

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**3.TRİMESTER GEBELİKLERİNDE REKTO-VAGINAL
FLORADA GROUP B STREPTOKOK KOLONİZASYON
SIKLIĞINI VE BU SIKLIĞA ETKİ EDEN ETKENLERİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. DURDANE YANGAL

SAMSUN -2013

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**3.TRİMESTER GEBELİKLERİNDE REKTO-VAGINAL
FLORADA GROUP B STREPTOKOK KOLONİZASYON
SIKLIĞINI VE BU SIKLIĞA ETKİ EDEN ETKENLERİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. DURDANE YANGAL

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MİĞRACI TOSUN

SAMSUN -2013

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresinde bilgi ve deneyimlerini daima bizimle paylaşan, karşılaştığımız sorunlarda her zaman bize öncelik veren ve doğruyu gösteren, tez çalışmamın oluşumunda, yönlendirilmesinde bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen, hayat boyu saygıyla anacağım tez danışmanım Sayın Doç.Dr.Miğraci Tosun'a, eğitimime katkıda bulunan ve bu süreç boyunca bizlere sabır göstermeleri nedeniyle tüm diğer saygı değer hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimi hazırlarken, mikrobiyoloji kültür örneklerini değerlendiren sayın Yard.Doç.Dr.Keramettin Yanık hocama, yardımlarından dolayı mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına, desteğini hiç esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, beş yıllık eğitimim boyunca anlayış ve uyum içinde çalıştığımız hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Son olarak da desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim eşim Ahmet Yangal ve biricik oğlum Tunahan'a sonsuz teşekkür ederim, iyi ki varsınız...

Asist. Dr. Durdane Yangal

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	IV
ALGORİTMALAR LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Streptokokların Genel Mikrobiyolojik Özellikleri	4
2.2. Streptokokların Sınıflandırılması	5
2.3. Klinik Önemi Olan Streptokoklar	8
2.4. Grup B Streptokok İnfeksiyonları	9
2.5. Klinik	15
2.5.1. Neonatal GBS infeksiyonları	15
2.5.2. Neonatal infeksiyonlarda başlıca klinik bulgular	21
2.5.3 Gebe kadınlarda GBS infeksiyonları	24
2.5.4. Neonatal GBS hastalığının önlenmesi için kemoproflaksi uygulaması	28
2.5.5. Preterm eylem tehditinde yaklaşım	39
2.5.6. Obstetrikal işlemlerde GBS profilaksisi	43
2.5.7. Yenidoğanlarda GBS profilaksisi	44
2.5.8 Gebelere immunoproflaksi uygulaması	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	63
6. KAYNAKLAR	67

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden yaş ile karşılaştırılması

Tablo 2: Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden gebelik haftası grubu ile karşılaştırılması.

Tablo 3: Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden gebelik sayısı ile karşılaştırılması

Tablo 4: Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden önceki doğum sayısı ile karşılaştırılması

Tablo 5: Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden önceki doğum şekilleri ile karşılaştırılması

Tablo 6: Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden gebelik öncesi korunma yöntemi ile karşılaştırılması

Tablo 7: Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden sigara kullanımı ile karşılaştırılması

Tablo 8: Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden mesleki durum ile karşılaştırılması

Tablo 9: Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden eğitim düzeyi ile karşılaştırılması

Tablo 10: Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden başvuru nedeni ile karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Group B streptokok mikrobiyolojik görüntüsü

Şeki 2: Kanlı agarda GBS üremesi

Şekil 3: ACOG ve APP'nin hesapladığı 1990-2010 yılları arasındaki erken ve geç başlangıçlı invaziv grup B streptokok hastalığının geçici insidans oranları

Şekil 4: ABD'de The CDC tarafından hesaplanan 2000-2007 yılları arasındaki erken başlangıçlı GBS hastalığının farklı ırklardaki görülme insidansları oranı

Şekil 5: ABD'ki bazı seçilmiş ülkelerdeki (California, Colorado, Connecticut, Georgia, Maryland, Minnesota, New Mexico, New York, Oregon, and Tennessee) 2000-2006 yılları arasında, farklı etnik gruplardaki invaziv GBS hastalığının her 1000 doğumda görülme oranı

Şekil 6: Araştırma grubuna dahil edilen gebelerin yaş dağılımı

Şekil 7: Araştırma grubuna dahil edilen gebelerin gebelik haftaları dağılımı

Şekil 8: Araştırma grubuna dahil edilen gebelerin sigara kullanım dağılımı

Şekil 9: Araştırma grubuna dahil edilen gebelerin öğrenim düzeyi dağılımı

Şekil 10: Araştırma grubuna dahil edilen gebelerin hastaneye başvuru nedeni dağılımı

Şekil 11: Araştırma grubuna dahil edilen gebelerin önceki doğum şekli dağılımı

Şekil 12: Araştırma grubuna dahil edilen gebelerin streptokok üreme dağılımı

ALGORİTMALAR DİZİNİ

Algoritma 1: Grup B streptokok (GBS) kolonizasyonu açısından prenatal tarama için CDC tarafından önerilen laboratuvar testleri

Algoritma 2: Penisilin alerjisi olanlarda GBS için tedavi

Algoritma 3: 37 haftadan önce preterm eylemde GBS için CDC'nin önerdiği tedavi

Algoritma 4: CDC'nin önerdiği gebeliğin 37. haftasından önce PROM'lu hastalarda

GBS Taraması

KISALTMALAR LiSTESi

GBS: Group B Streptokok

ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (American College of Obstetricians and Gynecologists)

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (The Centers for Disease Control and Prevention)

İAP: İnapartum antibiyotik proflaksisi (Intrapartum Antibiotic Prophylaxis)

İAİ: İnaamniyotik infeksiyon

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi (American Academy of Pediatrics)

RIA: Rahim İçi Araç

KOK: Kombine Oral Kontraseptif

TMP-SXT: Trimetoprim-Sülfometaksazole

CAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

ELİSA: Enzyme-linked immunosorbent assay

PCR: Polymerase chain reaction

OIA: Optical Immuno Assay

NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyonu Testlerinin

GAS: Group A streptokok

PMN: Polimorfonükleer lökositler

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Polikliniğine başvuran 3. trimester anne adaylarının dosyaları Group B Streptokok kolonizasyon sıklığının hesaplanması ve bu sıklığa etki eden etkenlerin tesbit edilmesi açısından retrospektif olarak tarandı.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma fakültemiz etik kurulunun 31.05.2012 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/96 sayılı kararına uygun olarak başlatıldı. 01.01.2012-30.04.2013 tarihleri arasında çalışmaya On Dokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 158 sayıda anne adayları alındı. İdrar kültüründe üreme saptanan ve daha öncesinde GBS ile infekte bebek doğurma öyküsü olan annelerin dosyaları araştırma dışında bırakıldı. Hastaların dosyaları, yaşları, önceki obstetrik bilgileri, gebelik haftaları, hastaneye başvuru nedeni, eğitim seviyesi, mesleki durumu, gebelik öncesi korunma yöntemleri ve sigara içip içmedikleri; ve bu etkenlerin grup B streptokok taşıyıcılığı üzerine etkisinin olup olmadığının saptanması yönünden retrospektif olarak tarandı. İstatiksel değerlendirme için **Chi-Square ve Mann Whitney U** testleri kullanıldı.

Her hastadan vajinal ve rektal bölgeden alınan sürüntü örnekleri, mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Labrotuarda kanlı ve spesifik besiyeri olarak Granada TM agara (Biomerieux Fransa) ekimleri yapılarak 18-24 saat süreyle ve 35-37 derece'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda plaklar değerlendirildi. Kanlı agarda beta hemoliz yapmış koloniler strep latex testi yapılarak (Slidex, Strepto Plus, Biomerieux Fransa) ve vitek2 (biomerieux Fransa) cihazı kullanılarak tiplendirildi.

Çalışmanın Bulguları: Çalışmaya alınan hastaların yaşları 16 ile 44 arası değişmekte olup, ortalaması 27.96 idi. Hastaların 139'u (%88) 35 yaş altı, 19'u (%12) 35 yaş üstü grubundaydı. Gebelik ortalamaları ise 34.7 olup, %15.2'si 32 hafta altı, %25.3'ü 36 hafta üstü ve %59.5'i ise 32-36. hafta arlığında idi. Hastaların %4.4'ü sigara kullanırken, %95.6'sı kullanmamaktaydı. Gebe kadınların gebelik öncesi %77.9'u korunmuyor iken, %22.1'i OKS, RİA, kondom veya koitus interruptus yöntemlerinden herhangi biri ile korunuyordu . Çalışma grubunun %86.7'si ev hanımı, %13.3'ü çalışan idi. Hastaların %5.2'sinin okuma yazması yok, %61'i ilköğretim, %33.8'i lise ve yüksek okul mezunu idi. Hastaların 104'ü (%65.8)

rutin kontrol amaçlı, 26'sı (%16.5) preterm eylem, 28'i (%17.7) EMR tanılarıyla hastanemize başvurmuştu. Anne adaylarının 34'ü (%21.5) sezaryen, 46'sı (%29.1) normal doğum, 4'ü (%2.5) hem sezaryen hem de normal yolla daha önceki doğumlarını yapmış iken, 74 kadın (%75) henüz hiç doğum yapmamış idi . Taranan 158 kişilik hasta grubunda, 3 (%1.89) gebe kadında vajinal, 1 kadında (%0.63) hem vajinal hem de rektal olmak üzere toplamda 4 (%2.53) hastanın sürüntü kültüründe üreme olduğu saptandı. GBS kolonizasyonu ile yaş, meslek, gebelik öncesi korunma yöntemi, eğitim seviyesi, önceki gebelik ve doğum sayıları ve sigara içip içmemek arasında bir ilişki gözlenmedi. GBS kolonizasyonunun erken doğum, erken membran rüptürüyle arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda tesbit edilen GBS pozitifliği sıklığı, ülkemizde yapılan diğer çalışmalardaki GBS sıklığı prevalansı ile benzerlik göstermiştir. Bu nedenle GBS'nin yenidoğanlar üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek için , gebeler son trimesterde GBS yönünden taranmalı ve pozitif olan gebelere kemoproflaksi uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Group B Streptokok, kolonizasyon

ABSTRACT

Objective: In this research, It is retrospectively searched that the files of the mothers ,resorting to On dokuz mayıs university medicine department policlinic, as to estimate streptococcus colonization' s density of Group B and to identity the factors effecting this density.

Appliances and method : Our research is launched in accordance with the decissions of our Faculty Ethic Committee. in this research, 158 mothers who resorting to On dokuz Mayıs University obstetrics and gynecology clinic are analysed in the dates of between 01.01.2012 and 30.04.2013. The patients with GBS bacteriuria anytime during the current pregnancy and positive history of birth of an infant with early-onset GBS disease before are not taken into this search. The patients files are retrospectively inquired in terms of their ages, obstetric informations, weeks of gestations, reasons for application to the hospital, education status, professional status, modality of contraception and smoking or not; having an effect on group B streptococcus surrogate or not. In the statistical evaluation, Chi-Square ve Mann Whitney Test are used.

The samples taking from vagina and rectal area are sent to microbiology laboratory. As bloody and special media, Granada TM Agar (Biomerieux Fransa) cultivation is done and it is left to incubation for 18 or 24 hours in degree of 35- 37 in the laboratory. At the end of the incubation, plaques are evaluated. In bloody agar, colonies doing beta hemolyzys are classified by the help of strep latex test (Slidex, Strepto Plus, Biomerieux Fransa) and with vitek2 (biomerieux Fransa) equipment.

Results: The ages of the patients are between 16-44 and average age is 28.1 (\pm 5.7) . 139 (39 %) of the patients are under the age of 35 and 19 (12 %) is upper the age of 35. Gestational week's average is 35.1 (\pm 2.7) 34.7 ; 24 pregnant women (15.2 %) are under 32 weeks of gestation, 40 pregnant women (25.3 %) are > 36 weeks of gestation and 94 pregnant women (59.5 %) are between 32-36 weeks of gestation. While seven of patients (4.4 %) are smoking, 151 of patients (95.6 %) are not smoking. While 124 of expectant mothers (77.9 %) are not having contraception before pregnancy, 34 of expectant mothers (22.1 %) are using protection with any of methods as RİA, Condom, Coitus interrüptus or oral contraceptive pills. 137 of patients (86.7 %) are housework and 21 of patients (13.3%) are working. 5.2 % of patients are

not literate, 61 % graduated from primary school, 33. 8 % graduated from high school and university. 65.8 of the patients applied to the hospital for routine control, 16. 5 % for preterm lobar, 17.7 % with PROM diagnosis. While 34 of the expectant mothers (21.5 %) have caesarean section, 46 (29.1 %) have vaginal delivery and 4 (2.5 %) have both caesarean section and vaginal delivery ; 74 pregnant women (75%) don't have anydelivery before. 158 patients taking in to consideration for the research, culture of vaginal was pozitiv at 3 patients, culture of both vaginal and rektal were pozitiv at 1 patient (0.63 %). It is identified that there is no relationship between GBS and age, job, contraception method, education status, pregnancy and birth numbers, smoking or not. In addition to this , It is determined that there is no significant relationship between GBS colonization and preterm lobar or PPROM.

Conclusion: The pozitiv frequency of GBS is ascertained in our research resembles to the frequency of GBS determined in other endeavours in our country. So ,the pregnants should be scanned for GBS in last trimester, and intrapartum chemoprophylaxis should be dispensed to the pozitiv pregnants in order to prevent negative effects of GBS on new borns.

Keywords: Pregnancy, Colonization, Group B Streptococcus

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Grup B Streptokok (*Streptococcus agalactiae*) sıklıkla kadın genital ve gastro intestinal yollarında kolonize olan bir gram pozitif koktur [1,2]. GBS ilk puerperal sepsis nedeni olarak 1935'te Lancefield and Hare tarafından puerperal sepsisli kadınların otopsilerinde tesbit etmiştir [3]. Fry sonradan grup B streptokok hastalığı ile ilişkili ölümcül puerperal sepsis olguları bildirmiştir [4]. Ancak 1960 yıllarının erken dönemlerinde anneler ve onların yenidoğanlarındaki GBS enfeksiyonu arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur [5,6]. 1970'li yıllarda Amerika Birleşik devletlerinde % 20-50 mortalite ile seyreden neonatal enfeksiyonlara yol açması ile dikkatler bu mikroorganizmanın üzerine toplanmıştır. Yenidoğanda oluşabilecek enfeksiyonları önlemeye yönelik olarak Obstetrik ve Jinekoloji Amerikan Koleji (American College of Obstetricians and Gynecologist, ACOG) ve Hastalık Kontrol Ve Önleme Merkezi (The Center Disease Control and Prevention, CDC) tarafından stratejiler geliştirilmiştir. Bu bakteri aşağıda da belirtildiği gibi üç popülasyonda ortaya çıkan enfeksiyonlara sebep olan önemli bir etkidir.

Yeni doğanlardaki GBS Enfeksiyonu, uterus içerisinde veya vajene doğru doğum kanalı boyunca kazanılarak ortaya çıkmaktadır. Yenidoğanda ortaya çıkan bu enfeksiyon erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olmak üzere başlıca iki şekilde karakterizedir. Erken başlangıçlı olan formu yeni doğan GBS enfeksiyonları içerisinde en yaygın görülen formudur. Ve genellikle doğumdan sonra ilk 12 saatte ortaya çıktığı gibi altı gün boyunca da ortaya çıkabilmektedir. Enfeksiyonun en yaygın görülme şekilleri bir odak olmaksızın sepsis, pnömoni veya menenjitir. Geç başlangıçlı enfeksiyon formu ise, yeni doğanın doğum sonrası ilk altı günden sonraki doksan gün içerisinde ortaya çıkmaktadır. Geç başlangıçlıların % 60'ı bir odak olmaksızın bakteriyemi şeklinde görülse de % 35 menenjit ve % 5'i ise lokal enfeksiyonlar şeklinde görülmektedir.

Gebe kadınlarda GBS; üriner sistem enfeksiyonları, koryoamnionit, postpartum endometrit, peripartum bakteriyemiye sık neden olan önemli patojenlerden biri olarak gösterilmektedir.

Gebe olmayan genç erişkinlerde GBS; sepsis, yumuşak doku infeksiyonları ve diğer lokal infeksiyonların artan bir şekilde sebebi olarak tanınmaktadır. Bu infeksiyonlar ağırlıklı olarak şeker hastalığı, özellikle akciğer kanseri olmak üzere malignansiler ve karaciğer hastalığı gibi altta yatan kronik medikal durumlar ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, GBS ayrıca 65 yaş üzeri sağlıklı yaşlı hastalarda da infeksiyona sık neden olabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda yenidoğanda GBS infeksiyon riskinin maternal GBS kolonizasyon yoğunluğu ile doğrudan ilişkili olduğu tesbit edilmiştir. Ülkemizde %1-38 gibi geniş bir aralıkta değişen rektovajinal GBS kolonizasyon sıklığının olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır [7--19]. GBS rekto-vajinal kolonizasyonuna bağlı olarak her 1000 doğumdan 0.7-3.7 oranları arasında yenidoğan infeksiyonu gelişebilmekte ve bu infeksiyonların % 90 'nın ilk 24 saatte,%95'inin yaşamın ilk üç gününde ortaya çıktığı bildirilmektedir [19]. Bizim yapacağımız bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 159 gebe kadının dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bu gebelerde GBS kolonizasyon sıklığı ve bu kolonizasyon sıklığına etki eden faktörlerin saptanması amaçlandı.

2 .GENEL BİLGİLER

Streptokokkuslar, Streptococcaceae ailesinde yer alan, insanlarda oluşturdukları ciddi infeksiyonlar ve komplikasyonlara yol açması nedeniyle önem taşıyan gram pozitif bakterilerdir. Streptokoklar kapsül polisakkarit antijenine göre A' dan V' ye kadar gruplandırılmıştır ve bunlardan A, B, C, D, E, F ve G grubunda olanlar insanlarda infeksiyon etkenidir. A grubu streptokoklar insanda en çok infeksiyon oluşturan ve tıbbi önemi en fazla olan grup olmakla beraber son yıllarda diğer gruplarda önem kazanmaktadır [20-22] .

Streptokoklar ilk kez Rivolta tarafından 1873 yılında hasta atların lezyonlarında görülmüştür. Biloth ve Erlich 1874 yılında insanda infekte yara pürülan eksudalarında zincir yaparak üreyen kok şeklindeki mikroorganizmaları streptokok olarak tarif etmiştir. Pasteur 1879'da lohusalık dönemi sepsisli bir kadının kan kültüründen bu mikroorganizmayı izole etmiş. Ogston ise irinden streptokokları izole etmiş ve cerahat etkeni olduğunu açıklamıştır. Robert Koch ise bu mikroorganizmanın 'erizipel' lezyonlarında daimaolduğunu saptamıştır. Feshleisen 1882-1883'de bu mikroorganizmayı saf kültür olarak erizipelli hastaların lezyonlarından izole etmiş ve gönüllü kişilerde erizipel meydana getirmiştir. Rosenbach 1884 yılında Piyojenik Streptokok tanımlaması yapmıştır [23-25] .

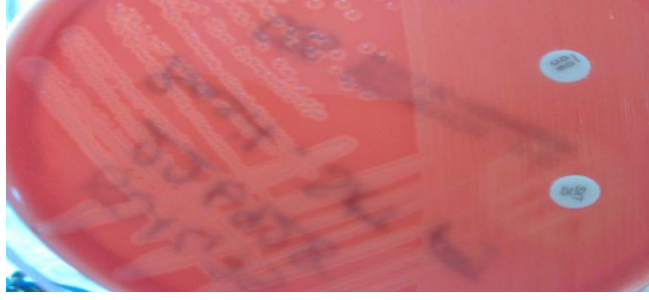
Streptokoklar 1919 yılında Brown tarafından kanlı agarda yaptıkları hemoliz tipine göre alfa, beta, gama hemolitik olarak ilk defa sistematik olarak sınıflandırılmıştır [25]. Lancefield, 1933 yılında streptokokların hücre duvarında bulunan polisakkarit yapıda suda erir C maddesinden yararlanarak presipitasyon testi ile bu mikroorganizmayı A'dan V' ye kadar gruplandırmıştır [23-25]. 1937'de Sherman tarafından yapılan sınıflandırmada streptokoklar fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerine göre pyojenik, viridan, laktik ve enterokok olarak dört gruba ayrılmıştır [22].

2.1.Streptokokların Genel Mikrobiyojik Özellikleri

Bakteri aleminde Streptokok'lar, Streptococcaceae ailesinde yer alır. Bu ailede yer alan bakteriler çeşitli uzunlukta zincirler, bazende tetralar yapan, gram pozitif, yuvarlak ya da ovoid, katalaz negatif, sitokrom negatif sporsuz, hareketsiz mikroorganizmalardır(Şekil 1). Streptokoklar tipik olarak bir çizgi boyunca bölünerek üredikleri için zincir yapma alışkanlığındadırlar (Şekil 2). Streptokoklar hyalüronik asit yapıda bir kapsül bulundurmaktadır. Kapsül, konakçı organizmadan yeni ayrıldıklarında ve zengin besiyerlerinde ürediklerinde belirgindir. Besiyerinde üretilme sürdürüldüğünde kapsül ortadan kalkar. Streptokoklar hücre çeperinden kaynaklanarak kapsülden dışarı çıkan tüy görünümünde pili oluştururlar. Bunlar lipoteikoik asit ile kaplıdır ve bakterilerin epitel hücrelerine tutunmasında rol oynarlar. Kapsül antifagositiktir; ancak yüzeyde bulunan M proteini fagositozdan korunmada daha önemli bir rol oynar. Anti M antikoru bakterinin organizmada yayılıp çoğalmasını önler [20,21,24,26].



Şekil 1: GBS bakterisinin mikrobiyolojik görüntüsü



Şekil 2: Kanlı agarda GBS üreme şekli

Streptokoklar fakültatif anaerop bakterilerdir, 35-37 °C'de ve pH 7.4-7.6' da ürerler. Basit besiyerlerinde de üreyebilmektedirler. Kanlı agar besiyerinde streptokoklar mukoid (kapsül özelliğinden dolayı), mat veya parlak; 0.5-1 mm çapında koloniler yapar. Koloniler etrafında da hemoliz yapma özelliklerine göre tam hemoliz (Beta hemoliz, Parlak), yarım hemoliz (Alfa hemoliz, Yeşil) ya da hiç hemoliz olmadığı görülür [21,26].

Ağız, boğaz, burun, deri, sindirim sistemi, genital sistem normal florasında bulunabilen streptokoklar insanda çok çeşitli hastalıklar meydana getirebilmektedir. Streptokokal farenjit, impetigo, bakteriyel endokardit, idrar yolu infeksiyonları yanında akut romatizmal ateş ve akut glomerülonefrit gibi postinfeksiyöz sendromlara da yol açabilmektedir [24,26].

2.2.Sınıflandırma

Bergey'in Tanımlayıcı Bakteriyoloji EI Kitabına (Bergey's Manual of Determinative Bacteriology) göre Streptococcaceae ailesinde 10 cins (genus) yer almaktadır.

Bunlar:

1. Aeococcus
2. Gemella
3. Leuconostoc
4. Pediococcus
5. Stretococcuc
6. Peptococcus
7. Ruminococcus
8. Peptostreptococcus
9. Coprococcus
10. Sarcina

olarak tanımlanmaktadır [20].

Sınıflandırma aşağıda belirtildiği gibi Streptokokların bir takım özellikleri göz önünde bulundurulmuştur.

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

a. Beta hemolitik streptokoklar: Bu grubun kolonileri kanlı besiyerinde eritrositleri tamamen parçalamakta, hemoglobin serbest hale geçmekte ve şeffaf hemoliz bölgeleri oluşturmaktadır.

b) Alfa hemolitik streptokoklar: Bu gruptaki koloniler ise kanlı besiyerinde eritrositleri tamamen parçalayamamakta ve hemoglobin kısmen serbest hale geçmektedir. Sonuç olarak yeşil renkli hemoliz bölgeleri oluşturmaktadır.

c.) Non-hemolitik (Gama Hemolitik) streptokoklar: Bu gruptaki koloniler ise Hemolizin salgılamazlar ve kanlı besiyerinde hemoliz oluşturmazlar.

İnsanda özellikle beta hemolitik olan streptokoklar infeksiyonlara yol açmaktadır ve günümüzde hemoliz yöntemi halen kullanılan önemli bir sınıflandırma şekli olarak görülmektedir [22, 23, 25, 27].

2.2.2.) Sherman sınıflaması: Sherman 1937'de streptokokları üreyebildikleri ısı dereceleri, bazı biyokimyasal özellikleri, hemolitik aktiviteleri ve antijen yapılarına göre 4 gruba ayırmıştır [22].

a.) Piyojenik streptokoklar

b.) Viridans streptokoklar

c.) Laktik streptokoklar

d.) Enterokoklar

Pyojenik streptokoklar: Gruptaki bakterilerin hepsi beta hemolitiklerdir. İnsanda en çok hastalık oluşturan Streptokoklardır. Bu grupta *S. pyogenes (A)*, *S. agalactiae (B)*, *S. equi (C)*, *S. spp. grup C*, *S. spp. grup G*, *S. spp. grup L, N, P, U, V*, *S. iniae*, *S. Pneumoniae* bakterileri yer almaktadır.

Viridans streptokoklar: Alfa hemolitik streptokoklardır ve nazofarinks, gingiva, gastrointestinal ve kadın genital sistemlerinde yerleşirler. Bu grup bakteriler başlıca sellülit, menenjit, safra yolları, karın içi infeksiyonları, dental hastalıklar, subakut bakteriyel endokardit olmak üzere önemli infeksiyon hastalıkları gelişimine neden olmaktadır.

Streptokokus laktis: Laktokoklar, süt ürünlerinin fermantasyonunda özellikle de birçok peynir çeşidinin yapımında ve olgunlaşmasında endüstriyel anlamda önem arz eden mikroorganizmalardır .

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

E.faecium, infeksiyonlardan en sık izole edilen türleridir. Önemli hastane infeksiyonu etkenlerindedirler.

2.2.3.) Lancefield sınıflandırması: Bu sınıflandırmada streptokoklar, hücre duvarında bulunan polisakkarit yapıda suda erir C karbonhidratının antijenik özelliklerine göre A, Bk. C ... V olarak gruplara ayrılmıştır. A, B, C, D, F ve G grubu streptokoklar insanda genellikle hastalık yaparken E, K, L, P, U ve V grupları ise insanda oldukça seyrek olarak rastlanmaktadır [20,28].

2.3. Klinik Önemi Olan Streptokoklar

1.) A grubu streptokoklar (S. pyogenes): Beta hemolitik streptokoklardır. İnsanda lokal veya sistemik infeksiyonlara neden olurlar. Ayrıca post streptokoksik akut romatizmal ateş, akut glomerülonefrit gibi immünojik hastalıklara da neden olur. Akut faranjit, deri infeksiyonları, pürperal ateş ve kızıl bu grup tarafından oluşturulan infeksiyonlardır. Post streptokoksik akut romatizmal ateş, genelde üst solunum yolu infeksiyonunu takip ederken; akut glomerülonefrit genellikle cilt infeksiyonlarından sonra meydana gelmektedir [22, 29].

2.) B grubu streptokoklar (S. agalaciae): Beta hemolitik streptokoklardır. Daha çok yenidoğanda pnömoni, sepsis ve menenjit gelişiminden sorumludurlar. Ayrıca yara yeri infeksiyonları, osteomyelit, pyojenik artrit, sellülit ve idrar yolu infeksiyonlarına yol açabilmektedirler [22].

3.) C grubu streptokoklar: Çocuklarda üst solunum yolu, erişkinlerde nadirde olsa genital sistem infeksiyonları ve yara yeri infeksiyonlarından sorumludur [30].

4.) D grubu streptokoklar: Barsakta normal flora üyesidirler. Bu grupta en sık infeksiyon yapan tür *S.fecalis*'tir. Batın içi abseler, endokardit, idrar yolu infeksiyonları,

deküpitis ülserleri, kolesistit (E.coli'den sonra ikici en sık etken), menenjit, hastane kaynaklı pnömoni, sepsis gibi infeksiyonlara yol açmaktadır [22,30].

5.) F grubu streptokoklar: İnsanda nadiren infeksiyon oluşturlar [31].

6.) G grubu streptokoklar: Yara yeri infeksiyonu, puerperal infeksiyonlara ve farenjit epidemilerine yol açarlar [31].

7.) S. viridans: İnsan normal ağız florasında bulunurlar. Diş ve diş eti hastalıkları yanında subakut bakteriel endokardit, beyin absesi, genitoüriner infeksiyonlara yol açabilmektedir [22].

2.4.Grup B Streptokok İnfeksiyonları

Giriş ve Tarihçe:

Grup B streptokoklar ile ilgili çalışmalar 1931 yılında Dr Joseph Smadel tarafından başlatılmıştır. Aynı yıllarda Rebecca Lancefield da, günümüzde kendi adıyla tanımlanan bir yöntemle beta hemolitik streptokokları sınıflandırmıştır. Bu yöntem o yıllarda puerperal sepsisin en sık etkeni olan A grubu beta hemolitik streptokoklarla (S. pyogenes), komplikasyon gelişmeyen doğumlardan sonra izole edilen B grubu streptokokların (S. agalactiae) ayırımında kullanılmıştır [32]. 1935 yılında Fry tarafından Grup B streptokoklara bağlı fatal puerperal sepsis tanımlanmaya kadar Grup B Streptokokların insanda patojen olmayan normal flora üyesi mikroorganizmalar olduğu düşünülmüştür. Farinks, gastrointestinal sistem ve vajen florasında bulunabilen bu bakterilerin 1970'li yıllardan itibaren yenidoğanlarda ve infantlarda gelişen sepsis ve menenjitlerde sıklıkla izole edilmesinin nedeni henüz anlaşılammıştır [33, 34]. Gebelikle ilişkili grup B streptokok, doğum sırasında veya doğumdan hemen sonra erken dönemde hem anne hem de bebekte ciddi infeksiyonlara yol açabilir [23].

2.4.1.Epidemiyoloji

Grup B Streptokok infeksiyonları 1970'li yıllardan itibaren özellikle gelişmiş ülkelerde daha sık olarak görülmeye başlamıştır [35]. Yaşamın ilk haftalarında görülen sepsis ve menenjitler olgularında sıklıkla izole edilmektedir. Grup B Streptokok'a bağlı neonatal menenjit ve sepsis insidansları bölgesel farklılıklar göstermekle beraber her 1000 canlı doğumda 0.5-3 sıklığında rastlanmaktadır [35]. İlk üç ayda Grup B Streptokok'ların infeksiyonu nedeniyle kaybedilen infantların oranı her 1000 canlı doğumda ortalama 1.8 dir [36]. Ayrıca son yıllarda hamile olmayan erişkinlerdeki invaziv GBS infeksiyonu sıklığı da artmıştır [36,37]. Erişkinlerde genital bölge ve gastrointestinal sistemde kolonize olabilen bu mikroorganizmalar gebe kadınlarda erken doğuma ve perinatal bulaşa neden olabilmektedir [35, 38]. ABD'de kadınların yaklaşık olarak ortalama %20'sinde genital sistem Grup B Streptokok ile kolonizedir [33]. Grup B Streptokok kolonizasyonu aralıklı (intermittan) olabilmektedir. Gebeliğin ortasında GBS ile kolonize olan gebelerin 1/3 doğum sırasında kolonize olmadığı görülmüştür. Buna karşın başlangıçta kolonize olmayanların %5-15'inin doğum sırasında kolonize olduğu saptanmıştır [38]. Gebe olmayan erişkinlerdeki invaziv GBS infeksiyonu sıklığı son yıllarda 4 kat artarak 100.000'de 4.1-7.2 seviyelerine ulaşmıştır [37]. Özellikle ABD'de yeni doğan GBS infeksiyonlarındaki azalma gözönünde bulundurulduğunda invaziv GBS infeksiyonlarının 2/3'ünün gebelikle ilişkisi olmayan erişkinlerde geliştiği saptanmıştır [37]. Görülme oranı yaşla birlikte artmakta ve siyah ırkta beyazlara göre daha sık görülmektedir [39]. Grup B Streptokok infeksiyonu diabetlilerde 10.5 kat, kanserlilerde 16.5 kat artmaktadır. Ülkemizde Grup B Streptokok kolonizasyonu %5-14 olarak saptanmıştır [34]. Orofaringeal kolonizasyon normal popülasyonda %5 olmakla beraber homoseksüel erkeklerde bu oran %20'ye çıkmaktadır [40]. GBS, kapsül polisakkaritine göre 9 serotipe ayrılır. Serotip Ia, Ib, II-VIII. ABD ve Avrupa kaynaklı verilere göre klinik izolatların %86-90'ını Ia, II, III ve V serotipleri oluşturmaktadır. Japonyada ise en sık serotip IV ve VIII ile kolonizasyon görülmektedir. Son on yılda serotip V ile gelişen infeksiyonların ortaya çıkması GBS kolonizasyonunun değişen epidemiyolojisine işaret etmektedir [41].

2.4.2. Mikrobiyoloji

Yenidoğanın erken başlangıçlı GBS infeksiyonu, doğum esnasında antibiyotik uygulaması ile başarılı bir şekilde engelenmektedir [2]. Etkin profilaksi için gereken tek şey, doğum öncesi gebenin GBS kolonizasyonunun güvenilir bir biçimde belirlenmesidir. Tarama, gebeliğin 35 ve 37. haftaları arasında yapılmalıdır. Vajinanın alt bölümü ve rektumdan (sürüntü çubuğu anal sifinktere girmeli) herbiri için ayrı farklı sürüntü çubuğu kullanılarak sürüntü alınmalı, uygun taşıma besiyerine konulmalıdır. Kültürdeki koloni sayısı bir dereceye kadar azalsa da, taşıma besiyerinde GBS +4 derecede 4 güne kadar canlılığını korumaktadır. Ayrıca maliyeti düşürmek için vajinal ve rektal sürüntüler tek taşıma besiyerine konularak taşınabilir ve birlikte ekim yapılabilmektedir.

Grup B streptokoklar, katalaz negatif, fakültatif anaerob, gram pozitif diplokoklardır. Koyun kanlı agarda 3-4mm büyüklüğünde gri-beyaz renkli koloniler yaparlar [34]. Genellikle Beta hemolitikler (41). Doğrudan koyun kanlı agar plağına ekim yapıldığında sadece yoğun kolonizasyon saptanabileceğinden gebe kadınlarda tarama amacıyla alınan vajinal ve rektal sürüntü örnekleri selektif buyyon besiyerlerine ekilmelidir [35]. Sürüntü seçici sıvı besiyerinde kültüre edilmeli, 18-24 saat süreyle ve 35-37 derece'de hava veya %5 CO2 ortamında inkübe edildikten sonra Trypticase soya kanlı agar plaklarına ekilmelidir. Seçici sıvı besi yeri plakları piyasada bulunmaktadır (Trans-Vag % 5 koyun kanı eklenmiş buyyon [Remel Inc., Lenexa, Kans] veya LIM buyyon [BBL Mikrobiyoloji sistem, Cockeysville, Md.]). Seçici buyyon, Todd-Hewitt buyyon ile nalidiksik asit (15ug/ml) ve kolitsin (10ug/ml) veya nalidiksik asit ve gentamisin (8ug/ml) ilavesiyle de hazırlanabilir. Trypticase soy kanlı agar plakları, 35-37 derecede ve 24-48 saat sonra GBS'nin tipik kolonileri (dar beta –hemoliz) açısından kontrol edilmelidir. Daha sonra GBS tanısı selektif besi yerinde pigment saptamasına dayanan veya GBS broth gibi duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek standart tekniklerle başarılır [42,43]. Hemoliz yapmayan suşları saptamak için pigment esaslı seçici besi yerine subkültür yapmak gerekir. Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi normal flora elemanlarını baskılamak amacıyla Kolistin, Nalidiksik asit veya Gentamisin ve Nalidiksik asit içeren Todd-Hewitt besiyerini kullanılmasını önermektedir.

GBS tarafından üretilen CAMP (Christie, Atkins, MuncPeterson) faktörü, S aureus tarafından üretilen beta hemolizinin oluşturduğu Beta hemolize sinerjik etki yaparak hemoliz zonunun genişlemesine yol açar. CAMP testi oldukça duyarlı bir testtir. Non-hemolitik görünen suşları bile CAMP testi pozitif olabilir [45]. GBS'ler Basitrasine ve Trimetoprim-Sülfometaksazole (TMP-SXT) dirençlidirler. Ayrıca bir gecelik zenginleştirilmeden sonra nükleik asit problemleri ile GBS saptama yöntemleri de yayınlanmıştır [44, 45].

2.4.3. Ürogenital Sistem Örneklerinde GBS Antijeninin Saptanması

Günümüzde ürogenital sistem örneklerinde GBS tesbiti için, birkaç ticari test geliştirilmiştir. GBS grubuna özgül antijenik yapıları belirlemek üzere indirek immünofloresans, zıt yönlü immünelektroforez, lateks aglütinasyon, stafilokokal koaglütinasyon ve ELİSA gibi teknikler kullanılmaktadır. En sık olarak da Lateks aglütinasyon testi kullanılır [41]. Ancak, lateks aglütinasyon, enzim immunoassay, optik immunoassay yöntemleri gibi günümüzde bu amaçla kullanılan hazır testlerin hiçbiri GBS kolonizasyonunu saptayacak kadar duyarlı değildir ve bu durum kullanılan tekniklerden bağımsızdır [46]. CDC, bu testlerin tarama amacıyla gebelerde kullanılmasını önermiyor. Aslında örneklerin antijen testinden önce seçici sıvı besiyerinde inkübasyonuna dayanan ve deneyin duyarlılığını arttırdığı görülen değiştirilmiş protokoller varsa da; CDC bunların gebelerde kullanımını ancak gestasyonun 35-37. haftalarında önermektedir.

2.4.4. Patogenez

Genital kanalı Grup B Streptokok ile kolonize olan annelerin bebeklerinin % 50' si Grup B Streptokok ile kolonize olur. Kolonize olan yenidoğanların %98'i asemptomatiktir. % 1-2'sinde ise ilk haftalarda sepsis, pnömoni menenjit gibi neonatal infeksiyonlar görülür [32]. Yetişkin kadınlarda Grup B Streptokok ile vajinal kolonizasyon oranı ve kolonize gebelerin yenidoğanlara bu mikroorganizmayı bulaştırma riski yüksek olmasına rağmen, az sayıda yenidoğanda invaziv infeksiyon görülmesi, belirli suşların ya da konağın bağışıklık sistemindeki bir defektin,

infeksiyonun klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olduğunu düşündürmektedir [34]. Anneden trans-plasental olarak geçen antikorlar olmasına rağmen, yenidoğan döneminde Grup B Streptokok infeksiyonlarının görülüyor olması, bu hastalığın patogenezinin *S pneumoniae*, *N meningitidis* ve *H influenzae* tip b gibi kapsüllü bakterilerden farklı olduğunu düşündürmektedir [47]. Grup B Streptokok ile infekte olan yenidoğanların annelerinin serumlarında, Grup B Streptokok'a karşı antikor titrelerinin düşük olduğunun saptanmış olması da hastalık patogenezini açıklamaya katkıda bulunmaktadır [47]. GBS infeksiyonlarının patogenezinde en önemli olan konakçı faktörü yaşır. Yaşlılarda GBS infeksiyonunun daha sık görülmesinin, yaşla birlikte bu mikroorganizmaya karşı olan immünitenin azalmasından mı, yoksa altta yatan hastalıklardan mı kaynaklandığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.4.5. Grup B Streptokokların Virulans Faktörleri

Kapsül: Grup B Streptokok'ların en önemli virulans faktörleri kapsülleridir. İnvaziv infeksiyonlardan izole edilen tüm suşların çoğunluğu kapsüllüdür. Maternal antikapsüler antikor seviyesinin düşüklüğü ile invaziv GBS infeksiyonu arasında yakın ilişki gösterilmiştir [41]. Kapsüler polisakkarit, aktivite kompleman faktör C3b'nin GBS üzerine yapışmasını engeller ve alternatif yol ağı aktive olamaz [48]. Bu bulgular polisakkarit aşularının veya polisakkarit-protein konjuge aşuların geliştirilmesine zemin hazırlamıştır[47].

Hemolizin: Erken başlangıçlı GBS infeksiyonunun en önemli klinik prezantasyonu ciddi pnömonidir. Yapılan çalışmalarda hemolizinin aslında bir sitolizin olduğu ve pulmoner epitel üzerine sitopatik etkisi nedeniyle pnömoniye yol açtığı gösterilmiştir [49].

C-Protein: Grup B Streptokok'ların en iyi bilinen yüzey proteinlerinden birisi C-protein kompleksidir. Bu kompleks birbirinden bağımsız olarak eksprese edilen alfa ve beta antijenlerinden oluşur. C-protein klinik izolatların %40-60'da bulunur [18]. Alfa ve Beta C proteinleri Grup B Streptokok'ların fagositozdan korunmasını sağlar [41].

C5a peptidaz: Bir yüzey proteini olup, kemotaktik bir komplemanproteini olan C5A'yı parçalar ve lökositlerin infeksiyon bölgesinde toplanmasını engeller [41].

CAMP faktörü: CAMP faktörü önceden *S aureus*'un beta hemolizini ile

karşılaşan eritrositlerin membranlarını eritir. Membran hasarı oluşturma etkisi yanısıra IgM ve IgGnin Fc kısımları ile etkileşime girer [41].

Hyaluronat liyaz: Hyalüronik asit, konnektif dokunun major komponentidir. Hyaluronat liyaz bu yapıdaki glikozit bağları parçalar. Ancak bu etkinin patogenezdaki yeri tam olarak anlaşılamamıştır [41].

Lipoteikoik asit: Lipoteikoik asit, Grup B Streptokok'un insan hücrelerine tutunmastru ve monositlerden sitokinler salınmasını sağlayan bir yüzey komponentidir [43]. Bu faktörlerin dışında Grup B Streptokok'ların proteaz ve nükleaz aktiviteleri gösterdikleri de saptanmıştır ancak patogenezdaki rolü henüz saptanamamıştır [41].

2.5.KLİNİK

2.5.1.Group B Streptokok'ların Yenidoğanlarda Oluşturduğu İnfeksiyonlar

GBS gebe kadınların yaklaşık olarak %15 ile 40'nın genital yolları ve sindirim sisteminde kolonize kapsüllü gram pozitif bir diplokok bir bakteridir. Bu kolonizasyon genellikle asemptomatiktir. Ancak maternal kolonizasyon, yenidoğan ve genç bebeklerde GBS infeksiyonu için birincil risk faktörü teşkil etmektedir [1,2]. Geçiş doğrudan olmakta ve genellikle doğum başlangıcı veya fetal membranların yırtılmasıyla gerçekleşmektedir.

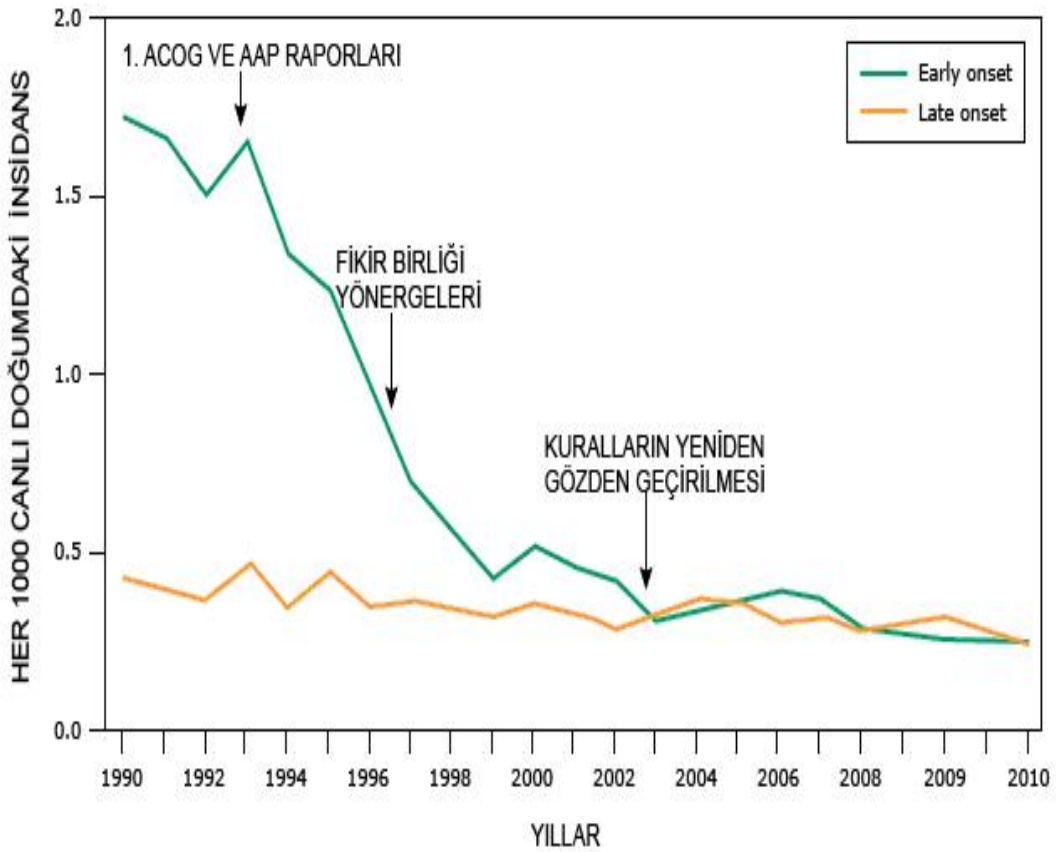
Yenidoğanlarda GBS infeksiyonları başlangıç yaşına göre erken, geç ve çok geç başlangıçlı olmak üzere üçe ayrılır [50]. Erken başlangıçlı olan genellikle doğumun ilk 24 saatinde olmakla birlikte yaşamın ilk altı günü boyunca ortaya çıkabilir [51]. Geç başlangıçlı olanı ise, genellikle dört ile beşinci haftalarda olmak üzere yaşamın ilk üç ayında ortaya çıkabilir. Çok geç başlangıçlı bilinen formu ise ilk üç aydan sonra ortaya çıkmaktadır. Çok geç başlangıçlı infeksiyonlar en yaygın olarak 28. gebelik haftasından önce doğan veya immun sistemi zayıf yenidoğanlarda ortaya çıkar [52, 53].

2.5.1.1.Patogenez:

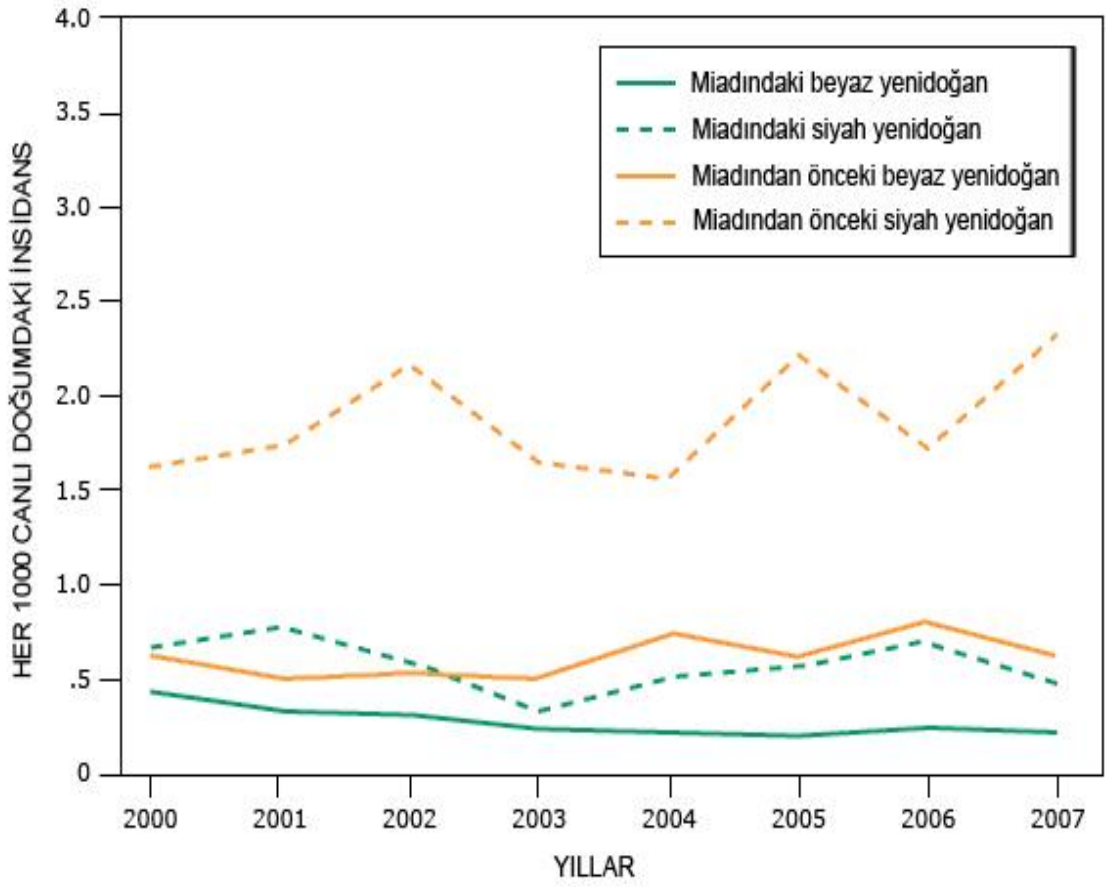
Yenidoğan GBS infeksiyonları, uterus içerisinde veya doğum kanalı boyunca geçiş esnasında edinilir [54]. Kanıtlar, gebelik boyunca yüksek yoğunluktaki GBS ile vajinal kolonizasyonunun (yani >10.000 cfu/ml vajinal kolonizasyon olması) anneden yenidoğana vertikal geçişi ve yenidoğanlardaki erken başlangıçlı GBS hastalık riskini attırdığını göstermektedir [55,56]. Hastaneden taburcu olduktan sonra da yenidoğanlarda, kolonize ev halkından GBS bulaşı olabilmekte ve geç başlangıçlı bakteriyemi, menenjit veya diğer lokal infeksiyonlara yol açabilmektedir.

2.5.1.2.Epidemiyoloji:

İnsidans: 1970 yıllarında GBS, maternal genital sistem infeksiyonlarında önemli bir etken ve yenidoğan infeksiyonlarının başlıca nedeni olarak dikkatleri çekmiştir. CDC 1990'larda GBS için aktif izlem başlatmıştır [57]. 1990 ile 2000 yılları arasında erken başlangıçlı GBS infeksiyon oranı her 1000 doğumda 1.8 iken 0.50'ye düşüş göstermiştir. 2010'dan bu yana elde edilen veriler bu oranın her 1000 doğumda 0.25 'e bir düşüş olduğunu göstermektedir {Şekil 3}[58-63].Siyah yenidoğanların beyaz yenidoğanlardan önemli derecede büyük risk altında olmasıyla birlikte devam eden bir etnik farklılık söz konusudur. Bu farklılık yaklaşık olarak beyazlarda her 1000 doğumda 0.22 iken, siyah yenidoğanlarda her 1000 doğumda 0.43'tür [Şekil 4][58- 61, 63, 64].



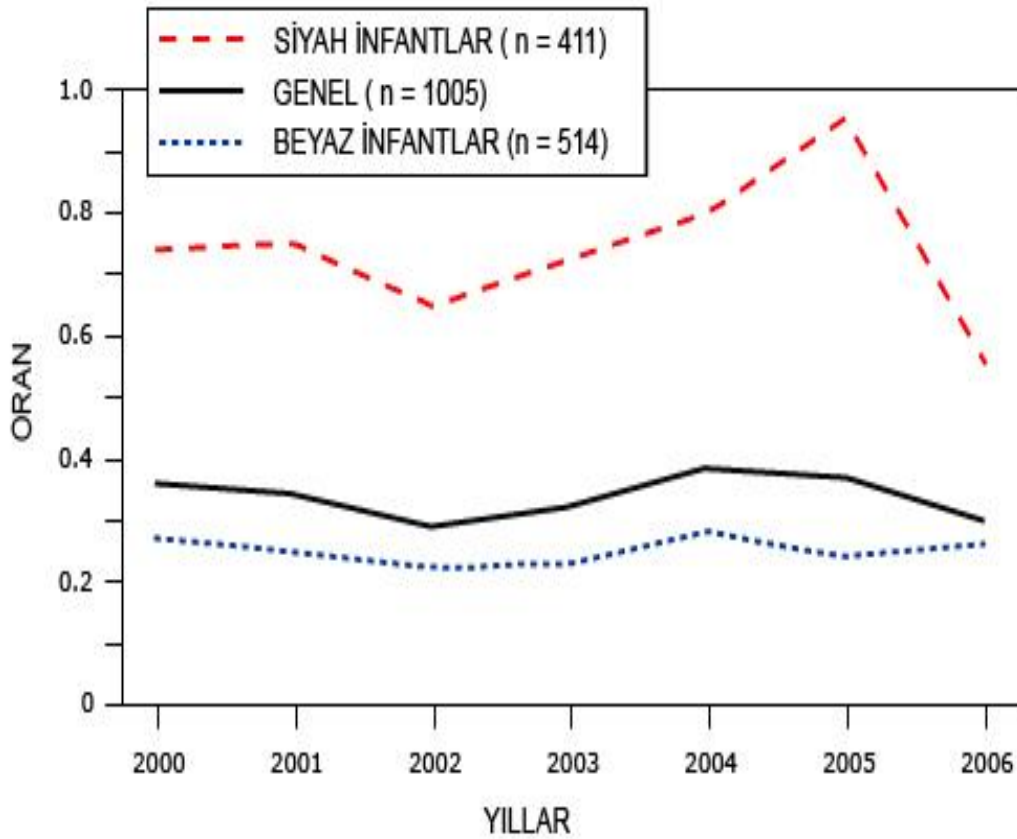
Şekil 3: ACOG ve APP'nin hesapladığı 1990-2010 yılları arasındaki ve geç başlangıçlı invaziv grup B Streptokok hastalığının geçici insidans oranları



Şekil 4: ABD’de CDC tarafından hesaplanan 2000-2007 yılları arasındaki erken başlangıçlı GBS hastalığının farklı ırklardaki görülme insidansları

Erken başlangıçlı GBS hastalığının görülme insidanslarındaki bu genel düşüş nedeninin, GBS kolonizasyonu açısından gebe kadınların taranması ve saptananlarda doğum esnasında antibiyotik profilaksisinin uygulanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir [2, 65-67]. Önlem politikalarının devam etmesine rağmen erken başlangıçlı GBS hastalığı halen ortaya çıkmaya devam etmektedir [69-73]. Yıllardır yapılan izlemlerde, erken doğan yenidoğanlarda risk ve mortalite daha yüksek olmasına rağmen erken başlangıçlı GBS hastalığının çoğunluğunun term yenidoğanlarda ortaya çıktığı saptanmıştır [60,69-71].

Geç başlangıçlı GBS hastalığının Amerika Birleşik Devletlerinde görülme insidansı 1990 yılından beri yaklaşık olarak her 1000 doğumda 0.3 ile 0.4 olarak kaldığı görülmüş (Şekil 3) ve anneye doğum esnasında kemoproflaksi verilmesinin geç başlangıçlı hastalıkta etkisi olmadığı gözlenmiştir [57-61, 63, 73]. Geç başlangıçlı hastalık görülen yenidoğanların yarısından fazlası 37. gebelik haftasından önce doğan bebekler olup ortalama gebelik yaşı 30 hafta civarındadır [60, 73]. Geç başlangıçlı GBS hastalık vakalarında, erken başlangıçlılardaki gibi devam eden bir etnik farklılık yoktur (Şekil 5)[61].



Şekil 5: ABD’ki bazı eyaletlerdeki (California, Colorado, Connecticut, Georgia, Maryland, Minnesota, New Mexico, New York, Oregon, ve Tennessee) 2000-2006 yılları arasında, farklı etnik gruplardaki invaziv GBS hastalığının her 1000 doğumda görülme oranları

2.5.1.3. Neonatal GBS İnfeksiyonlarına Yol Açan Risk Faktörleri

Erken başlangıçlı infeksiyon için primer risk faktörü annenin genitoüriner veya sinidirim sistemi yollarında GBS kolonizasyonunun olmasıdır .

Kolonize annelerden bebeklerine geçiş oranı yaklaşık olarak % 50'dir [1, 74]. Buna rağmen kolonize gebe kadınların intrapartum antibiyotik profilaksi (IAP) almadan doğurduğu yenidoğanların yalnız % 1-2 sinde erken başlangıçlı GBS hastalığı gelişmiştir [1,51]. GBS taşıyıcı gebelere kemoproflaksi uygulamasının yaygın olmasından önce, geç başlangıçlı hastalığın % 50'ye yakınının vertikal geçiş ile edinildiği düşünülüyordu [56]. IAP verilmesinin geç başlangıçlı hastalık insidansını etkilemediği tesbit edilmiştir. Bu durum şaşırtıcı değildir. Çünkü, verilen kemoproflaksi yalnız eylem ve doğum süresince yenidoğan maruziyetini ortadan kaldırmakta veya azaltmaktadır. Kemoproflaksi verilen bu kadınlarda doğum sonrası kolonizasyon devam etmektedir. Bu durum, geç başlangıçlı hastalığın ortaya çıktığı yenidoğanların evde kolonize anne-babadan, kardeşlerden veya toplumdan GBS'ye maruz kaldıklarını desteklemektedir. Böylece bu maruziyetler geç başlangıçlı hastalık patogenezinin açıklanmasında önemli bir yer teşkil etmektedir [75-78].

Bir çok maternal obstetrik faktörler erken başlangıçlı hastalığın gelişmesi riskini artırması ile ilişkilendirilmiştir Bu risk faktörlerini, klinik ve bakteryal-immunolojik olmak üzere başlıca 2'ye ayırabiliriz [2, 65,79-81].

2.5.1.3.a) Klinik risk faktörleri şunlardır:

- 1- 37. gebelik haftasından daha küçük olan doğumlar
- 2- Erken membran rüptürü
- 3- Doğumdan 18 saat veya daha uzun süre önce membran rüptürü olması
- 4- Koryoamniyonit
- 5- Devam eden gebelik boyunca GBS bakteriüri saptanması (>10000 cfu/mL)
- 6- Doğum süresince ateşin $\geq 38^{\circ}\text{C}$, veya 100.4°F
- 7- Öncesinde GBS hastalıklı bebek doğurma öyküsünün olması

Çoğul gebeliğin, GBS hastalığı riskini arttırdığına yönelik çalışmada mevcut olsa da desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur [82-85].

2.5.1.3.b) Bakteriyel ve immünolojik risk faktörleri [55, 56, 86-89]:

- 1-GBS bakterilerinde virülans değişikliğinin gelişmiş olması
- 2-Ağır maternal kolonizasyon (vaginal inoculum $>10^5$ cfu/mL)
- 3-Doğumda GBS'ye spesifik anne kanında yeterli miktarda IgG olmaması

Bu risk faktörleri; GBS açısından gebe kadınların taranması, doğum esnasında antibiyotik kemoproflaksisinin uygulanması ve yenidoğan GBS infeksiyonlarının önlenmesi için stratejiler geliştirmek açısından kullanılmaktadır.

2.5.1.4. Erken ve Geç Başlangıçlı Hastalıklarda GBS Serotip Dağılımı

ABD'de Serotip Ia, Ib, II, III, ve V erken başlangıçlı olguların %95'inden daha fazlasından, geç başlangıçlı hastalık olgularının ise %90'ının daha fazlasından sorumludur. Serotip III menenjite yol açmada bir eğilim göstermekte ve geç başlangıçlı infeksiyonlardan da yüksek bir oranda sorumlu tutulmaktadır [60, 90].

GBS izolatlarında yüzey proteinleri ve serotip dağılımının belirlenmesi, GBS hastalığının önlenmesi için aşı geliştirilmesinde önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir.

2.5.2. NEONATAL İNFEKSİYONLARDA BAŞLICA KLİNİK BULGULAR

2.5.2.1. Erken Başlangıçlı Hastalıkta Görülen Klinik Bulgular:

Erken başlangıçlı GBS infeksiyonlarından en yaygın görülen klinik tablolar sepsis, pnömöni veya menenjitir [60]. Klinik belirtiler olguların %90'dan fazlasında yaşamın ilk 24 saatinde ortaya çıkmaktadır. Doğum esnasında antibiyotik profilaksisi alan annelerin yenidoğanlarında sepsise yakalanma, ventilasyon ihtiyacı veya kanda GBS tesbit edilmesi muhtemelen daha azdır [91]. Doğumda profilaksi verilmesinin, infeksiyonun klinik belirtilerinin başlangıç zamanını veya hastalığın klinik spektrumunu değiştirmedeği ancak, kanda veya serebrospinal sıvı kültürlerinde GBS üremesini inhibe ettiği gösterilmiştir [74,92,93].

Sepsis: Sepsis, bir infeksiyon odağı olmaksızın erken başlangıçlı GBS hastalık vakalarının %80-85'inde ortaya çıkar [60]. Sepsis belirtileri nonspesifiktir ve bu belirtiler; irritabilite, uykuya yatkınlık, takipne, inleme ve hipoksi gibi solunum sistemi bulguları, stabil olmayan ateş, hipotansiyon şeklinde olabilmektedir. Doğumdan sonra ilk 24 saatten önce başvuran yenidoğanların çoğunluğunda ateş yoktur. Ateş term bebeklerde yaşamın 2.veya 3. günlerinde ortaya çıkmaktadır. Sepsis sendromu bu nonspesifik işaretlerden derin septik şoka kadar değişik bir seyir gösterebilir. Erken başlangıçlı hastalık, yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyon hastalığı ile de ilişkili olabileceği için akılda tutulması gereken önemli bir durumdur.

Erken başlangıçlı hastalıkta laboratuvar değerleri, değerlendirme zamanına uygun olarak yenidoğanın gebelik yaşı göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır. Yapılan çok merkezli bir çalışmada 34 hafta ve üzerinde doğan yenidoğanlarda bu değerlendirmenin yaşamın ilk 24 saatinde yapılmasını önermiştir. Toplam beyaz küre sayısının düşük olması (<5000/microL), mutlak (<1000 granülosit (PMN)/microL) ya da göreceli(<5000 granülosit (PMN)/microL) nötropeni olması, veya olgunlaşmamış PMN'lerin, toplam PMN'lere oranının 0.3 veya daha üzeri olması ile birlikte kan kültürünün pozitif olması erken başlangıçlı hastalık durumunu öngörmektedir [94]. Ancak normal lökosit sayısının görülmesi nadir değilken, artmış lökosit sayısı (>20.000/mikroL) erken başlangıçlı hastalık habercisi değildir. Trombositopeni aynı

zamanda genellikle de septik şok durumu mevcutsa gözlenebilmektedir. Platelet sayısı bağımsız olarak erken başlangıçlı hastalığı tahmin edememektedir [94].

Pnömoni: Pnömoni, erken başlangıçlı hastalık olgularının yaklaşık olarak % 10'unda ortaya çıkmaktadır [60]. Pnömoni 1970 ve 1980'lerden itibaren erken başlangıçlı GBS hastalık vakalarının %35 ile 55'inde bakteriyemi ile birlikte ortaya çıkmaktadır [95]. Ancak, erken başlangıçlı hastalık patogenezinde rol oynayan koryoamniyonit veya doğum sırasında ateş gibi bir maternal faktör bile olsa, eylem boyunca anneye antibiyotik tedavisi uygulanmasıyla, radyografide pnömoni özellikleri gösteren vaka sayısının önemli derecede az olması arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Erken başlangıçlı pnömoni tanısı, kan kültüründe GBS üremesi ile birlikte anormal radyografik ve klinik bulguların olmasıyla konulmaktadır. 1970'lerde yapılan otopsi çalışmalarında, pnömoni düşünülen ve klinik olarak sepsisteyken ölen bebeklerin yapılan otopsilerinde, akciğer dokularında atipik hyalin membran formasyonu gibi pnömoninin histolojik kanıtlarının olması bize GBS'nin varlığını göstermiştir [96-98]. Pnömoni belirtileri, takipne, hipoksi, inleme ve solunum işinin artmasıdır. Sepsis gibi GBS pnömonisi de term yenidoğanlardaki pulmoner hipertansiyon ile ilişkili olabilmektedir ve akılda tutulması gereken önemli bir durumdur.

Menenjit: Erken başlangıçlı hastalık vakalarının % 7'sinde ortaya çıkar [60]. Erken başlangıçlı GBS menenjiti, nadiren santral sinir sistemi infeksiyonu bulgularıyla kendini gösterirken, en sıklıkla takipne, inleme, apne gibi solunum sistemi anormallikleri ile kendini gösterir [99, 100].

2.5.2.2 Geç Başlangıçlı Hastalıkta Görülen Klinik Bulgular:

Geç başlangıçlı GBS hastalık vakalarının %65'lik gibi büyük bir oranı, herhangi bir odak olmaksızın bakteriyemi şeklinde görülür [60, 101]. Ancak, menenjit (%25-30) ve lokal infeksiyonlar şeklinde de ortaya çıkabilir [102]. Erken başlangıçlı hastalık ile karşılaştırıldığında, geç başlangıçlı olanda derin şok daha az görülmekle birlikte, menenjitliler aralarında karşılaştırıldığında geç başlangıçlı olanlarda klinik olarak

belirgin nöbetler görülmesi daha muhtemeldir [74].

Bakteriyemi: Geç başlangıçlı infeksiyonun ortaya çıktığı bebeklerde ateşin $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olması yaygın bir durumdur. Bu bebeklerin bir önceki öyküsünde ve şu anda bir üst solunum yolu infeksiyonu hali mevcuttur. Ve diğer klinik bulguları ise irritabilite, uykuya meyilli olmak, zayıf beslenme, takipne, inleme ve bazen apne şeklinde olabilmektedir.

Menenjit: Menenjit, geç başlangıçlı GBS hastalık vakalarının yaklaşık olarak %30'unda görülmektedir [74]. Ve bu vakaların %20 ile 30'na bir üst solunum yolu infeksiyonu da eşlik etmektedir [1, 99, 103]. Takipne, uykuya meyil, zayıf beslenme, irritabilite, ateş gibi tipik klinik bulgular mevcuttur. Şişkin fontanel, ense sertliği, fokal nörolojik belirtiler gibi klasik menejit bulguları geç başlangıçlı hastalıkta erken başlangıçlı hastalıktan daha yaygın görülmektedir [104].

Diğer lokal infeksiyonlar: Geç başlangıçlı hastalık aynı zamanda pnömoni, septik artrit, osteomyelit, selülit ve adenit şeklinde görülebilir [102]. Nadiren de olsa endokardit, myokardit, perikardit, pyelonefrit, endoftalmit ve beyin apsesi şeklinde de görülebilmektedir.

2.5.2.3. Geç, geç başlangıçlı hastalık:

Bu durum 28. gebelik haftasından daha küçük haftalarda doğan yeni doğanlarda bir odak olmaksızın bakteriyemi şeklinde ortaya çıkmaktadır [54, 74, 101]. İnfeksiyon odağı santral sinir sisitemi, yumuşak doku, kemik, eklem veya damar içi kateter olabilmektedir [52, 60, 74]. Yaşamın altı ayından sonra ortaya çıkan GBS infeksiyonu HIV infeksiyonu dahil bir immun yetmezliğin ilk belirtisi olabilmektedir [52, 105, 106].

2.5.2.4. Tekrarlayan infeksiyonlar:

Tekrarlayan GBS infeksiyonları %1 ile 6'ya kadar değişen oranlarda görülmekle birlikte, sık görülmemektedir [50, 74, 107, 108]. Terarlayan infeksiyonlar genellikle

dirençli mukozal kolonizasyonu temsil etmekte; fakat bazen reinfeksiyon şeklinde de ortaya çıkmaktadır. Bu durum tekrarlayan infeksiyonlu bebeklerden serotiplendirme ve pulsed-field jel elektroforezis yöntemiyle GBS izolatlarının tesbit edildiği iki çalışmada gösterilmiştir [108, 77]. Çalışmaların bir tanesinde, 15 hastanın 13'ünde eşleştirilmiş izolatlar serotipik ve genetik olarak özdeş çıkmıştır. İki infantta ise GBS'nin genetik olarak farklı suşuyla oluşmuş infeksiyonlar vardır.

2.5.3. GEBE KADINLARDA GBS İNFEKSİYONLARI

GBS, kadın genital ve sindirim sistemi yollarında olduğu gibi sıklıkla yenidoğanların üst solunum yollarında da kolonize gram pozitif bir koktur. Bu bakteri yenidoğan bebeklerde olduğu gibi, gebe kadınlarda ve genç erişkinlerde de önemli bir hastalık nedenidir [51, 64, 74]

GBS, gebelikte ve doğum sonrasında sıklıkla asemptomatik bakteriüri, üriner sistem infeksiyonu, koryoamniyonit ve intraamniyotik infeksiyon gibi üst genital yol infeksiyonları , %8 oranında doğum sonrası endometrit, %2 pnömoni, %2 puerporal sepsis, ve % 31 oranında da bir odak olmaksızın bakteriyemi sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Nadir de olsa pnömoni, menenjit ve endokardite de neden olabilmektedir. Gebe kadınlardaki invaziv GBS serotip dağılımı erken başlangıçlı yenidoğan hastalığındakine benzemektedir [60].

2.5.3.1. Epidemiyoloji:

GBS infeksiyonları, gebe kadınlarda idrar yolu infeksiyonları, üst genital yol infeksiyonları, intraamniyotik infeksiyon, endometrit ve bakteriyemi şeklinde görülmektedir. İnvaziv maternal GBS infeksiyonları gebelik kayıpları ve erken doğumla ilişkili olarak görülmüştür [60, 109]. Anneye, intrapartum kemoproflaksinin yaygın uygulanmasından önce, GBS ile kolonize kadınlar koryoamniyonit ve erken doğum sonrası infeksiyonu açısından büyük bir risk altındaydı [65, 66]. Annedeki gebelik boyunca GBS kolonizasyonu ile erken doğum arasında bir ilişki var gibi görünmemektedir [110]. Gebe kadınların GBS ile kolonize olması, yenidoğanın GBS infeksiyonu açısından major bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

CDC'nin gözetiminde yapılan çalışmalarda 1999'dan 2002'ye kadar olan süreçte toplanan verilerde, gebe kadınlardaki invaziv GBS infeksiyonu oranı her 1000 doğumda ortalama 0.12 olarak hesaplanmıştır [60]. Vakaların yaklaşık yarısını üst genital sistem infeksiyonu, üçte birini de izole bakteriyemi oluşturmaktadır. Olguların yaklaşık yarısında anne kanında GBS izole edilmiştir. Gebelik sonuçları ulaşılan kadınlar arasında, yaklaşık olarak maternal GBS infeksiyonlarının yarısı fetal ölümlere, neonatal infeksiyonlara ve ölümlere veya gebelik kayıplarına yol açtığı görülmüştür.

2.5.3.2. Gebelerde Üriner Sistem İnfeksiyonları

GBS, gebelik boyunca asemptomatik bakteriüri, sistit ve pyelonefrite sık neden olan etkenlerden biridir. Yapılan meta analizlerde, gebelikte saptanan asemptomatik bakteriüri tedavi edilmezse, pyelonefrite ilerlediği, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum ile bir bağlantısı olduğu gösterilmiştir . Bu olumsuz sonuçlar, gebelikte saptanan asemptomatik bakteriürünün antibiyotik tedavisi ile azalmaktadır [111,112].

Gebelikte asemptomatik bakteriüri, GBS ile ağır genital kolonizasyon için önemli bir belirteç olmaktadır ve üst genital yol infeksiyonu ile doğum sonrası endometrit riskinin artması arasında da bir ilişki saptanmıştır [113, 114]. Gebe kadınlardaki bakteriüri, sistit ve pyelonefritte en sık Escherichia coli neden olarak saptanırken, asemptomatik bakteriüri olgularının %7-30 oranında GBS izole edilmektedir [115, 116].

2.5.3.3. Asemptomatik Bakteriüri:

Gebelerde asemptomatik bakteriüri, prenatal ziyaret sırasında idrar kültürü alınmasıyla tesbit edilmektedir. En azından erken gebelik boyunca bir kez idrar kültürü alınması önerilmektedir. Gebelikteki bakteriüri ve bu duruma yaklaşım yetişkinlerdekinden farklı olarak tanımlanmaktadır. 5. gebelik haftasından önce kolonide $\leq 10^5$ sayıdaki GBS bakteriürisinde, tedavi programının uygulanması tartışmalıdır. Tedavi verilmesinin olumlu yanı, pyelonefrit gelişimini ve gebeliğin erken doğumla sonuçlanmasını önlemesidir [117]. 27-31 gebelik haftalarındaki GBS ile bakteriüri 69 gebe kadını içeren prospektif bir çalışmada tüm koloniler tedavi edilmiş;

preterm doğum oranı (%5'e karşı %38),erken membren rüptürü (%11'e karşı %53) oranlarının önemli derecede azaldığı görülmüştür [118]. Erken gebelik haftarındaki 305 kadını içeren retrospektif diğer bir çalışmada da (122 bakteriürlü gebe, 183'ü bakteriüresiz gebe) tedavi edilmeyen grupla koryoamniyonit arasında ilişki olduğu saptanmıştır [114]. Tedavide amoksisilin, penisilin, sefalekssin antibiyotikleri kullanılmaktadır. Bu ilaçların gebeliğe olumsuz bir yan etkisi veya teratojenik etkisi bulunmamaktadır. Tedavide önerilen süreç 3 ile 7 gün arasındadır [119]. Tedaviden sonra steril idrar belgelenmeli ve gebelik boyunca tekrarlayan bakteriüriyi saptayabilmek için periyodik olarak kültür taraması yapılmalıdır. Yeterli bakteriüri tedavisine rağmen, GBS ile genital kolonizasyon devam etmektedir. GBS bakteriürüsü tesbit edilmiş gebe kadınlar GBS kolonizasyonu açısından rektal /vajinal taranmamalıdır. Direk GBS ile kolonize olarak düşünölmeli ve doğumda antibiyotik kemoproflaksisi verilmelidir.

2.5.3.4. Sistit:

Sistit, ateş olmaksızın sık idrara çıkma, idrar yaparken yanma, ağrı ve rahatsızlık duyulması, idrara sıkışma gibi semptomların yanında idrar kültürünün pozitif olması halidir. Tedavisi, asemptomatik GBS bakteriürüsü gibi oral antibiyotik rejiminin alınması ile olur. Tekrar bir idrar kültürü alınarak organizmanın temizlendiği gösterilmelidir ve tekrar oluşabilecek bakterüri açısından periyodik kültürler alınmalıdır.

2.5.3.5. Pyelonefrit:

Pyelonefrit, idrar kültürünün pozitif olmasıyla birlikte ateş, üriner sistem semptomları, bulantı/kusma, yan ağrısı veya kostovertebral açı hassasiyetinin birlikte olması durumudur. Gebelikte pyelonefrit saptanan 440 olguluk bir çalışmada, olguların %10'unda GBS tesbit edilmiştir[19]. Tedavi, intravenöz hidrasyon ve intravenöz antibiyotiktir (ampisiline ek gentamisin veya bir sefalosporin). Eğer pyelonefritin nedeni GBS ise, tedavide klinik iyileşmeyle birlikte toplamda 10 gün süreyle penisilin G verilmelidir [120].

2.5.3.6. Gebelerde İnteraamniyotik İnfeksiyon:

İnteraamniyotik İnfeksiyon (IAI) , koryoamniyonit olarak da bilinmektedir. Amniyotik sıvı ve zarı, placentaya veya desiduanın bir enfeksiyonudur [121]. Klinik bulgular, ateş, uterusun hassasiyeti, anne ve fetusta taşikardi, pürülan amniyon sıvısı ve annede lökositozdur.

GBS ile İAI için mikrobiyolojik ve patolojik tanı kriteri; placentaya, amniyotik sıvı veya zar kültüründen veya gebelik kaybı olan vakalarda fetal parçalardan GBS izolasyonunun yapılmasıdır. Ancak, bu dokular sıklıkla eylem boyunca kontamine olmaktadır. Fetal zarlar yırtılmadan önce amniyosentez ile kontamine olmamış amniyotik sıvı elde edilebilir. Doğumdan sonra placentaya kültürü için en iyi yöntem, plasentanın fetal yüzeyinin önemli bir kısmını içerecek şekilde koryon kaplı amniyon zarı fetal yüzden sıyrılıp, steril bir çubukla bu alandan birkaç kez örnek alınarak yapılan yöntemdir. Fetal kültür de, umbilikal damarlardan alınan kanda veya otopside alınan vücut dokusu veya sıvısından yapılabilmektedir.

2.5.3.7. Postpartum Endometrit:

GBS ile kolonize olmak, doğum sonrası rahim zarı enfeksiyonu riskini önemli derecede arttırmaktadır [109]. Endometrit çalışmalarında, vakaların %2-14'lük kısmında GBS tek patojen olarak saptanırken, daha yaygın olarak da polimikrobiyal enfeksiyonların bir komponentini oluşturmaktadır [122]. Endometrit, anaerobik ajanlara da etkili geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilir (ampisilin ve klindamisin ek gentamisin veya yalnız sefoksitin). Hayatı tehdit eden endometrit veya sepsis başlangıçlı olgularda, daha geniş spektrumlu bir antibiyotik ile tedavi dikkate alınmalıdır (carbapenem veya vancomisin gibi).

2.5.3.8. Postpartum Bakteriyemi

1970'li yıllarda obstetrik hastalarda yapılan bir çalışmada, GBS 2.en yaygın bakteriyemi nedeni olarak tesbit edilmiştir [123]. 1990 yılında peripartum sepsisli

kadınların katıldığı bir Finnish çalışmada ise, GBS tek başına en yaygın mikroorganizma olarak tesbit edilmiştir [124]. Her iki çalışma da GBS dışında çeşitli aerobik ve anaerobik gram pozitif ve gram negatif ajanların da etyolojide yer aldığını göstermekte ve tedavide geniş spektrumlu aneropleri da içeren ampirik tedavi önerilmektedir. Anneye intrapartum GBS kemoproflaksi uygulanmasından beri, peripartum bakteriyemi sebebi mikroorganizmaların dağılımı verileri eksiktir. Tarama bazlı GBS proflaksisinin uygulandığı 2000-2008 yılları arasındaki dönemde 195 peripartum bakteriyemili kadınları içeren bir çalışmada vakaların yalnız %4'ünde kan kültüründe GBS izole edilmiş, vakaların yarısından fazlasında E.coli ve diğer enterokoklar, %13'ünde anaerobik bakteriler izole edilmiştir [125].

2.5.3.9. Diğer İnfeksiyonlar

GBS, nadiren sıra dışı görülen peripartum maternal menenjit, endokardit, abdominal apse ve nekrotizan fasit gibi infeksiyonlarla da ilişkili olarak bulunmuştur [122,126,127].

2.5.4. NEONATAL GBS HASTALIĞININ ÖNLENMESİ İÇİN KEMOPROFLAKSİ UYGULAMASI

GBS, kadınların %15 ile 40'nın sindirim sistemi ve genitouriner sisteminde kolonize kapsüllü gram pozitif bir koktur [127, 128]. Bu kadınlar kolonizasyona rağmen asemptomatiktir. Maternal kolonizasyon yenidoğan ve küçük bebeklerdeki infeksiyonun kritik belirleyicisidir ve bakteriyel infeksiyonun en yaygın nedenidir [1, 64]. Primer olarak eylem başlangıcından sonra veya amniyon zarının yırtılmasıyla vajenden amniyotik sıvıya asendan yolla ulaşarak vertikal olarak anneden bebeğe geçmektedir. Ancak amniyon zarı yırtılmadan da geçiş olabilmektedir [2,129]

1980'lerin ortalarında, yapılan randomize ve kontrollü klinik çalışmalarda GBS taşıyıcılarına penisilin veya ampisilinin eylem sırasında intravenöz verilmesinin, taşıyıcı anne bebeklerinin erken başlangıçlı hastalığa yakalanmasına karşı koruduğu gösterilmiştir [130-131]. Bu kanıtlara dayanarak CDC, 2002 [2] ve 2010 [64] yıllarında yenidoğan GBS hastalığının önlenmesi için yönetmelik yayınladı. Bu araştırmaların

ortak önerisi, erken başlangıçlı GBS infeksiyonu gelişmesinin yüksek riskte olduğu gebe kadınlara eylem sırasında damardan antibiyotik profilaksisi uygulanmasıdır.

Anneden bebeğe vertikal geçiş sonucunda oluşan erken ve geç başlangıçlı yenidoğan hastalığının önlenmesinde, öncelikle GBS ile kolonize kadınların saptanması önemli rol oynamaktadır. Kolonize kadınlar direk kültür ile veya indirek yoldan spesifik maternal risk faktörlerinin belirlenmesi ile tesbit edilebilmektedir.

2.5.4.1. Risk Bazlı Taramaya Karşı Kültür Bazlı Yaklaşımın Karşılaştırılması

İlk olarak 1996 yılında kültür bazlı veya risk bazlı stratejilere dayanarak erken ve geç başlangıçlı yenidoğan hastalığını önlemeye yönelik kemoproflaksi uygulaması için CDC araştırmaları yayınlanmıştır. Kültür bazlı yaklaşımda, doğum öncesinde tüm gebe kadınlardan (İnfekte bir bebeğe sahibi olma riski çok yüksek olan kadınlar için birkaç istisna dışında) rutin GBS kültürü alınmasını içermektedir ve tüm kolonize gebeler eylemde IAP almıştır. Risk faktörü bazlı yaklaşımda ise yenidoğan infeksiyonu için risk faktörleri taşıyan gebelere IAP verilmiştir. Bu iki rejimi direkt karşılaştıran randomize çalışmalar bulunmamasına rağmen, kanıtların çoğu kültür bazlı yaklaşımı desteklemektedir.

1998 ve 1999 yılları arasında ABD’de yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında, rutin kültür ile taramanın risk faktörü belirlemeye göre daha değerli olduğu en iyi şekilde gösterilmiştir [132]. 35 ve 37. gebelik haftalarında, alt vajinal ve rektal kültür taramasının yapılması ve GBS taşıyıcılarına IAP uygulanması ile, maternal risk faktörü taşıyanlara IAP uygulanması karşılaştırıldığında, kültür ile tarama yapılan annelerin yenidoğanlarında erken başlangıçlı hastalığa yakalanma vakalarının daha az görüldüğü tesbit edilmiştir (RR 0.46,% 95 CI 0,36-0, 60). Bu çalışmada neredeyse kültür pozitif fakat, maternal risk faktörü olmayan 5 kadın eylem esnasında profilaksi almayacaktı. Öncelikle bu çalışmaya dayanarak, aynı zamanda diğer kontrollü çalışmalar, CDC, ACOG ve AAP’de dahil olmak üzere ABD’deki bu büyük kuruluşlardan gelen sonuçlara göre; GBS için kültür tabanlı tarama, risk tabanlı taramaya göre daha üstündür ve tavsiye edilmektedir [64,133].

2.5.4.2. Kültür Bazlı Yaklaşım:

CDC, GBS için rektovajinal kültür taramayı, belirtilen iki istisna dışında **35 - 37.gebelik haftalarındaki tüm gebe kadınlara** önermektedir. Bu istisnalar: (1) GBS ile kolonize bakteriürisi olan kadınlar($\geq 10^4$ koloni saf kültür veya ikinci bir başka mikroorganizma ile [64] , (2) Daha öncesinde invaziv GBS hastalıklı bebek doğuran kadınlar. Kültür doğuma yakın zamanda alınmalıdır; çünkü gebe kadınların çoğu geçici veya aralıklı olarak GBS ile kolonizedir. Böylece gebeliğin erken dönemlerindeki GBS kolonizasyon durumu, gebeliğin geç dönemine göre prediktif olmayabilir [129, 38, 134]. Kültür 35 - 37. gebelik haftalarında yapılmalı, çünkü doğumdan önce sonuçlar elde edilebilmeli ve ayrıca GBS kültürü, beş haftalık bir süreçteki kolonizasyon durumu için oldukça öngörücüdür. GBS kültürünün negatif prediktif değeri doğum öncesinde ≤ 5 haftalık süre için %95-98dir, fakat 5 haftadan sonra bu oran düşüş göstermektedir [134].

2.5.4.3. Kültür Taramasının Önerilmediği İstisnai Durumlar

Gebeliğin herhangi bir zamanında GBS ile bakteriüri saptanması durumunda rutin IAP tedavisi alınmalıdır. Bu nedenle bu gebeler kültür tabanlı tarama programının dışında bırakılabilirler. Bu önerinin gerekçesi GBS ile bakteriüri saptanmasının ağır vajinal ve rektal kolonizasyon için önemli bir marker olmasıdır. Gebelikte bakteriürünün oral tedavisi ile anogenital kolonizasyonun uzun vadede eradikasyonu sağlanamamakta ve bu annelerin yenidoğanları erken başlangıçlı hastalık bakımından büyük bir risk taşımaktadır [134, 135]. GBS bakteriürisi tesbit edilmiş ($\geq 10^5$ cfu/mL) semptomatik veya asemptomatik gebe kadınların tedavisinde, gebelikteki bakteriüri tedavisindeki gibi güncel standartlara göre yapılması şeklinde uzman bir fikir birliği vardır. Koloni sayısı $< 10^5$ cfu/mL olan bakteriüri tedavisi kesin değildir. Üriner sistem ve diğer sekelleri önlemek için tedavi etmenin daha uygun olacağı düşünülürken [117], diğer yandan düşük skorlu bakteriüri hastalarının tedavi edilmemesi gerektiği de düşünülmektedir [136].

Öncesinde erken başlangıçlı GBS hastalıklı bebek doğuran kadınların, bir sonraki gebeliklerinde GBS hastalıklı bebek doğurma riskinin daha yüksek olduğunu gösteren

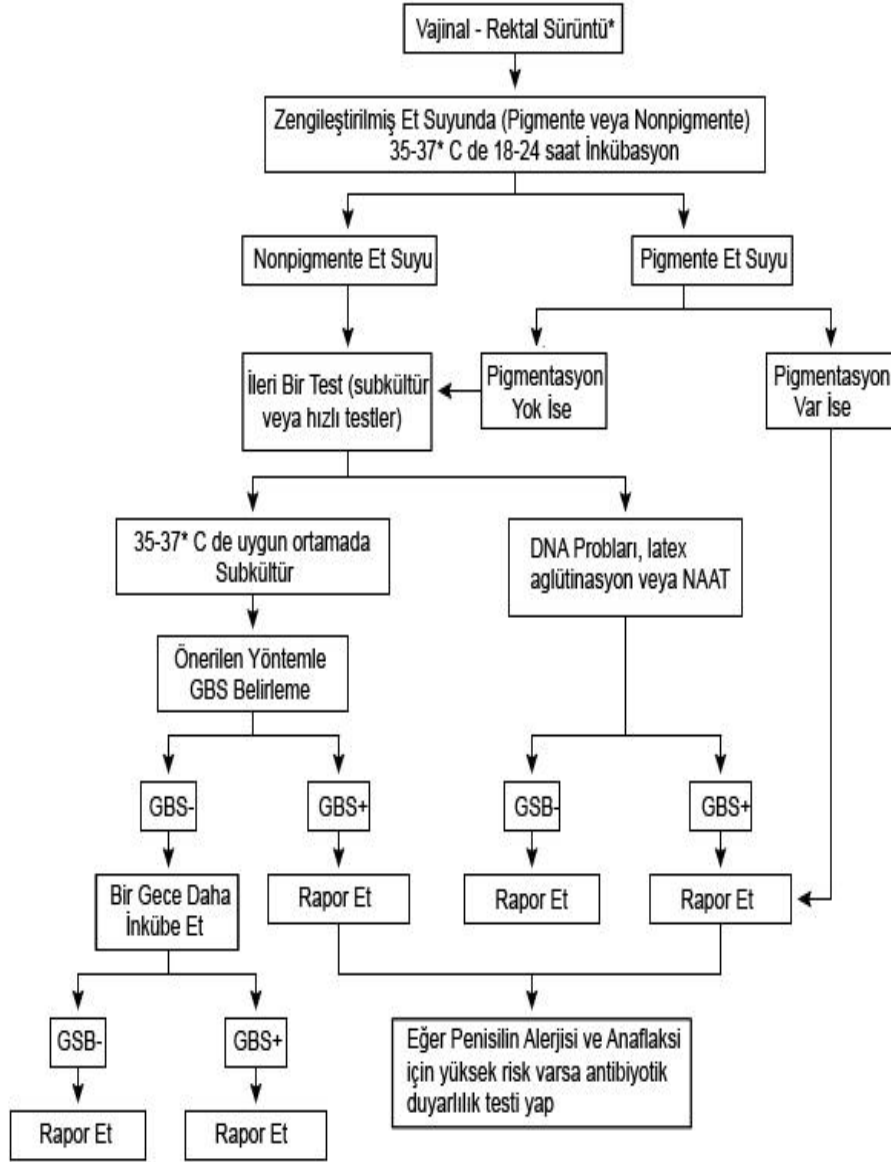
güçlü kanıtlar mevcuttur [137-1139]. Bu sonuca göre, böyle bir öyküsü olan tüm gebe kadınlara rutin olarak IAP verilmelidir. Böylece kültür bazlı taramadan dışlanmalıdır.

2.5.4.4. GBS Kültürünün Alınma Şekli

Kültür almak için çubuklar kullanılmalı, maksimum hassasiyet elde etmek içinse dijital muayene yapmadan ve herhangi bir lubrikant madde kullanmadan vajen ve rektum olmak üzere her iki bölgeden de örnek alınmalıdır [139-141]. Aynı ayrı çubuklar kullanılabilir gibi, tek bir çubuk da kullanılabilir. Tek çubuk kullanmak maliyet açısından daha uygundur. Sürüntü, hasta tarafından veya bir sağlık personeli tarafından alınabilir. Çalışmalarda, her iki durumda da sensitivitenin eş değerde olduğu gösterilmiştir. Vajinal sürüntü alınırken, spekulum kullanılmaması önerilmektedir. Vajen ve rektum dışında başka bir bölgeden, daha az sensitiviteye sahip olduğundan örnek alınmasına gerek yoktur, hem de ek maddi külfet oluşturmaktadır.

Alınan kültür çubukları, besin değeri olmayan taşıyıcı kaplara konularak ılıman iklimin hakim olduğu bölgelerde oda sıcaklığında saklanabildiği gibi, diğer koşullarda buzdolabında saklanabilmektedir [142]. Taşınan çubuklar, GBS izolasyonu deneyimi olan bir laboratuvarında seçici besiyerine ekilerek 37°C'de bir gece inkübe edilir ve sonra kanlı agar plaklarına ekilir (**Algoritma 1**). Seçici kültür ortamları, GBS üremesini diğer mikroorganizmaların maskeleymesini engellemek için kullanılmaktadır [4].

Duyarlılık testi gerekli değildir. Çünkü, GBS izolatlı vakaların çoğu penisilin veya ampisilin direncine sahip değildir [143]. Duyarlılık testi pozitif olan hastalarda, ciddi bir penisilin alerjisi mevcuttur (anaflaksi, anjiyoödem, solunum sıkıntısı, ürtiker). Duyarlılık testi pozitif ise, IAP için eritromisin ve klindamisin kullanılmalıdır [4].



Algoritma 1: Prenatal Grup B streptokok kolonizasyonu taraması için CDC tarafından önerilen laboratuvar testleri

2.5.4.5. Kültür Sonuçlarında Tesadüfen Saptanan Bulgular

Bazı laboratuvarlarda, GBS kültür taramaları sırasında GBS olmayan diğer Streptokokal mikroorganizmalar tespit edilmiştir. Sadece ulaşılabilen tek bir çalışmada, rekto-vajinal kültür taraması yapılan kadınların %0.03'ünde grup A Streptokok (GAS) bulunmuştur [144]. GBS taraması süresince GAS kolonizasyonu raporlaması

önerilmemektedir. Çünkü, GAS'nin maternal-fetal-neonatal taşıyıcılık oranı bilinmemektedir [145]. Bu gebelerin tedavi yönetimi hakkındaki görüşler, infeksiyon hastalıkları uzmanları arasında yaygın olarak değişmekte ve bu konuda sınırlı sayıda veriler mevcut bulunmaktadır [146].

2.5.4.6. Risk Faktörü Bazlı Yaklaşım

Belirli bazı özelliklerin varlığı, erken başlangıçlı yenidoğan hastalığına yakalanma riski taşıyan kadınları belirlemede dolaylı yönden bir belirteç olmaktadır [2]. Bu risk faktörleri etkilenmiş bebeğe sahip olma riskini azaltmak için doğumda antibiyotik profilaksisi alması gereken gebeleri belirlemede kültür yerine kullanılabilir [85, 130,109, 147-149].

Bu risk faktörleri şunlardır:

- 1- Eylem esnasında ateşin $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ [$\geq 38^{\circ}\text{C}$] olması
- 2- Doğumun 37^{0/7th}s gebelik haftasından önce başlaması
- 3- Membran rüptürünün ≥ 18 saat olması
- 4- Daha öncesinde GBS ile infekte bir bebek doğurma öyküsü olması
- 5- Devam eden gebeliğinde GBS ile bakteriüri ($\geq 10^4$ cfu/mL) saptanması

Bu risk faktörleri ile gebe kadınların yaklaşık olarak %25-30'unun GBS kolonizasyonu açısından risk taşıdığı kabul edilmektedir. Ve bu oran kültür tabanlı taramadaki prevelansa benzer bir orandır [150, 151]. Ancak, IAP verilmesi açısından kültür ve risk faktörü bazlı taramalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada erken başlangıçlı hastalıklı bebek doğuran gebe kadınların neredeyse % 50' sinde, tanımlanan bu risk faktörlerinden hiçbirisi yoktu [132].Uzamış membran rüptürünün varlığında, beş hafta önceki negatif GBS kültürü geçersiz değildir. Bu durumda GBS profilaksisi zorunlu değildir. Ancak, ateş gibi infeksiyonun klinik bulguları gelişirse o zaman antibiyotik kullanımı endikedir.

2.5.4.7. Hızlı Tanı Testleri:

Tarama kütürünün pozitif olabilmesi için 24-48 saat gerekmektedir. Kültür alınması yöntemi, doğum eylemi başlamış şekilde başvuran hastalarda kullanışlı değildir. Kültür durumu bilinmeyen ve bir veya daha fazla erken başlangıçlı GBS hastalık için risk faktörü taşıyan gebelere, bu test önerilebilmektedir. Eğer duyarlı ve spesifik bir hızlı tanı testi mevcut olsaydı, hastaneye yatış esnasında GBS testi yapılır ve pozitif test sonuçlu gebelere IAP verilmesi mümkün olurdu.

Hızlı tanı tesbit etmede, polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction, PCR) bazlı metotlar, diğer antijen bazlı araştırma kitlerinden daha iyidir. Hızlı algılama testlerinin kullanıldığı sistematik bir çalışmada altı farklı test (PCR, optical immunoassay [OIA], DNA hybridization, enzyme immunoassay, latex agglutination ve Islam starch medium test) kültüre bazlı tarama ile GBS kolonizasyonunu belirlemede doğruluk açısından karşılaştırılmıştır [152]. Çalışmaların metodolojik kalitesi genellikle zayıftır. En iyi performansı olan PCR (ortalama sensivite %96,spesifite%98) ve OIA (ortalama sensivite%48, spesifite%97) testleridir. Gerçek zamanlı PCR 40 dakika, OIA 30 dakika sürmesine karşılık genellikle klinik olarak önemli bir farklılık yoktur. Yeni nesilde çok iyi sensivite ve spesifitesi olan, kullanım kolaylığı sağlayan hızlı algılama testleri piyasada mevcut hale gelmektedir [153].

PCR gibi nükleik asit amplifikasyonu testlerinin (NAAT) yapılabildiği şartlarda, obstetrisyenler doğum başlangıcında rektal vajinal örnekleme yapmayı tercih edebilirler. NAAT gebelik süresince yapılan kültür bazlı taramanın yerine konmamalı, isteğe bağlı olarak kullanılmalıdır ki; zaten NAAT her yerde uygulanabilir bir test değildir. Bu test termde GBS kolonizasyonu bilinmeyen ve test sırasında GBS kolonizasyonu açısından doğumda risk faktörü olmayan (risk faktörleri: ateş $\geq 100.4^{\circ}\text{F}[\geq 38.0^{\circ}\text{C}]$) veya amnion zarlarının ≥ 18 saat yırtık olması) kadınlar için bir seçenek olmalıdır [64]. Hastaneye yatış esnasında risk faktörü olmayan, test pozitif olan kadınlar IAP almalıdır. Başlangıçta risk faktörü olmayan fakat, sonradan ateş gelişen veya uzamış membran rüptürü halinde doğum sırasında yapılan testler sonuçlanana kadar IAP almalıdır. Erken doğum başlangıcı veya doğumda GBS kolonizasyonu için risk faktörü varsa, NAAT yapılmamalı ve bu kadınlar direk olarak IAP almalıdır.

2.5.4.8. İntrapartum Antibiyotik Proflaksisi Uygulama Şekli

Antibiyotikler, kültürün pozitif olduğu andan ziyade intrapartum olarak verilir. Çünkü doğumdan uzak bir dönemde antibiyotik tedavisi uygulaması doğum zamanındaki GBS kolonizasyonunu asla tam olarak eradike edemez. O zaman da bebek doğrudan vertikal bulaşma riski taşımaktadır [152-154]. Maternal serumdan fetal sisitemik dolaşıma ve amniyotik sıvıya antibiyotik geçişin hızlı ve yüksek konsantrasyonda olması için intravenöz yoldan tedavi gerekmektedir. Antibiyotiğin amniyotik sıvıdan geçişi bebek tarafından inhale edilmesi ve yutulması şeklinde olmaktadır.

GBS kolonizasyonlu kadınlar spontan veya indüksiyonla doğurtulur. Sezaryen ile doğum ise standart obsterik endikasyon durumlarında tercih edilmelidir.

2.5.4.8.a) IAP için endikasyonlar aşağıda sıralanmıştır:

- 1-Vajen veya rektumun herhangi birisinde GBS için kültür taramasının pozitif olması
- 2-Erken başlangıçlı GBS hastalıklı bebek doğurma öyküsünün pozitif olması [137-139]
- 3-Devam eden gebeliği boyunca GBS bakteriürisinin saptanması [135]

Kültür durumu bilinmediği zaman (kültür yapılmamış veya henüz sonuçlanmamış olabilir) aşağıdakilerden birisi mevcut ise:

- 1-Eylem esnasında ateş olması($\geq 100.4^{\circ}\text{F}$, $\geq 38^{\circ}\text{C}$) **veya**
- 2-Preterm eylem (gebelik haftasının < 37 olması) **veya**
- 3-Uzamış membran rüptürü (≥ 18 saat) [150] **veya**
- 4-Eylem sırasında GBS için yapılan NAAT pozitif olması

2.5.4.8.b) IAP'nin endike olmadığı durumlar [65]:

1) Bir önceki gebelikte GBS rektovajinal kültürün pozitif veya GBS bakteriürisinin olması ve bu gebeliğinde profilaksi için endikasyon oluşturan risk faktörlerinin olmaması

2) Sezaryen ile doğumu planlanan GBS kültürü pozitif olan gebe kadınlar (erken membran rüptürü olmaksızın) [155]. Doğumu sezaryen planlansa bile gebe kadınlardan 35 -37 gebelik haftalarında rekto-vajinal kültür taraması rutin yapılmalıdır. Çünkü planlı sezaryenden önce erken membran rüptürü olabilir ve IAP için bir endikasyon oluşturabilir.

3-) 35-37. gebelik haftalarında GBS kültürünün negatif olduğu gebe kadınlarda eylem esnasında ateş ($\geq 100.4^{\circ}\text{F}$, $\geq 38^{\circ}\text{C}$), preterm eylem (< 37 gebelik haftası), uzamış membran rüptürü (≥ 18 saat) gibi durumlardan bir veya daha fazlası olsa bile endike değildir. Ancak, eğer koryoamniyonit klinik olarak kanıtlanırsa ateşli kadınlarda profilaksi için değil de tedavi için geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı endike olmaktadır.

2.5.4.9. Profilakside Antibiyotik Rejimi:

Penisilin G: Başlangıç dozu 5 milyon ünite intravenöz, doğuma kadar her dört saatte bir 2,5-3 million ünite iv olarak devam edilir [64]. Penisilin direncinin saptandığı GBS izolatlarında, henüz ampisilin direnci gözlenmemiştir [141]. Ampisilin başlangıç dozu olarak 2 gr iv, sonra doğuma kadar her dört saatte bir 1 gr iv olarak devam edilir. Fakat teorik olarak, penisilin temelde ilk olarak tercih edilmesi(dar spektrumlu olmasından dolayı) ampiisilin drenci gelişme fırsatını azaltmaktadır.

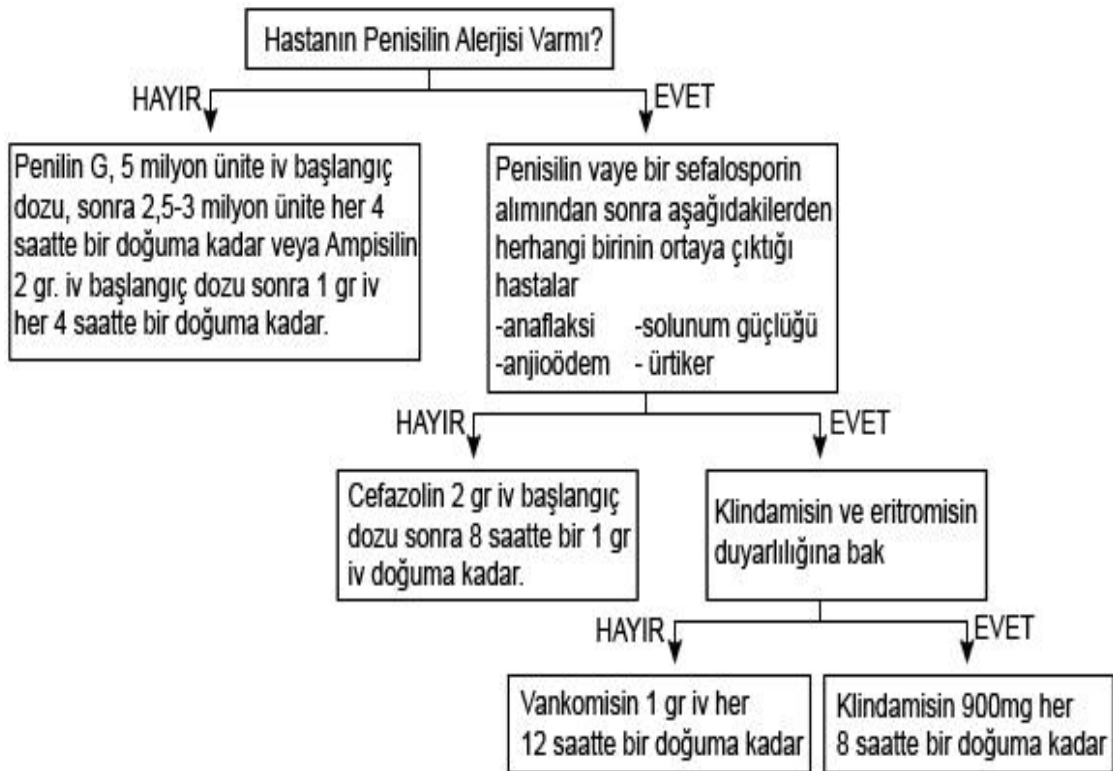
GBS, penisilin G, ampisilin, geniş spektrumlu penisilinler, sefalosporinler ve vankomisine duyarlıdır. Fakat, penisilin G en aktif olanıdır. Yaklaşık olarak GBS izolatlarının %30'u eritromisine, %20'si klindamisine dirençlidir. Ve bu direnç oranlarda giderek artış görülmektedir [156-160]. Klindamisin kullanımı birden fazla duyarlılık test sonuçlarına bağlı iken, artık profilakside eritromisin tercih edilir. GBS izolatlarının çoğu trimetoprim-sulfametoksazole dirençlidir [74].

Ağızdan tedavi önerilmemektedir. Randomize çalışmalara rağmen parenteral tedaviye karşı ağızdan tedavi tercih edilmemektedir. Eylem boyunca gecikmiş transit süresi ve kusma nedeniyle, sindirim sisiteminden ilacın emilimi güvenilir değildir. Maternal serumdan fetal sisitemik dolaşıma ve amniyotik sıvıya hızlı yüksek

konsantrasyonda geçiş için, intravenöz yoldan tedavi gerekmektedir. Amniyotik sıvıdan antibiyotik, fetus tarafından inhale edilerek ve yutulularak alınmaktadır. Genital sekresyon ve amniyotik sıvıdaki mikroorganizmaların sayısının hızlıca azalması için yüksek doz antibiyotik gereklidir. Ve bu da iv tedaviyle mümkün olabilmektedir. Eylemde olmayan gebe kadınlarda yapılan prospektif bir çalışmada oral tedavinin rekto-vajinal kolonizasyonu yeterli ölçüde azaltmadığı bulunmuştur [154,161].

2.5.4.10. Penisilin Alerjisi Olan Hastalar:

Eğer hastanın öyküsünde anaflaksi için küçük bir risk olsa bile (örneğin ürtiker veya kaşıntı olmadan makülopapüler döküntü olması) profeksi için Sefazolin 2 gr başlangıç dozundan sonra doğuma kadar her dört saatte bir 1 gr devam edilir (**Algoritma 2**) [64]. Sefazolin, iv başlangıç dozundan üç saat sonra amniyotik sıvıda yüksek bakteri öldürücü doza ulaşabilme gücüne sahiptir.



Algoritma 2: Penisilin alerjisi olanlarda GBS İçin tedavi algoritması

Eğer, hastanın öyküsünde anaflaksi için bir yüksek risk belirtiliyorsa (örneğin anaflaksi, anjiyoödem, solunum güçlüğü, ürtiker ve bu bugular özellikle ilaç alımıyla birlikte 30 dakika içinde ortaya çıkıyorsa), klindamisine karşı duyarlılığı belirlemek için GBS izolatlarına antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır. Eğer, laboratuvar koşulları uygun değilse, anaflaksi riski taşıyan penisilin allerjisi olan kadınlara doğum öncesi GBS izolatlarına klindamisin ve eritromisin duyarlılık testleri yapılması önerilmektedir. Eritromisine dirençlilik sıklıkla klindamisin direnciyle birliktelik göstermektedir. Eğer, izolat eritromisine dirençli ise standart invitro testlerde klindamisine duyarlılık görünse bile, bu klindamisine karşı direnci de indükleyebilmektedir. Eğer, izolat klindamisine duyarlı, eritromisine dirençli ve klindamisine karşı indüklenebilir direnç yoksa, o zaman klindamisin 900 mg intravenöz her 8 saatte bir doğuma kadar IAP için kullanılabilir [64].

Eğer, GBS izolatları klindamisine dirençli veya duyarlılık sonuçları mevcut değilse, infantın doğumuna kadar hastanın böbrek fonksiyon testleri normale, CDC her 12 saate bir vankomisin 1 gr kullanılmasını önermektedir [64]. Son zamanlardaki infeksiyon hastalıkları prensiplerinde, ağırlık bazlı vankomisin dozajlama yöntemi savunulmaktadır (15 - 20 mg/kg). Çünkü, Amerikan kadınlarının büyük bir bölümü obes grubundadır. Ne klindamisin ne de vankomisinin erken başlangıçlı hastalığı önlemedeki etkinliği henüz değerlendirilememiştir. Çünkü, onların amniyotik sıvıdaki bakteri öldürücü konsantrasyonunun farmakokinetik profiline ulaşmak olanaklı değil gibi görünmektedir.

Alternatif bir diğer yaklaşım da, penisilin alerjisi öyküsü olan kadınların alerji durumunu tesbit etmek için penisilin deri testinin yapılmasıdır [162]. Deri testi negatif olan hastalar penisilin ile IAP alabilirler. Ancak bu kadınlarda, IAP verilene kadar penisilin kökenli herhangi bir ilaç kullanılmasından kaçınılmalıdır. Çünkü bu durum bir sonraki süreçte küçük bir potansiyel risk de olsa tekrar sensitizasyona yol açabilmektedir.

2008 yılında büyük bir hastanede yapılan araştırmada, penisilin alerjisi olan GBS pozitif kadınların %76'sı uygun antibiyotik alırken, bu oran 2004-2006 yıllarında %16' idi [163]. Antibiyotik seçimindeki bu iyileşme, bu konudaki CDC yönergelerinin hastane genelinde anlatılması ve uygulamaya konulması ile laboratuvar sistemlerine

“PCN alerji” için bir alan eklenmesi sonucu ortaya çıkmıştır.

2.5.4.11. Proflaksi Zamanlama ve Süresi:

Penisilin, ampisilin veya sefazolin ile IAP, doğumdan en az 4 saat önce alınır en etkili olmaktadır [74, 164, 165]. Bu ilaçlar anneye iv verildikten yarım saat sonra fetal serumda yüksek seviyelerde olmasına rağmen [166, 167], annenin vajinal koloni sayısı intravenöz tedaviye başladıktan sonra derhal düşmeye başlamaktadır. Amniyotik sıvı ve vajinal sıvılardaki GBS koloni sayısı ilk antibiyotik uygulama dozundan yaklaşık üç saat geçene kadar en aşağı seviyelere ancak ulaşabilmektedir [168].

Doğum zamanı tam olarak öngörülemeyeceğinden, tedavi doğum veya membran rüptürü için hastaneye giriş esnasında başlanır ve her dört saate bir doğum olana kadar devam edilir. IAP uygulaması için optimum süre araştıran az sayıda çalışma rapor edilmiştir, fakat eğer penisilin ve ampisilin uygun dozda verilirse, doğum ile ilk doz arasında dört veya daha fazla süre geçmişse ve annede koryoamniyonit ve bakteriyemi gibi infeksiyonlar yoksa erken başlangıçlı yenidoğan hastalık vakaları daha nadir gözlenmiştir. PPRM’lu penisilin proflaksisi alan GBS taşıyıcısı 33 kadında yapılan gözlemsel bir çalışmada, günlük genital kültürler alınmıştır. İlk gün hastaların 29/33’ünde(%88), 2.gün 32/33’ünde(%96), 3.günde tamamında kültür negatif olarak bulunmuştur [169].

Tıbben gerekli prosedürlerde yapılacak işlem ile antibiyotik uygulama arasındaki süre dört saat olacak şekilde ayarlanmalı, bu süre daha fazla geciktirilmemelidir.

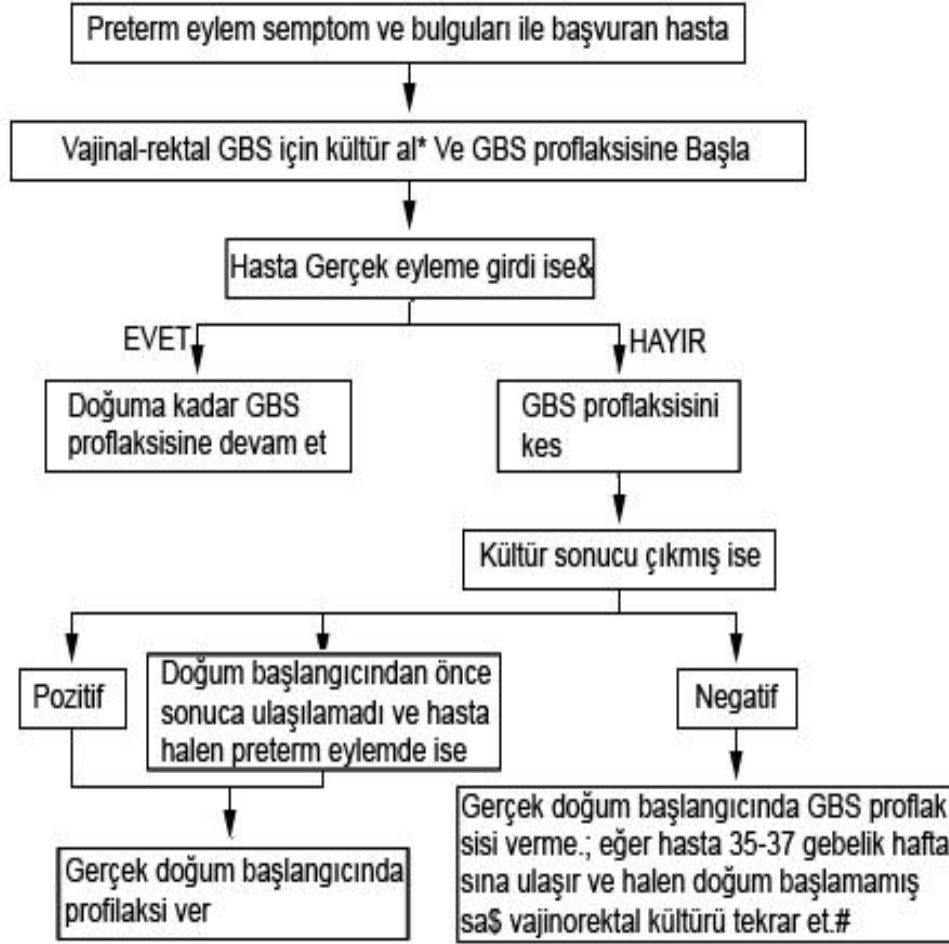
Tekrar kolonizasyon tedavi kesilmesinden sonra ortaya çıkabilmektedir.

2.5.5. PRETERM EYLEM TEHDİDİNDE YAKLAŞIM

2.5.5.1 Preterm Eylem:

Antepartum kültür sonuçları ve doğumda maternal GBS durumu arasındaki uyumu maksimize etmek için gebeliğin 35-37. haftalarında tarama yapıldığından, erken membran rüptürü veya erken doğum için başvuran hastaların kültür durumu genellikle

başvuru anında bilinmemektedir ve doğumda öğrenilmektedir. Eğer, kolonizasyon durumu bilinmiyor ise, GBS kültürü alındıktan sonra antibiyotik uygulanmaya başlanır. Hasta gerçek eylemde ise doğuma kadar tedaviye devam edilir. Gözlem boyunca bir süre sonra hastanın gerçek eylemde olmadığı tesbit edilirse, başlanan profilaksi kesilmelidir (**Algoritma 3**) [64].



Algoritma 3 [3]: 37 haftadan önce preterm eylemde GBS için CDC'nin önerdiği tedavi algoritması

Hastaya önceki 5 hafta içinde GBS için rekto-vajinal kültür örnekleme yapılmışsa, kültür sonucu tedaviyi yönlendirmelidir. GBS ile kolonizasyon mevcut ise IAP uygulanmalıdır. Önceki 5 hafta içerisinde yapılan kültür sonucu negatif ise GBS profilaksisi için endikasyon bulunmamaktadır.

Hastanın gerçek doğuma ilerlemesi açısından düzenli olarak değerlendirilmeli, eğer hastanın gerçek eylemde olmadığı kabul edilirse proflaksi kesilmelidir. GBS kültür sonucu doğum öncesinde ulaşılır ve sonuç negatif ise proflaksi durdurulmalıdır. Doğum öncesinde bir sonraki alınan GBS kültürü pozitif olabileceğinden, gebelik 35-37. gebelik haftasına ulaşırsa ve henüz doğum olmamışsa tarama tekrarlanmalıdır. Negatif sonuçlu bir GBS taraması 5 haftalık bir süreç için geçerli kabul edilebilir. Eğer, preterm doğum tehdidi öykülü bir hasta yeniden erken doğum semptomları ve bulguları ile başvurursa ve 5 haftadan daha uzun süreli negatif GBS kültür sonucu mevcutsa, hasta yeniden taranmalı ve o zaman tedavi bu algoritmaya uygun olarak tekrar uyarlanmalıdır.

GBS durumunu kesin dışlamak 48 saati almaktadır. Eğer 48 saat sonra kültür sonucu negatif, önümüzdeki beş hafta içinde preterm eylem tekrarlırsa GBS proflaksisine ihtiyaç duyulmaz. Kültür sonuçları beş haftadan daha uzun bir süre için GBS kolonizasyon durumunu öngörebilir değildir [134]. Bu yüzden eğer preterm eylem kültür negatifliğinden sonra beş haftadan daha uzun süre sonra tekrar ortaya çıkarsa, yaklaşım kolonizasyon durumu bilinmeyen gebe kadınlarındaki gibi olmalıdır. GBS kültür pozitif kadınlarda preterm eylem başlamışsa proflaksi verilmelidir. Eğer 35-37 gebelik haftalarına kadar doğum olmamış, gebelik miadına ulaşırsa yapılan araştırmalarda bu haftalarda GBS durumunu öngörebilmek için rektovajinal kültür örneklemenin tekrarlanması gerektiği gösterilmiştir.

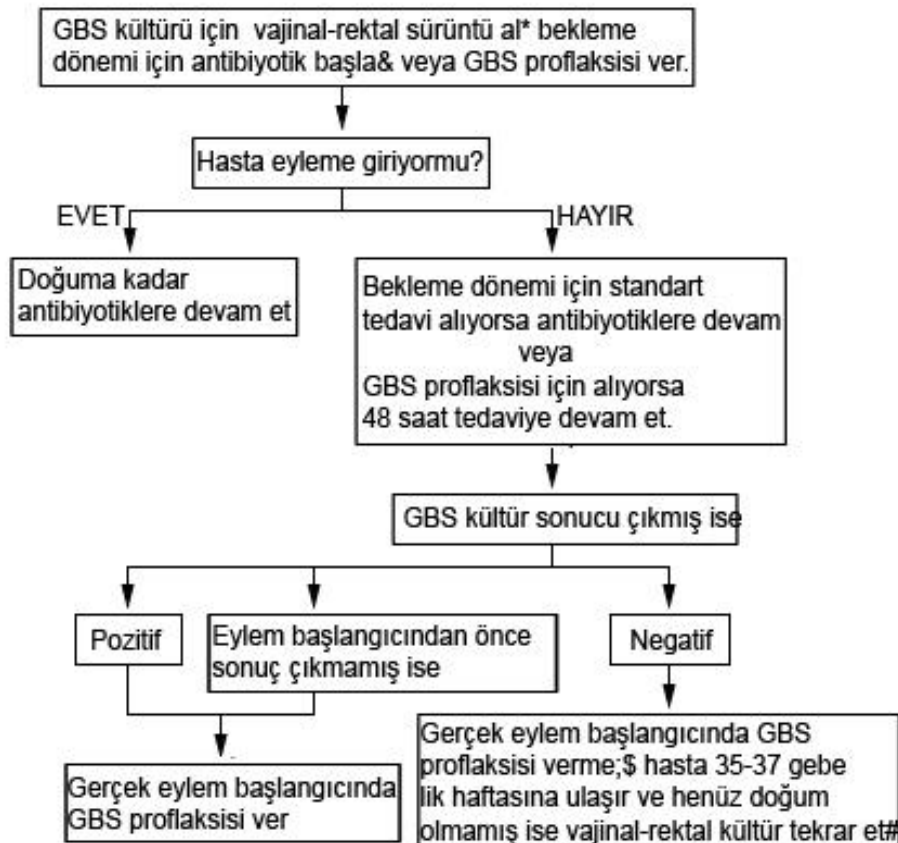
2.5.5.2. Preterm Prematür Membran Rüptürü (PPROM):

Tipik koryoamniyonit tablosundaki hastalar geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almalıdır. Bu tedavi GBS proflaksisi yerine de geçebilecek GBS'ye karşı aktif olduğu bilinen bir ajan içermelidir. Bekleme tedavisi alan PPROM'lu kadınlar, GBS kültürü elde edildikten sonra GBS proflaksisini içeren bir tedavi rejimi almalıdır (**Algoritma 4**). Eğer kültür negatif ise GBS proflaksisi kesilirse de bu hastaların yönetimi çok tartışmalıdır.

Hastaya önceki 5 hafta içinde GBS için rektovajinal kültür örnekleme yapılmışsa, kültür sonucu tedaviyi yönlendirmelidir. GBS ile kolonizasyon mevcut ise IAP uygulanmalıdır. Önceki 5 hafta içerisinde yapılan kültür sonucu negatif ise GBS

proflaksisi için endikasyon bulunmamaktadır.

PPROM'lu vakaların bekleme dönemi için, öncelikle iv 2 gr yükleme dozu takiben her 6 saatte bir 1 gr iv ampisilin en az 48 saat verilmesini içeren antibiyotik rejimi GBS proflaksisi için yeterlidir. Eğer diğer rejimler kullanılırsa GBS proflaksisi ek olarak başlatılmalıdır. Doğurmayacak PPRM'lu kadınlarda GBS proflaksisi 48 saat devam etmelidir. Eğer 48 saatlik periyot boyunca bir GBS taraması yapılır ve sonuçlar elde edilebilirse, sonuç negatif olduğunda GBS proflaksisi kesilmelidir. Doğum öncesinde sonraki GBS kültürü pozitif olabileceğinden, gebelik 35-37. gebelik haftasına ulaşırsa ve henüz doğum olmamışsa tarama tekrarlanmalıdır. Negatif sonuçlu bir GBS taraması 5 haftalık bir süreç için geçerli kabul edilebilir. Eğer preterm doğum tehdidi öykülü bir hasta yeniden erken doğum semptomları ve bulguları ile başvurursa ve 5 haftadan daha uzun süreli negatif GBS kültür sonucu mevcutsa, hasta yeniden taranmalı ve o zaman tedavi bu algoritmaya uygun olarak tekrar uyarlanmalıdır.



Algoritma 4: CDC'nin önerdiği gebeliğin 37. haftasından önce PROM'lu hastalarda GBS Taraması için algoritma

2.5.6. OBSTETRİKAL İŞLEMLERDE GBS PROFİLAKSİSİ

2.5.6.1. Antepartum Dönemdeki İşlemler:

GBS ile kolonize veya kolonizasyon durumu bilinmeyen kadınlara, doğum öncesi obstetrikal uygulamalarda antibiyotik profilaksisi kullanımı hakkında yüksek kalitede veri bulunmamaktadır [2]. Bu tür uygulamalar vajinal muayene, servikal olgunlaşma için cihazların yerleştirilmesi, ve membran sıyırma işlemini içermektedir. Yeterli verilerin yokluğundan dolayı, bu işlemlerden sonra profilaksi verilmesi önerilmemektedir.

GBS durumu araştırılmamış kadınların doğumunu indüklemek içinİ memebrian sıyırma işleminin yapıldığı 19 çalışmanın meta-analiziyle profilaksiden kaçınılması, düşük kalitede indirek yoldan desteklenerek sağlanmıştır [170]. Bu işlemlere maruz kalan ve kalmayan annelerin yenidoğanlarında, yenidoğan enfeksiyonu görülme prevalansı benzerdir.

2.5.6.2. Doğum Süresince Uygulanan İşlemler:

Doğumda vajinal muayeneler, klinik endikasyonlardan dolayı invaziv işlemlerde kolonize olduğu bilinen kadınların yenidoğanlarında erken başlangıçlı GBS hasatalığı riskinde artışa dair bir kanıt yoktur [171]. Eğer klinik endikasyon varsa GBS taşıyıcılığı pozitif hastalarda amniyotomi yapmak kontrendike değildir. İdeal olarak amniyotomi ve diğer invaziv girişimler antibiyotik profilaksisi verildikten en az dört saat sonra yapılmalıdır. Ancak medikal veya obstetrikal endikasyon gerektiği durumlarda bu işlemler uygun antibiyotik konsantrasyonuna ulaşılması için geciktirilmemelidir.

2.5.7 YENİDOĞANLARDA GBS PROFLAKSİSİ

Doğum Sonrası Önlem Stratejileri:

Kolonize anne yerine yenidoğanlarda önlem stratejilerinin etkinliği tartışmalıdır. Geniş gözlemsel çalışmalarda doğumdan hemen sonra yenidoğana intramüsküler penisilin uygulanmasının erken başlangıçlı GBS hastalığı riskini azaltabileceğini öne sürmüştür [172, 173]. Ancak 1187 yenidoğanı içeren randomize bir çalışmada bu uygulamanın GBS hastalığını veya yenidoğan mortalitesini önlemeye yönelik bir yararının başarısız olduğu gösterilmiştir [174].

Gözlemsel çalışmalar ve randomize çalışmalar arasındaki tutarsız sonuçların nedeni metodolojik meseleler ile açıklanabilmektedir [175]. Randomize çalışmalar tedavi alan ve kontrol grupları arasındaki bir farkı tesbit etmek için yeterli sayıda hasta dahil edemeyebilirler. Ek olarak, randomize çalışma katılımcıları içinde düşük doğum ağırlıklarından dolayı yenidoğan yoğun bakım ünitesine transfer edilenlerin de olması sonucu etkilemektedir. 24 infekte bebeğin 20'si ilk dört saatte semptomatik olmakta, ortaya çıkan bu infeksiyon durumunun doğumda da mevcut olabileceği öne sürülmektedir. Sonuç olarak genel yönetim farklılıklarının olması uyumsuz bulguların ortaya çıkmasında katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmektedir. Yüksek kalitede kanıtlar mevcut olmadığı sürece annede erken başlangıçlı GBS hastalığı önleme, yenidoğan kemoproflaksisinden daha standart olarak kabul edilmektedir.

2.5.8 GEBELERE İMMUNOPROFLAKSİ UYGULAMASI

GBS'lerin kapsüler polissakkaritlerine karşı gelişen antikorların, bu mikroorganizma ile meydana gelen infeksiyonlardan korumada önemli olduğu bilinmektedir. GBS aşuları, yenidoğana bulaşma, annede gebeliği döneminde kolonizasyonun azaltılması veya önlenmesi için bir araç olarak incelenmiştir [176, 85]. GBS'ye karşı kadınların aşılınması için önemli gerekçe, gebe kadınların çoğunluğunda (%85-90) doğum esnasında koruyucu antikorlardan yoksun olmasıdır [177]. Etkili bir aşı, erken ve geç başlangıçlı GBS hastalığını önlemek için IAP uygulaması sınırlamalarını önlemek ve uygun maliyeti olmasından dolayı mantıklıdır. Ancak, etkili bir GBS aşısı, GBS hastalıklarına karşı güçlü bir araç olmasına karşın, henüz lisanslı hiçbir aşı mevcut değildir. Erken başlangıçlı neonatal infeksiyon geçiren yenidoğanlardaki antikor titresinin, sağlıklı yenidoğanlara göre düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda sık görülen serotipler için saflaştırılmış polissakkarit aşular uygulanmaya başlanmıştır. Gebelikte aşı yapılan annelerin serumunda onların yenidoğanlarındaki invaziv hastalığa karşı koruyucu GBS kapsüler polissakarid tipe spesifik yeterli miktarda IgG gösterilmiştir [178-181]. Ancak, bazı polissakkaritler yeterince immunojen olmadığından konjuge aşular geliştirilmiştir. Sağlıklı gebe olmayan genç erişkinler arasında yapılan FazI-II klinik çalışmalarında, GBS hastalığı ile ilişkili tiplerinin konjuge aşularının iyi tolere edildiği ve immunojen olduğu gösterilmiştir [180-185]. Son zamanlarda yapılan üreme çağındaki gebe olmayan kadınların GBS tipIII konjuge aşısı ile aşılandığı çift kör randomize bir çalışmada, aşı yapılanlarda GBS ile kolonizasyon edinmede bir gecikme olduğu gösterilmiştir [185]. İkinci trimesterde tetanoz aşısı ile GBS aşısı da uygulandığında, erken ve geç başlangıçlı neonatal hastalıktan korunmak için yeterli miktarda antikor anneden bebeğe pasif olarak geçmiş olmaktadır. TipIII konjuge GBS aşısı ile aşılanan kadınların %90'ında 4 kat veya daha fazla titre artışı sağlanmıştır.

Aşı uygulaması intrapartum profeksiye göre daha basit uygulanabilmekte, uzun süre koruyucu ve ucuzdur. Ayrıca antimikrobiyal direnç gelişimi söz konusu olmaz. GBS konjuge aşısının gebe olmayan erişkinler için immunojen olup olmadığı henüz test edilmemiş olmakla beraber, altta yatan hastalık nedeniyle risk altında bulunan erişkinler

de aşılanabilir. Bir analitik karar modelinde, bir tarama yaklaşımı ile birlikte kombine maternal aşılama etkinliği, peripartum GBS infeksiyonlarının %66'sını, 25 preterm doğumun 1 tanesini önlediği tesbit edilmiştir [186]. GBS aşısı ve konjuge tetanoz aşılarının belirli teratpötik potansiyelillerinin olduğu gösterilmiştir [177,184, 180,185,187-189]. Baker ve arkadaşlarının yönettiği bir çalışmada TipIII polissakarit aşısına cevap veren kadınların doğurduğu bebeklerin %75'inde doğumdan iki ay sonra koruyucu antikorların bulunmasına rağmen, erken zamanlı yapılan çalışmalarda polissakarit aşılara immun yanıt değişkendir [180].

Küreselleşmeyle birlikte aşı etkinliğinin gelişimine insan popülasyonundaki bölgesel farklılığın yanı sıra, zamanla birçok GBS serotip ve antijen patternlerindeki önemli değişiklikler engel olmuştur [190-192]. Çok sayıda aşının gelişmesinde, yeni DNA, gen ve protein teknolojilerinin keşfiyle, aşı gelişimi yönünde potansiyel protein adaylarının taranmasında geleneksel yaklaşımlar, kullanılan patojen spesifik gen dizilimlerinin kullanılması gibi aşırı hızlı teknikler olması nedeniyle çoğalmaktadır [192-194]. Anne ve bebek infeksiyonları önlemek için, maternal immünizasyon stratejilerini daha ayrıntılı olarak değerlendirmeye ihtiyaç vardır.

3 . GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, fakültemiz etik kurulunun 31.05.2012 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/96 sayılı kararına uygun olarak başlatıldı. 01.01.2012-30.04.2013 tarihleri arasında çalışmaya On Dokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 158 gebe dahil edildi. İdrar kültüründe üreme saptanan ve daha öncesinde GBS ile infekte bebek doğurma öyküsü olan gebeler dışında bırakıldı. Dosyalar hastaların yaşları, önceki obstetrik bilgileri, gebelik haftaları, hastaneye başvuru nedenleri, eğitim seviyeleri, mesleki durumları, gebelik öncesi korunma yöntemleri ve sigara içip içmedikleri; ve bu etkenlerin grup B Streptokok taşıyıcılığı üzerine etkisinin olup olmadığı yönünden retrospektif olarak araştırıldı.

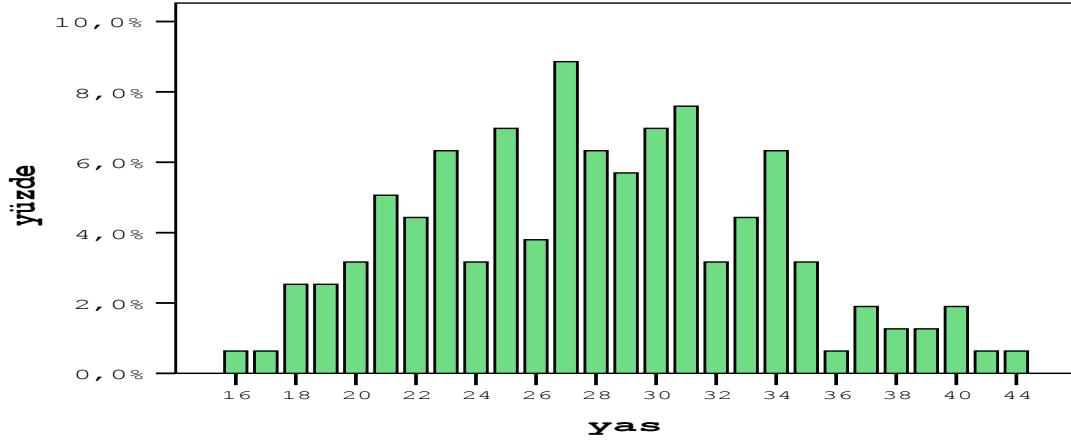
Her hastadan spekulum kullanmadan vajinal alt bölgeden ve external sfinkter geçilerek rektumdan alınan sürüntü örnekleri mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Labrotuarda kanlı ve spesifik besiyeri olarak Granada TM agar (Biomerieux Fransa) ekimleri yapılarak, 18-24 saat süreyle ve 35-37 derece'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda plaklar değerlendirildi. Kanlı agarda beta hemoliz yapmış koloniler strep latex testi yapılarak (Slidex, Strepto Plus, Biomerieux Fransa) ve vitek2 (biomerieux Fransa) cihazı kullanılarak tiplendirildi.

Çalışmaya alınan vakalarda GBS taşıyıcılık sıklığı araştırıldı. Ve bu taşıyıcılık sıklığına etki edebilecek yaş grupları, önceki obstetrik bilgileri, gebelik haftaları, hastaneye başvuru nedeleri, eğitim seviyeleri, mesleki durumları, gebelik öncesi korunma yöntemleri ve sigara içip içmedikleri parametreleri karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS for Windows (versiyon 15.0) kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmaları için **Chi-Square ve Mann Whitney U** testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak alındı.

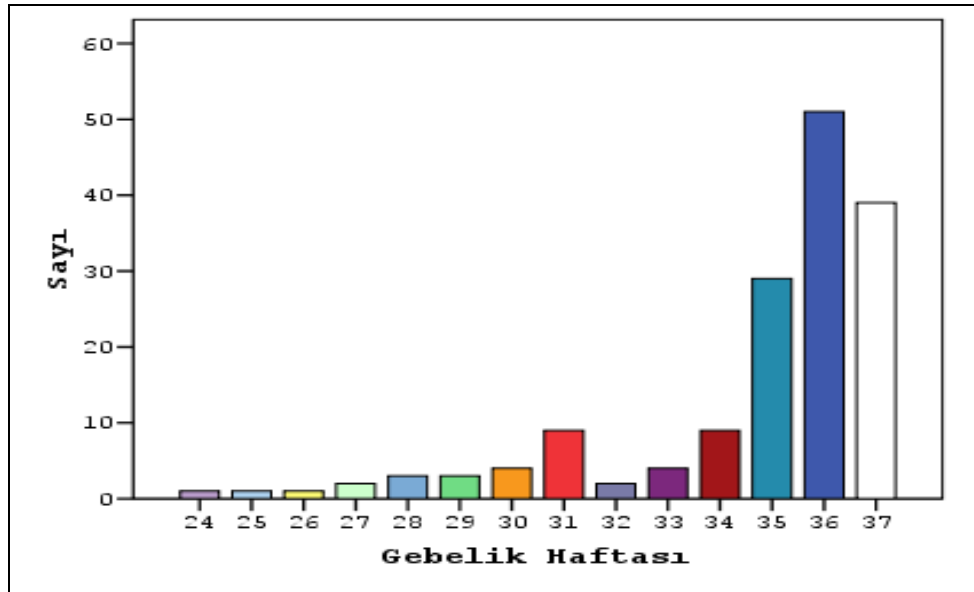
4.BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 16 ile 44 arası değişmekte olup, ortalaması 28.1 (\pm 5.7) idi (**Şekil 6**). Hastaların 139'u (%88) 35 yaş altı, 19'u 8%12) 35 yaş üstü grubundaydı. Gebelik ortalamaları ise 35.1 (\pm 2.7) olup, 24'ü (%15.2) 32 hafta altı, 40'ı (%25.3) 36 hafta üstü ve 94'ü (%59.5) ise 32-36. hafta aralığındaydı (**Şekil 7**). Hastaların 7'si (%4.4) sigara kullanırken, 151'i 8%95.6) kullanmamaktaydı (**Şekil 8**). 8 (%5.2) hastanın okuma yazması yokken, 95'i (%61) ilköğretim, 55'i (%33.8) lise ve yüksek okul mezunu idi (**Şekil 9**). Hastaların 104'ü (%65.8) rutin kontrol amaçlı, 26'sı (%16.5) preterm eylem, 28'i (%17.7) EMR tanılılarıyla hastanemize başvurmuştu (**Şekil 10**). Çalışma grubuna dahil edilen gebelerin 34'ü (%21.5) sezaryen, 46'sı (%29.1) normal doğum, 4'ü (%2.5) hem sezaryen hem de normal yolla daha önceki doğumlarını yapmış iken, 74 kadın (%75) henüz hiç doğum yapmamış idi (**Şekil 11**). Gebe kadınların gebelik öncesi 124'ü (% 77.99 korunmuyor iken, 34'ü (%22.1) OKS, RİA, kondom veya koitus interruptus yöntemlerinden herhangi biri ile korunuyordu. Gruptaki 137 hasta (%86.7) ev hanımı iken , 21'i (%13.3) çalışandı.

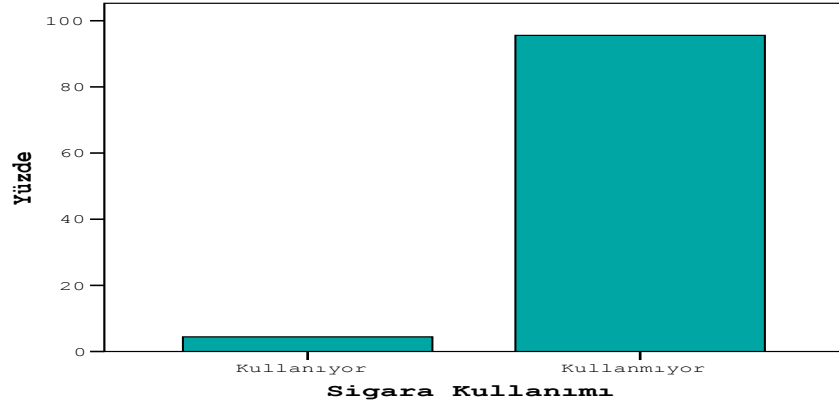
Taranan 158 kişilik hasta grubunda, 3 (%1.89) gebe kadında vajinal, 1 kadında (%0.63) hem vajinal hem de rektal olmak üzere toplamda 4 (%2.53) hastanın sürüntü kültürlerinde üreme olduğu saptandı(**Şekil12**).



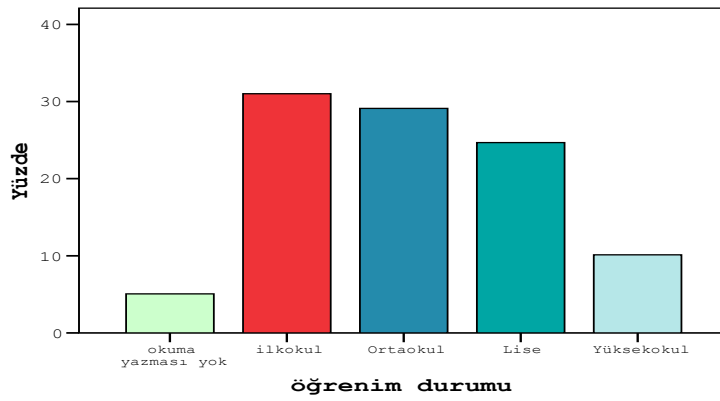
Şekil 6: Araştırma grubuna dahil edilen gebelerin yaş dağılımı



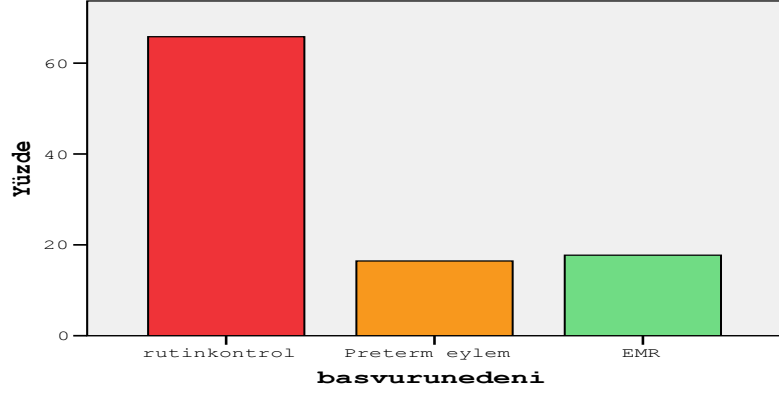
Şekil 7: Araştırma grubuna dahil edilen gebelerin gebelik haftaları dağılımı



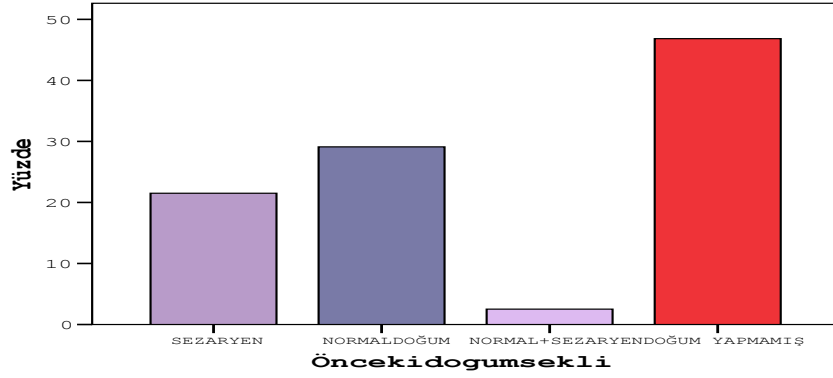
Şekil 8: Araştırma grubuna dahil edilen gebelerin sigara kullanımı dağılımı



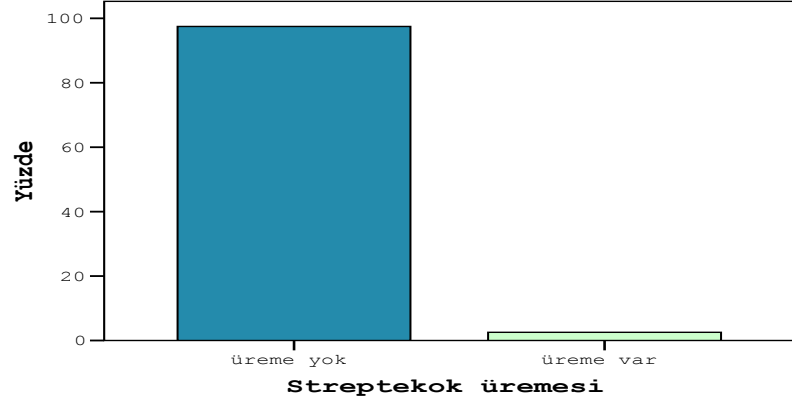
Şekil 9: Araştırma grubuna dahil edilen gebelerin öğrenim düzeyi dağılımı



Şekil 10: Araştırma grubuna dahil edilen gebelerin hastaneye başvuru nedeni dağılımı



Şekil 11: Araştırma grubuna dahil edilen gebelerin önceki doğum şekilleri dağılımı



Şekil 12: Araştırma grubuna dahil edilen gebelerin Streptokok üreme dağılımı

Grup B Streptokok (GBS) taşıyıcılığı yönünden yaş karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 1). Çalışmamızdaki üreme olan 4 kadının da 35 yaş altı olduğu dikkati çekmiştir.

Tablo 1: GBS taşıyıcılığı yönünden yaşların karşılaştırılması

Streptokok	üreme var		üreme yok		P değeri
Yaş	Mean	Med(min_max)	Mean	Med (min_max)	0,114
	23,1±5,7	23,5 (17,29)	28,1±5,7	28 (16,44)	

(p<0,005 anlamlılık kriteri)

Tablo 2: GBS taşıyıcılığı yönünden gebelik haftası grubu karşılaştırılması

		Streptokok		Toplam	P değeri	
		üreme yok	üreme var			
Gebelik haftası grubu	32 w altı	Sayı	23	1	24	0,356
	32-36 w		93	1	94	
	36 w üstü		38	2	40	
Toplam			154	4	158	

(p<0,005 anlamlılık kriteri)

Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden gebelik haftası grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 2).

Tablo 3: GBS taşıyıcılığı yönünden gebelik sayısı karşılaştırılması

			Streptokok		Toplam	P değeri
			üreme yok	üreme var		
Gebelik sayısı	1	Sayı	64	2	66	0,986
	2		39	1	40	
	3		24	1	25	
	4		16	0	16	
	5		6	0	6	
	6		4	0	4	
	8		1	0	1	
Toplam			154	4	158	

($p < 0,005$ anlamlılık kriteri)

Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden gebelik sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 3).

Tablo 4: GBS taşıyıcılığı yönünden önceki doğum sayılarının karşılaştırılması

			Streptokok		Toplam	P değeri
			üreme yok	üreme var		
Parite sayısı	0	Sayı	70	3	73	0,871
	1		42	1	43	
	2		25	0	25	
	3		12	0	16	
	4		3	0	6	
	5		2	0	4	
	Toplam			154	4	

($p < 0,005$ anlamlılık kriteri)

Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden önceki doğum sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4).

Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden önceki doğum şekilleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Üreme saptanan 3 gebe hiç doğum yapmamış ve ilk gebeliğiydi (Tablo 5).

Tablo 5: GBS taşıyıcılığı yönünden önceki doğum şekilleri karşılaştırılması

			Streptokok		Toplam	P değeri
			üreme yok	üreme var		
Önceki doğum şekilleri	Sezaryen	Sayı	33	1	34	0,569
	Normal		46	0	46	
	Sezaryen+normal		4	0	4	
	Hiç doğumu yok		71	3	74	
Toplam			154	4	158	

($p < 0,005$ anlamlılık kriteri)

Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden gebelik öncesi korunma yöntemi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 6). Üreme saptanan 4 gebe de gebelik öncesi korunmamakta idi.

Tablo 6: GBS taşıyıcılığı yönünden gebelik öncesi korunma yöntemleri karşılaştırılması

			Streptokok		Toplam	P değeri
			üreme yok	üreme var		
Korunma Yöntemi	Korunmuyor	Sayı	120	4	124	0,890
	OKS		4	0	4	
	Koitus interruptus		13	0	13	
	Kondom		15	0	15	
	RİA		2	0	2	
Toplam			154	4	158	

($p < 0,005$ anlamlılık kriteri)

Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden sigara kullanımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 7).

Tablo 7: GBS taşıyıcılığı yönünden sigara kullanımı karşılaştırılması

			Streptokok		Toplam	P değeri
			üreme yok	üreme var		
Sigara	Kullanıyor	Sayı	7	0	7	0,663
	Kullanmıyor		147	4	151	
Toplam			154	4	158	

($p < 0,005$ anlamlılık kriteri)

Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden mesleki durum karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 8).

Tablo 8: GBS taşıyıcılığı yönünden mesleki durumların karşılaştırılması ($p < 0,00$ anlamlılık kriteri)

			Streptokok		Toplam	P değeri
			üreme yok	üreme var		
Mesleki Durum	Ev hanımı	Sayı	134	3	137	0,485
	Çalışan		20	1	21	
Toplam			154	4	158	

Tablo 9: GBS yönünden başvuru nedeni karşılaştırılması

			Streptokok		Toplam	P değeri
			üreme yok	üreme var		
Başvuru nedeni	Rutin kontrol	Sayı	102	2	104	0,794
	Preterm eylem		25	1	26	
	EMR		27	1	28	
Toplam			154	4	158	

($p < 0,005$ anlamlılık kriteri)

Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden başvuru nedenleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 9).

Grup B Streptokok taşıyıcılığı yönünden eğitim düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (**p:0,190**) ($p < 0,005$ anlamlılık kriteri)

5.TARTIŞMA

Dünyada giderek artan bir sorun haline gelen GBS kolonizasyon oranı %15-40 oranları arasında değişmekle birlikte ülkeden ülkeye farklılık gösterdiği bildirilmektedir [195,2]. Ülkeler arasındaki bu farklılığın nedeni, gebelerde rektovajinal GBS kolonizasyonunun coğrafik bölge, etnik yapı ve uygulanan intrapartum korunma yöntemlerine göre değişikliklerin olmasıdır [65, 196]. Yeni doğanlar açısından ölümcül infeksiyonlar ile karşı karşıya kalma riskinin varlığı, anne adayları gebelerde vajinal rektal GBS kolonizasyonunun araştırılmasının son derece önemli olup; koruyucu hekimlik adına uygulanan önemli bir yaklaşım olacağını göstermektedir.

Ülkemizde bu güne kadar yapılan çalışmalarda GBS kolonizasyonu sıklığı %1-38 oranları arasında olduğu bildirilmiştir [7--19]. Saptanan değişik oranların yöresel farklılıkların yanı sıra standart bir yöntemin kullanılmamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda son trimester gebelerindeki GBS kolonizasyon oranı %2.53 bulunmuş olup, Türkiye'de benzer yöntemlerin kullanıldığı çalışma sonuçları ile uyumludur. Saçar'ın 1983 yılında yaptığı çalışmada GBS kolonizasyon oranı %37.2 olarak bulunmasına karşın; çalışma 51 gebeyle sınırlı kalmıştır ve mikroorganizmaların gruplandırılmasında sadece latex aglütinasyon testi kullanılmıştır [7]. Güvenal ve ark. tarafından saptanan %1.63 oranı ise kuvvetle muhtemel sadece vajen arka forniksi ve servixten kültür alınmasından kaynaklanmaktadır [8].

Gökalp ve ark. 1986 yılında yayınladıkları 100 gebe kadında yaptıkları çalışmada rektovajinal GBS kolonizasyon oranını %7 olarak saptamışlardır [9].

1997 yılında Yavuz ve ark'da Van'da yaptıkları çalışmada 97 gebe kadından vajen, serviks ve rektumdan kültürler alınmış ve 5 hastada (%5.15) oranında taşıyıcılık saptanmıştır [12]

Arıbaş ve ark. Konya'da 1998 yılında bir çalışma yapmış; vajen arka forniks ve serviksten kültürler alınmış. Ancak GBS üremesi saptanmamıştır [11].

1999 yılında Zeynep Kamil Hastanesinde 240 gebe kadını içeren bir çalışmada vajinal örnekleme yapılmış ve 20'sinde(%8.3) GBS taşıyıcılığı saptanmıştır [10].

Temmuz 2002-Ağustos 2005 tarihleri arasında, Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 671 gebe kadının alındığı, gebe

kadınlarda izole edilen GBS suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları ve serotip dağılımının belirlenmesinin amaçlandığı bir çalışmadan, gebeliklerinin 35-37. haftalarında vajinal kültürleri alınmış 99 (%14) hastada GBS suşu izole edilmiştir [17].

2005 yılında Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılan bir çalışmada 500 gebe kadın dahil edilmiş. 26 (%5.2) kadında vajenden, 29 (%5.8) kadında rektumdan, 14 (%2.8) kadında hem rektal hem de vajenden alınan sürüntü örneklerinde GBS üremesi saptanmıştır. Bu çalışmada gebelerin yaşı, eğitim seviyesi, gravidite sayıları ile taşıyıcılık arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır[13].

Kayseri Askeri Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 50 gebe kadının dahil edildiği 2008-2009 yılları arasında yapılan çalışmada ise 2'sinde (%4) GBS üremesi tesbit edilmiş[18].

2012 yılında yayınlanan, Karadağ ve ark. yaptığı bir çalışmada 300 anne adayından rektovajinal sürüntü örnekleri alınmış; vakaların 9'unda (%3) GBS üremesi saptanmıştır. GBS kolonizasyonu ile gebelik öncesi korunma yöntemi, eğitim, gelir düzeyi, önceki gebelik ve doğum sayıları arasında bir ilişki gözlenmemiştir. PROM ve PPRM ile kolonizasyon birlikteliği saptanmamıştır[16].

Çalışmamızda yeni doğan bebeklerin doğumda GBS ile infekte olma olasılığını gösteren kolonizasyon sıklığı % 2.53 oranında saptanmıştır. GBS kolonizasyonu ile gebelik öncesi korunma yöntemi, eğitim seviyesi, mesleki durum, EMR, preterm eylem, daha önceki doğum şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

ABD kaynaklı literatürlerde sıklık %4-40 oranları arasında değişmektedir. Afrika kökenli Amerikalılarda; beyazlara, İspanyol ve Asya kökenli Amerikalılara göre daha yüksek oranda kolonizasyon sıklığı saptanmıştır [171].

1998'de Stoll BJ ve ark. yaptığı bir çalışmada gelişmekte olan ülkelerde yapılmış 24 çalışma sonucunda Ortadoğu ve Kuzey Afrika'da %22, Pasifik Asya'da %19, Güney Afrika'da %19, Hindistan ve Pakistan'da % 12, Güney Amerika'da %14 oranında gebe kadınlarda GBS kolonizasyonu saptanmıştır [196].

1980 yılında Yow ve ark. yaptığı bir çalışmada yaş ile GBS kolonizasyonu sıklığı arasında bir ilişki saptanmıştır [196]. Bizim çalışmamızda yaş ve yaş grupları ile GBS kolonizasyonu sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da üreme saptanan 4 hastanın 35 yaş altı olduğu izlenmiştir.

Lewin ve ark. 1981 yılında gebeliklerinin farklı döneminde olan 722 gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, GBS kolonizasyon oranının %19 olduğu ve be taşıyıcı gebelerde ilerleyen zamanlarda taşıyıcılığın kendiliğinde kaybolduğu gözlenmiştir [197]

1992 Terry ve ark. yaptığı 1995-1997 yılları arasında 608 gebe kadını kapsayan bir çalışmada yaş, kilo, parite, ilaç kullanımı ile GBS kolonizasyonu arasında bir ilişki bulamamışken, sigara içenlerde kolonizasyon sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır [198].

El Kresh ve ark. 2002 yılında Suudi Arabistan'da yaptıkları bir çalışmada haftası 28'den büyük 217 gebe kadından 867 vajen ve rektal sürüntü alınmış; 66 kadında (%30.4) GBS üremesi olmuş, bunların da 33'ünde (%50) hem rektal hem de vajen kültürlerinde üreme olurken, 11'inde (%17) yalnız rektal kültürlerinde üreme saptanmıştır [199].

2003 yılında Orrett ve ark. yaptığı bir çalışmada 24 yaşından daha büyük kadınlarda GBS kolonizasyonun daha fazla olduğu saptanmıştır [200].

Yurt dışında yapılan çalışmalarda, GBS kolonizasyonunun daha yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır. Ülkemize kıyasla yurtdışında saptanan yüksek kolonizasyon oranlarının , batı toplumlarında daha yaygın olan çok eşlilik ve beyaz ırkta GBS kolonizasyonunun siyah ve latin ırk kadınlarına göre daha az görülmesi sonucu olabileceği öne sürülmektedir. Bunu en iyi açıklayabilecek bir örnek ABD'den bildirilmiştir. Baker ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, altı ya da daha fazla eş ile cinsel yaşam süren kadınlarda vajinal GBS taşıyıcılığının %80'lerin üzerinde bulunduğu öne sürülmüştür [201-203] . Bizim çalışmamızda eş sayısı saptaması yapılmamıştır. Bu yüzden eş sayısının GBS kolonizasyonu üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Farrag ve ark. tarafından kolonizasyon oranlarına etkili faktörlerden birinin intrauterin kontraseptif araç kullanımı olabileceği düşünülmektedir [204]. Çalışmamızda GBS kolonizasyonu rastlanan gebelerden hiç birinde spiral kullanımı mevcut olmayıp çalışmanın sonucunu etkilemediği görülmüştür.

Buraya kadar ki bölümde bahsedilen hem yurtiçi hem de yurtdışı çalışmalarının bir kısmında kültür taraması sırasında kullanılan metodlardan bahsedilmemiştir ve bu durum kültür sonuçlarını etkileyebilmektedir. GBS'leri tanımlamaya yönelik özel besiyerlerinin kullanımı ile yapılan çalışmalarda gebelerde taşıyıcılık oranlarının %25-

40'lara kadar ulaştığı bildirilmiştir [205]. Nalidiksik asit ve gentamisin içeren Todd-Hewitt gibi seçici besiyerlerinin kullanımı ile izolasyon şansı %50'e varan oranlarda artmıştır [206]. Ancak bu yöntemde kanlı agara subkültür gerektiğinden en az 48 saate ihtiyaç vardır. Bazı araştırmacılar, daha erken tanı koymak amacıyla direkt seçici plağa ekim yöntemlerini tavsiye etmişlerdir. Bunlar arasında kolistin-nalidiksik asit içeren kanlı agar, neomisin-nalidiksik asit agar, Granada agar, yeni-GBS agar, GBS diferansiyel agar sayılabilir. Ancak, hangi besiyerinin daha üstün olacağı ile ilgili tam bir fikir birliği sağlanamamıştır [207, 209].

Sonuç olarak; çalışmamızda tesbit edilen GBS pozitifliği sıklığı, ülkemizde yapılan diğer çalışmalardaki GBS sıklığı prevelansı ile benzerlik göstermiştir. Bu nedenle GBS'nin yenidoğanlar üzerindeki olumsuz etkilerininlemek için , gebeler son trimesterde GBS yönünden taranmalı ve pozitif olan gebelere kemoproflaksi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Baker CJ**, Barrett FF. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr* 1973; 83:919.
2. **Schrag S**, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51:1.
3. **Lancefield RC**, Hare R. The serological differentiation of pathogenic 1935;61:335–349.
4. **Fry RM**. Fatal infections by hemolytic *Streptococcus* group B. *Lancet*. 1938;1:199–201.
5. **Hood M**, Janney A, Dameron G. Beta hemolytic streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. *Am J Obstet Gynecol*. 6.1961;82:809–818. 9. 6-
6. **Eickhoff TC**, Klein JO, Daly AK, et al. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. *N Engl J Med*. 1964;271:1221–1228.
7. **Saçar O** Gebelerde ve yenidoğan çocuklarda B grubu streptokok kolonizasyonu. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Uzmanlık Tezi, 1983.
8. **Güvenal T**, Güvenal F, Takman A, Vehbi V, Uslu M, Travaydaki Gebelerde vajinal sepsis ile ilişkisi. *Göztepe Tıp Dergisi* 1996;11:199-201
9. **Gökalp A**, Oğuz A, Bakıcı Z, Gültekin A, Toksoy H, Gürel M, Kanara G, Neonatal grup B Streptokok kolonizasyonunun annelerdeki ve anorektal sistem taşıyıcılığı ile ilişkisi. *Mikrobia Bül* 1986
10. **Ceran N**, Göktaş P, Ceran Ö, Güven H, Gebe kadınlarda ve yenidoğan bebeklerinde grup B Streptokok taşıyıcılığı *Mikrobia Bül* 33;21-27, 1986
11. **Arıbaş E T**, Altındış M, Yılmaz A, Bitirgen M, Gebelerde vajinal grup B Streptokok kolonizasyonu; *Türk Mikrobiyoloji Cem Dergi* 31:149-151, 1998
12. **Yavuz MT**, Akçay T, Güdücüoğlu H, Berktaş M, Yavuz Ö, Bozkurt H, Gebe kadınların alt genital ve rektumlarında B grubu Streptokokların görülme sıklığının araştırılması ; *Türk Klinik Mikrobiyoloji Ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, 1997.

- 13.**Mehmet Can** Keven Sağlık Bakanlığı Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Son Trimester Gebelerde Rekto-vajinal Florada Grup B Streptokok Taşıyıcılığı sıklığı ve Antibiyotik Duyarlılığının Araştırılması İstanbul , 2005.
14. **Saffet Elçi**, Kadri Gül, Nezahat Özdeerdem-Akpolat, Ahmet Göçmen Gebe Kadınlarda B grubu Streptokok Kolonizasyonu Klinik Dergi Cilt 10,Sayı:2 1997,sayfa:76-77
- 15.**Karakuş M**, Karaca Derici, Gülçiner Ş Dr.Ekrem Hayri ÜSTÜNDAĞ Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi,Mikrobiyoloji Laboratuvarı,İZMİR Ege Journal of Medicine 2007, Cilt 46, Sayı 3 Sayfa:151-154
- 16-**Fatma Yılmaz KARADAĞ**, Kena HIZEL, Orhan GELİŞEN Doğum Eylemindeki Gebelerde Grup B Streptokok Kolonizasyonu Türk Jinekoloji ve Obsterik Derneği Dergisi 2013;Cilt:10 Sayı:1 Sayfa:16-20
- 17.**Gülgün YENİŞEHİRLİ**, Yunus BULUT, Fazlı DEMİRTÜRK, A.Cantuğ ÇALIŞKAN Gebe Kadınlardan İzole Edilen Streptococcus Agalactiae Suşlarının Antimikrobiyal Duyarlılıkları ve Serotip Dağılımı MİKROBİYOLOJİ t BÜLT 2006; Cilt:40 Sayfa:155-160
- 18.**Duran Tok**, Gürkan Mert Gebelerde Son Trimesterde Vajinal Grup B Streptokok Kolonizasyonu TAF Prevent Medicine Bulletin,2010:9(2) sayfa:123-126
- 19.**Yücesoy G E** Gebelerde Grup B Streptokokal kolonizasyonunun önemi .Jinekoloji ve Obsterik Bülteni 10:51-57 ,2001
- 20.**Koneman EW** , Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Washington CW, Color Atlas And Textbook of Diagnostic Mikrobiology. Fith Edition Pheladelphia , Lippincot Company, pp:603,1997.
- 21.**Murray PR**, drew WL, Kobayashi GS, Thompson JH:Medikal Mikrobiology. International Student Edition. Wolfe Publications Ltd, pp:65-68 ve 79-82,1990.
- 22.**Bilgehan H**: Klinik Mikrobiyoloji, 8.baskı, İzmir 212-229, 1994
- 23.Akan E: Tıbbi Mikrobiyoloji, Oba Kitabev, Konya 1986.
- 24.**Arda E**, Minbay A, Aydın N:Özel Mikrobiyoloji Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara1982.
- 25.**Unat EK**: Tıp Bakteriyoloji Ve Virolojisi, 2. Baskı Dergah Yayınlar, İstanbul, 1986.
- 26.**Facklam R R**, Carey R B: Streptococci and aerococci, E H Lenette , AA Balows, W J

- Hausler, Shadomy H J (eds): Manuel of Clinical Microbiology, 4th ed; 154, American Society for Microbiology, "Washington, 1985.
27. **Jawetz E**, Melnick J L, Adelberg EA: Review of Medical Microbiology. 17th ed; Appleton and Lange, California, USA, 1987.
28. **Morven S E**, Carol J B: Streptococcus Agalactiae (Group B streptococcus), In Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell/Douglas/Bennet (ed), Third Edition, Wiley, Med. Pub., New York, pp:1554-1563, 1990.
29. **Mandal BK**, Mayon –White RT: Lecture Notes on the Infectious Diseases Fourth Edition. Blackwell Scientific Publications Oxford, pp:127-135, 1984.
30. **Topçu WA**, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi . İstanbul , 1996.
31. **Patterson MJ**: Streptococcus. Medical Microbiology , Nineteenth Edition , New York, Churchill Livingstone , pp:200-208, 1991. 12alıntı
32. **Schuchat A**, Group B Streptococcal Disease: From Trials and Tribulations to Triumph and Trepidation. Clin Infect Dis 2001; 33:751-6
33. **Schrag SJ**, Whitney CG, Schuchat A. Neonatal Group B Streptococcal Disease: How infection control teams can contribute to prevent efforts. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:473-83.
34. **Söyletir G**, Ömer U. Beta hemolitik streptokoklar. İn: Topçu AW, Söyletir M, Doğanay M. (eds) İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi . İstanbul Nobel Kitabevleri ;2002:1478-88.
35. **Schuchat A**. Group B streptococcus . Lancet 1999;353:51-56
36. **Farley MM**, Harvey C, Stull T, et al. A population –based assesment of invasive disease due to group B streptococcus in nonpregnant adults. N Engl J Med 1993;328:1807-11.
37. **Farley MM**. Group B streptococcal disease in nonpregnant adult . Clin Infect Dis 2001;33:556-61.
38. **Regan JA**, Klebanoff MA, Nugent RP, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1354-60.
39. **Schwartz B**, Schuchat A, Oxtoby M, et al. Invasive group B Streptococcal disease in adults. JAMA 1991;266:112-4.
40. **Edwards MS**, Baker CJ. Streptococcus agalactiae (Group B Streptococcus) . In:

Mandell GL, Bennet JE, Dolin R(eds). Principles and Practice of Infectious Disease . Philadelphia: Churchill Livingstone 2000:2156-67

41.**Spellerberg B.** Pathogenesis of neonatal Streptococcus agalactiae infections. Microbes and Infection 2000;2:1733-42.

42.**Rosa-Fraile, M., J.,** Rodriguenz –Granger, M. Cueto-Lopez, A. Sampedro, E. B. Gaye, J. M. Haro ve A. Andreu .1999.Use of Granada medium to detect group B streptococcal Colonization in pregnant women. J. Clin .Microbiol.37:2674-77.

43.**Votava , M. ,** M. Tejkalova , M. Drabkova , V. Unzeitig ve I. Braveny .2001. Use of GBS media for rapid detection of GBS in vaginal and rectal swabs from women in labor.Eur. J. Clin Microbiol Infect. Dis.20:120-22.

44.**Bourbeau, P. P.,** B. J. Heiter ve M. Figdore. 1997. Use of Gen Probe Accu Probe Group B Streptococcus test to detect group B streptococci in broth cultures of vaginal – anorectal specimens from pregnant women: comparison with traditional culture metod. J. CLIN. Microbiol. 35:144-1447.

45.**Williams – Bouyner, N.,** B. S. Reisner ve G. L. Woods. 2000. Comparison of Gen Propbe Accuprobe group B streptococcus culture identification test with conventional culture fort he decetion of group B streptococci in broth culture of vaginal anorectal specimens from pregnant women Diagn.Microbiol. Infect.Dis. 36:159-162

46.**Thinkhamrop , J.,** S. Limpongsanurak , M. R. Festin , S. Daly, A. Schuchat, P. Lumbigonan, E. Zeil, T. Chipato, A. A. Win, M. J. Perilla , J. E. Tolosa ve C. G. Whitney.2003.Infection in international pregnancy study: performance of the optical immunuassay test for detection of group B streptococcus . J. Clin. Microbiol. 41:5288-5290.

47.**Schuchat A.** Epidemiyology of group B streptococcal disease in the United States: Shifting paradigms. Clin Microbiol Rev 1998;11:497-513.

48. **Marques MB,** Kasper DL, Pangburn MK, et al. Prevention of C3 depozition by capsular polysaccharide is a virulance mechanizm of type III Group B streptococci. Infect immun 1992;14:3986-93.

49.**Nizet V,** Gibson R, Chi E, et .al. Group B streptococcal beta- hemolysin expression is associated with injury of lung epithelial cells. Infect Immun 1996;64:3819-26

50.**American Academy** of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th, Pickering LK. (Ed),

- American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2012. p.680.
- 51.**Eichenwald EC**. Perinatally transmitted neonatal bacterial infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:223.
- 52.**Hussain SM**, Luedtke GS, Baker CJ, et al. Invasive group B streptococcal disease in children beyond early infancy. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:278.
- 53.**Guilbert J, Levy C, Cohen R, et al**. Late and ultra late onset Streptococcus B meningitis: clinical and bacteriological data over 6 years in France. *SaPaediatr* 2010; 99:47.
- 54.**Madoff LC, Kasper DL**. Group B streptococcal infection. In: *Obstetric and Perinatal Infections*, Charles D (Ed), Mosby Year Book, Boston 1993. p.210.
- 55.**Ancona RJ, Ferrieri P, Williams PP**. Maternal factors that enhance the acquisition of group-B streptococci by newborn infants. *J Med Microbiol* 1980; 13:273.
- 56.**Pass MA, Gray BM, Khare S, Dillon HC Jr**. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. *J Pediatr* 1979; 95:437.
- 57.**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; 41:25.
- 58.**Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**. Early-onset and late-onset neonatal group B streptococcal disease--United States, 1996-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:1205.
- 59.**Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations--United States, 2003-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:701.
- 60.**Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al**. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008; 299:2056.
- 61.**Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**. Trends in perinatal group B streptococcal disease - United States, 2000-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:109.
- 62.**Centers for Disease Control and Prevention**. 2009. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B Streptococcus, 2008. www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs08.html (Accessed on November30,2010).
- 63.**Centers for Disease Control and Prevention**. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B Streptococcus, 2010.

www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gbs10.html (Accessed on May 11, 2012).

64. **Verani JR**, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.

65. **Prevention of perinatal** group B streptococcal disease: A public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention (published erratum appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45:679). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45(RR-7):1.

66. **Schrag SJ**, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000; 342:15.

67. **Eberly MD**, Rajnik M. The effect of universal maternal screening on the incidence of neonatal early-onset group B streptococcal disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48:369.

68. **Pulver LS**, Hopfenbeck MM, Young PC, et al. Continued early onset group B streptococcal infections in the era of intrapartum prophylaxis. *J Perinatol* 2009; 29:20.

69. **Van Dyke MK**, Phares CR, Lynfield R, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med* 2009; 360:2626.

70. **Puopolo KM**, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics* 2005; 115:1240.

71. **Puopolo KM**, Madoff LC. Type IV neonatal early-onset group B streptococcal disease in a United States hospital. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1360.

72. **Stoll BJ**, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127:817.

73. **Jordan HT**, Farley MM, Craig A, 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; 27:1057.

74. **Edwards, MS**, Nizet, V. Group B streptococcal infections. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington, JS, Klein, JO, Wilson, CB, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2011. p.419.

75. **Anthony BF**, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of the group B streptococcus: maternal and nosocomial sources for infant acquisitions. *J Pediatr* 1979; 95:431.

76. **Easmon CS**, Hastings MJ, Clare AJ, et al. Nosocomial transmission of group B streptococci. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283:459.
77. **Moylett EH**, Fernandez M, Rench MA, et al. A 5-year review of recurrent group B streptococcal disease: lessons from twin infants. *Clin Infect Dis* 2000; 30:282.
78. **Paredes A**, Wong P, Mason EO Jr, et al. Nosocomial transmission of group B Streptococci in a newborn nursery. *Pediatrics* 1977; 59:679.
79. **Baker CJ**. Group B streptococcal infections. *Clin Perinatol* 1997; 24:59.
80. **Polin RA**, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012; 129:1006.
81. **Puopolo KM**, Draper D, Wi S, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics* 2011; 128:e1155.
82. **Edwards MS**, Jackson CV, Baker CJ. Increased risk of group B streptococcal disease in twins. *JAMA* 1981; 245:2044.
83. **Pass MA**, Khare S, Dillon HC Jr. Twin pregnancies: incidence of group B streptococcal colonization and disease. *J Pediatr* 1980; 97:635.
84. **Schuchat A**, Oxtoby M, Cochi S, et al. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 1990; 162:672.
85. **Schuchat A**, Deaver-Robinson K, Plikaytis BD, et al. Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. The Active Surveillance Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:623.
86. **Baker CJ**, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976; 294:753.
87. **Lin FY**, Weisman LE, Azimi PH, et al. Level of maternal IgG anti-group B streptococcus type III antibody correlated with protection of neonates against early-onset disease caused by this pathogen. *J Infect Dis* 2004; 190:928.
88. **Adderson EE**, Takahashi S, Bohnsack JF. Bacterial genetics and human immunity to group B streptococci. *Mol Genet Metab* 2000; 71:451.
89. **Gotoff SP**, Odell C, Papierniak CK, et al. Human IgG antibody to group b Streptococcus type III: comparison of protective levels in a murine model with levels in infected human neonates. *J Infect Dis* 1986; 153:511.

90. **Fluegge K**, Supper S, Siedler A, Berner R. Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in infants: results from a nationwide active laboratory surveillance study over 2 years in Germany. *Clin Infect Dis* 2005; 40:760.
91. **Escobar GJ**, Li DK, Armstrong MA, et al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics* 2000; 106:256.
92. **Bromberger P**, Lawrence JM, Braun D, et al. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics* 2000;106:244.
93. **Carbonell-Estrany X**, Figueras-Aloy J, Salcedo-Abizanda S, et al. Probable early-onset group B streptococcal neonatal sepsis: a serious clinical condition related to intrauterine infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93:F85.
94. **Newman TB**, Puopolo KM, Wi S, et al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics* 2010; 126:903.
95. **Edwards MS**, Nizet V, Baker CJ. Group B streptococcal infections. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 6th, Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2006. p.403.
96. **Ablow RC**, Driscoll SG, Effmann EL, et al. A comparison of early-onset group B streptococcal neonatal infection and the respiratory-distress syndrome of the newborn. *N Engl J Med* 1976; 294:65.
97. **Katzenstein AL**, Davis C, Braude A. Pulmonary changes in neonatal sepsis to group B beta-hemolytic Streptococcus: relation of hyaline membrane disease. *J Infect Dis* 1976;133:430.
98. **Vollman JH**, Smith WL, Ballard ET, Light IJ. Early onset group B streptococcal disease: clinical, roentgenographic, and pathologic features. *J Pediatr* 1976; 89:199.
99. **Baker CJ**, Barrett FF, Gordon RC, Yow MD. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants. *J Pediatr* 1973; 82:724.
100. **Weisman LE**, Stoll BJ, Cruess DF, et al. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. *J Pediatr* 1992;121:428.
101. **Peña BM**, Harper MB, Fleisher GR. Occult bacteremia with group B streptococci in an outpatient setting. *Pediatrics* 1998; 102:67.
102. **Berardi A**, Rossi C, Lugli L, et al. Group B Streptococcus Late-Onset Disease: 2003-2010. *Pediatrics* 2013.

103. **Franciosi RA**, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J Pediatr* 1973; 82:707.
104. **Pannaraj PS**, Baker, CJ.. Group B streptococcal infections. In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Eds), Saunders, Philadelphia 2009. p.1239.
105. **Di John D**, Krasinski K, Lawrence R, et al. Very late onset of group B streptococcal disease in infants infected with the human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:925.
106. **De Witt CC**, Ascher DP, Winkelstein J. Group B streptococcal disease in a child beyond early infancy with a deficiency of the second component of complement (C2). *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:77.
107. **Baker CJ**. Group B streptococcal cellulitis-adenitis in infants. *Am J Dis Child* 1982;136:631.
108. **Green PA**, Singh KV, Murray BE, Baker CJ. Recurrent group B streptococcal infections in infants: clinical and microbiologic aspects. *J Pediatr* 1994; 125:931.
109. **Zaleznik DF**, Rench MA, Hillier S, et al. Invasive disease due to group B Streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. *Clin Infect Dis* 2000; 30:276.
10. **Valkenburg-van den Berg AW**, Sprij AJ, Dekker FW, et al. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:958.
111. **Romero R**, Oyarzun E, Mazor M, et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73:576.
112. **Mittendorf R**, Williams MA, Kass EH. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis* 1992; 14:927.
113. Krohn MA, Hillier SL, Baker CJ. Maternal peripartum complications associated with vaginal group B streptococci colonization. *J Infect Dis* 1999; 179:1410.
114. **Anderson BL**, Simhan HN, Simons KM, Wiesenfeld HC. Untreated asymptomatic group B streptococcal bacteriuria early in pregnancy and chorioamnionitis at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:524.e1.
115. **Wood EG**, Dillon HC Jr. A prospective study of group B streptococcal bacteriuria

- in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:515.
116. **Persson K**, Bjerre B, Elfström L, et al. Group B streptococci at delivery: high count in urine increases risk for neonatal colonization. *Scand J Infect Dis* 1986; 18:525.
117. **Aungst M**, King J, Steele A, Gordon M. Low colony counts of asymptomatic group B streptococcus bacteriuria: a survey of practice patterns. *Am J Perinatol* 2004; 21:403.
118. **Thomsen AC**, Mørup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet* 1987; 1:591.
119. **Nicolle LE**, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40:643.
120. **ACOG** educational bulletin. Antimicrobial therapy for obstetric patients. Number 245, March 1998 (replaces no. 117, June 1988). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61:299.
121. **Hitti J**, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, et al. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001;98:1080.
122. **Isada NB**, Grossman JH. Perinatal Infections. In: *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (Eds), Churchill Livingstone, New York 1991.p.1276.
123. **Blanco JD**, Gibbs RS, Castaneda YS. Bacteremia in obstetrics: clinical course. *Obstet Gynecol* 1981;58:621.
124. **Kankuri E**, Kurki T, Carlson P, Hiilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:730.
125. **Cape AV**, Puopolo KM, Taylor C, Tuomala R. Peripartum bacteremia in the era of group B streptococcus prophylaxis. Society for Gynecologic Investigation, presented March 27, 2010.
126. **Guerin JM**, Leibinger F, Mofredj A, Ekherian JM. Streptococcus B meningitis in post-partum. *J Infect* 1997; 34:151.
127. **Braun TI**, Pinover W, Sih P. Group B streptococcal meningitis in a pregnant woman before the onset of labor. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1042.
128. **Regan JA**, Klebanoff MA, Nugent RP. The epidemiology of group B

- streptococcal colonization in pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Obstet Gynecol* 1991; 77:604.
129. **Boyer KM**, Gadzala CA, Kelly PD, et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis* 1983; 148:802.
130. **Boyer KM**, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 314:1665.
131. Easmon CS, Hastings MJ, Deeley J, et al. The effect of intrapartum chemoprophylaxis on the vertical transmission of group B streptococci. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90:633.
132. **Schrag SJ**, Zell ER, Lynfield R, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002; 347:233.
133. **American College** of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1019.
134. **Yancey MK**, Schuchat A, Brown LK, et al. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol* 1996;88:811.
135. **Persson K**, Christensen KK, Christensen P, et al. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy with special reference to group B streptococci. *Scand J Infect Dis* 1985; 17:195.
136. **Allen VM**, Yudin MH, Bouchard C, et al. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34:482.
137. **Christensen KK**, Dahlander K, Lindén V, et al. Obstetrical care in future pregnancies after fetal loss in group B streptococcal septicemia. A prevention program based on bacteriological and immunological follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981 12:143.
138. **Faxelius G**, Bremme K, Kvist-Christensen K, et al. Neonatal septicemia due to group B streptococci--perinatal risk factors and outcome of subsequent pregnancies. *J Perinat Med* 1988; 16:423.

139. **Carstensen H**, Christensen KK, Grennert L, et al. Early-onset neonatal group B streptococcal septicaemia in siblings. *J Infect* 1988;17:201.
142. **Badri MS**, Zawaneh S, Cruz AC, et al. Rectal colonization with group B streptococcus: relation to vaginal colonization of pregnant women. *J Infect Dis* 1977; 135:308.
140. **Knudtson EJ**, Lorenz LB, Skaggs VJ, et al. The effect of digital cervical examination on group B streptococcal culture. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:58.e1.
141. **Schwoppe OI**, Chen KT, Mehta I, et al. The effect of a chlorhexidine-based surgical lubricant during pelvic examination on the detection of group B Streptococcus. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:276.e1.
142. **Larsen JW**, Sever JL. Group B Streptococcus and pregnancy: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:440.
143. **Andrews JI**, Diekema DJ, Hunter SK, et al. Group B streptococci causing neonatal bloodstream infection: antimicrobial susceptibility and serotyping results from SENTRY centers in the Western Hemisphere. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:859.
144. **Mead PB**, Winn WC. Vaginal-rectal colonization with group A streptococci in late pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000;8:217.
145. **Stefonek KR**, Maerz LL, Nielsen MP, et al. Group A streptococcal puerperal sepsis preceded by positive surveillance cultures. *Obstet Gynecol* 2001; 98:846.
146. **Steer JA**, Lamagni T, Healy B, et al. Guidelines for prevention and control of group A streptococcal infection in acute healthcare and maternity settings in the UK. *J Infect* 2012; 64:1.
147. **Adair CE**, Kowalsky L, Quon H, et al. Risk factors for early-onset group B streptococcal disease in neonates: a population-based case-control study. *CMAJ* 2003;169:198.
148. **Oddie S**, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *BMJ* 2002; 325:308.
149. **Schuchat A**, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000; 105:21.
150. **Boyer KM**, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemother* 1985; 35:267.

151. **Rouse DJ**, Goldenberg RL, Cliver SP, et al. Strategies for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal sepsis: a decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994;83:483.
152. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**. Laboratory practices for prenatal Group B streptococcal screening and reporting--Connecticut, Georgia, and Minnesota, 1997-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:426.
153. **Klebanoff MA**, Regan JA, Rao AV, et al. Outcome of the Vaginal Infections and Prematurity Study: results of a clinical trial of erythromycin among pregnant women colonized with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1540.
154. **Gardner SE**, Yow MD, Leeds LJ, et al. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. A couple study. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:1062.
155. **Ramus, RM**, McIntire, DD, Wendel, GD, Jr. Antibiotic chemoprophylaxis for group B strep is not necessary with elective cesarean section at term [Abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:S85.
156. **Pearlman MD**, Pierson CL, Faix RG. Frequent resistance of clinical group B streptococci isolates to clindamycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998; 92:258.
157. **Biedenbach DJ**, Stephen JM, Jones RN. Antimicrobial susceptibility profile among beta-haemolytic *Streptococcus* spp. collected in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program--North America, 2001. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46:291.
158. **Manning SD**, Foxman B, Pierson CL, et al. Correlates of antibiotic-resistant group B streptococcus isolated from pregnant women. *Obstet Gynecol* 2003; 101:74.
159. **Manning SD**, Pearlman MD, Tallman P, et al. Frequency of antibiotic resistance among group B *Streptococcus* isolated from healthy college students. *Clin Infect Dis* 2001; 33:E137.
160. **de Azavedo JC**, McGavin M, Duncan C, et al. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in invasive and noninvasive group B streptococcus isolates from Ontario, Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3504.
161. **Baecher L**, Grobman W. Prenatal antibiotic treatment does not decrease group B streptococcus colonization at delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101:125.
162. **Macy E**. Penicillin skin testing in pregnant women with a history of penicillin allergy and group B streptococcus colonization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;

97:164.

163. **Critchfield AS**, Lievens SP, Raker CA, Matteson KA. Group B Streptococcus prophylaxis in patients who report a penicillin allergy: a follow-up study. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:150.e1.

164. **de Cueto M**, Sanchez MJ, Sampedro A, et al. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 1998; 91:112.

165. **Fairlie T**, Zell, ER, Schrag S. Effectiveness of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease. *Obstet Gynecol* 2013; 121:570.

166. **Barber EL**, Zhao G, Buhimschi IA, Illuzzi JL. Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of penicillin G in fetal serum at delivery. *Obstet Gynecol* 2008;112:265.

167. **Pacifici GM**. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44:57.

168. **McNanley AR**, Glantz JC, Hardy DJ, Vicino D. The effect of intrapartum penicillin on vaginal group B streptococcus colony counts. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:583.e1.

169. **Alvarez JR**, Williams SF, Ganesh VL, Apuzzio JJ. Duration of antimicrobial prophylaxis for group B streptococcus in patients with preterm premature rupture of membranes who are not in labor. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:390.e1.

170. **Boulvain M**, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD000451.

171. **Gibbs RS**, Schrag S, Schuchat A. Perinatal infections due to group B streptococci. *Obstet Gynecol* 2004;104:1062.

172. **Siegel JD**, McCracken GH Jr, Threlkeld N, et al. Single-dose penicillin prophylaxis of neonatal group-B-streptococcal disease. *Lancet* 1982; 1:1426.

173. **Patel DM**, Rhodes PG, LeBlanc MH, et al. Role of postnatal penicillin prophylaxis in prevention of neonatal group B streptococcus infection. *Acta Paediatr* 1999; 88:874.

174. **Pyati SP**, Pildes RS, Jacobs NM, et al. Penicillin in infants weighing two kilograms or less with early-onset Group B streptococcal disease. *N Engl J Med* 1983; 308:1383.
75. **Woodgate P**, Flenady V, Steer P. Intramuscular penicillin for the prevention of early onset group B streptococcal infection in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD003667.
176. **Baker CJ**, Rench MA, Edwards MS, Carpenter RJ, Hays BM, Kasper DL. Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B *Streptococcus*. *N Engl J Med* 1988;319:1180--5.
177. **Baker CJ**, Kasper DL. Group B streptococcal vaccines. *Rev Infect Dis*. 1985;7:458--467.
178. **Baker CJ**, Edwards MS, Kasper DL. Role of antibody to native type III polysaccharide of group B *Streptococcus* in infant infection. *Pediatrics* 1981;68:544--9.
179. **Baker CJ**, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976 Apr 1;294:753--6.
180. **Baker CJ**, Edwards MS. Group B streptococcal conjugate vaccines. *Arch Dis Child* 2003;88:375--8.
181. **Heath PT**, Feldman RG. Vaccination against group B *Streptococcus*. *Expert Review of Vaccines* 2005;4:207--18.
182. **Edwards MS**. Group B streptococcal conjugate vaccine: a timely concept for which the time has come. *Human Vaccines* 2008;4:444--8.
183. **Kasper DL**, Paoletti LC, Wessels MR, et al. Immune response to type III group B streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *J Clin Invest* 1996;98:2308--14
184. **Baker CJ**, Paoletti LC, Wessels MR, et al. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis* 1999;179:142--50.
185. **Baker CJ**, Paoletti LC, Rench MA, et al. Use of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine for type II group B *Streptococcus* in healthy women. *J Infect Dis* 2000;182:1129--38.
186. **Sinha A**, Lieu TA, Paoletti LC, et al. The projected health benefits of maternal

group B streptococcal vaccination in the era of chemoprophylaxis. *Vaccine*. 2005;23:3187–3195.

187. **Baker CJ**, Paoletti LC, Rench MA, et al. Immune response of healthy women to 2 different group B streptococcal type V capsular polysaccharide-protein conjugate vaccines. *J Infect Dis*. 2004;189:1103–1112.

188. **Margarit I**, Rinaudo CD, Galeotti CL, et al. Preventing bacterial infections with pilus-based vaccines: the group B streptococcus paradigm. *J Infect Dis*. 2009;199:108–115

189. **Healy CM**, Baker CJ. Prospects for prevention of childhood infections by maternal immunization. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19:271–276.

190. **Lachenauer CS**, Kasper DL, Shimada J, et al. Serotypes VI and VIII predominate among group B streptococci isolated from pregnant Japanese women. *J Infect Dis*. 1999;179:1030–1033.

191. **Hickman ME**, Rench MA, Ferrieri P, et al. Changing epidemiology of group B streptococcal colonization. *Pediatrics*. 1999;104:203–209.

192. **Johri AK**, Paoletti LC, Glaser P, et al. Group B Streptococcus: global incidence and vaccine development. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4:932–942.

193. **Mora M**, Donati C, Medini D, et al. Microbial genomes and vaccine design: refinements to the classical reverse vaccinology approach. *Curr Opin Microbiol*. 2006;9:532–536.

194. **Rappuoli R**. Reverse vaccinology. *Curr Opin Microbiol*. 2000;3:445–450.

195. **Rausch AV**, Gross A, Droz S, Bodmer T, Surbek DV. Group B streptococcus colonization in pregnancy: prevalence and prevention strategies of neonatal sepsis. *J Perinat Med* 2009;37(2): 124–129.

196. **Yow M D**, Leeds L J, Clark D J: The natural history of group B Streptococcal colonization studies, *AM. J. Obstet. Gynecol* 137:34, 1980

197. **Lewin EB**. Amstey MS: Natural history of group B streptococcus colonization and its therapy during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 139:512, 1981

198. **Terry RR**, Kelly FW, Gauzer C, Jeitler M, risk factor for maternal colonization with group B streptococci. *J Am Osteopath Assoc*. Nov;99(11):571-3, 1999

199. **El-Kersh TA**, Al-Nuaim LA, Kharfy TA, Al-Shammary FJ, Al-Saleh SS, Al-Zamel FA: Detection of genital colonization of group B streptococci during late

- pregnancy . Saud Med. J. Jan:23(1):56-61,2002.
200. **Orret FA**:Colonization with Group B streptococci in pregnancy and outcome of infected neonatas in Trinidad. *Pediatr int.* Jun: 45(3):319-23, 2003
201. **Alardice JG**, Baskett FT, Seshia MM, et al.Perinatal Group B streptococcal Colonization andInfection. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142: 617-20.
202. **Anthony BF**. The Epidemiology of Group BStreptococci. *Antibiot Chemother* 1985; 35: 10.
203. **Baker CJ**. Group B streptococcal infections. In Kaplan ELStevens DL, Eds. *Streptococcal infections.* 3rd ed. New York:Oxford University Pres, 2000: 22- 237.
204. **Farrag OA**, Gawad AA, Antar S. Group B beta Haemolytic Streptococcal Colonization in Women Using Intrauterine Contraceptive Devices. *Contraception.* 1985; 31: 595
205. **Gül H.C.**,Dede M.,Avcı İ.Y.,Eyigün C.P.,Pahsa A., Üçüncü trimestr hamilelerde vajinal Grup B Streptokok kolonizasyonu, *Klimik Dergisi.* 2005;18(1):27-29.
206. **Arslanoğlu S.**, Kültürsay N. Perinatal Grup B Streptokok infeksiyonları: 2000 yılında dünyada gelinen nokta, *Perinataloji Dergisi* 9(2): 1-8.
207. **Gupta C.**, Briski L.E., Comparison of two culture media and three sampling techniques for sensitive and rapid screening of vaginal colonization by Group B Streptococcus in pregnant woman, *Journal of Clinical Microbiology,* 2004 ;42(9):3975-3977.
208. **Overman S.B.**, Eley D.D., Jacobs B.E., Ribes J.A., Evaluation of methods to increase the sensitivity and timeless of detection of Streptococcus agalactiae in pregnant women, *Journal of Clinical Microbiology,* 2002;40(11):4329-4331.
209. **Wilkinson H.W.**, Analysis of Group B Streptococcal types associated with disease in human infants and adults, *Journal of Clinical Microbiology,* 1978;7(2):176-179