

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**STREPTOCOCCUS AGALACTIAE KLİNİK
İZOLATLARININ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIK
DURUMU VE SEROTİPLENDİRİLMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Mehmet ÖLÇÜ**

**Tezi Yöneten
Doç. Dr. Duygu EŞEL**

**Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Mart 2007
KAYSERİ**

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**STREPTOCOCCUS AGALACTIAE KLİNİK
İZOLATLARININ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIK
DURUMU VE SEROTİPLENDİRİLMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Mehmet ÖLÇÜ**

**Tezi Yöneten
Doç. Dr. Duygu EŞEL**

**Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından SBT- 06-10 nolu
proje ile desteklenmiştir**

**Mart 2007
KAYSERİ**

Doç. Dr. Duygu EŞEL danışmanlığında **Mehmet ÖLÇÜ** tarafından hazırlanan “*Streptococcus agalactiae* Klinik İzolatlarının Antibiyotiklere Duyarlılık Durumu ve Serotiplendirilmesi” konulu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Mikrobiyoloji** Anabilim Dalı’nda **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

18/04/2007

JÜRİ :

İmza

Üye : Prof. Dr. A. Bülent SÜMERKAN

Üye : Doç. Dr. Duygu EŞEL

Üye : Doç. Dr. Mustafa AKÇAKUŞ

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın oluşumunda, yönlendirilmesinde bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen, hayatım boyunca saygıyla anacağım tez danışmanım sayın Doç. Dr. Duygu EŞEL'e, tez çalışmamda desteğini hiç esirgemeyen sayın Prof. Dr. Bülent SÜMERKAN'a, Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Yusuf ÖZBAL'a; tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan öğretim üyeleri, sayın Prof. Dr. A. Nedret KOÇ'a, Prof. Dr. Hüseyin KILIÇ'a, Doç. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU'na ve Uzm. Dr. Mustafa ÖZCAN'a;

Laboratuar çalışmalarım sırasındaki dostluk ve yardımlarına minnettar olduğum Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bakteriyoloji Laboratuvarı çalışanlarına;

Tez çalışmamda manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum iş arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca maddi ve manevi bana her alanda her zaman destek olan aileme teşekkür ederim.

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE KLİNİK İZOLATLARININ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIK DURUMU VE SEROTİPLENDİRİLMESİ

ÖZET

Grup B streptokoklar (GBS), yaşamın ilk haftalarında görülen sepsis ve menenjitlerden sıklıkla sorumludur. GBS'ye bağlı neonatal menenjit ve sepsis insidansı bölgesel farklılıklar göstermekle beraber her 1000 canlı doğumda 0,5-3 arasında görülür. GBS'ler aynı zamanda gebe kadınlarda perinatal bulaşa ve erken doğuma neden olabilmektedir. GBS'ler penisiline duyarlıdır ve tanı konduğunda tedavide ilk seçenek penisilin olmalıdır. Duyarlı olduğu diğer antibiyotikler ampisilin, vankomisin, teikoplanin, birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, imipenem ve meropenemdir. GBS'lerdeki klindamisin ve eritromisin direnci %15-20 oranında olup bu oran giderek artmaktadır. Bu çalışma ile çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve hastalık etkeni olduğu anlaşılan GBS suşlarının serotiplendirilmesi, izole edildikleri yerlere ve antibiyotik duyarlılıklarına göre serotip dağılımının belirlenmesi, makrolid direnç oranı ve antimikrobiyallere duyarlılık durumunun araştırılması amaçlanmıştır.

30 Temmuz 2005 ile 04 Ekim 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'ne başvuran hastalara ait klinik örneklerden izole edilen 131 *S. agalactiae* suşu çalışmaya alındı. Örneklerin 99'u idrar, 20'si yara yeri, 10'u kan ve 2'si vajinal sürüntü idi. Lateks aglütinasyon yöntemi ile tanımlanan GBS'lerin penisilin G ve seftriakson duyarlılıkları agar dilüsyon yöntemiyle, eritromisin, klindamisin, vankomisin ve tetrasiklin duyarlılıkları ise Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemiyle CLSI kriterlerine göre incelenmiştir. Eritromisine dirençli GBS suşlarının makrolid direnç mekanizması D test metodu kullanılarak araştırılmıştır. Serotiplendirme, spesifik antiserumlarla (Ia, Ib, II-VIII) lateks aglütinasyon yöntemiyle yapılmıştır.

İzole edilen 131 GBS suşunda tip VII ve VIII'e rastlanmazken, en sık izole edilen serotipler sırasıyla tip Ia (%36), III (%30,5) ve II (%13) olmuştur. Kan kültürü dışında diğer örneklerde serotip III'e rastlanmazken idrar kültürlerinde izole edilenlerin yaklaşık %40'ı serotip III'dür. Serotip Ia ise tüm örneklerde en sık görülen serotip olmuştur.

Tüm GBS izolatlarının penisilin G, seftriakson ve vankomisine duyarlı olduğu saptanmıştır. GBS izolatlarında tetrasiklin, eritromisin ve klindamisin direnci sırasıyla %90, %14,5 ve %13 oranlarında belirlenmiştir. Eritromisin ve klindamisin direnç oranı en yüksek olarak serotip III ve V'de bulunmuştur. YMLS_B (yapısal makrolid, linkozamid ve streptogramin B) makrolid direnç mekanizması diğerlerinden baskın bulunmuştur.

Bölgemizde GBS suşlarında penisilin G ve seftriaksona direnç problemi yoktur ve bu antibiyotikler GBS infeksiyonlarında ilk tercih olma özelliklerini sürdürmektedir. Eritromisin direncinin geçmişteki çalışmalara oranla 2 kat arttığı tespit edilmiş olup, bu tür antibiyotikler beta-laktam alerjisi dışında tercih edilmemelidir.

Anahtar kelimeler: *Streptococcus agalactiae*, antibiyotik duyarlılığı, serotiplendirme

ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITIES AND SEROTYPING OF CLINICAL STREPTOCOCCUS AGALACTIAE ISOLATES

ABSTRACT

Group B streptococci (GBS) are frequently responsible for sepsis and meningitis which are seen in the early weeks of life. Although they show regional differences, neonatal meningitis and sepsis incidence due to GBS occur between 0,5-3 in every 1000 live birth. In addition to this, GBS may cause to perinatal infection and premature birth in the pregnant women. GBS are susceptible to penicillin that's why, penicillin must be the first choice in the treatment. Other antibiotics which GBS are sensitive to are; ampicillin, vancomycin, teicoplanin, first, second and third generation cephalosporins, imipenem and meropenem. Clindamycin and erythromycin resistance rates to is 15-20% and it is increasing worldwide. The aim of this study, serotyping of GBS strains which were isolated from clinical samples and evaluation of their serotype distribution according to their susceptibilities to antibiotics and isolation sites.

One hundred thirty one *S.agalactiae* strains, isolated from the clinical samples of patients applied to Erciyes University Medical Faculty Hospitals between the dates of 30th July 2005 and 4th October 2006, were included to the study. Of the strains 99 were isolated from urine, 20 from soft tissue, 10 from blood and 2 from vaginal swab. Penicillin G and ceftriaxone susceptibilities of GBS which were identified by latex agglutination method, were determined by agar dilution method. Susceptibilities to erythromycin, clindamycin, vancomycin and tetracycline were determined by Kirby-Bauer disc diffusion method according to CLSI criteria. Macrolid resistance mechanisms was determined using D test method. Serotyping was performed by latex agglutination method using specific antisera (Ia, Ib, II-VIII).

While in 131 GBS strains, serotype VII and VIII were not detected, most frequently isolated serotypes were type Ia(36%), III (30,5%) and II (13%) respectively. While serotype III was not encountered in other samples except for blood culture, 40% of the strains isolated from urine cultures were serotype III. Serotype Ia was the most seen serotype in all samples.

It was determined that all GBS isolates were susceptible to penicillin G, ceftriaxone and vancomycin. Among strains, tetracycline, erythromycin and clindamycin resistance rates were determined as 90%, 14,5% and 13% respectively. In serotype III and V strains erythromycin and clindamycin resistance rates were determined as the highest. CMLS_B (constitutive macrolid, lincosamide and streptogramin B) macrolid resistance mechanism was determined as more dominant than others.

In our region there is no resistance problem of penicillin G and ceftriaxone among GBS and they are still the first choice in GBS infections. It was determined that the erythromycin resistance doubled in comparison with the past studies and these kinds of antibiotics should not be preferred except for beta-lactam allergy.

Key words: *Streptococcus agalactiae*, antibiotic susceptibly, serotyping.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK	I
KABUL VE ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. STREPTOKOKLARIN GENEL MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	4
2.3. SINIFLANDIRMA	5
2.3.1. Beta-Hemolitik Streptokoklar.....	6
2.3.2. Alfa-Hemolitik Streptokoklar.....	8
2.3.3. Non-Hemolitik (Gama Hemolitik) Streptokoklar.....	9
2.3.4. Nutritionally Variant Streptokoklar.....	9
2.3.5. Ender Görünen Streptokok Türleri ve Diğer Gram Pozitif Zincirli Koklar	9
2.4. GRUP B STREPTOKOKLARIN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	9
2.5. ANTİJENİK YAPI.....	10
2.6. PATOGENEZ VE VİRÜLANS	13
2.7. EPİDEMİYOLOJİ.....	13
2.8. KLİNİK TABLOLAR.....	14
2.8.1. Yenidoğanlarda GBS İnfeksiyonları	14
2.8.1.1. Erken Başlangıçlı Yenidoğan İnfeksiyonları.....	14
2.8.1.2. Geç Başlangıçlı Yenidoğan İnfeksiyonları.....	15
2.8.2. İleri Dönem İnfeksiyonları	16
2.8.3. Erişkinlerde GBS İnfeksiyonları	16

VII

	<u>Sayfa No</u>
2.9.LABORATUVAR TANISI.....	17
2.10.KORUNMA	18
2.11.TEDAVİ.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. BAKTERİLERİN TANIMLANMASI.....	21
3.1.1. CAMP Testi	21
3.1.2. Hipürat Hidrolizi	22
3.1.3. Lateks Aglütinasyon Yöntemi ile Gruplandırma	23
3.2. LATEKS AGLÜTİNASYON YÖNTEMİ İLE SEROTİPLENDİRME.....	24
3.3. AGAR DİLÜSYON YÖNTEMİ.....	24
3.3.1. İnokulum Hazırlanması.....	24
3.3.2. Agar Dilüsyon Plaklarının Hazırlanması	25
3.3.3. Agar Dilüsyon Plaklarının İnokülasyonu.....	25
3.3.4. MİK Belirlenmesi.....	25
3.5.KİRBY-BAUER DİSK DİFÜZYON YÖNTEMİ.....	26
3.5. D TEST	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	34
6. KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO VE RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 2.1. Streptococcaceae ailesinde bulunan cinslerin sınıflandırılması.....	6
Tablo 2.2. Beta-hemolitik streptokokların tanımlanması.....	7
Tablo 3.1. <i>S. pneumoniae</i> dışındaki <i>Streptococcus</i> spp. için MİK yorumlama standardı.....	26
Tablo 3.2. <i>S. pneumoniae</i> dışındaki <i>Streptococcus</i> spp. için zon çapı sınır değerleri.....	26
Tablo 4.1. GBS suşlarının izole edildikleri yerlere göre dağılımları	28
Tablo 4.2. GBS suşlarının serotip dağılımı	29
Tablo 4.3. GBS suşlarının izole edildikleri yerlere göre serotip dağılımları	30
Tablo 4.4. Yenidoğan ve yetişkin kanlarından izole edilen GBS suşlarının serotip dağılımı	30
Tablo 4.5. GBS suşlarının antibiyotik duyarlılık durumu	31
Tablo 4.6. GBS izolatlarının dirençli oldukları antibiyotiklere göre serotip dağılımı	31
Tablo 4.7. GBS izolatlarının penisilin G ve seftriakson antibiyotiklerine karşı duyarlılık durumları	32
Tablo 4.8. Eritromisine dirençli GBS suşlarının makrolid direnç mekanizmalarına göre dağılımı	32
Tablo 4.9. Makrolide dirençli GBS suşlarının direnç mekanizmalarına göre serotip dağılımı	33
Resim 2.1. Alfa, beta ve gama hemoliz	5
Resim 3.1. CAMP testi	22

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ATCC	: American Type Culture Collection
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CAMP	: Christie, Atkins ve Munch-Petersen
CDC	: Centers for Diseases and Control
CFU	: Colony Forming Unit
CIE	: Contrary Immunoelectrophoresis
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EIA	: Enzime Immunoassay
ELISA	: Enzime Linked Immunosorbent Assay
GBS	: Grup B Streptokok
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IgG	: İmmunglobulin G
IgM	: İmmunglobulin M
İMLSB	: İndüklenebilir Makrolid Likoamid streptogramin B
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MLST	: Multilokus Sekans Tiplendirme
MS	: Moleküler Serotip
NAG	: N-asetil Glikozamin
NAM	: N-asetil Muramikasit

X

NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standards
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PYR	: Pyrrolidonylarylamidase
RNA	: Ribonükleik Asit
rRNA	: Ribozomal Ribonükleik Asit
ST	: Sekans Tip
UK	: United Kingdom
USA	: United States of America
YMLSB	: Yapısal Makrolid Likoamid Streptogramin B

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanların genitoüriner ve gastrointestinal sistemlerinde normal flora üyesi olarak bulunan *Streptococcus agalactiae* (Grup B Streptokok)'nın insanda oluşturduğu infeksiyon olguları, 1930'lu yıllardan itibaren yayınlanmaya başlanmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde 1970'li yıllarda %20-50 mortalite ile seyreden neonatal infeksiyonlara yol açması ile, dikkatler bu mikroorganizmanın üzerinde toplanmış ve CDC (Centers for Diseases and Control) tarafından yenidoğanda oluşabilecek infeksiyonları önlemeye yönelik olarak çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. GBS yenidoğanda menenjit ve sepsiste esas etyolojik faktördür. Ayrıca erişkinlerde doğum sonu endometrit, maternal üriner sistem infeksiyonları, doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası bakteriyemi, korioamnionit ve lohusa infeksiyonlarının da başlıca etkenidir. GBS'ye bağlı neonatal menenjit ve sepsis insidansı bölgesel farklılıklar göstermekle beraber her 1000 canlı doğumda 0.5-3 arasındadır.

GBS suşlarının büyük çoğunluğu kapsüllüdür ve kapsül antijenlerine göre yapılan sınıflandırmaya göre bugün için dokuz farklı serotipe (Ia, Ib, II-VIII) ayrılır. 1990'dan önce serotip Ia, Ib, II ve III yaygın saptanan serotipler olurken, 1993 yılında ABD'de serotip V ortaya çıkmıştır. Japonya'da ise serotip VI ve VIII'in ön planda olduğu

bildirilmektedir. ABD ve Avrupa kaynaklı verilere göre klinik izolatların %86-90'ını Ia, II, III ve V serotipleri oluşturmaktadır.

Yenidoğanda GBS'lerin kolonizasyonu, anneden hematojen ve transplasental yolla veya nadir de olsa hastane infeksiyonu şeklindeki bulaşmalarla mümkün olmaktadır. GBS infeksiyonlarına karşı esas koruyucu faktörün kapsül polisakkaridine karşı oluşan antikorlar olduğu bilinmektedir. Yenidoğanda GBS infeksiyonlarına duyarlılıkta spesifik antikorların yetersizliğinin yanında, diğer koruyucu mekanizmalardaki yetersizliklerin de rolü vardır. Yenidoğanların infeksiyona karşı duyarlılığında, anneden geçen antikor düzeyindeki düşüklük önemli bir göstergedir.

GBS'ler penisiline duyarlıdır ve tanı konduğunda tedavide ilk seçenek penisilin olmalıdır. Duyarlı olduğu diğer antibiyotikler ampisilin, vankomisin, teikoplanin, birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, imipenem ve meropenemdir. GBS'lerdeki klindamisin ve eritromisin direnci %15-20 oranında olup bu oran giderek artmaktadır. Bu nedenle antibiyotik duyarlılık testinin uygulanması tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir.

Bu çalışma ile çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve hastalık etkeni olduğu anlaşılan *Streptococcus agalactiae* suşlarının serotiplendirilmesi, izole edildikleri yerlere ve antibiyotik duyarlılıklarına göre serotip dağılımının belirlenmesi ve antimikrobiyallere duyarlılık durumunun incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Streptokoklar, Streptococcaceae ailesinde yer alan, insanlarda oluşturdukları ciddi infeksiyonlar ve komplikasyonlar nedeniyle önem taşıyan gram pozitif bakterilerdir. İlk olarak Billroth (1874) erizipel ve yara infeksiyonlarında zincir yapan koklar görmüş, Pasteur (1879) onları kan kültüründen üretmiş, Ogston (1881) irinden izole etmiş, R. Koch (1881) bunların her zaman erizipel lezyonlarında bulunabileceklerini göstermiş ve Feshleisen (1882-1883) saf kültür halinde elde etmiştir (1). 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 (2, 3).

Grup B streptokoklarla (GBS) 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*), komplikasyonsuz seyreden doğumlardan sonra izole edilen B grubu streptokokların (*S. agalactiae*) ayırımında kullanılmıştır (4). 1935 yılında Fry tarafından

GBS'ye bağlı fatal puerperal sepsis tanımlanıncaya kadar GBS'lerin insanda nonpatojen normal flora üyesi mikroorganizmalar olduğu düşünölmüştür. 1970'li yıllarda %20-50 mortalite ile seyreden neonatal infeksiyonlara yol açması ile, dikkatler bu mikroorganizmanın üzerinde toplanmış ve yenidoğanda oluşabilecek infeksiyonları önlemeye yönelik olarak stratejiler geliştirilmiştir. Gebelikle ilişkili GBS infeksiyonu doğum sırasında veya doğumdan hemen sonra erken dönemde hem annede hem bebekte ciddi infeksiyonlara yol açabilir (5). İlk 3 ayda GBS'lerin infeksiyonu nedeniyle kaybedilen infantların oranı her 1000 canlı doğumda 1.8'dir (6). Ayrıca son yıllarda hamile olmayan erişkinlerdeki invaziv GBS infeksiyonu sıklığı da artmıştır (6, 7).

2.2.STREPTOKOKLARIN GENEL MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Bakteri aleminde Streptokoklar, Streptococcaceae ailesinde yer alır. Bu ailede yer alan bakteriler çeşitli uzunlukta zincirler yapan, gram pozitif, yuvarlak ya da ovoid, katalaz negatif, sitokrom oksidaz negatif, sporsuz, hareketsiz mikroorganizmalardır. Streptokoklar tipik olarak bir çizgi boyunca bölünerek üredikleri için zincir yapma alışkanlığındadırlar. Streptokoklar hyalüronik asit yapıda bir kapsül bulundurmaktadır. Kapsül, konakçı organizmada ve zengin besiyerlerinde ürediklerinde belirgindir. Besiyerinde üretilme pasajlarla 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 proteininin fagositozdan korunmada daha önemli rolü vardır. Anti M antikorları bakterinin organizmada yayılıp çoğalmasını önler (2, 8, 9).

Streptokoklar fakültatif anaerob bakterilerdir, 35-37°C'de ve pH 7.4-7.6'da ürerler. Kanlı agarda streptokoklar mukoid (kapsül özelliğinden dolayı), mat veya parlak; 0.5-1mm çapında koloniler yapar. Koloniler etrafında da hemoliz yapma özelliklerine göre tam hemoliz (Beta-hemoliz, şeffaf), yarım hemoliz (Alfa hemoliz, yeşil) ya da hiç hemoliz olmadığı görülür (9) (Resim 2.1).



Resim 2.1. Alfa, beta ve gama hemoliz (15.03.2007, “www.microbelibrary.org” sitesinden alınmıştır)

2.3.SINIFLANDIRMA

Bergey’s Manual of Systematic Bacteriology (vol:2, 1986)’de Gram pozitif koklar adı altında katalaz pozitif Micrococcaceae familyasından, katalaz negatif olmasıyla ayrılan Streptococcaceae familyası; anaerop ve fakültatif anaeroplolar olarak (Tablo 2.1) 2 grupta incelenir (2). Gram pozitif kokların DNA-RNA hibridizasyonları, 16S-rRNA sıralarının analizi ve hücre duvar yapılarının incelenmesi yöntemleri ile yapılan sınıflandırma çalışmaları sonucu; 1991’de Bentley ve arkadaşları, daha sonra da Kawamuro ve arkadaşlarının modifiye ettiği şekliyle Streptococcaceae familyası Gram pozitif koklar, *Streptococcus*, *Enterococcus* ve *Lactococcus* cinsi olarak ayrılmıştır.

Tablo 2.1. Streptococcaceae ailesinde bulunan cinslerin sınıflandırılması

Fakültatif Anaeroplara	Anaeroplara
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus</i> • <i>Enterococcus</i> • <i>Aerococcus</i> • <i>Lactococcus</i> • <i>Leuconostoc</i> • <i>Pediococcus</i> • <i>Gemella</i> • <i>Alloiococcus</i> • <i>Vagococcus</i> • <i>Tetragenococcus</i> • <i>Globicatella</i> • <i>Helcococcus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Peptococcus</i> • <i>Peptostreptococcus</i> • <i>Ruminococcus</i> • <i>Coprococcus</i> • <i>Sarcina</i>

Lancefield sınıflandırmasına göre streptokoklar hücre duvarında bulunan polisakkarit yapıda suda erir C karbonhidratının antijenik özelliklerine göre A, B, 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 (2, 10).

İlk defa Brown tarafından streptokoklar kanlı besiyerinde ürerken eritrositler üzerinde gösterdikleri hemoliz özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Eritrositlerin parçalanmasında hemolizin (streptolizin) sorumludur.

2.3.1. Beta-Hemolitik Streptokoklar

Bu grubun türleri kanlı besiyerinde eritrositleri tamamen parçalamakta hemoglobin serbest hale geçmekte ve şeffaf hemoliz bölgeleri oluşturmaktadır. Bütün beta-hemolitik streptokok tür ve alttürleri, bunların Lancefield grup antijenleri, fenotipik özellikleri ve izole edildikleri canlılar Tablo 2.2'de özetlenmiştir (11).

Tablo 2.2. Beta-hemolitik streptokokların tanımlanması ^a (11)

Türler	Lancefield grubu	Bac	PYR	CAMP	VP	Hip	Arg	Esc	Str	Sbl	Tre	Rib	Orjin
<i>S. pyogenes</i>	A	+	+	-	-	-	+	DR	-	-	Bm	-	İnsan
<i>S. agalactiae</i>	B	-	-	+	-	+	+	-	-	-	Bm	Bm	İnsan, sığır
<i>S. dysgalactiae subsp. equisimilis</i>	A, C, G, L	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	İnsan, hayvanlar
<i>S. equi subsp. equi</i>	C	-	-	-	-	-	+	DR	+	-	-	Bm	Hayvanlar
<i>S. equi subsp. zooepidemicus</i>	C	-	-	-	-	-	+	DR	+	+	DR	Bm	Hayvanlar, insan
<i>S. canis</i> ^b	G	-	-	+	-	-	+	+	-	-	DR	Bm	Köpek, insan
<i>S. anginosus (group)</i> ^c	A, C, G, F, Hiçbiri	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	Bm	İnsan
<i>S. constellatus subsp. pharyngis</i>	C	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	Bm	İnsan
<i>S. porcinus</i> ^d	E, P, U, V	-	+	+	+	DR	+	+	-	+	+	Bm	Domuz, insan
<i>S. imiae</i>	Hiçbiri	-	+	+	+	-	-	+	+	-	Bm	Bm	Yunus, balık, insan
<i>S. phocae</i>	C, F	+	-	-	-	-	-	-	-	-	Bm	Bm	Fok
<i>S. didelphis</i>	Hiçbiri	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	Bm	Opossum

^a Kısaltmalar: Grup, karbohidrat antijen grubu; Bac, basitrasin'e duyarlılık; PYR, pyrrolidonylarylamylase; VP, Voges-Proskauer reaksiyonu; Hip, hippurat hidrolizi; Arg, arjinin dehidrogenaz; Esc, eskülinin hidrolizi; Str, nişastanın hidrolizi; Sbl, Tre, Rib, sırasıyla sorbitol, trehaloz ve ribozdan asit üretimi. +, pozitif reaksiyon >%95; -, negatif reaksiyon >%95; DR, değişken reaksiyon %6 ile %94 arası pozitif; Bm, bilinmiyor.

^b Grup G *S. canis* ve grup G *S. dysgalactiae subsp. equisimilis*'i ayırt etmede, α -galactosidase ve β -galactosidase testlerine ihtiyaç duyulur. *S. canis*'in α ve β -galactosidase reaksiyonu pozitif ve β -glucoronidase reaksiyonu negatiftir. *S. dysgalactiae subsp. equisimilis*'in buna karşıt reaksiyonları vardır.

^c *S. anginosus* grup, *S. anginosus*, *S. constellatus* ve *S. intermedius*'ün beta-hemolitik susularını içerir.

^d *S. porcinus*, Lancefield grubu antijenlerinden E, P, U ve V ile reaksiyona girebileceği gibi hiçbir Lancefield grup antijeni ile de reaksiyona girmeyebilir.

Tablodan da görülebileceği üzere, farklı tür ve alttürler benzer Lancefield grup antijeni taşıyabilirler. Bu türlerin ayırımında fenotipik özelliklerinden yararlanır. Örneğin, *S. pyogenes* Lancefield Grup A antijenine sahiptir. Streptokoklarda sadece *S. pyogenes* Lancefield Grup A antijenine sahip değildir. *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ve *S. anginosus* türlerinde de Lancefield Grup A antijeni vardır. Basitrasine duyarlılık ya da pyrrolidonylarylamidase (PYR) aktivitesine göre tanımlama yapılabilir. *S. pyogenes* bu testlerin her ikisinde de pozitif olan tek streptokok türüdür. Diğer beta-hemolitiklerden bazıları bu testlerden birine pozitiflik verebilir. Bu yüzden bu testler tek başına *S. pyogenes* için %100 spesifik değildir (11).

S. porcinus'un Lancefield grup E, P, U, V antijenlerini ve dört yeni antijen taşıdığı tanımlanmıştır. Erişkin kadınların genitoüriner bölgelerinden izole edilir. İnsan kaynaklı bazı *S. porcinus* suşu GBS antiserumları ile reaksiyon verebilir ve bu da hatalı tanımlamaya neden olur. Bu tür durumlarda hemolitik reaksiyonun dikkatli gözlemi *S. agalactiae* ile *S. porcinus*'un ayırımında faydalı olabilir. *S. agalactiae*'nın tipik suşları eritrositleri zayıfça parçalar ve hemolitik zonu küçüktür. *S. porcinus*'un suşları ise eritrositleri daha kuvvetli parçalar ve hemolitik zonu daha büyüktür. PYR testinde *S. porcinus*'un pozitif, *S. agalactiae*'nin negatif sonuç vermesi en önemli farkı oluşturmaktadır (11).

2.3.2. Alfa-Hemolitik Streptokoklar

Bu gruptaki türler hidrojen peroksidaz üreterek kanlı besiyerinde eritrositleri kısmen parçalamakta ve hemoglobin kısmen serbest hale geçmektedir. Kolonilerin etrafında yeşil renkli hemoliz bölgeleri oluşturmaktadır. Üreme ortamındaki oksijen varlığı, alfa hemolitik gözükme kültürlerin nonhemolitik gözükmesini sağlar. Alfa hemolitik streptokokların tanımlanmasında Lancefield grup antijenlerinin önemi kısıtlıdır. Lancefield grup antijenleri bu grupta *S. bovis*'in tanımlanması için grup D antijenlerini ve *S. suis*'in tanımlanması için grup R antijenini ya da diğer antijenlerini belirlerken, diğer bütün alfa hemolitik streptokok türlerini ve viridans streptokokları da kapsayan kısmının tanımlanmasında çok az etkisi vardır. Alfa hemolitik streptokoklar; *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus bovis* Grup (*S. equinus* (*S. bovis*), *S. gallolyticus* (*S. bovis* I), *S. pasteurianus* (*S. bovis* II/2), *S. infantarius* (*S. bovis* II/1)), *S. lutetiensis*, *Streptococcus suis* ve Viridans Streptokoklar'dan oluşmaktadır (11).

2.3.3.Non-Hemolitik (Gama Hemolitik) Streptokoklar

Bu gruptaki koloniler hemolizin salgılamazlar ve kanlı besiyerinde hemoliz oluşturmazlar.

2.3.4.Nutritionally Variant Streptokoklar

Gram-pozitif bakterilerin beslenme yönünden çeşitlilik gösteren grubu olarak tanımlanırlar. Bu grubun hücre duvarı diğerlerinden farklı olarak L-form yapısındadır. En son yapılan çalışmalarda, bu grubun 5 farklı türe sahip olduğu gösterilmiştir. Bu grup; *Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella adiacens*, *Granulicatella para-adiacens*, *Granulicatella balaenoptera*, *Granulicatella elegans* türlerini içerir (9, 11).

2.3.5.Ender Görünen Streptokok Türleri ve Diğer Gram Pozitif Zincirli Koklar

Yukarıda bahsedilen grupların türlerine ya da türlerin hiç birine benzer olmayan cinsler streptokok türlerinin sonuncu grubunu oluşturur. Bu suşların hiç biri beta-hemolitik değildir. Bu türler safrada erimezler ve optokine dirençlidirler (pnömokoklardan ayrılır) ve ayrıca grup antijenleri tanımlamada kullanılamaz (*S. bovis* ve *S. suis* grubundan ayrılır). Bu grup; *S. acidominimus*, *S. pluranimalium*, *S. thoralensis*, *S. uberis*, *S. parauberis*, *S. urinalis*, *Dolosicoccus paucivorans*, *Facklamia species*, *Ignavigranuum* ve *Globicatella sanguinus* türlerini içermektedir (11).

2.4.GRUP B STREPTOKOKLARIN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

GBS'ler morfolojik olarak 0.6-1.0 mikrometre çapında, zincir yapma eğiliminde olan gram pozitif koklardır. Yaptıkları zincirlerin uzunluğu, buldukları koşullara ve türlere göre çeşitli olabilir. Hyaluronik asidden oluşan bir kapsül yapısına sahiptir. Hücre duvarlarında serolojik gruplandırmayı sağlayan ve genellikle amino-şeker bileşiminde karbonhidrat olan C maddesi bulunur (1). Hücre duvarındaki temel yapı peptidoglikan (murein) denen büyük bir polimerdir. Peptidoglikan tabaka kovalent bağlarla bağlı, bakteriyi kavrayan sağlam ağ şeklinde dev bir moleküldür. Peptidoglikan tabaka 3 bölümden meydana gelmiştir. Bunlar; 1) birbirine $\beta(1,4)$ bağlarıyla bağlı, tekrarlayan N-asetil glikozamin (NAG) ve N-asetil muramikasit (NAM) alt birimlerinden oluşan polisakkarit yapı, 2) N-asetil muramik aside bağlı D ve L aminoasitlerinden oluşmuş tetrapeptid zincir ve 3) bir tetrapeptidin dördüncü aminoasidinin (D-alanin) α -terminal karboksil grubu (COOH) ile komşu NAM'daki tetrapeptidin üçüncü aminoasidinin (lizinin) ϵ -NH₂ grubu arasındaki çapraz bağlardan oluşur (11). Peptidoglikan tabakanın

dışında teikoik asit ve yüzey proteinleri vardır. Teikoik asit, suda eriyebilen, fosfodiester bağları ile bağlanarak uzun zincirler teşkil eden şeker-alkol-fosfat polimerleridir. Ribitol teikoik asit ve gliserol teikoik asit (lipoteikoik asit) olmak üzere iki çeşit teikoik asit vardır, GBS'lerde lipoteikoik asit mevcuttur. Hücre yüzeyinde yer alan teikoik asit bakteriye antijenik özellik kazandırır (12). Yüzey proteinleri, C (alfa, epsilon varyant, beta), C5a peptidaz, Rib, X, R (R1, R2, R3, R4) ve serotip V ile ilişkili tip V alfa like proteinlerinden oluşmaktadır. Bütün yüzey proteinleri tripsine duyarlıdır (13). Kapsülden lipoteikoik asit ve tip spesifik M proteini taşıyan pililer çıkmaktadır (12). Hücre duvarının karbonhidrat antijeni olarak GBS'de grup B karbonhidratı bulunmaktadır. Grup B karbonhidratı, ramnoz, galaktoz, N-asetilglukozamin ve glusitol bileşenlerinden oluşmaktadır (13).

GBS'ler fakültatif anaerop olup, %5-7 defibrine koyun kanlı agarda 37°C'de 18-24 saat inkübasyon sonrası beta-hemoliz yapan, katalaz-negatif, gram pozitif streptokoklardır. Karbonhidrat fermentasyonu ile laktik asit üretirler ve oksidaz-negatiftir. Anaerop ortamda sarı-kırmızı pigment oluştururlar. Genellikle kolonilerin etrafında dar zonlu beta-hemoliz görülür. Koloniler gri beyaz renkte, yuvarlak ve mukoid yapıdadır. Ancak bazı suşları kapsülsüzdür. Suşların %1-2'si de hemolizin aktivitesine sahip olmadığından nonhemolitik koloni yaparlar (1, 14).

2.5.ANTİJENİK YAPI

B grubu streptokokların hücre çeperinde iki çeşit karbonhidrat antijeni bulunur. Bu antijenik yapıya göre serotiplere ayrılır. Bunlardan birisi gruba spesifik C maddesi, diğeri ise tiplere spesifik S maddesidir. S maddesine göre Ia, Ib, Ic, II, III olmak üzere beş farklı serotip tanımlanmıştır. GBS suşlarının büyük çoğunluğu kapsüllüdür ve kapsül antijenlerine göre yapılan sınıflandırmaya göre bugün için dokuz farklı serotipe (Ia, Ib, II-VIII) ayrılır (14). 1990'dan önce serotip Ia, Ib, II ve III yaygın saptanan serotipler olurken, 1993 yılında ABD'de serotip V ortaya çıkmıştır. Japonya'da ise serotip VI ve VIII'in ön planda olduğu bildirilmektedir. Hücre duvarının yapısında bulunan C proteinleri alfa ve beta olmak üzere iki komponentten oluşur. Alfa C protein üzerinde yapılan çalışmalarda, alfa C proteinde oluşan bazı değişiklikler sonucu bazı suşlarda epsilon C proteini tanımlanmıştır (13). Bu komponentlerin biri veya ikisi birden suşların spesifikliğini belirler. C antijeni, serotip Ia ve Ib suşların tümünde, tip II suşların %60'ında, tip III suşlarında nadiren bulunurken, serotip IV, V ve VI suşlarında

ise saptanabilecek düzeyde bulunmamıştır. Bundan dolayı C antijeni içeren suşlar Ia/c, Ib/c ve IIc olarak ifade edilirler (15).

Bazı suşlarda C proteininin dışında R, X ve Rib yüzeyel protein antijenleri bulunur. Bunlar serotip farklılıklarının karakterlerini belirlemede kullanılır. Fakat bu biyolojik işaretlerin fonksiyonları tam olarak anlaşılammıştır. Bu proteinler rutin mikrobiyolojik çalışmalardan çok, epidemiyolojik çalışmalar için önemlidir (14, 16).

2.6.PATOGENEZ VE VİRÜLANS

GBS'lerin patojenitesi, pyojenik streptokokların yüzeyel yapısındaki hücrelerden salınan biyolojik aktivitesi yüksek toksinler ve enzimlere dayanır (16). Genital sistem taşıyıcılığı bakterinin bebeğe bulaşması yönünden önemlidir. Yenidoğanda GBS'lerin kolonizasyonu, anneden hematogen ve transplasental yolla veya nadir de olsa hastane infeksiyonu şeklindeki bulaşmalarla mümkün olmaktadır (14, 17). Genital kanalı GBS ile kolonize olan annelerden doğan bebeklerin % 50'si GBS ile kolonize olur. Kolonize olan yenidoğanların %98'i asemptomatiktir, %1-2'sinde ise ilk haftalarda sepsis, pnömoni ve menenjit gibi neonatal infeksiyonlar görülür (4). Yetişkin kadınlarda GBS 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 (18).

Anneden transplasental olarak geçen antikorlar olmasına rağmen yenidoğan döneminde GBS infeksiyonlarının görülüyor olması, bu hastalığın patogenezinin *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* tip b gibi kapsüllü bakterilerden farklı olduğunu düşündürmektedir (19). GBS ile infekte olan yenidoğanların annelerinin serumlarında GBS'ye karşı antikor titrelerinin düşük olduğunun saptanmış olması da hastalık patogenezinin açıklama katkıda bulunmaktadır (19). Vertikal geçişi etkileyen en önemli risk faktörleri arasında; önceki doğumlarda GBS taşıyıcılığı, intrapartum ateşin 37.5°C'nin üzerinde olması, etnik yapı, doğum ağırlığının 2500 gramdan az olması ve membran rüptürünün 18 saatten uzun sürmesi yer alır. Ayrıca, gebelikte GBS bakteriyürisi, korioamniyonit, 37 haftanın altındaki gebelikler, anti-GBS kapsül antikorunun düşük olması ve anne yaşının 20'nin altında olması risk faktörleri arasında sayılabilir (14).

GBS infeksiyonlarının patogeneğinde en önemli olan konakçı faktörü yaştır. Yaşlılarda GBS infeksiyonunun daha sık görülmesinin yaşla birlikte bu mikroorganizmaya karşı olan immünitinin azalmasından mı, yoksa altta yatan hastalıklardan mı kaynaklandığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

GBS infeksiyonlarına karşı esas koruyucu faktörün kapsül polisakkaridine karşı oluşan antikorlar olduğu bilinmektedir. Yenidoğanda GBS infeksiyonlarına duyarlılıkta spesifik antikorların yetersizliğinin yanında, diğer koruyucu mekanizmalardaki yetersizliklerin de rolü vardır. GBS hastalığının patogeneğinde kapsül önemlidir. Bu madde özellikle serotip Ia ve III kökenlerinde komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunu inhibe ederek opsonitofagositoza karşı dirence yol açmaktadır. Yenidoğanların infeksiyona karşı duyarlılığında, anneden geçen antikor düzeyindeki düşüklük önemli bir göstergedir. Bunun yanı sıra, bakterinin opsonitofagositozu için komplemanın ve opsoninlerin de yeterli olması gerekir (1, 17, 20).

GBS'lerin virülans faktörleri şu şekilde sıralanır;

Kapsül: GBS'lerin en önemli virülans faktörleri kapsülleridir. İnvaziv infeksiyonlardan izole edilen suşların çoğunluğu kapsüllüdür. Maternal antikapsüler antikor seviyesinin düşüklüğü ile invaziv GBS infeksiyonu arasında yakın ilişki gösterilmiştir (21). Kapsüler polisakkarit, kompleman faktör C3b'nin GBS üzerine yapışmasını engeller ve alternatif yol ağı aktive olamaz (22). Bu bulgular polisakkarit aşularının veya polisakkarit-protein konjuge aşuların geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (19).

Hemolizin: Erken başlangıçlı GBS'nin en önemli klinik şekli ciddi pnömonidir. Yapılan çalışmalarda hemolizinin aslında bir sitolizin olduğu ve pulmoner epitel üzerine sitopatik etkisi nedeniyle pnömoniye yol açtığı gösterilmiştir (23).

C-Protein: GBS'lerin en iyi bilinen yüzey proteinlerinden birisi C-protein kompleksidir. Bu kompleks birbirinden bağımsız alfa ve beta antijenlerinden oluşur. C-protein klinik izolatların %40-60'da bulunur (16). Alfa ve Beta C proteinleri GBS'lerin fagositozdan korunmasını sağlar (21).

C5a peptidaz: Bir yüzey proteini olup, kemotaktik bir kompleman proteini olan C5a'yı parçalar ve lökositlerin infeksiyon bölgesinde toplanmasını engeller (21).

CAMP faktörü: CAMP faktörü önceden *S. aureus*'un beta hemolizini ile karşılaşan eritrositlerin membranlarını eritir. Membran hasarı oluşturma etkisi yanısıra IgM ve IgG'nin Fc kısımları ile etkileşime girer (21).

Hyaluronat liyaz: Konnektif dokunun major komponentidir. Hyaluronat liyaz bu yapıdaki glikozit bağları parçalar. Ancak bu etkinin patogenezdaki yeri tam olarak anlaşılammıştır (21).

Lipoteikoik asit: Lipoteikoik asit, GBS'nin insan hücrelerine tutunmasını ve monositlerden sitokinler salınmasını sağlayan bir yüzey komponentidir (21).

Bu faktörlerin dışında trombosit kümeleştirme faktörü, koloni opasitesini değiştiren faktör ve toksin gibi çeşitli maddeleri vardır (24). Ayrıca GBS'lerin proteaz ve nükleaz aktiviteleri gösterdikleri de saptanmıştır ancak patogenezdaki rolü henüz belirlenememiştir (21).

Sonuçta, mikroorganizma ile karşılaşan konakta kolonizasyon veya invaziv infeksiyon gelişmesini belirleyen, konakçı faktörlerinin ve mikroorganizmanın etkileşimidir.

2.7.EPIDEMİYOLOJİ

GBS infeksiyonları 1970'li yıllardan itibaren özellikle gelişmiş ülkelerde daha sık olarak görülmeye başlamıştır. Yaşamın ilk haftalarında görülen sepsis ve menenjitlerden sıklıkla sorumludur. GBS'ye bağlı neonatal menenjit ve sepsis insidansı bölgesel farklılıklar göstermekle beraber her 1000 canlı doğumda 0.5-3 arasında rastlanır (25). Erişkinlerde genital bölge ve gastrointestinal sistemde kolonize olabilen bu mikroorganizmalar gebe kadınlarda perinatal bulaşa ve erken doğuma neden olabilmektedir (25, 26). ABD'de kadınların yaklaşık %20'sinde genital sistem GBS ile kolonizedir (27). GBS kolonizasyonu aralıklı (intermittan) olabilmektedir; gebeliğin ortasında GBS ile kolonize olanların 1/3 doğum sırasında kolonize olmadığı görülmüştür. Buna karşın başlangıçta kolonize olmayanların %5-15'inin doğum sırasında kolonize olduğu saptanmıştır (26). Gebe olmayan erişkinlerdeki invaziv GBS infeksiyonu sıklığı son yıllarda 4 kat artarak 100.000'de 4.1-7.2 seviyelerine gelmiştir (7). Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan GBS infeksiyonlarındaki azalma gözönünde bulundurulduğunda invaziv GBS infeksiyonlarının 2/3'ünün gebelikle ilişkisi olmayan erişkinlerde geliştiği saptanmıştır (7). Görülme oranı yaşla birlikte artmakta ve siyah ırkta beyazlara göre daha sık görülmektedir (28). GBS

infeksiyonu normal kontrollere göre diabetlilerde 10.5 kat, kanserlilerde 16.5 kat artmaktadır. Ülkemizde GBS kolonizasyonu %3-14 olarak saptanmıştır (29-33). Orofaringeal kolonizasyon normal populasyonda %5 olmakla beraber homoseksüel erkeklerde bu oran %20'ye çıkmaktadır (14). *S. agalactiae*, kapsül polisakkaridine 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 (34-41) . Japonya'da ise en sık serotip VI ve VIII ile kolonizasyon görülmektedir (42, 43). Son on yılda serotip V ile gelişen infeksiyonların ortaya çıkması GBS kolonizasyonunun değişen epidemiyolojisine işaret etmektedir (21).

2.8.KLİNİK TABLOLAR

2.8.1.Yenidoğanlarda GBS İnfeksiyonları

Yenidoğanlar arasında prematüre bebekler, GBS infeksiyonundan en fazla etkilenen gruptur. Yenidoğanda görülen başlıca infeksiyonlar sepsis, pnömoni, menenjit ve intrauterin asfiksidir. İnfeksiyonlar, erken dönem (7 günden önce), geç dönem (7 gün-3 ay) ve ileri dönem (3 aydan sonrası) olmak üzere üçe ayrılır (14).

2.8.1.1.Erken Başlangıçlı Yenidoğan İnfeksiyonları

GBS'lerin bir haftalıktan küçük yenidoğanlarda, doğum ve travay sırasında vertikal geçişine bağlı olarak gelişen infeksiyonlarıdır. Olguların %90'ı ilk 24 saatte, %95'i yaşamın ilk üç gününde görülür ve sıklıkla serotip II ve III'ün sorumlu olduğu bildirilmektedir. Hastalık ilk beş günde sık görülürken, vakaların yarısı doğum sonrası 12-20 saat arasında ortaya çıkar. İnsidansı 1000 canlı doğumda 0.7-3.7 arasında değişmektedir (15, 20).

Doğum kilosu 1000 gramdan az olan yenidoğanlar arasında erken dönem GBS infeksiyonu görülme oranı 1000 doğumda 20'dir. Erken dönem yenidoğan infeksiyonlarının %60-80'i 37 haftalık gestasyonel dönem ve üzerindedir (14). Bununla birlikte 37 haftalık gebelik süresinden önce doğan bebeklerdeki semptomatik infeksiyon riski, miadında doğanlara oranla 15 kat fazladır (20). Taşıyıcı kadınlarda kapsül antijenine karşı IgG antikoru oluşur. Bu antikorumun bebeğe geçişi, ancak hamileliğin son döneminde yeterli düzeye ulaştığından prematüre doğan bebeklerde infeksiyon riski yüksektir (24).

Erken başlangıçlı neonatal infeksiyonlar; septisemi, pnömoni, menenjit, nötropeni, septik şok, yaygın intravasküler koagülasyon ve persistan pulmoner hipertansiyon gibi çeşitli klinik şekillerde görülür (1, 14, 15, 20). Bu infeksiyonlarda tüm serotipler rol alabilir, ancak menenjit olgularında yaştan bağımsız olarak serotip III predominanttır. Yenidoğanlar arasında erken dönem infeksiyonlarının %35-40'ında serotip Ia, %30'unda serotip III ve %15'inde serotip V rol alır. Tip III GBS erken dönem infeksiyonlarının 1/3'ünü oluştururken, geç dönem infeksiyonlarının ortalama %90'ından sorumlu olduğu bildirilmektedir (14, 15, 20).

Yenidoğana infeksiyonun geçmesi mukozalara direkt yayılım, sıyrıklar, skalp monitör yaralanmaları, vaginal sekresyon ve amniyon sıvı aspirasyonu ve umbilikal kordon zedelenmeleri sonucunda direkt yolla olabilir. Yenidoğanda kolonizasyon sonrası sıklıkla bakteriyemi gelişir. Hastalığın ciddiyetini gebelik haftası, membran rüptürünün süresi, annede antikor varlığı ve mikroorganizmanın virülansı etkileyebilir (44).

Mortalite oranı, prematüre ve düşük doğum ağırlığı olanlarda daha fazla olmak üzere erken başlangıçlı infeksiyonlarda %58-71'dir. Buna karşın olguların %50'sinden fazlası miadında doğan bebeklerde görülmektedir. Miadında doğan bebeklerdeki ölüm oranı %2-8 arasında değişmektedir (15).

2.8.1.2. Geç Başlangıçlı Yenidoğan İnfeksiyonları

Geç başlangıçlı neonatal infeksiyonlar doğumdan sonra yedinci gün ile üç ay arasında ortaya çıkar. En sık doğum sonrası 3-4. haftalarda görülür. Geç dönem infeksiyonları da görülme sıklıklarına göre menenjit (genellikle bakteriyemi ile birlikte), odağı belirlenemeyen bakteriyemi, osteomyelit, otitis media, konjonktivit, plevral ampiyem, peritonit, endokardit, submandibuler lenfadenit, septik artrit ve diğer yumuşak doku infeksiyonları olarak sıralanmaktadır. Bu infeksiyonların görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 0.5-1.8 arasındadır. Geç dönem infeksiyonlarının %95'inden klinik seyire bağlı olmaksızın serotip III GBS'ler sorumludur (1, 14, 15, 20).

Geç dönem neonatal infeksiyonlarda mortalite oranı %10-15'tir (15). Geç dönemde görülen menenjit infeksiyonlarının %50'sinden fazlasında kalıcı nörolojik sekeller, uzamış nöbet ve paralizi meydana gelir. Bunun yanı sıra diabetes insipidus, vücut ısısında düzensizlik, görme kaybı, sağırılık, mental retardasyon, letarji, beslenememe ve spastisite görülür. Bu hastaların serobrospinal sıvılarında tip III polisakkarit antijen konsantrasyonu yüksek bulunmuştur (14, 17).

2.8.2.İleri Dönem İnfeksiyonları

Bu gruptaki hastalar üç aydan büyük, 18 yaşından küçük olduğundan “geç başlangıçlı infeksiyon” olarak adlandırılması gerektiği ileri sürülmüştür. Üç aydan daha büyük bebekler geç başlangıçlı infeksiyonların %10-15’ini oluştururlar. Bu infeksiyonlar genellikle çok düşük doğum ağırlıklı ve uzun süre hastanede yatan komplikasyonlu prematürelere dir. Sağlıklı infantlarda gizli bakteriyemi şeklinde ortaya çıkabilir. GBS’ye bağlı ileri erken bebeklik infeksiyonu tanısı alan bebekler; konjenital kalp hastalığı, immün yetmezlik ve HIV infeksiyonu yönünden değerlendirilmelidir (14).

2.8.3.Erişkinlerde GBS İnfeksiyonları

İnvaziv GBS infeksiyonları erişkinlerde de mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir. GBS’lere bağlı bakteriyemi oranı 1000 hastada 0,2’dir. Kan kültürlerinden izole edilen GBS’lerin %53’ü yetişkinlere aittir (14).

GBS postpartum dönemde kadınlarda önemli bir infeksiyon nedenidir. GBS kolonizasyonu olan anneler intraamniyotik infeksiyon, preterm membran rüptürü ve preterm doğum riski taşımaktadır. Postpartum endometritlerin %20’sinde, sezaryen sonrası bakteriyemilerin %25’inde, gebelik dönemi ve sonrasındaki asemptomatik bakteriyemilerin %25-30’unda etken GBS’dir (15, 16, 20). Gebe olmayan erişkinlerde GBS’ye bağlı pnömoni, endokardit, pyelonefrit, deri ve yumuşak doku infeksiyonları tanımlanmıştır. Bu grupta invaziv GBS infeksiyonunun insidansı giderek artmaktadır. 1986 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada GBS’lerin neden olduğu invaziv infeksiyonlar *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* ve *Listeria monocytogenes*’in yol açtığı infeksiyonlardan daha yaygın olarak saptanmıştır (45). Farley ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada diabetes mellitus, malignite ve HIV infeksiyonunun, GBS infeksiyonu için artan sıklıkta risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (7).

Erişkinlerde GBS infeksiyonu insidansı yaşla bağlantılı olarak artmaktadır. Erişkinlerde en önemli ve en sık rastlanan predispozan faktör diabetir. Bunu karaciğer yetmezliği, alkolizm, demans ve serebrovasküler bozukluklar gibi nörolojik olaylar, malignite, HIV infeksiyonu, steroid kullanımı ve splenektomi gibi diğer nedenler izlemektedir (14, 15, 20). Karbonhidrat intoleransı nedeniyle diyabetik gebelerde GBS kolonizasyon oranı daha yüksek olduğundan, bu gebelerin hepsinden rutin olarak rektovajinal kültür alınması önemlidir (46).

GBS'lerin neden olduğu bakteriyemili hastalarla polimikrobiyal bakteriyemiler arasında, yaş dağılımları, mortalite oranı ve nozokomiyal olguların oranında fark bildirilmemektedir (14).

Erişkinlerde görülen genel GBS infeksiyonları;

- Kadınlarda genital kanal infeksiyonları
- Deri ve yumuşak doku infeksiyonları
- Kemik ve eklem infeksiyonları
- Pnömoni
- Üriner sistem infeksiyonu
- Menenjit
- Endokardit
- Tekrarlayan invaziv GBS infeksiyonu, şeklinde sıralanır.

2.9.LABORATUVAR TANISI

GBS'lerin kan, BOS gibi steril vücut sıvılarında gösterilmesi ile invaziv GBS infeksiyonu tanısı konur (14). Tarama amacıyla alınan vajinal veya rektal sürüntülerde GBS'lerin doğru olarak tanımlanmasını artırabilmek için selektif besiyerleri kullanılır. Örneğin vajenden ve rektumdan alınması gereklidir, servikal örnekler uygun değildir. Taşıma besiyerinde bulunan örnekler, içinde nalidiksik asit, gentamisin, oksolinik asit veya kolistin içeren Todd-Hewitt sıvı besiyerine ekilir. Diğer uygun ticari besiyerleri Lim veya SBM buyyondur. Selektif buyyon 18-24 saat inkübe edilir ve bu sürenin sonunda %5 koyun kanlı agar plağına pasaj yapılır. 24 saatlik inkübasyonun sonucunda üreme olmamışsa plak 24 saat daha bekletilir (19).

GBS'ler %5 koyun kanlı agarda, dar beta-hemoliz zonu olan gri-beyaz koloniler yaparlar (14). Katalaz negatif olan ve gram boyamada pozitif koklar şeklinde görülen mikroorganizmalar, CAMP testi pozitifliği, sülfametoksazol ve safra eskülin testi negatifliği ile karakterizedir. Bu özelliklere sahip bakterilerde, hücre duvarında B grubu streptokoklara özgül Lancefield antiijeninin varlığı latex aglütinasyon testi ile araştırılır (14).

GBS'ler beta-hemoliz yapan diğer streptokoklardan sodyum hipüratı hidrolize etmeleri ile ayrılırlar. GBS'lerden başka bazı enterekoklar da sodyum hipüratı hidrolize edebilmektedir (47). Bunlardan ayrımı ise eskülini hidroliz etme özelliklerine göre

yapılır. Enterekokların %99'u eskülünü hidroliz ederken, GBS'lerin %99-100'ü bu reaksiyonu gerçekleştirmez. GBS'lerin %98-100'ü CAMP faktörü üretir. Bu faktörler %5 koyun kanlı agarda *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923)'un beta lizini ile sinerjik etkileşime girerek ok başı şeklinde genişlemiş tipik hemolitik alan oluşumuna yol açarlar (14). Grup A streptokok (*S. pyogenes*)'lar ile GBS'yi birbirinden ayırt etmek için basitrasin ve trimetoprim-sülfametoksazol direnci test edilir. İzolatların 0.04 ünite basitrasin ve 1.25 µg trimetoprim + 23.75 µg sülfametoksazol içeren disklerle duyarlılıkları incelenir. *S. pyogenes* basitrasine duyarlı ve trimetoprim/sülfametoksazol'e dirençli iken, GBS'ler ikisine de dirençlidirler (2, 48).

Vaginal örneklerden GBS spesifik antijenlerin hızlı olarak tespit edilebilmesi için "extraction-latex particle agglutination" yöntemi kullanılmaktadır. Yoğun kolonizasyonlu hastalar için konvansiyel metodların yanı sıra, GBS antijenleri için direkt immünokimyasal tanı yöntemleri kullanılabilir (20). Grup B antijenlerin tanımlanması için hiperimmün antiserumların kullanıldığı, çeşitli serolojik yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar, karşıt immünoelektroforez (CIE), ELISA, indirekt immünofluoresans (IIF), stafilokok koaglutinasyonu ve lateks aglutinasyon yöntemleridir. En yaygın kullanılanı lateks aglutinasyon yöntemidir (1, 14).

2.10.KORUNMA

İnvaziv GBS infeksiyonlarının görülmeye başlandığı 1970'li yıllardan itibaren hastalığın tedavisinde çok hızlı gelişmeler olmuştur ancak, 1990'lı yıllara kadar bu infeksiyonları önlenmesine ilişkin yöntemler üzerinde çok durulmamıştır (19). Son yıllarda GBS infeksiyonlarının önlenmesi için geliştirilen iki temel yaklaşım; ilaçla korunma ve bağışıklamadır. İlaçla korunma iki şekilde uygulanabilmektedir. Birincisi, anneye antenatal dönemde veya doğum sırasında antibiyotik uygulanabilir; ikincisi yenidoğana doğum sırasında antibiyotik uygulanabilir (14). Yenidoğan döneminde görülen invaziv GBS infeksiyonlarında anne serumunda tipe özgü polisakarit antikor seviyesinin düşük olduğu gösterildiğinden aşı ile antikor yanıtının sağlanabileceği ve böylelikle GBS infeksiyonlarının önlenebileceği de immün korunma yaklaşımının temelini oluşturmaktadır (14).

1992 yılında ABD'de hastanelerin %13'de GBS infeksiyonlarından korunma programları uygulanırken bu oran 1997 yılında %60'a çıkmıştır ve 1998 yılında 1993 yılına göre erken başlangıçlı GBS infeksiyonları sıklığı %65 oranında azalmıştır (4).

Perinatal GBS geişini azaltmak için bir diğery yöntemde doğum başladığında vajinal dezenfektanların kullanılmasıdır. Bu amaçla klorheksidin kullanılmıştır. Olgu sayısı azdır. Vajinal dezenfektanlar sistemik antimikrobiyallerden daha az kullanıldıklarından diren gelişimi de daha az görülür (25). Gebelik ve yenidoğan dışında görülen invaziv GBS infeksiyonlarının önlenmesinde diabetli veya yatağa bağılı hastalar için cilt bakımı çok önemlidir. Diabetik hastalarda ayak bakımı, yatağa bağımlı hastalarda bası yaralarının önlenmesi ve oluştuğunda bakımı GBS infeksiyonu sıklığını azaltır (7).

GBS'lerin kapsüler polisakkaritlerine karşı gelişen antikorların bu mikroorganizma ile meydana gelen infeksiyonlardan korunmada önemli olduğu bilinmektedir. Erken başlangıçlı neonatal infeksiyon geçiren yenidoğanlardaki antikor titresinin sağlıklı yenidoğanlara göre düşük olduğu gösterilmiştir (25). Bu bilgiler ışığında sık görülen serotipler için saflaştırılmış polisakkarit aşular uygulanmaya başlamıştır. Ancak bazı polisakkaritler yeterince immunojen olmadığından konjuge aşular geliştirilmiştir (14). İkinci trimesterde tetanoz aşısı ile birlikte GBS aşısı da uygulandığında erken ve geç başlangıçlı neonatal hastalıktan korunmak için yeterli miktarda antikor anneden bebeğe pasif olarak geçmiş olur. Tip III konjuge GBS aşısı ile aşılanan kadınların %90'ında 4 kat veya daha fazla titre artışı sağlanmıştır (25). İntrapartum profilaksiye göre daha kolay uygulanabilir, uzun süre koruyucu ve ucuzdur. Ayrıca antimikrobiyal diren gelişimi de söz konusu olmaz (14). GBS konjuge aşısının gebe olmayan erişkinler için immunojen olup olmadığı henüz test edilmemiş olmakla beraber altta yatan hastalıkları nedeniyle risk altında bulunan erişkinler de aşılanabilir (7). GBS aşısı ile ilgili en önemli sıkıntı ise hastalığa neden olan GBS serotiplerinin farklı coğrafyalara göre ve zaman içinde değışmesidir (25).

2.11.TEDAVİ

GBS'ler penisiline duyarlıdır ve tanı konduğunda tedavide ilk seçenек penisilin olmalıdır (14). GBS'ler için penisilinin minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) grup A beta-hemolitik streptokoklardan 4-8 kat daha yüksektir (7). Duyarlı olduğu diğery antibiyotikler ampisilin, vankomisin, teikoplanin, birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, imipenem ve meropenemdir (14). GBS'lerdeki klindamisin ve eritromisin direnci %15-20 oranında olup bu oran giderek artmaktadır (7). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran %7-25 oranında bulunmuştur (29, 30, 33, 49). Oluşan bu direncin üç farklı mekanizması vardır, bunlar; yapısal diren, indüklenebilir diren

ve efflux tipi direnç mekanizmalarıdır (50). Suşların yaklaşık %90'ı tetrasikline dirençlidir. GBS'ler trimetoprim-sülfametoksazol, metronidazol, aminoglikozitlere, nalidiksik asite dirençlidir (14).

Bakteriyemi, pnömoni ve pyelonefritte tedavi süresi 10 gün iken, menenjit ve yumuşak doku infeksiyonlarında en az 14 gün, osteomyelit, endokardit ve ventrikülitte en az 4 haftadır (14). İnvaziv GBS infeksiyonları yüksek doz penisilin ile tedavi edilirken müköz membranlarda GBS ile meydana gelen infeksiyonun eradikasyonu oldukça zordur ve tekrarlayan infeksiyonlara neden olmaktadır (14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

30 Temmuz 2005 ile 04 Ekim 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'ne başvuran hastalara ait klinik örneklerden izole edilen 131 *S. agalactiae* suşu çalışmaya alındı.

Suşlar çalışma tarihine kadar süt kaymağı (Oxoid, UK) içinde -20°C'de saklandı. Çalışma sırasında %5 koyun kanlı agarda iki kez sub kültürleri yapılarak canlandırıldı.

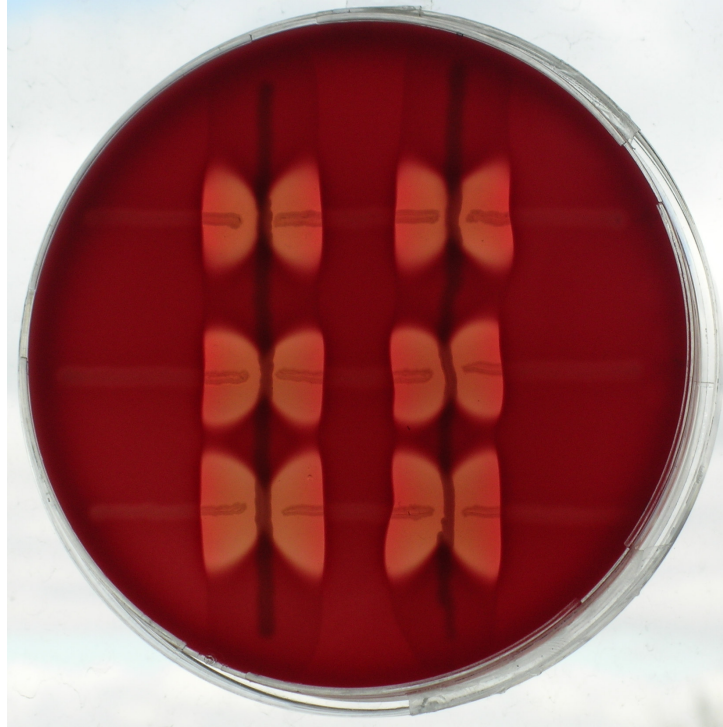
3.1. BAKTERİLERİN TANIMLANMASI

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nden Bakteriyojji laboratuvarına gönderilen örneklerin kültürlerinden izole edilen β -hemolitik streptokoklar CAMP testi, hippürat hidrolizi ve lateks aglütinasyon kiti (Omega, UK) kullanılarak tanımlandı.

3.1.1. CAMP Testi

İlk kez 1944'de Christie, Atkins ve Munch-Petersen, GBS'lerin ekstrasellüler ürünü ve stafilokok beta-lizininin kombine etkisi ile koyun eritrositlerinde gelişen hemolizi tanımlamışlardır. Stafilokoksik beta-lizin, sfingomyelinaz olup eritrosit membranındaki lipidleri etkileyerek eritrositleri çeşitli fiziksel, kimyasal veya biyolojik ajanlara duyarlı hale getirir. CAMP faktörü 23.500 molekül ağırlığında olan termostabil bir proteindir ve beta-lizinle duyarlılaştırılmış koyun eritrositlerini yıkıma uğratabilir (15, 47, 48). %5

koyun kanlı agarın ortasına düz bir çizgi şeklinde beta-toksin üreten *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) suşunun ekimi yapıldı. Şüphelenilen β -hemolitik GBS suşu daha önce ekilen *S. aureus* suşuna dik olarak ve dokunmaksızın tek bir çizgi halinde ekildi. 35°C'de 1 gece inkübe edildi. Stafilokok ve streptokok arasındaki birleşme yerinde ok başı gibi daha belirgin bir beta-hemoliz zonunun görülmesi CAMP pozitif olarak değerlendirildi (47) (Resim 3.1).



Resim 3.1. CAMP testi

3.1.2. Hipürat Hidrolizi

GBS ve bazı enterekoklar %1 sulandırılmış sodyum hipüratı, sahip oldukları hipüraz enzimi ile sodyum benzoat ve glisine parçalarlar. Glisin, ortama ilave edilen ninhidrin ayırıcı ile oksitlenerek mor renkli bir bileşik oluşturur. Mor renk sodyum hipüratın hidrolize edildiğini gösterir (47).

%1 sulandırılmış sodyum hipürat besiyerinin hazırlanışı; 1 g sodyum hipürat, 100 ml distile su içinde homojen hale gelinceye kadar karıştırıldı. Daha sonra oluşan stok %1 sulandırılmış sodyum hipürat, vida kapaklı tüpler içine eşit şekilde dağıtıp, -20°C'de saklandı. Ninhidrin ayırıcının hazırlanışı; 3.5 g ninhidrin, 100 ml 1:1 aseton-butanol karışımı içinde homojen hale gelinceye kadar karıştırıldı.

0,5 ml %1 sulandırılmış sodyum hipürat içine streptokok süspansiyonu konuldu ve karıştırıldı. 35°C'de 2 saat inkübe edildi. Karışıma 0,2 ml ninhidrin eklendi ve karıştırıldı. Oluşan yeni karışım 35°C'de 10 dakika daha inkübe edildi. 10 dakika sonunda karışımda mor rengin görülmesi pozitif sonuç, renk değişimi olmaması da negatif sonuç olarak değerlendirildi.

3.1.3. Lateks Aglütinasyon Yöntemi ile Gruplandırma

Çalışmaya başlamadan önce kullanılan ticari kitin (Omega, UK) içindeki lateks süspansiyonları (Latex A, B, C, D, F ve G) oda sıcaklığına getirildi. Süspansiyonlar kullanılmaya başlamadan önce çalkalanarak homojen hale gelmeleri sağlandı. Steril bir tüp içine 400 µl ekstraksiyon enzimi kondu. Steril öze ile besiyerinden alınan 2-3 streptokok kolonisi ekstraksiyon enzimi içinde ezilerek karıştırıldı. Oluşan bakteri-enzim süspansiyonu 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Reaksiyon kartları üzerindeki halkaların her birine süspansiyondan 50µl eklendi. Gruba özgü antikorlarla kaplı lateks süspansiyonlarının her birinden, karşılık geldiği halkaya bir damla damlatıldı. Aynı halka içinde olan bu iki sıvı, temiz bir çubuk yardımıyla halkanın tüm yüzeyine yayıldı. 1 dakika kadar reaksiyon kartı dairesel olarak sallandı. Bu zaman süresince reaksiyon kartı üzerinde gruplardan birinin aglütinasyon vermesi beklendi. Aglütinasyon oluşan halkadaki latex grubuna göre incelenen streptokok gruplandırıldı. Testin pozitif kontrolü, kit içinde hazır bulunan inaktif streptokokal grup A, B, C, D, F ve G antijenleri ve ekstratlarını kapsayan solüsyon ile yapıldı. Bu yöntem ile GBS'ye özgü antikorlarla kaplı lateks süspansiyonu ile aglütinasyon veren streptokoklar GBS olarak tanımlandı.

3.2. LATEKS AGLÜTİNASYON YÖNTEMİ İLE SEROTİPLENDİRME

Todd Hewitt sıvı besiyeri (Acumedia, USA) içine 2-3 streptokok kolonisi kondu ve 35°C'de 1 gece inkübe edilerek kültürleri yapıldı. Kullanılan ticari kiti Strep-B-Latex kiti, (Statens Serum Institut, Denmark) içinde bulunan antiserum şişeleri (Ia, Ib, II-VIII) çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına getirildi. Her bir reaksiyon için reaksiyon kartı üzerindeki bir halkaya lateks süspansiyonundan bir damla (yaklaşık olarak 10 µl) damlatıldı. GBS'nin Todd Hewitt sıvı besiyerindeki kültüründen mikropipetle 10 µl alınıp lateks süspansiyonunun yanına kondu. Aynı halka içinde bulunan bu iki sıvı, karıştırma çubuğu ile halkanın tüm yüzeyini kapsayacak şekilde yayıldı. Reaksiyon kartı yavaşça sallandı ve 5-10 saniye içinde aglütinasyon oluşması beklendi. 30 saniyeden sonra oluşan reaksiyonlar yanlış pozitif olarak değerlendirilip dikkate alınmadı. Oluşan aglütinasyondaki antiseruma göre incelenilen GBS suşu serotiplendirildi.

3.3. AGAR DİLÜSYON YÖNTEMİ

GBS'lerin penisilin ve seftriaksona duyarlılık durumları NCCLS (51) önerileri doğrultusunda agar dilüsyon yöntemi ile araştırıldı.

3.3.1. İnokulum Hazırlanması

Duyarlılık testi için her bir suşun 0,5 McFarland bulanıklığına eşdeğer bakteri süspansiyonu hazırlandı.

Bir çok bakteri türü için 0,5 McFarland standardına ayarlanmış kültürler yaklaşık $1-2 \times 10^8$ CFU/mL içerir. Bu yüzden MİK değerinin araştırılmasında 0,5 McFarland bakteri süspansiyonundan dilüsyonlar yapılarak 5 µL'sinde 10^4 CFU/mL içeren bakteri solüsyonu elde edildi.

Araştırmada standart çözelti için gereken sulandırıcı miktarını saptamak için aşağıdaki formül kullanıldı;

$$\text{Hacim (mL)} = \frac{\text{Ağırlık (mg)} \times \text{Potens (}\mu\text{g/mL)}}{\text{Konsantrasyon (}\mu\text{g/mL)}}$$

Penisilin G ve seftriakson stok çözeltilerinden seri dilüsyonlarla 2, 1, 0.5, 0.25, 0.12, 0.06, 0.03ve 0.01µg/mL şeklinde 8 değişik konsantrasyon hazırlandı.

3.3.2. Agar Dilüsyon Plaklarının Hazırlanması

Antimikrobik ilaçların uygun konsantrasyonları, sıcaklığı su banyosunda 48-50°C'ye getirilmiş, %5 koyun kanlı Mueller-Hinton agara eklendi. Agar ve antimikrobik çözelti iyice karıştırıldı ve karışım düz bir yüzeyde, agar derinliği 3-4 mm olacak şekilde yaklaşık 20 cc agar petri kutularına döküldü. Agar oda ısısında donmaya bırakıldı.

3.3.3. Agar Dilüsyon Plaklarının İnokülasyonu

Plakların agar bulunan bölümünün dış kısmı silinmeyen keçeli kalem ile 25 eşit kareye bölünecek şekilde çizildi. Bu kareler daha sonra suş numaraları ile dolduruldu. Ayarlanmış ve sulandırılmış bakteri süspansiyonları bir süpora dizildi. Standart mikropipetler sayesinde bakteri süspansiyonlarından 5 µL agar yüzeyine bırakıldı. Böylece agar yüzeyinde, 5-8 mm çapında bir alanda yaklaşık 10⁴ CFU/mL'lik bakteri süspansiyonu oluşturuldu. Önce üreme kontrol plağına (antimikrobik ilaç içermeyen) inokülasyonla başlandı ve sonra en düşük konsantrasyondan başlamak üzere farklı antimikrobik konsantrasyonları içeren plaklar inoküle edildi. Kontrol suşu olarak *S. pneumoniae* (ATCC 49619) kullanıldı.

İnoküle edilen plaklar, oda sıcaklığında inokulum noktaları agara absorbe olana kadar bekletildi. Plaklar ters döndürülerek 35°C'de 16-20 saat inkübe edildi.

3.3.4. MİK Belirlenmesi

Plaklar, koyu renkli ışığı yansıtmayan bir yüzey üzerinde değerlendirildi. Üremeyi inhibe eden en düşük antimikrobik ilaç konsantrasyonu MİK olarak kaydedildi (39).

Çalışılan izolatların duyarlılık durumları CLSI tarafından önerilen sınır değerlere göre belirlendi. Test edilen antibiyotiklerin CLSI'deki MİK sınır değerleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir (52).

Tablo 3.1. *S. pneumoniae* dışındaki *Streptococcus* spp. için MİK yorumlama standartı ($\mu\text{g/mL}$)

Antimikrobik İlaç	MİK ($\mu\text{g/mL}$)		
	Yorumlama Standartları		
	Duyarlı	Orta Direnç	Direnç
Penisilin (β -hemolitik grup)	$\leq 0,12$	-	-
Seftriakson (β -hemolitik grup)	$\leq 0,5$	-	-

3.5.KIRBY-BAUER DİSK DİFÜZYON YÖNTEMİ

Her bir suşun serum fizyolojik sıvı içinde 0.5 McFarland bulanıklığına eşdeğer süspansiyon hazırlandı. Steril ucu pamuklu eküvyon çubuğu ile bakteri süspansiyonu, %5 koyun kanlı Mueller-Hinton agar besiyeri yüzeyine sürüldü. Yüzey ekimi yapılmış agar plağı üzerine, eritromisin, klindamisin, tetrasiklin ve vankomisin diskleri (Oxoid, UK) yerleştirildi. Diskler yerleştirildikten sonra 35°C’de 16-18 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında zon çapları cetvel ile mm cinsinden tam sayı olarak ölçüldü. İnhibisyon zonu sınırı çıplak gözle görülebilir üremenin bittiği çizgi olarak kabul edildi (51). Ölçülen zon çapları not edilerek CLSI’deki değerler ile karşılaştırıldı ve sonuç “duyarlı, orta dirençli, dirençli” şeklinde not edildi. Kontrol suşu olarak *S. pneumoniae* (ATCC 49619) kullanıldı. Test edilen antibiyotiklerin CLSI’deki zon çapı sınır değerleri Tablo 3.2’de gösterilmiştir (52).

Tablo 3.2. *S. pneumoniae* dışındaki *Streptococcus* spp. için zon çapı sınır değerleri

Antimikrobik İlaç	Disk İçeriği	Zon çapı, yaklaşık mm		
		Direnç	Orta direnç	Duyarlı
Eritromisin	15 μg	≤ 15	16-20	≥ 21
Klindamisin	2 μg	≤ 15	16-18	≥ 19
Vankomisin	30 μg	-	-	≥ 17
Tetrasiklin	30 μg	≤ 18	19-22	≥ 23

3.5. D TEST

Beta-hemolitik streptokokların makrolide dirençli izolatlarında klindamisine yapısal veya indüklenebilir direnç olabilir [MLS_B (makrolid, linkozamid ve streptogramin B) direnci olarak da tanımlanan *erm* geni tarafından kodlanan 23S rRNA'nın metilasyonu] veya sadece makrolidlere direnç olabilir (*mef* geni tarafından kodlanan atım pompası mekanizması). İndüklenebilen klindamisin direnci bir disk yaklaştırma testi kullanılarak saptanabilir (52). Disk difüzyon yöntemi kullanılan bu testte 2 µg'lık bir klindamisin diski 15 µg'lık bir eritromisin diskinin kenarından 12 mm uzaklığa yerleştirildi. İnkübasyondan sonra klindamisin zonunda kütleşme görülmeyen mikroorganizmalar klindamisine duyarlı olarak kaydedildi. Klindamisin diskinin eritromisin diskine bakan kenarındaki zonda bir kütleşme olması ("D" zonu olarak tanımlanır) indüklenebilir klindamisin direncini göstermektedir. Bu izolatlar klindamisine dirençli olarak bildirildi. Bu sonuçlara göre klindamisin diskinin etrafında "D" şekline benzer bir zonunun oluşması, indüklenebilir MLS_B; normal duyarlılık zonunun oluşması, efflux; ve normal direnç zonunun oluşması ise yapısal MLSB olarak kaydedildi.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'ne başvuran hastalardan izole edilen, 131 *S. agalactiae* suşunun izole edildikleri yerlere göre dağılımı Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1. GBS suşlarının izole edildikleri yerlere göre dağılımları (n: 131)

İzolasyon yeri	Sayı	%
İdrar	99	75,6
Yara yeri sürüntüsü	20	15,3
Kan	10	7,6
Vajinal sürüntü	2	1,5
Toplam	131	100

İzole edilen 131 GBS suşunun serotip dağılımı Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Buna göre suşlar arasında tip VII ve VIII’e rastlanmazken, en sık izole edilen serotiplerin sırasıyla tip Ia (%36), III (%30,5) ve II (%13) olduğu görüldü.

Tablo 4.2. GBS suşlarının serotip dağılımı (n:131)

Serotip	Sayı	%
Ia	47	36
Ib	4	3
II	17	13
III	40	30,5
IV	2	1,5
V	17	13
VI	2	1,5
VII	0	0
VIII	0	0
Tiplendirilemeyen	2	1,5
Toplam	131	100

Serotiplerin izole edildikleri yerlere göre dağılımı Tablo 4.3’de gösterilmiştir. Bu tabloda da görüldüğü üzere kan kültürü dışında diğer örneklerde serotip III’e rastlanmazken idrar kültürlerinde izole edilenlerin yaklaşık %40’ı serotip III’dür. Serotip Ia ise tüm örneklerde en sık görülen serotip olmuştur. Ayrıca, GBS’lerin en çok idrar ve yara yerinden izole edildiği tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.3. GBS suşlarının izole edildikleri yerlere göre serotip dağılımları (n: 131)

Serotip	İdrar (%)	Yara yeri (%)	Kan (%)	Vajinal sürüntü (%)
Ia	33 (33,4)	9 (45)	4 (40)	1 (50)
Ib	2 (2)	2 (10)	-	-
II	9 (9,1)	5 (25)	2 (20)	1 (50)
III	39 (39,4)	-	1 (10)	-
IV	1 (1)	1 (5)	-	-
V	13 (13,1)	2 (10)	2 (20)	-
VI	1 (1)	-	1 (10)	-
VII	-	-	-	-
VIII	-	-	-	-
Tiplendirilemeyen	1 (1)	1 (5)	-	-
Toplam	99 (100)	20 (100)	10 (100)	2 (100)

Yenidoğan ve yetişkinlerin kanlarından izole edilen GBS suşlarının serotip dağılımı Tablo 4.4'de gösterilmiştir. Buna göre yenidoğan ve yetişkin hastaların kan kültürlerinden izole edilen GBS'de serotip dağılımı farklılık göstermektedir.

Tablo 4.4. Yenidoğan ve yetişkin kanlarından izole edilen GBS suşlarının serotip dağılımı

Yaş grupları	Kan izolatlarının sayısı	Ia (%)	Ib (%)	II (%)	III (%)	IV (%)	V (%)	VI (%)	VII (%)	VIII (%)	Tiplendirilemeyen (%)
Yenidoğan	6	3 (50)	-	1 (16,6)	-	-	2 (33,4)	-	-	-	-
Yetişkin	4	1 (25)	-	1 (25)	1 (25)	-	-	1 (25)	-	-	-

Bütün suşların (n:131) eritromisine, klindamisine, vankomisine ve tetrasikline duyarlılık durumları Tablo 4.5’de gösterilmiştir. GBS suşlarının %14,5’i eritromisine, %13’ü klindamisine ve %90’ı da tetrasikline dirençli bulunurken, vankomisine direnç bulunmadı.

Tablo 4.5. GBS suşlarının antibiyotik duyarlılık durumu (n: 131)

Antibiyotik	Duyarlı (%)	Orta Dirençli (%)	Dirençli (%)
Eritromisin	112 (85,5)	-	19 (14,5)
Klindamisin	114 (87)	-	17 (13)
Vankomisin	131 (100)	-	-
Tetrasiklin	12 (9.2)	1 (0,8)	118 (90)

GBS izolatlarının dirençli oldukları antibiyotiklere göre serotip dağılımı Tablo 4.6’da gösterilmiştir. Buna göre eritromisin ve klindamisin direnç oranı en yüksek olarak serotip III ve V’de bulundu.

Tablo 4.6. GBS izolatlarının dirençli oldukları antibiyotiklere göre serotip dağılımı

Serotip	Sayı	Antibiyotik		
		Eritromisin (%)	Klindamisin (%)	Tetrasiklin (%)
Ia	47	1 (%2,1)	1 (%2,1)	40 (%85)
Ib	4	-	-	4 (%100)
II	17	1 (%5,8)	1 (%5,8)	14 (%82,3)
III	40	14 (%35)	12 (%30)	39 (%97,5)
IV	2	-	-	2 (%100)
V	17	3 (%17,6)	3 (%17,6)	16 (%94)
VI	2	-	-	2 (%100)
VII	0	-	-	-
VIII	0	-	-	-
Tiplendirilemeyen	2	-	-	1 (%50)

GBS suşlarının penisilin G ve seftriakson duyarlılık durumları, MİK₅₀, MİK₉₀ değerleri ve MİK aralıkları Tablo 4.7’de gösterildi. GBS suşlarının tamamı penisilin G ve seftriakson’a duyarlı bulundu.

Tablo 4.7. GBS izolatlarının penisilin G ve seftriakson antibiyotiklerine karşı duyarlılık durumları

Antibiyotik	MİK (µg/ml)			İzolatların yüzdesi (n: 131)		
	Aralık	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Duyarlı	Orta dirençli	Dirençli
Penisilin G	<0,01-0,06	< 0.01	0.03	100	-	-
Seftriakson	<0,01-0,25	0.03	0.03	100	-	-

Eritromisine dirençli 19 GBS suşunun makrolid direnç mekanizmalarına göre dağılımı Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Buna göre YMLS_B direncinin hakim olduğu görüldü.

Tablo 4.8. Eritromisine dirençli GBS suşlarının makrolid direnç mekanizmalarına göre dağılımı

Dirençli suş sayısı	Makrolid Direnç Mekanizması ^a		
	YMLS _B (%)	İMLS _B (%)	Efflux (%)
19	15 (79)	2 (10,5)	2 (10,5)

^a YMLS_B, yapısal MLS_B; İMLS_B, indüklenebilir MLS_B

GBS suşlarında makrolid direnç mekanizmalarının serotip dağılımı Tablo 4.9’da gösterilmiştir. YMLS_B direnç mekanizması en çok serotip III ve V’de bulundu, İMLS_B direnç mekanizması sadece serotip III ve V’de bulunurken efflux tipi direnç mekanizması sadece serotip III’de bulundu. Bu sonuçlara göre makrolid direnci en çok serotip III ve V’de bulundu. Bütün GBS suşlarının makrolid direnç oranı ise %14,5 olarak bulundu.

Tablo 4.9. Makrolide dirençli GBS suşlarının direnç mekanizmalarına göre serotip dağılımı

Serotipler	Toplam	Makrolid direnç mekanizması ^a			Toplam (%)
		YMLS _B (%)	İMLS _B (%)	Efflux (%)	
Ia	47	1 (2,1)	-	-	1 (2,1)
Ib	4	-	-	-	
II	17	1 (5,8)	-	-	1 (8,8)
III	40	11 (27,5)	1 (2,5)	2 (5)	14 (35)
IV	2	-	-	-	
V	17	2 (11,7)	1 (5,8)	-	3 (17,6)
VI	2	-	-	-	
VII	0	-	-	-	
VIII	0	-	-	-	
Tiplenemeyen	2	-	-	-	
Toplam	131	15 (11,5)	2 (1,5)	2 (1,5)	19 (14,5)

^a YMLS_B, yapısal MLS_B; İMLS_B, indüklenbilir MLS_B

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

GBS, yeni doğanlarda sepsisin ve menenjitin en önemli etkenlerinden biridir ve güncel antibiyotik tedavisine rağmen yenidoğanlarda mortalite ve morbiditesi yüksektir. Gebelikle ilişkili GBS infeksiyonu doğum sırasında veya doğumdan hemen sonra erken dönemde hem annede hem bebekte ciddi infeksiyonlara yol açmaktadır. Doğumdan sonra ilk 3 ayda GBS infeksiyonu nedeniyle kaybedilen yenidoğanların oranı, her 1000 canlı doğumda 0.5-3 arasındadır (25).

Vajinal sistem taşıyıcılığı bakterinin bebeğe bulaşması yönünden önemlidir. Yenidoğanlarda GBS'lerin kolonizasyonu anneden hematojen ve transplental yolla veya nadir de olsa hastane infeksiyonu şeklindeki bulaşmalarla mümkün olmaktadır (14, 17). Genital kanalı GBS ile kolonize olan annelerden doğan bebeklerin %50'si GBS ile kolonize olur. Kolonize olan yenidoğanların %98'i asemptomatiktir, %1-2'sinde ise ilk haftalarda sepsis, pnömoni, menenjit gibi neonatal infeksiyonlar görülebilir (4). İnvaziv GBS infeksiyonları erişkinlerde de mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir. GBS postpartum dönemde kadınlarda önemli bir infeksiyon nedenidir. Gebe olmayan erişkinlerde GBS'ye bağlı pnömoni, endokardit, pyelonefrit, deri ve yumuşak doku infeksiyonları tanımlanmıştır. Erişkinlerde GBS infeksiyonu insidansı yaşla bağlantılı olarak artmaktadır.

Bir çok GBS serotipleme metodu tanımlanmıştır, bunlar; immunopresipitasyon, EIA (enzime immunoassay), koaglutinasyon, immunoelektroforesis, capillary precipitation, lateks aglutinasyon, floresans mikroskopi ve inhibition ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) gibi yöntemlerden oluşmaktadır. Bu yöntemlerin çoğu antiserumlar ile çalışmaktadır. Moleküler tiplendirme metodları, epidemiyolojik çalışmalar için kullanılabilir fakat çok pahalı olması ve zaman almasından dolayı serotip tanımlanmasında kullanılmamaktadırlar.

Konuyla ilgili yapılan çalışmalardaki verilere göre klinik izolatların %86-90'ını serotip Ia, II, III ve V oluşturmaktadır (39, 40, 53, 54). Japonya'da ise serotip VI ve VIII'in en sık rastlanan GBS suşları olduğu rapor edilmiştir (42, 43).

Kore'de, lateks aglutinasyon yöntemi kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarda en sık olarak serotip III, Ib, V ve Ia izole edilmiştir (55-58). Serotip V ve IV, 1996 ve 1999'dan önce yapılan çalışmalarda izole edilememiştir. Yeni çalışmaların sonuçlarına göre, serotip IV, V ve tiplendirilemeyen suşların oranının arttığı, serotype Ib'nin oranının azaldığı ve serotip III'ün oranının sabit kaldığı görülmüştür (55). Lateks yöntemiyle yapılan çalışmalardan birinde serotip VIII ve VI'nin insidansının geçmişteki çalışmalara oranla arttığı rapor edilmiştir (56). Ayrıca Uh ve ark. (58) hamile kadınlarda GBS kolonizasyonunu %6 oranında, yenidoğanlarda ise %0.7 oranında bulmuştur.

Kore'de yapılan farklı bir çalışmada 1990-2002 tarihleri arasında toplanan GBS izolatları, koaglutinasyon yöntemi ile serotiplendirilmiş ve 9 (I-VIII) farklı serotip elde edilmiştir. Çalışmada en yaygın olarak serotip III, Ib ve V bulunmuştur. Serotip V'in 1995'den önce izolasyonunun olmadığı, bu yıldan sonra izolasyonun ve insidansının giderek arttığı rapor edilmiştir (59).

Amerika'da lateks aglutinasyon yöntemi kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarda en sık olarak serotip Ia, Ib, II, III ve V izole edilmiştir (34, 39, 54, 60, 61). Bölgede yapılan çalışmaların birinde yenidoğanların erken ve geç başlangıçlı hastalıklarından en çok serotip III izole edilirken, erişkinlerden alınan serobrosipinal sıvının %64'ünden serotip II izole edilmiştir (34). Baker ve ark. (62), yenidoğan menenjitlerinde serotip III'ün daha invaziv olduğunu ve bu durumun kapsül ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, serotip III'ün diğer GBS suşlarına oranla daha çok kapsüler materyal ve sialik asidoantainin polimeri yapısındaki polisakkarite sahip olmasının menenjit yayılımında önemli etken olduğu bildirilmiştir (62). Amerika'nın çeşitli bölgelerinde

yapılan çalışmalarda GBS kolonizasyonu %26-28 oranında bulunurken, bu oran siyahlarda beyazlara oranla (%40.6) daha yüksek çıkmıştır (39, 61). Yenidoğanlarda GBS kolonizasyonu ise %13.8 oranında bulunmuştur (61). Etnik gruplarla GBS serotipleri arasında bir ilişki kurulamazken, serotip V, siyahlarda beyazlara oranla (%25) daha yüksek bulunmuştur (61). Bu çalışmada yenidoğanlarda serotip Ia predominant olarak bulunurken, serotip II, III ve V yaygın olarak bulunan diğer serotipler olmuştur (61). Annenin doğum süresince antibiyotik kullanımıyla ilişkili olarak bazı popülasyonlarda GBS kolonizasyon oranının düştüğü rapor edilmiştir (61). Edwards ve ark. (63) ortalama yaşı 73 olan sağlıklı 254 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, kadınlarda GBS kolonizasyonunu %21.7, erkeklerde ise %21.6 oranlarında bulmuşlardır. Farklı bir çalışmada lateks aglütinasyon yöntemiyle serotiplendirilen GBS suşlarının cinsiyete, yaşa ve izolasyon bölgesine göre dağılımını yaptıklarında erkeklerde en çok serotip III, 13 yaş altı kız çocuklarında serotip Ib ve III, ergen kadınlarda serotip Ia, III, Ib ve V, 39 yaşından büyük kadınlarda serotip V, Ia ve III izole edilmiştir. Aynı çalışmada vajinada serotip Ia, III, V ve Ib, idrarda ise serotip Ia, V ve III en sık olarak izole edilmiştir (54).

Amerika'da lateks aglütinasyon yöntemi dışında farklı metodlar kullanılarak da serotiplendirme işlemi yapılmıştır. Musser ve ark. (64) önceden Lancefield metodu ile serotiplendirilmiş GBS suşlarının 11 metabolik enzim lokusunu kullanarak 19 farklı elektroforetik tipi tanımlamışlardır. Bu çalışmada serotip III'ün diğer tiplerden daha invaziv olduğu ve mortalite oranının yüksek olduğu bulunmuştur. Lancefield metodu kullanılarak yapılan diğer bir çalışmada en sık olarak serotip V, Ia, II ve III izole edilmiştir (65). Harrison ve arkadaşlarının (53) yaptığı çalışmada erken ve geç başlangıçlı hastalıklardan izole edilen GBS suşları "Lancefield capillary precipitin" metoduyla serotiplendirildiğinde serotip Ia ve III predominant olarak bulunmuştur. Hamile kadınlarda serotip Ia ve III predominant olarak bulunurken hamile olmayan kadınlarda ise en sık olarak serotip Ia, III ve V izole edilmiştir. Bu çalışmada serotip V'in invaziv GBS hastalıklarının önemli bir etkeni olduğu rapor edilmiştir. Benson ve ark. (66) ise "ouchterlony" metoduyla GBS izolatlarını serotiplendirmişlerdir. Bu çalışmada yaygın olarak serotip III, V, Ia ve VIII bulunmuştur. Moleküler serotiplendirme yöntemini kullanarak yapılan bir çalışmada en sık olarak serotip V, III, Ia ve Ib izole edilmiştir (67). Edwards ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (63) ise

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) yöntemiyle serotiplerine ayrılan GBS'lerde serotip V, Ia ve III yaygın olarak bulunmuştur.

Almanya'da yenidoğanlardan izole edilen invaziv GBS suşlarının lateks aglütinasyon yöntemiyle serotiplendirilmesinde, erken başlangıçlı neonatal infeksiyonlardan serotip III, Ia ve V'in sorumlu olduğu bulunmuştur. Sepsisli hastalardan en sık olarak serotip III, Ia ve V izole edilmiştir. Geç başlangıçlı hastalıkların %77'sini serotip III, %11'ini serotip Ia ve %6'sını serotip V oluşturmuştur (37). Farklı bir çalışmada enzimatik ekstraksiyon yöntemiyle yapılan serotiplendirmede, yenidoğanlardan en sık olarak serotip III, Ia ve II, hamile kadınlardan ise yaygın olarak serotip III, V ve Ia izole edilmiştir (36). İkiyüzon hamile ve 250 hamile olmayan kadın üzerinde yapılan çalışmada, GBS kolonizasyon oranı %16 bulunmuştur (68). Bu çalışmada "ouchterlony immunodiffusion" ve PCR yöntemiyle serotiplendirme yapılmıştır ve yaygın olarak serotip III, II, Ia, V ve Ib izole edilmiştir.

Fransa'da hamile kadınlar ve yenidoğanlardan elde edilen GBS izolatları lateks aglütinasyon yöntemiyle serotiplendirildiklerinde, hamile kadınlardan genellikle serotip III, II, Ia ve V izole edilirken yeni doğanlardan en sık olarak serotip Ia, III, II ve V izole edilmiştir (41). Benzer bir çalışmada ise en sık olarak serotip III, V ve Ib izole edilmiştir (69). 6000 kadın üzerinde yapılan farklı bir çalışmada, GBS kolonizasyonu %16.8 oranında bulunurken, serotip III'ün yetişkinlerde ciddi infeksiyonlara neden olduğu rapor edilmiştir (70).

Meksika'da, hamile kadınlardan elde edilen klinik GBS izolatlarının lateks aglütinasyon yöntemiyle serotiplendirilme çalışmalarında, en sık olarak serotip I, II ve III suşları izole edilmiştir (71, 72). Bu çalışmalarda ayrıca GBS'nin vajinal kolonizasyonu %14 oranında bulunmuştur (72).

Çin'de hamile ve hamile olmayan kadınlar üzerinde yapılan çalışmada, koaglütinasyon yöntemiyle GBS izolatlarından en sık olarak serotip II, III ve Ia predominant olarak bulunmuştur (73). Shen ve ark. (74) hamile kadınlardan izole ettikleri GBS'lerin serotiplendirmesini "ouchterlony" yöntemiyle yaparlarken, serotip II, III ve Ia en yaygın bulunan serotipler olmuştur. Çin'de yapılan farklı bir çalışmada Wen ve ark. (75), serotipe spesifik *cpsH* genini "DNA microarray" yöntemiyle tarayarak, bütün GBS izolatlarını serotiplendirmişlerdir. Kapsüller serotiplendirme yöntemiyle 9 serotipe

ayrılan GBS'lerin, bu yöntemle yapılan sınıflandırmada 5 gruba ayrıldığı rapor edilmiştir.

Japonya'da hamile kadınlar ve yenidoğanlardan elde edilen klinik GBS izolatları lateks aglütinasyon yöntemiyle serotiplendirildiğinde en sık olarak serotip VIII ve VI suşları izole edilmiştir (42, 43). Japonya'da yapılan farklı bir çalışmada 3.780 yatan ve ayakta tedavi gören hastaların üriner bölgesinden alınan numuneler incelenmiştir. Çıkan sonuçlara göre kadınların üriner bölgesinde diğer hasta gruplarına göre daha yüksek kolonizasyon bulunurken, yatan hastalarda ayakta tedavi görenlere oranla daha çok GBS izolasyonu sağlanmıştır. İdrarda serotip Ia ve vajinada serotip III suşları yaygın olarak bulunmuştur (76).

Avustralya'da Zeng ve arkadaşları (77), GBS'lerin serotiplendirilmesini, "multiplex PCR-based reverse line blot" yöntemiye yapmışlardır. İzole GBS'lerden yaygın olarak moleküler serotip (MS) III, Ia, V, Ib ve II izole edilmiştir. Yöntem konvansiyonel serotiplendirme metotlarından daha duyarlı bulunmuştur.

Danimarka'da lateks aglütinasyon yöntemini kullanarak yapılan çalışmada izole edilen GBS suşlarında yaygın olarak serotip III, Ia ve IV bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen GBS'lerin %12.5'i serotiplendirilememiştir. Çalışmada ayrıca todd-hewitt broth ya da mueller-hinton broth kullanıldığında serotip III ve IV arasında çapraz reaksiyon olduğu not edilmiştir (78). Farklı bir çalışmada, koaglutinasyon yöntemi kullanılarak yapılan GBS izolatlarının serotiplendirilmesinde, serotip III, Ia ve Ib'nin yaygın olduğu bulunmuştur (79).

İtalya'da yapılan bir çalışmada GBS'lerin insan vajinal hücrelerine bağlanma kabiliyetleri incelenmiştir. Serotip III'ün vajinal epitel hücrelerine bağlanmada en yüksek kabiliyete, Ia ve II'nin ise bağlanma kabiliyetinin orta derecede olduğu bulunmuştur. Serotip Ib'nin ise epitel hücrelerine bağlanma kabiliyeti çok zayıf bulunmuştur. Bütün serotiplerin nötral pH'da, asidik pH'a oranla daha yüksek bağlanma yeteneğinde olduğu bulunmuştur (35).

Yunanistan'da hamile kadınlar ve yenidoğanlar üzerinde yapılan araştırmada anne ve yenidoğanda GBS kolonizasyon oranı sırasıyla %6.6 ve %2.4 oranında bulunmuş, vertikal geçiş hızı ise %22.5 oranında bulunmuştur. Lateks aglütinasyon yöntemiyle yapılan serotiplendirmede, en sık olarak serotip II, III ve Ia bulunmuştur (80).

Birleşik Arap Emirlikleri'nde 563 anne üzerinde yapılan taramada, GBS taşıyıcılığı %10 olarak bulunmuştur. İzole edilen GBS'lerden en sık olarak serotip IV, Ia, III ve V izole edilmiştir (81).

İsrail'de yapılan çalışmada, incelenen kadınlarda GBS'nin genital bölgesinde kolonizasyon %12 oranında bulunurken, düşük sıklıkta (%1.6-7.4) diğer infeksiyon bölgelerinden (BOS, yara, kan ve idrar) GBS izolasyonu sağlanmıştır. Serotip Ib, Ic ve II vajinal sürüntülerde predominant olarak bulunurken diğer infeksiyon bölgelerinde serotip Ib predominant olarak bulunmuştur (82).

İspanya'da ve Senegal'de hamile kadınlar ve yenidoğanlar üzerinde yapılan çalışmalarda izole edilen GBS suşlarının lateks aglütinasyon yöntemiyle serotiplendirilmesinde, en sık olarak serotip III, Ib, V ve Ia izole edilmiştir (83, 84).

Tayvan'da yapılan araştırmada, lateks aglütinasyon yöntemiyle serotiplenen GBS izolatlarından en çok serotip III ve serotip V izole edilmiştir. Çalışmada serotip V'in bulunma sıklığının yaşla beraber arttığı, buna karşılık serotip III'ün bulunma sıklığının azalan yaşla beraber arttığı ve küçük çocuklarda predominant olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca kadın genital bölgesinden, yara ve apsedan, solunum bölgesinden ve üriner bölgeden en sık olarak serotip Ia, III ve V izole edilmiştir (85).

Zimbabve'de hamile kadınlar üzerinde yapılan çalışmada, GBS taşıyıcılığı %31.6 oranında bulunmuştur. Kapsüler polisakkarit antijenine göre en çok serotip III, V ve Ia izole edilmiştir (86).

Fas'ta yenidoğanlarda en sık olarak serotip III, Ia ve V izole edilmiştir (87).

İngiltere'de Jones ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (88), hamile kadınlarda vajinorektal GBS kolonizasyonu %21.3 oranında bulunmuşlardır. Bu çalışmada yenidoğanlarda ve 60 yaş üstü erişkinlerde GBS hastalığının insidansı yüksek bulunmuştur. GBS'lerin serotiplendirilmesi mutilokus sekans tiplendirme (MLST) yöntemiyle yapılmış ve en sık olarak ST-17, ST-19, ST-23, ve ST-1 sekans tipleri izole edilmiştir. Bu tipler kapsüler tiplerle karşılaştırıldığında ST-17 ve ST-19, serotip III'le, ST-1, serotip V'le ve ST-23 ise serotip Ia ile ilişkili bulunmuştur. Taşıyıcılardan ve hastalardan izole edilen GBS suşlarının %50'sinden fazlasını bu 4 sekans tipi oluşturmuştur. İnvaziv hastalığa, asemptomatik taşıyıcılarda ve 60 yaş üstü erişkinlerde en çok ST-23, ST-19 ve ST-1'in yenidoğanlarda ise en çok ST-17'nin neden olduğu

belirlenmiştir. Farklı bir çalışmada, izole edilen GBS izolatları MLST ile serotiplendirilmiş ve en sık olarak ST-1, ST-17, ST-19 ve ST-23 sekans serotipleri izole edilmiştir. Aynı izolatlar lateks aglütinasyon sistemiyle serotiplendirildiğinde ise en yaygın olarak serotip III, Ia ve Ib izole edilmiştir (89).

Çek Cumhuriyetinde 586 kadın üzerinde yapılan çalışmada vajinal ve anorektal GBS kolonizasyonu sırasıyla %22 ve %24 oranlarında bulunmuştur. “Lancefield capillary precipitin” metodu kullanılarak en sık olarak serotip III, Ia ve V izole edilmiştir (38).

İsveç’te, GBS’lerin koaglütinasyon yöntemiyle serotiplendirilmesinde küçük çocuk ve yenidoğanlardan en çok serotip III izole edilmiştir. Yetişkinlerde ise en çok serotip III, Ib ve V izole edilmiştir. Hamile kadınlarda en sık olarak serotip III, V ve Ia bulunurken, sepsise en çok serotip Ib, III ve V’in neden olduğu bulunmuştur (40, 90).

Ülkemizde Eren ve arkadaşlarının (29) yaptığı çalışmada yenidoğanlar ve annelerde GBS kolonizasyonu sırasıyla %9.2 ve %1.6 oranlarında, vertikal geçiş oranı ise %15.2 bulunmuştur. Lateks aglütinasyon yöntemi kullanılarak anne ve yenidoğanlarda en sık olarak serotip Ia, II ve III izole edilirken, serotip V hiç bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda GBS taşıyıcılığı, yaşa, sosyo ekonomik statüye ve hamile kadınların eğitim seviyesine göre değişmemiştir. Lateks aglütinasyon yöntemiyle yapılan diğer bir çalışmada ise en sık olarak serotip Ib, III ve V izole edilmiştir (30).

Ülkemizde Celebi (32) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hamile kadınlarda GBS kolonizasyon oranı %5.2, yenidoğanlarda ise %3.96 oranında bulunmuştur. Arisoy ve ark. (33), hamile kadınların gebeliğinin 35 ve 37’nci haftalarında, yaptıkları taramada, GBS kolonizasyon oranını %10 bulurlarken, GBS kolonizasyonu pozitif olan kadınların %66.7’sinin de hem vajinal hem de rektal kültürlerinin pozitif olduğu bulunmuştur.

GBS serotiplerinin dağılımı; coğrafi bölgelere, hastanın infeksiyon bölgesine ve zamana göre farklılıklar gösterdiği için GBS infeksiyonlarının epidemiyolojik çalışmalarında serotiplendirme yöntemi kullanılmaktadır. ABD’nde 1970’li yıllarda yapılan ilk çalışmalarda, neoatal ve perinatal enfeksiyonlara yol açan GBS majör serotiplerinin Ia, Ib ve III oldukları bildirilmekteydi. Son yıllarda gebe kadınlardan izole edilen suşlarda en sık rastlanılan serotiplerin Ia, Ib, III ve V olduğu, serotip V’in ise gebe olmayan erişkinlerden ve yaşlılardan izole edilen en yaygın serotip olduğu rapor edilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık olarak serotip Ia, II, III ve V izole edilmiştir (29, 30). Bizim çalışmamızda izole edilen GBS suşları arasında serotip VII ve VIII’e

rastlanmamış ve en sık izole edilen serotipler sırasıyla serotip Ia (%36) ve III (%30.5) olurken bunları sırasıyla II (%13), V (%13), Ib (%3), IV (%1.5) ve VI (%1.5) izlemiştir. İki GBS izolatu kullanılan antiserumlar ile serotiplendirilememiştir.

Almanya'da yapılan çalışmalarda yenidoğan kanlarından yaygın olarak serotip III, Ia ve V izole edilirken (36, 37), İsveç'te yapılan çalışmalarda en sık olarak serotip III ve V izole edildiği bildirilmektedir (40, 90). Bizim çalışmamızda yenidoğan kan numunelerinden en sık izole edilen serotipler sırasıyla serotip Ia (%50), V (%33.4) ve II (%16.6) oldu. Yetişkin kanlarından ise serotip Ia, II, III ve VI eşit oranda (%25) bulundu.

Yenidoğanlarda GBS infeksiyonlarının tedavisi, gentamisin ve penisilinin kombinasyonu kullanılarak yapılmaktadır. Beta-laktamlara alerjisi olan hastaların tedavisinde ise alternatif olarak eritromisin ve klindamisin kullanılmaktadır (91). Çalışmaların çoğunda GBS'nin penisilin ve ampisiline direnç bildirilmezken, eritromisine ve ona benzer antibiyotiklere direnç olduğu rapor edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda GBS'nin makrolidlere karşı artan bir direncinin olduğu görülmektedir. Makrolid direncinin mekanizması iki şekilde oluşmaktadır. Bunlar ribozomal metilasyon ya da efflux mekanizmalarıdır. 23 sRNA'nın *erm* genleriyle kodlanan metilaz ile metillenmesi sonucu 50 sRNA'ya streptogramin B, linkozamit ve makrolitlerin bağlanması bloke edilmiş olur (92).

Kore'de, izole edilen GBS'lerde, agar dilüsyon yöntemi kullanılarak yapılan duyarlılık çalışmalarında penisiline, seftriaksona ve vankomisine dirençli suş bulunmazken, eritromisin, klindamisin ve tetrasiklin direnç oranları sırasıyla %5-30, %13-35 ve %96-98 arasında bulunmuştur (55-59). Bir çalışmada, serotip V, IV ve III'de eritromisin ve klindamisin dirençleri sırasıyla %76, %50 ve %28 oranlarında bulunurken (55), farklı bir çalışmada, serotip III'de %54, serotip V'de ise %30 oranında eritromisin direnci bulunmuştur (57). Daha önceki çalışmalarda eritromisin direnci, 1990-1995 arası %0, 1996'da %26 ve 1998'de %40 oranlarında bulunmuştur (57). Eritromisin dirençli suşlarda, makrolid direnç genleri PCR yöntemiyle araştırıldığı zaman, *ermB* geni yaygın olarak bulunurken, suşlarda *ermTR* ve *mefA* genleri de bulunmuştur (55, 59)

Amerika'da yapılan duyarlılık çalışmalarında, GBS suşlarının tamamı penisilin, ampisilin, vankomisin ve sefalosporinlere duyarlı bulunurken, eritromisine % 3,2-27, klindamisine %2,5-8 ve tetrasikline %75-85 oranları arasında direnç bulunmuştur (60,

67, 93- 95). Eritromisine direnç en çok serotip III ve V'de bulunmuştur (60). Dogan ve ark.(67), GBS'nin antibiyotik direnç iletiminin ve ortaya çıkma nedenini bulmak için yaptıkları çalışmada 53 insan ve 83 sığır kaynaklı GBS izolatlarını genotipik ve fenotipik olarak karşılaştırdıklarında, insan ve sığırdaki eritromisin ve tetrasiklin direncinin birbirinden bağımsız olduğu anlaşılmıştır. PCR çalışması yapıldığında insanlarda antimikrobiyal direnç geni olarak *tetM*, *ermB*, *ermTR* ve *mefA* genleri bulunurken, sığırlarda ise *ermB*, *tetM* ve *tetO* genleri bulunmuştur (67). Farklı bir çalışmada ise hem eritromisine hem de klindamisine dirençli suşlarda *ermB* ve *ermA* geni bulunurken, sadece eritromisine dirençli olan suşlarda *ermA* ve *mefA* genleri bulunmuştur (93).

Almanya'da yenidoğanlar ve hamile kadınlardan izole edilen GBS'lerin tamamı penisiline, ampisiline ve sefotaksime duyarlı bulunmuştur (91). 1997'de yapılan aynı çalışmada eritromisin direnci yenidoğanlarda %4.7, yetişkinlerde ise %6 oranında bulunurken, son yapılan çalışmalarda eritromisin direnci %11-12, klindamisin direnci ise %6-7 oranlarında bulunmuştur (91, 93). Yenidoğanlarda en çok serotip V, III ve II'de eritromisin direnci bulunurken, yetişkinlerde ise en çok serotip V, Ib ve III'de eritromisin direnci bulunmuştur (36).

Fransa'da kadınların vajinal bölgesinden ve yenidoğanlardan izole edilen GBS'lerin tamamı beta-laktamlara duyarlı bulunmuştur (70). Farklı bir çalışmada hamile kadınlar ve yenidoğanlardan izole edilen GBS'lerin eritromisine direnç oranı %18 olarak bulunurken, eritromisine dirençli suşlarda PCR çalışması yapıldığında %23'ünde YMLS_B (*erm A*), %71'inde IMLS_B (*erm B*) ve %6'sında M (*mef A*) fenotipi bulunmuştur (69).

Meksika'da yapılan çalışmada bütün GBS izolatları penisilin G, ampisilin, amoksisilin ve sefotaksime duyarlı bulunurken, eritromisine direnç %6 olarak bulunmuştur (71).

Çin'de yapılan araştırmada bütün GBS izolatları, penisiline, sefazoline, sefuroksime ve sefoperazona duyarlı bulunmuştur (74). Aynı ülkede 1994-97 ve 1998-99 arası yapılan çalışmalar karşılaştırıldığında eritromisin ve klindamisin direncinin arttığı görülmüştür (74).

Yunanistan'da yapılan çalışmada izole edilen GBS suşlarının tamamı penisilin, vankomisin ve kloramfenikole duyarlı bulunurken, eritromisin ve klindamisine %7.5 oranında direnç bulunmuştur (80).

İsrail’de kadınların genital bölgesinden izole edilen GBS suşlarının tamamı eritromisine, sefotaksime, kloksasiline ve penisiline duyarlı bulunmuştur. Tetrasikline ve kloramfenikole sırasıyla %69 ve %17.5 oranlarında direnç rapor edilmiştir (82).

Dakar’da yapılan çalışmada bütün GBS izolatları penisiline ve ampisiline duyarlı bulunurken, eritromisin ve klindamisine sırasıyla %9 ve %5 oranında direnç bulunmuştur (83).

İspanya’da hamile kadın ve yenidoğanlardan izole edilen bütün GBS izolatları penisilin G, ampisilin ve sefotaksime duyarlı bulunurken, izolatların %4’ü eritromisin ve klindamisine dirençli bulunmuştur. Eritromisine dirençli suşlarda yapılan incelemede yapısal MLS_B direnç fenotipi saptanmış ve *ermA* geni gösterilmiştir (84). Farklı bir çalışmada, yenidoğan ve hamile kadınlardan izole edilen invaziv GBS’lerde eritromisin ve klindamisin direnç oranı sırasıyla %17 ve %12 bulunmuştur(96). 1993 yılında yapılan benzer çalışmada eritromisine %5 ve klindamisine % 1 oranında direnç bulunmuştu. Bu çalışmada eritromisine dirençli suşların %68’inde yapısal MLS_B, %28’inde indüklenebilir MLS_B ve %4’ünde effluks direnç mekanizması bulunmuştur. PCR çalışması sonucunda dirençli suşlarda *erm* ve *mef* genleri gösterilmiştir (96).

Arjantin’de hamile kadınlardan izole edilen GBS’lerin tamamı penisiline, seftriaksona ve vankomisine duyarlı bulunmuştur. Sadece bir izolatda eritromisin ve klindamisin direnci bulunurken, eritromisine dirençli bu suшта yapılan incelemede, makrolid direnç mekanizması olarak indüklenebilir MLS_B bulunmuştur (97).

Yeni Zelanda’da yapılan bir çalışmada, izole edilen GBS izolatlarının %14’ü klindamisine dirençli ya da orta dirençli bulunmuştur. Aynı suşlar lincomisin ve dalfobristine dirençli bulunurken, suşlar streptogramin B tip antibiyotiklere (makrolidler ve quinupristin) duyarlı bulunmuştur. Bu çalışmada yeni bir fenotip LSA (Lincosamid-Streptogramin A) rapor edilmiştir (98).

Fas’da yenidoğanlardan izole edilen 59 GBS suşunun tamamı penisilin G, sefotaksim ve ampisiline duyarlı bulunmuştur. Eritromisin direnci ise %1.6 oranında bulunurken, gentamisin direnci yüksek bulunmamıştır (87).

Çek cumhuriyetinde, 586 kadının vajina ve anorektal bölgesinden alınan örneklerden izole edilen GBS'lerin tamamı penisilin, ampisilin ve sefotaksime duyarlı bulunmuştur. Tetrasiklin, eritromisin ve klindamisin direnç oranları sırasıyla %84, %4 ve %3 olarak bulunurken, eritromisine dirençli suşlarda yapısal MLS ve M direnç fenotipleri bulunmuştur. En yüksek eritromisin direncinin serotip V'de olduğu rapor edilmiştir (38).

Japonya'da yapılan bir çalışmada, hamile kadınlar ve yenidoğanlardan izole edilen bütün GBS suşları penisilin G, sefotaksim, seftriakson, vankomisin ve meropeneme duyarlı bulunmuştur. Çalışmada eritromisin direnci %3, klindamisin direnci ise %1 olarak bulunmuştur. Ayrıca kloramfenikole, tetrasikline ve gentamisine sırasıyla %8, %26 ve %100 oranlarında direnç kaydedilmiştir (42).

Tayvan'da, Hsueh ve arkadaşlarının (99) yaptığı çalışmada, yenidoğanlar, hamile ve hamile olmayan kadınlardan izole ettikleri GBS'lerin eritromisin, klindamisin ve azitromisin direnç oranlarını sırasıyla %46, %43 ve %50 olarak rapor edilmiştir. Eritromisine dirençli suşlar üzerinde yapılan PCR çalışması sonucunda MLS ve M fenotipleri sırasıyla %86 ve %14 oranlarında bulunmuştur. Eritromisin direnç oranları GBS serotipleri içinde incelendiğinde, serotip Ia, Ib, II, III, IV ve V'de sırasıyla %17, %64, %20, %48, %82 ve %25 oranlarında bulunmuştur. Tayvan'da daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde 6 yıl içinde eritromisin ve klindamisine karşı GBS'lerde oluşan direncin giderek attığı görülmüştür. İzole edilen GBS suşlarının hepsi penisilin, sefotaksim, sefepim ve vankomisine duyarlı bulunmuştur (99). Başka bir çalışmada, invaziv 118 GBS izolatı üzerinde yapılan duyarlılık testinde bütün izolatlar penisiline, sefotaksime ve vankomisine duyarlı bulunurken, kloramfenikole %17, azitromisine %35, eritromisine %33, klindamisine %42, ve tetrasikline %97 oranında direnç kaydedilmiştir. Eritromisine direnç en çok serotip Ib ve IV'de oluşurken klindamisine direnç en çok serotip IV'de oluşmuştur (85).

Kuveyt'te hamile kadınlardan izole edilen GBS suşları penisilin, ampisilin ve sefalotine duyarlı bulunmuştur. Çalışmada eritromisin ve klindamisin direnci sırasıyla %0.7 ve %1.7 oranlarında rapor edilmiştir (100).

Ülkemizde yapılan çeşitli duyarlılık çalışmalarında izole edilen bütün GBS izolatları penisilin, ampisilin, vankomisin, seftriaksona, kloramfenikol ve ofloksasine duyarlı bulunmuştur. Eritromisin, klindamisin ve tetrasikline direnç sırasıyla %7-24.5, %9-19.4 ve %81.6-91 oranları arasında bulunmuştur (49, 29, 30, 33). Celebi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (32), izole edilen GBS'ler ampisilin + sulbaktam, klavulanik asit + amoksisilin, linkomisin, klindamisin, penisilin G ve sülfametoksazol + trimetoprim'e duyarlı bulunmuştur. Yenişehirli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (30), eritromisin ve klindamisine en yüksek direnç, serotip V ve III'de görülmüştür. Eşel ve arkadaşları (49), izole etikleri klinik GBS'lerde agar dilüsyon yöntemini kullanarak, penisilin ve ampisiline dirençli suş bulamazlarken, suşların ikisinin penisilin G'ye, birinin ise ampisiline az duyarlı olduğunu belirlemişlerdir.

GBS ile kolonize olan anneden bebeğe enfeksiyon bulaşma riski olduğundan perinatal enfeksiyonların önlenmesi amacıyla intrapartum penisilin kullanılması önerilmektedir. Penisilin alerjisi olan hastalarda ise eritromisin veya klindamisin tercih edilmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda, yenidoğan invaziv enfeksiyonlarından sorumlu GBS izolatlarında penisilin direnci bildirilmemesine rağmen, eritromisin direncinin %7-46, klindamisin direncinin %3-43 oranlarında olduğu rapor edilmiştir (38, 99). Bizim çalışmamızda GBS izolatlarının tümü penisilin, seftriakson ve vankomisine duyarlı bulunurken, %14.5'i eritromisine, %13'ü klindamisine dirençli bulundu. Eşel ve ark. (49), daha önce aynı bölgede yaptıkları çalışmada eritromisin direncini %7 oranında bulmuşlardı. Bu verilere göre bölgemizdeki eritromisin direncinin geçen süre zarfında iki kat arttığı belirlendi. Eritromisin ve klindamisin direncinden, *ermB*, *ermA*, *ermTR* ve *mefA* genlerinin sorumlu olduğu rapor edilmektedir (55, 59 67, 69, 84, 93, 96). Bizim çalışmamızda PCR yöntemi kullanılmadığından makrolid direnç genleri tespit edilememiştir, ama dirençli suşlara D testi yaparak direnç fenotipleri belirlenmiştir. Testin sonuçlarına göre yapısal direnç (YMLSB) %79, indüklenebilir direnç %10.5 ve efflux'e bağlı direnç %10.5 oranlarında bulunmuştur.

Çeşitli çalışmalarda, eritromisin ve klindamisin direncinin serotip V ve III'de yüksek olduğu rapor edilmektedir (34, 101). Diğer çalışmalara paralel olarak, bizim çalışmamızda da eritromisin ve klindamisin direnci serotip III ve V'de yüksek bulundu.

Tetrasiklin, test edilen antibiyotikler içinde izolatların en yüksek direnç (%90) gösterdiği antimikrobiyal ajan olmuştur. Benzer sonuçlar diğer çalışmalarda da bildirilmektedir. Tetrasiklin direncinin *tetM* genine bağlı olduğu düşünülmektedir (67).

Sonuç olarak, bölgemizde GBS suşlarında penisilin G, seftriakson ve vankomisine direnç problemi yoktur ve bu antibiyotikler GBS infeksiyonlarında ilk tercih olma özelliklerini sürdürmektedir. Suşların, eritromisin ve klindamisine direnci giderek arttığı rapor edildiğinden bu antibiyotikler beta-laktam alerjisi dışında tercih edilmemelidir.

ABD’de GBS infeksiyonlarına yol açan 5 majör serotipin kapsüler polisakkaritinden oluşan aşı, faz I ve faz II çalışmaları aşamasındadır. Yapılan çalışmalar, konjuge polisakkarit aşının kullanıma girmesiyle GBS’nin etken olduğu maternal infeksiyon, ölü doğum ve yenidoğan infeksiyonlarından uzun süreli koruma sağlanacağını gösterilmiştir (102). Bizim ülkemizde aşının etkinliğinin tam olarak değerlendirilebilmesi için, serotip dağılımı hakkında daha fazla epidemiyolojik çalışmalara ve bilgiye ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10. baskı. İzmir, Barış Yayınları, 2000: 293-295
2. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC. The Gram Positive Cocci Part II Streptococci, Enterococci and The Streptococci Like Bacteria. In Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. Philadelphia, Lippincott, 1997: 577-649
3. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 8. baskı. İzmir, 1994: 212-229
4. Schuchat A. Group B streptococcal disease: From trials and tribulations to triumph and trepidation. Clin Infect Dis 2001; 33: 751-756
5. Akan E. Tıbbi Mikrobiyoloji. Oba Kitabevi. Konya, 1986: 23-49
6. Farley MM, Harvey C, Stull T, Smith JD, Schuchat A et al. A population-based assessment of invasive disease due to group B streptococcus in nonpregnat adults. N Engl J Med 1993; 328: 1807-1811
7. Farley MM. Group B streptococcal disease in non pregnant adults. Clin Infect Dis 2001; 33: 556-561
8. Arda E, Minbay A, Aydın N. Özel Mikrobiyoloji. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1982

9. Ruoff KL, Whiley RA, Beighton D. Streptococcus. Muray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. American Society for Microbiology, Washington, 2003: 405-417
10. Morven SE, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus). In: Mandell GL, Douglas RC, Bennett JE, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 3th ed. Wiley, Med Pub, Newyork, 1990: 1554-1563
11. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. Clin Microbiol Rev 2002: 613-630
12. Klian M. *Streptococcus* and *Lactobacillus*. In: Boriella SB, Murray PR, Funke G (eds). Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. Bacteriology. Hodder Arnold, ASM Pres, Washington DC, 2005: 834-849
13. Paoletti LC, Madoff LC, Kasper DL. Surface structures of group B streptococcus important in human immunity. In: Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, eds. Gram-Positive-Pathogenes. ASM Press, Washington, 2000: 137-153
14. Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus). In: Mandell GL, Douglas RC, Bennett JE, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2156-2164
15. Main EK, Slagle T. Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in a private hospital setting: the superiority of culture-based protocols. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1344-1347
16. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. The Streptococci. In: Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. 22th ed. New York, McGraw Hill, 2001: 203-216.
17. İlhan F, Ay S, Akbulut H, Yücel AY, Erkmen D, Yılmaz M. Vajinal akıntı örneklerinde saptanan mikroorganizmalar. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg 1997; 31: 203-206
18. Söyletir G, Över U. Beta hemolitik streptokoklar. In: Topçu AW, Söyletir M, Doğanay M. (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 1478-1488
19. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 497-513
20. Suara RO, Adegbola RA, Baker CJ, Secka O, Mulholland EK, Greenwood BM. Carriage of group B streptococci in pregnant Gambian mothers and their infants. J Infect Dis 1994; 170: 1316-1319

21. Spellerberg B. Pathogenesis of neonatal *Streptococcus agalactiae* infections. *Microbes and Infection* 2000; 2: 1733-1742
22. Marques MB, Kasper DL, Pangburn MK, et al. Prevention of C3 deposition by capsular polysaccharide is a virulence mechanism of type III group B streptococci. *Infect Immun* 1992; 14: 3986-3993
23. Nizet V, Gibson R, Chi EY, Framson PE, Hulse M, et al. Group B streptococcal beta-hemolysin expression is associated with injury of lung epithelial cells. *Infect Immun* 1996; 64: 3818-3826
24. Berkiten R. Grup B streptokoklar (*Streptococcus agalactiae*). In: Aafidan A, Badur S, Turkoğlu S, derleyenler. İnfeksiyon Hastalıklarının Laboratuvar Tanısında Molekler Yntemler. İstanbul, Trk Mikrobiyoloji Cemiyeti 2002; 42; 125-131
25. Schuchat A. Group B streptococcus. *Lancet*, 1999; 353: 51-56
26. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1354-1360
27. Schrag SJ, Whitney CG, Schuchat A. Neonatal group B streptococcal disease: How infection control teams can contribute to prevention efforts. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 473-483
28. Schwartz B, Schuchat A, Oxtoby MJ, Cochi SL, Hightower A, et al. Invasive group B streptococcal disease in adults. *JAMA* 1991; 266: 1112-1114
29. Eren A, Kkercan M, Oğuzoğlu N, nal N, Karateke A. The carriage of group B streptococci in Turkish pregnant women and its transmission rate in newborns and serotype distribution. *The Turk J Pediatr* 2005; 47: 28-33
30. Yenişehirli G, Bulut Y, Demirtrk F, alışkan AC. Gebe kadınlardan izole edilen *Streptococcus agalactiae* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları ve serotip dağılımı. *Mikrobiyol Bul* 2006; 40: 155-160
31. zinel MA, Tokbaş A. Kadın genital sisteminde B grubu streptokok kolonizasyonu. *İnfeksiyon Derg* 1993; 7: 35
32. Celebi S, Tuncel E, Babacan M. The local prevalence of group B streptococcus in pregnant women and newborn infants. *Mikrobiyol Bul* 1992; 26: 149-154
33. Arisoy AS, Altinisik B, Tunger O, Kurutepe S, Ispahi C. Maternal carriage and antimicrobial resistance profile of group B Streptococcus. *Infection* 2003; 31: 244-246

34. Wikison HW. Analysis of group B streptococcal types associated with disease in human infants and adults. *J Clin Microbiol* 1978; 7: 176-179
35. Botta GA. Hormonal and type-dependent adhesion of group B streptococci to human vaginal cells. *Infect Immun* 1979; 25: 1084-1086
36. Both U, Ruess M, Mueller U, Fluegge K, Sander A, et al. Serotype V clone is predominant among erythromycin-resistant *Streptococcus agalactiae* isolates in a southwestern region of Germany. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2166-2169
37. 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: 760-763
38. Motlova J, Strakova L, Urbaskova P, Sak P, Sever T. Vaginal & rectal carriage of *Streptococcus agalactiae* in the Czech Republic: incidence, serotypes distribution and susceptibility to antibiotics. *Indian J Med Res* 2004; 119: 84-87
39. Campbell JR, Hillier SL, Krohn MA, Ferrieri P, Zaleznik DF, et al. Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 498-503
40. Berg S, Trollfors B, Lagergard T, Zackrisson G, Claesson BA. Serotypes and clinical manifestations of group B streptococcal infections in western Sweden. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 9-13
41. Le Thomas I, Lepercq J, Bergeret M, Francoual C, Raymond J. Place du streptocoque B shotype V dans les infections maternofoetales. *Arch Pediatr* 1997; 4: 1074-1078
42. Matsubara K, Nishiyama Y, Katayama K, Yamamoto G, Sugiyama M, et al. Change of antimicrobial susceptibility of group B streptococci over 15 years in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 579-582
43. Terakubo S, Ichiman Y, Takemura H, Yamamoto H, Shimada J, et al. Serotypes and antibody levels of group B streptococci in pregnant women. *Kansenshogaku Zasshi* 2003; 77: 121-126
44. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committe on Fetus and Newborn. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal infection. *Pediatrics* 1997; 99: 489-496
45. Perrocheau A, Georges S, Laurent E. Epidemiology of bacterial meningitis in France in 2002. *Rev Prat* 2004; 15: 945-950

46. Salman N. B grubu streptokok infeksiyonları. In: Uzun Ö, Serhat Ü, derleyenler. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002: 1039-1045
47. Pratt-Rippin K. Pezzlo M. Identification of commonly isolated aerobic gram-positive bacteria. In: Isenberg HD (ed). Clinical Microbiology Procedures Handbook, American Society for Microbiology, Washington, 1992: 1.20.12
48. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 2. baskı. İzmir, Barış Yayınları 1995: 507-517
49. Eşel D, Karaca N, Telli M, Sümerkan B. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus agalactiae* suşlarında duyarlılık. Ankem Derg 2001; 15: 678-682
50. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis 2002; 34: 482-492
51. NCCLS Methods for Dilution Antimicrobial Disk Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-8th ed. NCCLS document M7-A6 (ISBN 1-56238-486-4). NCCLS 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003
52. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S16 (ISBN 1-56238-588-7). Clinical and laboratory standards institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006
53. Harrison LH, Elliott JA, Dwyer DM, Libonati JP, Ferrieri P, et al. Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in Maryland: implications for vaccine formulation. J Infect Dis 1998; 177: 998-1002
54. Smith JM, Rexroth JA, Chaffin DG, Jackman SH. Serotyping group B streptococci in a small community hospital: an analysis of distribution and site of isolation. Infect Dis Obstet Gynecol 2002; 10: 165-169
55. Uh Y, Jang IH, Hwang GY, Lee MK, Yoon KJ et al. Serotypes and genotypes of erythromycin-resistant group B streptococci in Korea. J Clin Microbiol 2004; 42: 3306-3308
56. Lee K, Shin JW, Chong Y, Mikamo H. Trends in serotypes and antimicrobial susceptibility of group B streptococci isolated in Korea. J Infect Chemother 2000; 6: 93-97
57. Uh Y, Jang IH, Hwang GY, Yoon KJ, Song W. Emerging erythromycin resistance among group B streptococci in Korea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 52-54

58. Uh Y, Jang IH, Yoon KJ, Lee CH, Kwon JY, et al. Colonization rates and serotypes of group B streptococci isolated from pregnant women in a Korean tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 753-756
59. Uh Y, Kim HY, Jang IH, Hwang GY, Yoon KJ. Correlation of serotypes and genotypes of macrolide-resistant *Streptococcus agalactiae*. *Yonsei Med J* 2005; 46: 480-483
60. Croak A, Abate G, Goodrum K, Modrzakowski M. Predominance of serotype V and frequency of erythromycin resistance in *Streptococcus agalactiae* in Ohio. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1148-1150
61. Hickman ME, Rench MA, Ferrieri P, Baker CJ. Changing epidemiology of group B streptococcal colonization. *Pediatrics* 1999; 104: 203-209
62. Baker CJ, Dennis LK. Microcapsule of type III strains of group B streptococcus: production and morphology. *Infect Immun* 1976; 13: 189-194
63. Edwards MS, Rench MA, Palazzi DL, Baker CJ. Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in healthy elderly persons. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 352-357
64. Musser JM, Mattingly SJ, Quentin R, Goudeau A, Selander RK. Identification of a high-virulence clone of type III *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus) causing invasive neonatal disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 4731-4735
65. Borchardt SM, Foxman B, Chaffin DO, Rubens CE, Tallman PA, et al. Comparison of DNA dot blot hybridization and lancefield capillary precipitin methods for group B streptococcal capsular typing. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 146-150
66. Benson JA, Ferrieri P. Rapid pulsed-field gel electrophoresis method for group B streptococcus isolates. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3006-3008
67. Dogan B, Schukken YH, Santisteban C, Boor KJ. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance genes among *Streptococcus agalactiae* isolates from bovine and human hosts. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5899-5906
68. Brimil N, Barthell E, Heindrichs U, Kuhn M, Lutticken R, et al. Epidemiology of *Streptococcus agalactiae* colonization in Germany. *Int J Med Microbiol* Feb 2006; 296: 39-44
69. Fitoussi F, Loukil C, Gros I, Clermont O, Mariani P, et al. Mechanisms of macrolide resistance in clinical group B streptococci isolated in France. *Antimicrobl Agents Chemother* 2001; 45: 1889-1891

70. Rousset A, Levy A, Minck R. Group B streptococci: serotyping data and susceptibility to antibiotics (author's transl). *Ann Microbiol (Paris)* 1977; 128: 339-348
71. Gonzalez Pedraza Aviles A, Ortiz Zaragoza MC, Mota Vazquez R. Serotypes and antimicrobial susceptibility of group B Streptococcus isolated from pregnant women in Mexico. *Rev Latinoam Microbiol* 2002; 44: 133-136
72. Palacios GC, Gonzalez MN, Beltran M, Arredondo JL, Torres J, et al. Serotypes of 286 group B streptococci isolated from asymptomatic carriers and invasive disease cases in Mexico. *Rev Latinoam Microbiol* 2005; 47: 21-24
73. Shen A, Zhu Y, Zhang G, Yang Y, Jiang Z. Experimental study on distribution of serotypes and antimicrobial patterns of group B streptococcus strains. *Chin Med J* 1998; 111: 615-618
74. Shen AD, Yang YY, Schollin J. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility profiles of group B streptococcus strains from pregnant women in Beijing, 1994-99. *Prenat Neonatal Med* 2000; 5: 230-235
75. Wen L, Wang Q, Li Y, Kong F, Gilbert GL, et al. Use of a serotype-specific DNA microarray for identification of group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1447-1452
76. Amanem N, Uki A, Yon K. Isolation and characterization of group B streptococci from genito-urinary tracts in Japan. *Tohoku J Exp Med* 1983; 141: 327-335
77. Zeng X, Kong F, Morgan J, Gilbert GL. Evaluation of a multiplex PCR- based reverse line blot-hybridization assay for identification of serotype and surface protein antigens of *Streptococcus agalactiae*. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3822-3825
78. Slotved HC, Elliott J, Thompson T, Konradsen HB. Latex assay for serotyping of group B streptococcus isolates. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4445-4447
79. Hakansson S, Burman LG, Henrichsen J, Holm SE. Novel coagglutination method for serotyping group B streptococci. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 3268-3269
80. Tsolia M, Psoma M, Gavrili S, Petrochilou V, Michalas S, et al. Group B streptococcus colonization of Greek pregnant women and neonates: prevalence, risk factors and serotypes. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 832-838
81. Amin A, Abdulrazzaq YM, Uduman S. Group B streptococcal serotype distribution of isolates from colonized pregnant women at the time of delivery in United Arab Emirates. *J Infect* 2002; 45: 42-46

82. Nitzan Y, Maayan M, Wajzman C. Streptococcus group B isolates in a regional hospital area. *Med Microbiol Immunol* 1980; 169: 21-30
83. Cisse MF, Camara B, Diaw CF, Ba M. Serotypes and antibiotypes of *Streptococcus agalactiae* strains isolated in Dakar. *Med Mal Infect* 2003; 33: 318-322
84. Martinez MA, Ovalle A, Duran C, Reid I, Urriola G, Garay B, Cifuentes M. Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus agalactiae*. *Rev Med Chil* 2004; 132: 549-555
85. Ko WC, Lee HC, Wang LR, Lee CT, Liu AJ, et al. Serotyping and antimicrobial susceptibility of group B streptococcus over an eight-year period in southern Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 334-339
86. Moyo SR, Mudzori J, Tswana SA, Maeland JA. Prevalence, capsular type distribution, anthropometric and obstetric factors of group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) colonization in pregnancy. *Cent Afr J Med* 2000; 46: 115-120
87. Aitmand R, Moustaoui N, Belabbes H, Elmdaghri N, Benbachir M. serotypes and antimicrobial susceptibility of group B streptococcus isolated from neonates in Casablanca. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 339-340
88. Jones N, Oliver KA, Barry J, Harding RM, Bisharat N, et al. Enhanced invasiveness of bovine-derived neonatal sequence type 17 group B streptococcus is independent of capsular serotype. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 915-924
89. Jones N, Bohnsack JF, Takahashi S, Oliver KA, Chan MS, et al. Multilocus sequence typing system for group B streptococcus. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2530-2536
90. Persson E, Berg S, Trollfors B, Larsson P, Ek E, et al. Serotypes and clinical manifestations of invasive group B streptococcal infections in western Sweden 1998-2001. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 791-796
91. Ruess M, Muller U, Sander A, Berner R. Antimicrobial susceptibility patterns of *Streptococcus agalactiae* in a German university hospital. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 623-626
92. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implication. *Clin infect dis* 2002; 34: 482-492
93. Heelan JS, Hasenbein ME, McAdam AJ. Resistance of group B streptococcus to selected antibiotics, including erythromycin and clindamycin. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1263-1264

94. Berkowitz K, Regan JA, Greenberg E. Antibiotic resistance patterns of group B streptococci in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 5-7
95. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics* 2005; 115: 1240-1246
96. Betriu C, Culebras E, Gomez M, Rodriguez I, Sanchez BA, et al. Erythromycin and clindamycin resistance and telithromycin susceptibility in *Streptococcus agalactiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1112-1114
97. Garcia SD, Eliseth MC, Lazzo MJ, Copolillo E, Barata AD, et al. Group B Streptococcus carriers among pregnant women. *Rev Argent Microbiol* 2003; 35: 183-187
98. Malbruny B, Werno AM, Anderson TP, Murdoch DR, Leclercq R. A new phenotype of resistance to lincosamide and streptogramin A-type antibiotics in *Streptococcus agalactiae* in New Zealand. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 1040-1044
99. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Ho SW, Yang PC, et al. High incidence of erythromycin resistance among clinical isolates of *Streptococcus agalactiae* in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemothe* 2001; 45: 3205-3208
100. Sweih NA, Jamal M, Kurdia M, Abduljabar R, Rotimi V. Antibiotic susceptibility profile of group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) at the maternity hospital, Kuwait. *Med Princ Pract* 2005; 14: 260-263
101. Zhao Z, Kong F, Gilbert GL. Reverse line blot assay for direct identification of seven *Streptococcus agalactiae* major surface protein antigen genes. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 145-149
102. Baker CJ, Edwards MS, Kasper DL. Group B streptococcal conjugate vaccines. *Arch Dis Childhod* 2003; 88: 375-378

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Yeşilhisar'da doğdu. İlköğrenimini Karataş İlkokulunda, orta ve lise öğrenimini Aydınlikevler Lisesi'nde tamamladı. 1999 yılında kazandığı Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden 2003 yılında mezun oldu. Aynı yıl Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans öğrenimine başladı. Halen aynı bölümde öğrenimini sürdürmektedir.