 2015 Dec;53(12):3926–30.
50. Stoner KA, Rabe LK, Austin MN, Meyn LA, Hillier SL. Incidence and Epidemiology of Streptococcus pseudoporcinus in the Genital Tract. Journal of Clinical Microbiology. 2011 Mar;49(3):883–6.
51. Rosa-Fraile M, Rodriguez-Granger J, Cueto-Lopez M, Sampedro A, Gaye EB, Haro JM, et al. Use of Granada medium to detect group B streptococcal colonization in pregnant women. J Clin Microbiol. 1999 Aug;37(8):2674–7.
52. 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 Infectious Diseases. 2010 Dec 29;10(1):285.
53. Wilkinson HW. CAMP-disk test for presumptive identification of group B streptococci. J Clin Microbiol. 1977 Jul;6(1):42–5.
54. Facklam R. What Happened to the Streptococci: Overview of Taxonomic and Nomenclature Changes. Clinical Microbiology Reviews. 2002 Oct;15(4):613–30.
55. Waitkins SA. Evaluation of rapid methods of identifying group B streptococci. Journal of Clinical Pathology. 1980 Mar 1;33(3):302–5.
56. To KN, Cornwell E, Daniel R, Goonesekera S, Jauneikaite E, Chalker V, et al. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for the Identification of Group B Streptococcus. BMC Research Notes. 2019 Dec 14;12(1):85.
57. Binghuai L, Yanli S, Shuchen Z, Fengxia Z, Dong L, Yanchao C. Use of MALDI-TOF mass spectrometry for rapid identification of group B Streptococcus on chromID Strepto B agar. International Journal of Infectious Diseases. 2014 Oct;27:44–8.
58. Francois Watkins LK, McGee L, Schrag SJ, Beall B, Jain JH, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Group B Streptococcal Infections Among Nonpregnant Adults in the United States, 2008-2016. JAMA Intern Med. 2019;179(4):479–88.

59. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. JAMA. 2008 May 7;299(17):2056–65.
60. Jump RLP, Wilson BM, Baechle D, Briggs JM, Banks RE, Song S, et al. Risk Factors and Mortality Rates Associated With Invasive Group B Streptococcus Infections Among Patients in the US Veterans Health Administration. JAMA Netw Open. 2019;2(12):e1918324.
61. Farley MM, Harvey C, Stull T, Smith JD, Schuchat A, Wenger JD, et al. A Population-Based Assessment of Invasive Disease Due to Group B Streptococcus in Nonpregnant Adults. New England Journal of Medicine. 1993 Jun 24;328(25):1807–11.
62. Opal SM, Cross A, Palmer M, Almazan R. Group B streptococcal sepsis in adults and infants. Contrasts and comparisons. Arch Intern Med. 1988 Mar;148(3):641–5.
63. High KP, Edwards MS, Baker CJ. Group B Streptococcal Infections in Elderly Adults. Clinical Infectious Diseases. 2005 Sep 15;41(6):839–47.
64. Verghese A, Mireault K, Arbeit RD. Group B streptococcal bacteremia in men. Rev Infect Dis. 8(6):912–7.
65. Domingo P, Barquet N, Alvarez M, Coll P, Nava J, Garau J. Group B Streptococcal Meningitis in Adults: Report of Twelve Cases and Review. Clinical Infectious Diseases. 1997 Nov;25(5):1180–7.
66. Gardam MA, Low DE, Saginur R, Miller MA. Group B streptococcal necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock-like syndrome in adults. Arch Intern Med. 1998;158(15):1704–8.
67. Schlievert PM, Gocke JE, Deringer JR. Group B streptococcal toxic shock-like syndrome: report of a case and purification of an associated pyrogenic toxin. Clin Infect Dis. 1993 Jul;17(1):26–31.
68. Winn HN. Group B Streptococcus Infection in Pregnancy. Vol. 34, Clinics in Perinatology. 2007. p. 387–92.
69. Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease: Green-top Guideline No. 36. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2017 Nov 1;124(12):e280–305.
70. 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.
71. Wood EG, Dillon HC. A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1981 Jul;140(5):515–20.
72. Mittendorf R, Williams MA, Kass EH. Prevention of Preterm Delivery and Low Birth Weight Associated with Asymptomatic Bacteriuria. Clinical Infectious Diseases. 1992 Apr 1;14(4):927–32.
73. McKenna DS, Matson S, Northern I. Maternal Group B Streptococcal (GBS) Genital Tract Colonization at Term in Women who Have Asymptomatic GBS Bacteriuria. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2003;11(4):203–7.
74. Edwards R. Intrapartum antibiotic prophylaxis 2: positive predictive value of antenatal group B streptococci cultures and antibiotic susceptibility of clinical isolates. Obstetrics & Gynecology. 2002 Sep;100(3):540–4.
75. Thomsen AC, Mørup L, Hansen KB. ANTIBIOTIC ELIMINATION OF GROUP-B STREPTOCOCCI IN URINE IN PREVENTION OF PRETERM LABOUR. The Lancet. 1987 Mar;329(8533):591–3.

76. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. Clinical Infectious Diseases. 2005 Mar 1;40(5):643–54.
77. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct;213(4 Suppl):S29-52.
78. Venkatesh KK, Glover A v, Vladutiu CJ, Stamilio DM. Association of chorioamnionitis and its duration with adverse maternal outcomes by mode of delivery: a cohort study. BJOG. 2019 May;126(6):719–27.
79. Committee Opinion No 712. Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2017 [cited 2022 Apr 13];130:95–101. Available from: https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2017/08/intrapartum-management-of-intraamniotic-infection.pdf
80. 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 Feb;30(2):276–81.
81. Kankuri E, Kurki T, Carlson P, Hiilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003 Aug;82(8):730–5.
82. Blanco JD, Gibbs RS, Castaneda YS. Bacteremia in obstetrics: clinical course. Obstet Gynecol. 1981 Nov;58(5):621–5.
83. Muller AE, Oostvogel PM, Steegers EAP, Joep Dörr P. Morbidity related to maternal group B streptococcal infections. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2006 Jan;85(9):1027–37.
84. Håkansson S, Lilja M, Jacobsson B, Källén K. Reduced incidence of neonatal early-onset group B streptococcal infection after promulgation of guidelines for risk-based intrapartum antibiotic prophylaxis in Sweden: analysis of a national population-based cohort. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Dec;96(12):1475–83.
85. Joubrel C, Tazi A, Six A, Dmytruk N, Touak G, Bidet P, et al. Group B streptococcus neonatal invasive infections, France 2007-2012. Clin Microbiol Infect. 2015 Oct;21(10):910–6.
86. Trijbels-Smeulders M, de Jonge GA, Pasker-de Jong PCM, Gerards LJ, Adriaanse AH, van Lingen RA, et al. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 Jul;92(4):F271-6.
87. 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.
88. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. MMWR CDC Surveill Summ. 1992 Nov 20;41(6):25–32.
89. Berardi A, Trevisani V, di Caprio A, Bua J, China M, Perrone B, et al. Understanding Factors in Group B Streptococcus Late-Onset Disease. Infect Drug Resist. 2021;14:3207–18.

90. Jordan HT, Farley MM, Craig A, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. Pediatr Infect Dis J. 2008 Dec;27(12):1057–64.
91. Hussain SM, Luedtke GS, Baker CJ, Schlievert PM, Leggiadro RJ. Invasive group B streptococcal disease in children beyond early infancy. Pediatr Infect Dis J. 1995 Apr;14(4):278–81.
92. American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of Prophylactic Antibiotics In Labor and Delivery. ACOG Practice Bulletin No:199 [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 19];199(132):103–19. Available from: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2018/09/use-of-prophylactic-antibiotics-in-labor-and-delivery
93. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ, Hand I, Adams-Chapman I, Poindexter B, et al. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. Pediatrics. 2019 Aug 1;144(2).
94. Englund JA. Maternal Immunization: Protecting Vulnerable Populations. In: The Vaccine Book: Second Edition. Elsevier Inc.; 2016. p. 183–203.
95. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prelabor Rupture of Membranes [Internet]. ACOG Practice Bulletin Number: 217. 2020 [cited 2022 Apr 22]. Available from: acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/03/prelabor-rupture-of-membranes
96. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Preterm Labor [Internet]. ACOG Practice Bulletin Number: 171. 2016 [cited 2022 Apr 22]. Available from: acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2016/10/management-of-preterm-labor
97. Ronald A. Fisher. Statistical Methods for Research Workers. In: Statistical Methods for Research Workers. 14th ed. Hafner Publishing; 1970. p. 96–96.
98. Field A. Fisher's Exact Test. In: Discovering Statistics Using SPSS. 3rd ed. Sage; 2009. p. 690–690.
99. Jakobi P, Goldstick O, Sujov P, Itskovitz-Eldor J. New CDC guidelines for prevention of perinatal group B streptococcal disease. The Lancet. 1996 Oct;348(9032):969.
100. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep. 2002 Aug 16;51(RR-11):1–22.
101. 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. JAMA Pediatrics. 2019 Mar 1;173(3):224.
102. 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.
103. Zhu Y, Huang J, Lin XZ, Chen C. Group B Streptococcus Colonization in Late Pregnancy and Invasive Infection in Neonates in China: A Population-Based 3-Year Study. Neonatology. 2019;115(4):301–9.
104. Sharpe M, Shah V, Freire-Lizama T, Cates EC, McGrath K, David I, et al. Effectiveness of oral intake of *Lactobacillus rhamnosus GR-1* and *Lactobacillus reuteri RC-14* on Group B *Streptococcus* colonization during pregnancy: a midwifery-led double-blind randomized controlled pilot trial. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2021 Jun 3;34(11):1814–21.

105. Kim DH, Min BJ, Jung EJ, Byun JM, Jeong DH, Lee KB, et al. Prevalence of group B streptococcus colonization in pregnant women in a tertiary care center in Korea. Obstetrics & Gynecology Science. 2018;61(5):575.
106. Virranniemi M, Raudaskoski T, Haapsamo M, Kauppila J, Renko M, Peltola J, et al. The effect of screening-to-labor interval on the sensitivity of late-pregnancy culture in the prediction of group B streptococcus colonization at labor: A prospective multicenter cohort study. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2019 Apr;98(4):494–9.
107. Musleh J, al Qahtani N. Group B Streptococcus colonization among Saudi women during labor. Saudi Journal of Medicine and Medical Sciences. 2018;6(1):18.
108. Clouse K, Shehabi A, Suleimat AM, Faouri S, Khuri-Bulos N, al Jammal A, et al. High prevalence of Group B Streptococcus colonization among pregnant women in Amman, Jordan. BMC Pregnancy and Childbirth. 2019 Dec 20;19(1):177.
109. Kadanali A, Altoparlak Ü, Kadanali S. Maternal carriage and neonatal colonisation of group B streptococcus in eastern Turkey: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. International Journal of Clinical Practice [Internet]. 2005 Mar 21;59(4):437–40. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1368-5031.2005.00395.x
110. Cibali Açikgöz Z, Turhan NÖ, Gamberzade Ş, Göçer S. Increasing the detection rate of Group B Streptococcal carriers by non-selective cervico-vaginal culture accompanied with the selective vagino-anorectal one. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2003 May 1;46(1):69–71.
111. Ayata A, Güvenç H, Felek S, Aygün AD, Kocabay K, Bektas S. Maternal carriage and neonatal colonisation of group B streptococci in labour are uncommon in Turkey. Paediatr Perinat Epidemiol. 1994 Apr;8(2):188–92.
112. Arisoy AS, Altinişik B, Tünger O, Kurutepe S, Ispahi C. Maternal carriage and antimicrobial resistance profile of group B Streptococcus. Infection. 2003 Aug;31(4):244–6.
113. Alp F, Findik D, Dagi HT, Arslan U, Pekin AT, Yilmaz SA. Screening and genotyping of group B streptococcus in pregnant and non-pregnant women in Turkey. The Journal of Infection in Developing Countries. 2016 Mar 31;10(03):222–6.
114. 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 Feb;47(1):64–6.
115. Yeşildağer Ufuk, Yılmazer Mehmet. 3.TRİMESTER GRUP B STREPTOKOK POZİTİF OLAN GEBELERİN PERİNATAL SONUÇLARI. [Afyonkarahisar]: Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
116. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J, et al. Maternal Colonization With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. Clinical Infectious Diseases. 2017 Nov 6;65(suppl_2):S100–11.
117. Terry RR, Kelly FW, Gauzer C, Jeitler M. Risk factors for maternal colonization with group B beta-hemolytic streptococci. Journal of Osteopathic Medicine. 1999 Nov 1;99(11):571-571–3.
118. Stapleton RD, Kahn JM, Evans LE, Critchlow CW, Gardella CM. Risk_Factors_for_Group_B_Streptococcal.7. In: Lippincott Wiliams&Wilkins. 2005. p. 1246–52.

119. Piper J. Group B streptococcus infection rate unchanged by gestational diabetes. Obstetrics & Gynecology. 1999 Feb;93(2):292–6.
120. Trostle ME, Black M, Avtushka V, Brubaker SG, Roman AS. The association of Group B Streptococcus colonization with cerclage and suture material. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2022 Jan;226(1):S543–4.
121. Kurup M, Goldkrand JW. Cervical incompetence: Elective, emergent, or urgent cerclage. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1999 Aug;181(2):240–6.
122. Yücesoy G, Calişkan E, Karadenizli A, Corakçi A, Yücesoy I, Hüseyinoğlu N, et al. Maternal colonisation with group B streptococcus and effectiveness of a culture-based protocol to prevent early-onset neonatal sepsis. Int J Clin Pract. 2004 Aug;58(8):735–9.
123. Karadeniz Mustafa, Akın Ekmekçioğlu Yasemin, Öztürk Recep, Tokuç Gülnur, Özgüner Ahmet. GEBELERDE VE YENİDOGAN BEBEKLERİNDE GRUP B STREPTOKOK (St.Agalactiae) SIKLIGININ ARAŞTIRILMASI. Vol. 9. 1998.