

**3.TRİMESTER GRUP B STREPTOKOK
POZİTİF OLAN GEBELERİN PERİNATAL
SONUÇLARI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Arş. Grv. Dr. Ufuk YEŞİLDAĞER
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet YILMAZER**

AFYONKARAHİSAR 2013

T.C
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

3.TRİMESTER GRUP B STREPTOKOK POZİTİF OLAN
GEBELERİN
PERİNATAL SONUÇLARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Ufuk YEŞİLDAĞER

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet YILMAZER

AFYONKARAHİSAR 2013

T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: 3.Trimester Grup B Streptokok pozitif olan gebelerin perinatal sonuçları

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr.Ufuk Yeşildağ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Yılmaz

İşbu çalışma jürimiz tarafından KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE:

ONAY

DEKAN

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, benim ve diğer asistan arkadaşlarımın en iyi şekilde yetişmemiz için büyük katkıları bulunan değerli hocalarım Prof.Dr.Mehmet YILMAZER, Doç.Dr.Gülengül NADİRGİL KÖKEN, Doç.Dr.Dağıstan Tolga ARIÖZ, Yrd.Doç.Dr.Mine KANAT PEKTAŐ, Yrd.Doç.Dr.Bekir Serdar ÜNLÜ'e tezimde bana katkılarını esirgemeyen hocam Prof.Dr.Mustafa ALTINDİŐ'e saygılarımı ve şükranlarımı sunarım. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğı'nde birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve tüm bölüm personeline teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen sevgili eşime ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Ufuk YEŞİLDAĞER

HAZİRAN 2013, AFYONKARAHİSAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar ÇİZELGESİ.....	III
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	IV
KISALTMALAR	V
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	39
SONUÇ	45
ÖZET.....	47
SUMMARY.....	49
KAYNAKLAR.....	51

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo I : Grup B streptokok enfeksiyonlarında kemoprofilaksi.....	22
Tablo II: Yenidoğan grup B streptokok enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisi..	24
Tablo III: Olguların tanı yöntemlerine göre karşılaştırılması	28
Tablo IV: Olguların demografik özelliklerine göre karşılaştırılması	29
Tablo V: Olguların obstetrik komplikasyonlarına göre karşılaştırılması..	30
Tablo VI: Doğum şekline göre grupların değerlendirilmesi.....	32
Tablo VII: Grupların sezaryen endikasyonlarının dağılımı.....	33
Tablo VIII: Olguların fetal distres nedeniyle sezaryene alınmasına göre karşılaştırılması	34
Tablo IX: Doğum haftalarına göre grupların karşılaştırılması	34
Tablo X: Hastanede kalış sürelerine göre grupların karşılaştırılması.....	35
Tablo XI: Grupların intrapartum ve postpartum komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	35
Tablo XII: Grupların yenidoğan özelliklerine göre karşılaştırılması	37

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Yenidoğanı erken başlangıçlı grup B sterptokok hastalığından korumak için kılavuz	20
Şekil 2: Gruplarda abortus imminense göre dağılım	30
Şekil 3: Gruplarda erken membran rüptürüne göre dağılım.....	31
Şekil 4: Gruplarda erken doğum eylemine göre dağılım.....	31
Şekil 5: Gruplarda intra uerin gelişme geriliğine göre dağılım.....	32
Şekil 6: Gruplarda doğum şekillerine göre dağılım	33
Şekil 7: Gruplarda mekonyumlu amniyona göre dağılım	36
Şekil 8: Gruplarda postpartum ateş durumuna göre dağılım.....	36
Şekil 9: Gruplarda yenidoğan bebeklerin 1.ve 5. dk APGAR skorlarına göre dağılım.....	38

KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	:Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği
ATCC	:American type of culture collection
C AMP	:Christie, Atkins, Munch-Petersen
CDC	:Hastalıkları önleme merkezi
CLSI	:Klinik ve laboratuvar standartları enstitüsü
DNA	:Deoksi ribonükleik asit
EDE	:Erken doğum eylemi
EMR	:Erken membran rüptürü
FISH	:Floresan in situ hibridizasyon
GBS	:Grup B streptokok
GDM	:Gestasyonel diyabetes mellitus
HIV	:Human immunodeficiency virus
IUGR	:Intrauterin gelişme geriliği
NAD	:Nikotinamid adenin dinükleotid
NST	:Nonstres test
Mg/kg	:Miligram/kilogram
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyon:
PYR	:L-pirolidonil- β -naftilamid
RIA	:Rahim içi araç
NST	:Nonstres test
TMP-SXT	:Trimethoprim Sulfamethoxazole
USG	:Ultrasonografi

I.GİRİŞ

Grup B Streptokok veya Streptococcus agalactia, günümüzde hamileler için gelişmiş tarama testlerinin varlığına rağmen, özellikle yeni doğanlarda çok ciddi enfeksiyonlara yol açmasından dolayı halen önemli bir halk sağlığı sorunu olma özelliğini sürdürmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1970'li yıllarda %20-50 mortalite ile seyreden neonatal enfeksiyonlara yol açması ile, dikkatler bu mikroorganizmanın üzerinde toplanmış ve yenidoğanda oluşabilecek enfeksiyonları önlemeye yönelik olarak Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından stratejiler geliştirilmiştir (2).

Grup B Streptokoklar gebelerin %20-30'da perinatal bulaşma için bir kaynak görevi yapan gastrointestinal ve ürogenital sistemde kolonizedirler. Maternal ve fetal Grup B Streptokok enfeksiyonlarının spektrumu asemptomatik kolonizasyondan septisemiye kadar değişmektedir. Streptococcus Agalactia preterm doğum, erken membran rüptürü, klinik ve subklinik koryoamniyonit ile fetal ve neonatal enfeksiyonlar gibi istenmeyen gebelik sonuçlarına neden olur (3). Grup B Streptokok yenidoğanda menenjit ve sepsiste esas etyolojik faktördür (2).

Biz bu çalışmada üçüncü trimester gebelerde rutin pelvik muayene esnasında vajinal ve rektal sürüntü alınarak kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile Grup B Streptokok pozitifliği saptanan gebelerin perinatal sonuçlarının değerlendirilmesini planladık. Çalışmamızda ortaya çıkan perinatal sonuçlara göre üçüncü trimester gebelerde rutin olarak bu tarama testinin gerekli olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

Streptokoklar ilk kez Rivolta tarafından 1873 yılında hasta atların lezyonlarında görülmüştür. Bilroth ve Erlich 1874 yılında insanda enfekte yara pürülan eksudalarında zincir yaparak üreyen kok şeklindeki mikroorganizmaları streptokok olarak tarif etmiştir. Pasteur 1879'da lohusalık dönemi sepsisli bir kadının kan kültüründen bu mikroorganizmayı izole etmiş, Ogston ise irinden streptokokları izole etmiş ve cerahat etkeni olduğunu açıklamıştır. Robert Koch ise bu mikroorganizmanın 'erizipel' lezyonlarında daima olduğunu saptamıştır. Feshleisen 1882-1883'de bu mikroorganizmayı saf kültür olarak erizipelli hastaların lezyonlarından izole etmiş ve gönüllü kişilerde erizipel meydana getirmiştir. Rosenbach 1884 yılında Piyojenik Streptokok tanımlaması yapmıştır (4,5,6).

Streptokoklar 1919 yılında Brown tarafından kanlı agarda yaptıkları hemoliz tipine göre alfa, beta, gama hemolitik olarak ilk defa sistematik olarak sınıflandırılmıştır (6). Lancefield, 1933 yılında streptokokların hücre duvarında bulunan polisakkarit yapıda suda erir C maddesinden yararlanarak presipitasyon testi ile bu mikroorganizmayı A'dan V' ye kadar gruplandırmıştır (4,5,6). 1937'de Sherman tarafından yapılan sınıflandırmada streptokoklar fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerine göre pyojenik, viridan, laktik ve enterokok olarak dört gruba ayrılmıştır (7).

2.1. STREPTOKOKLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Streptokoklar yuvarlak veya oval şekilli, uzun ve kısa zincirler yaparak üreyen, sporsuz, hareketsiz, katalaz negatif, gram pozitif kok, çiftler halinde bulunan ya da özellikle sıvı ortamda ürettiklerinde zincir oluşturmaya eğilimli mikroorganizmalardır. Streptokoklar kan, beyin, serum veya glukozla

zenginleştirilmiş ortamlarda daha iyi ürerler. 24 saatten eski kültürlerden hazırlanan preparatlarda ve klinik örneklerde polimorf çekirdekli lökositlerce fagosite edilmiş şekillerinde gram negatif boyanabilirler. Türlerin çoğu fakültatif anaeroptur; bazıları ise anaerop olup, zorunlu anaeroptan kapnofilik koşullara kadar değişen atmosferik ortamlarda yaşayabilirler. Morfolojik olarak kendilerine çok benzeyen ve insan enfeksiyonlarından sıklıkla izole edilen stafilokoklardan ayıran en önemli özellikleri katalaz enzimi üretmemeleridir (8,9,10).

2.2. STREPTOKOKLARIN SINIFLANDIRILMASI

Bugüne kadar streptokokların sınıflandırılmasında çeşitli yöntemler uygulanmıştır.

2.2.1. Brown Sınıflandırması

Hemolitik özelliklerine göre streptokoklar ilk kez Brown tarafından sınıflandırılmıştır (11,12).

2.2.1.1. Beta Hemolitik Streptokoklar: Streptokoklar kanlı agar plaklarında üretildiklerinde bazıları kolonilerin etrafında saydam ve içlerindeki eritrositlerin tam olarak erimiş olduğu zonlar oluştururlar. Bu tür hemolize beta hemoliz, onu oluşturan streptokoklara da beta hemolitik streptokoklar denir (Örn: Streptococcus pyogenes) (11)

2.2.1.2. Alfa Hemolitik Streptokoklar: Kanlı plakta kolonilerin etrafında yeşilimsi bir bölge oluştururlar. Mikroskopla incelendiğinde bu bölge içerisinde eritrositlerin tam erimemiş oldukları görülür (Örn: Viridans streptokoklar) (11).

2.2.1.3. Non- Hemolitik Streptokoklar: Kanlı plaklarda hemoliz yapmazlar (Örn:Enterokoklar) (11).

2.2.2. Lancefield Sınıflandırması

Hücre duvarından çeşitli yöntemlerle ekstrakte edilebilen C karbonhidratı, 1933'de Rebecca Lancefield tarafından bulunan gruba özel bir antijendir. Viridans streptokoklar dışında bütün streptokokların C karbonhidratı vardır.

Streptokoklarla bağışıklanmış tavşan serumlarıyla, presipitasyon tekniği kullanılarak, birbirinden farklı 20 kadar C karbonhidratı elde edilmiş ve C karbonhidratındaki bu farklılıklara göre streptokoklar 20 serogruba ayrılmıştır (A, B, C, D ,.....V) (11,13,14).

2.2.2.1. A Grubu Streptokoklar (S.pyogenes): Bu grupta insanlar için patojen olan streptokoklar bulunur (14). İnsanda bakteriyel farenjitin en sık nedenidirler (12). A grubu antijeni taşıyan bu bakterilerin tamamı beta hemoliz yaparlar. 24 saatlik inkübasyon sonrası çevrelerinde geniş bir hemoliz zonu olan 1-2 mm çapında beyaz koloniler oluştururlar (12,14). Rijid bir hücre duvarları vardır. Katalaz ve oksidaz reaksiyonları negatiftir. Hipürat ve %40 safralı eskülin hidrolizi göstermezler (14).

2.2.2.2. B Grubu Streptokoklar (S. agalactiae): İleride daha detaylı bahsedilecektir.

2.2.2.3. C Grubu Streptokoklar: Bu grup streptokoklar kanlı agarda beta hemoliz oluştururlar. Hemoliz zonu A grubu streptokoklara göre daha geniştir. Nazofarenks florasında bulunabilen bu bakteriler sinüzit, bakteriyemi ve endokardit yapabilirler. Daha çok hayvanlarda bulunan bu streptokoklar biyokimyasal özelliklerine göre ayrılırlar (14). Bu grupta S. Equi, S. Dysgalactiae, S. Equisimilis, S. Zooepidemicus, S. Pyogenes Humanus C bulunur (14,15).

2.2.2.4. D Grubu Streptokoklar: Enterokokal D grubu streptokoklar (E. Faecalis, E. Faecium, E. Durans) Non-enterokokal D grubu streptokoklar (S. Bovis, S. Equinus) D grubu streptokokların 45°C'de üremeleri, eskülini hidrolize etmeleri, %40 safralı ortamda çoğalabilmeleri önemli özellikleri arasında sayılabilir. Grup D streptokoklar bakteriyel endokarditlerin %10-20'sinden sorumludur (14).

2.2.2.5. G Grubu Streptokoklar: Bu grup G grup antijenine sahiptir. Beta hemolitiklidir. Streptolysin-O, streptokinase, NADase, DNA'se ve hyaluronidaz yaparlar. Selülite neden olurlar (14).

2.2.2.6. Streptococcus Anginosus -milleri grup: Bu grup biyokimyasal, serolojik ve genetik olarak heterojen türleri kapsar. (S.Milleri, S.Anginosus, S.İntermedius, S.Constellatus). Dental plak, gingiva ve normal ağız florasında bulunurlar (14).

2.2.3. Sherman Sınıflandırması

Sherman streptokokları hemoliz yapıp yapmamalarına, üreyebildikleri sıcaklık derecelerine, antijen yapılarına, bazı biyokimyasal ve üreme özelliklerine göre sınıflamıştır. Buna göre 1) Piyojen Streptokoklar, 2) Viridans Streptokoklar, 3) Laktik Streptokoklar, 4) Enterokoklar diye 4 grup oluşturulmaktadır (11).

2.2.4. Jones Sınıflandırması

Son olarak yapılan sınıflandırmalar içerisinde önemli kabul gören sınıflandırmalardan biri de Jones tarafından 1978’de yapılmıştır (11).

2.3. GRUP B STREPTOKOK ENFEKSİYONLARI

Grup B streptokoklar (GBS, Streptococcus agalactiae), 1938 yılına kadar yalnızca ineklerde önemli bir mastit etkeni olarak bilinmekteydi. 1970 yılına kadar ise insanlarda birkaç sporadik olgu bildirilirken bu tarihten sonra GBS'e bağlı hem erken hem de geç başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonları bildirilmeye başlanmıştır (16,17).

GBS insanlardaki doğal yerleşim yerleri alt gastrointestinal sistem, farenks ve vajen florası olup en sık yayılım gösterdikleri bölge genitoüriner sistemdir (16,18). GBS ile vajinal ve rektal kolonizasyonlar, gebelerde hem anne hem de yenidoğanda değişik şiddetlerde enfeksiyonlar gelişmesine sebep olmaktadır (19,20). 1930’lu yıllardan itibaren GBS’lerin sepsis ve menenjitin major etkenlerinden biri olduğu saptanmıştır.(21).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

1970'li yıllardan itibaren GBS enfeksiyonları dramatik bir şekilde neonatal enfeksiyona sebep olan; başlangıçta %20-50 fatal seyreden bir etken olarak ortaya çıkmıştır. GBS ayrıca maternal uterin enfeksiyon ve septiseminin en önemli nedenlerinden biri olarak tanımlanmıştır (22,23).

B grubu streptokoklar gastrointestinal sistem aşağı kısmında ve genitoüriner sistemde kolonize olurlar. Saptanma sıklığı örneklerin alındığı gebelik haftasına, kültür tekniğine ve örnekleme sayısına göre değişse de gebelerin %10-30 da geçici vajinal taşıyıcılık saptanır. Gebeliğin ortasında Grup B Streptokok ile kolonize olanların 1/3 doğum sırasında kolonize olmadığı görülmüştür, buna karşın başlangıçta kolonize olmayanların %5-15'inin doğum sırasında kolonize olduğu saptanmıştır (24). Kadınların genital sistemindeki kolonizasyonun sıklığını etkileyen olası faktörler; coğrafi bölge, ırk, sosyal durum, yaş, parite, gestasyon haftası, kültür alınma yeri, partner sayısı, sigara alışkanlığı ve rahim içi araç kullanımınıdır (21,25). Grup B Streptokok kolonizasyonu multiparite, spiral kullanımı ve çok eşlilikle artmaktadır (26). Kolonizasyon oranları gebe olan ve olmayan kadınlar arasında benzerdir (25). Hastalık riski, erkeklere ve gebe olmayan kadınlara göre gebe kadınlarda daha yüksektir (12).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Grup B Streptokok kolonizasyon oranları ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir (27). Kolonizasyon oranları %2.3-13.6 arasında değişmektedir (28). ABD ve İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde vajinal taşıyıcılık %4.6 ile %30 arasında değişmektedir (29).

Genital sistem taşıyıcılığı Grup B Streptokokun bebeğe bulaşması yönünden önemlidir. Yenidoğanda Grup B Streptokokların kolonizasyonu, anneden hematojen ve transplasental yolla veya nadirde olsa hastane enfeksiyonu şeklindeki bulaşmalarla mümkün olmaktadır (21). Yenidoğanlar

mikroorganizmayı en sık intrapartum olarak kolonize annelerden veya mikroorganizmanın amniyotik sıvıya assendan yolla ulaşması sonucu kazanırlar. Perinatal geçişin membranlar intakt bile olsa gerçekleşebildiği görülmüştür (30). Grup B Streptokok ile vajinal kolonizasyonu olan gebelerin doğumda yenidoğana bulaştırma riski %50-75 olmakla birlikte, enfekte olan yenidoğanların %1'inde invaziv enfeksiyon gelişme riski vardır. Anneden bebeğe vertikal bulaş sonucu yenidoğan sepsisi gelişme oranı ise %0,2-0,35'dir (14,31).

2.5. MİKROBİYOLOJİ

Grup B Streptokoklar 0,6-1,2 µm boyutları arasında gram pozitif koklardır (12). Zincir yapma eğilimindedirler. Yaptıkları zincirlerin uzunluğu, buldukları koşullara ve türlere göre çeşitli olabilir. Hyaluronik asitten oluşan bir kapsül yapısına sahiptirler (21). Grup B Streptokoklar fakültatif anaerop olup, % 5-7 defibrine koyun kanlı agarda 37°C'de 18-24 saat inkübasyon sonrası hemoliz yapan, dış koşullara duyarlı, katalaz negatif beta hemolitik streptokoklardır. Sitokrom enzimlerinin bulunmaması onları katalaz pozitif olan Micrococcaceae ailesinden ayırır. Karbonhidrat fermentasyonu ile laktik asit üretirler ve oksidaz negatiftirler (21).

Kanlı jelozda A Grubu Streptokoklardan daha büyük, gri-beyaz renkte, yuvarlak ve mukoid yapıda koloniler oluştururlar (11,21). Kolonilerin etrafında dar bir beta hemoliz zonu bulunur (11).

Beta hemoliz yapan diğer streptokoklardan sodyum hipüratı hidroliz etmeleriyle ayrılırlar (21,32). Grup B Streptokoklardan başka Grup D Streptokoklar da sodyum hipüratı hidroliz edebilmektedir. Bunlardan ayrımı ise eskülini hidrolize etme özelliklerine göre yapılır. Grup D Streptokokların % 99'u eskülini hidrolize ederken, Grup B Streptokokların % 99-100'ü bu reaksiyonu

gerçekleştiremezler (21). *S.agalactiae* hipüras enzimi ile sodyum hipürati, benzoik asit ve glisine parçalar.

Glisin, ortama ilave edilen ninhidrin ayırıcı ile reaksiyona girerek mor renkli bir bileşik oluşturur. Mor renk sodyum hipüratın hidroliz edildiğini gösterir (21,32,33). Grup B Streptokokların % 98-100'ü C AMP (Christie, Atkins, Munch-Petersen) faktörü üretir (11,21). Bu hemolitik fenomen ilk kez 1944 yılında Christie, Atkins, Munch-Petersen tarafından tanımlanmıştır. Bu faktör *Staphylococcus aureus*'un yaptığı beta-hemolizinin hemolitik aktivitesini arttıran, yayılabilen hücre dışı bir proteindir (33,34). Beta hemolizinin bu faktör ile etkileşimi sonucu sinerjistik bir hemoliz meydana gelir ve kolaylıkla kanlı agarda gözlenebilir. Bunu deneysel olarak ortaya çıkarmak için kanlı plağa *S.aureus*'dan çap boyunca bir çizgi ekimi yapılır (11). CAMP testinde kullanılan *S.aureus* kökeni *S.aureus* ATCC 25923 veya laboratuvarında soyutlanmış bir *S.aureus* olabilir (32). Bu çizginin ona değmeyecek kadar yakınından başlayarak dik açı oluşturacak biçimde, incelenecek olan streptokoktan çizgi ekimi yapılır. Aerop olarak inkübe edilir (11). Eğer streptokok B grubu ise ve CAMP faktörü yapıyorsa stafilokokun ekim çizgisi boyunca oluşan hemolizi, streptokok çizgisi yakınında belirgin bir biçimde genişleyerek ok ucu biçimini alır (11,21). Stafilokoksik beta-hemolizin, sfingomyelinaz olup eritrosit membranlarına bağlanır (12). Eritrosit membranındaki lipidleri etkileyerek eritrositleri çeşitli fiziksel, kimyasal veya biyolojik ajanlara duyarlı hale getirir. CAMP faktörü 23,500 molekül ağırlığında olan ısıya dayanıklı bir proteindir ve beta-hemolizinle duyarlılaştırılmış koyun eritrositlerini yıkıma uğratabilir (21).

Mikroorganizmanın klasik tanısında pozitif CAMP reaksiyonu önemli yer tutmaktadır (12,21). Bu özellik Grup B Streptokokların hem hemolitik hem de non-hemolitik izolatlarında görülür (34). Diğer streptokoklarda da az da olsa CAMP olumlu kökenler bulunabilir (32). Örneğin eğer plak anaerobik koşullar altında veya karbondioksitli ortamda inkübe edilirse, bazı grup A streptokoklarda da CAMP testi pozitif olabilir (34). Grup B Streptokokların L-pirolidonil-β-

naftilamid (PYR) hidrolizi testi negatiftir (32,33). A grubu beta hemolitik streptokoklar ve D grubu enterokoklar PYR maddesini hidrolize ederler. Özellikle A grubu streptokokların tanımlanmasında basitrasin testinden daha duyarlı olduğu bildirilen PYR hidroliz testi hazır PYR'li agar besiyerine ekim ya da substrat emdirilmiş kağıtlara kültürün sürülmesi ile uygulanır (32).

Basitrasin ve trimethoprime sulfamethoxazole'e (TMP-SXT) duyarlılık testleri, beta hemolitik streptokoklar arasında *Streptococcus pyogenes* ile *Streptococcus agalactiae*'i yani, A grubu ve B grubu streptokokları birbirinden ayırmak için kullanılan testlerdir. A grubu streptokoklar basitrasine duyarlı, sulfamethoxazole dirençlidir. B grubu streptokoklar ise hem basitrasin, hem de SXT'e dirençlidir (32). Ayrıca C ve G grubu streptokoklar genellikle SXT'e duyarlı iken, D grubu dirençli bulunmaktadır (14).

Grup B Streptokoklar tarafından pigment yapımı ilk kez 1934 yılında Lancefield tarafından gösterilmiştir (35). Bu pigment bir karotendir. Ancak onlar gibi çözünür bir yapıya sahip değildir (36,37). 1977 yılında, serum ve nişasta içeren besiyerinde Grup B Streptokokların pigment yaptığı gösterilmiştir. Pigment oluşumu ve hemoliz birbiriyle yakın ilişkilidir. Tüm hemolitik suşlar pigment yapar ve tüm pigment yapan koloniler hemolitikdir. Aralarında ki genetik bağlantı çok sıkıdır. Mutant suşlar pigment ve hemoliz yapma kabiliyetlerini kaybederler (38,39,40). Beta hemolizin/sitolizin ve pigment üretimi *cylE* tarafından kodlanır. Hayvan modellerinde beta hemolizin/sitolizinin rolü ve non-hemolitik suşların daha az virülan olduğu gösterilmiştir (41,42). Grup B Streptokok suşlarının %1-2'i non-hemolitikdir. Bu non-hemolitik suşlar ayrıca araştırılmalıdır (43).

2.6. PATOJENİTE VE PATOGENEZ

Streptokokların patojenitesi, piyojenik streptokokların yüzeyel yapısındaki hücrelerden salınan biyolojik aktivitesi yüksek toksinler ve enzimlere dayanır (44,45). Grup B Streptokoklar gastrointestinal sistem, genital kanal, perine ve anorektal bölge derisi ile üst solunum yolunda normal flora elemanı olarak bulunur. Üst solunum yolunda daha az bulunurken, 15-45 yaş arası kadınların genital sisteminde yaygın olarak bulunur.

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde yapılan araştırmalarda yenidoğan sepsislerinden sorumlu patojen olarak Grup B Streptokok ilk sırada yer almaktadır. B Grubu Streptokokların erişkinlerde rektum ve üretrada normal flora elemanı olarak bulunduğu ve yakın komşuluk nedeniyle vajinaya bulaşarak doğum sırasında bebeği enfekte ettiği bilinmektedir. Bunun yanı sıra diyabet, kronik akciğer hastalığı, HIV enfeksiyonu, malignensi gibi konağın immün sistemini zayıflatan durumlarda duyarlılığı artıran faktörlerdir (46,47).

Grup B Streptokok hastalığının patogeneğinde siyalik asit yapısındaki kapsül önemlidir. Bu madde özellikle Tip 1a ve 3 kökenlerinde komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunu inhibe ederek opsonositofagositoza karşı dirence yol açmaktadır. Yenidoğanların enfeksiyona karşı duyarlılığında anneden geçen antikor düzeyindeki düşüklük önemli bir göstergedir. Bunun yanı sıra bakterinin opsonositofagositozu için komplemanın ve opsoninlerin de yeterli olması gerekir (48,49,50).

Kapsüller polisakkarit Grup B Streptokokların majör virülans belirleyicisidir. Tipe spesifik antikorlar bu immunojenik moleküllere karşı etkili olarak vücut savunmasına yardım ederler ve enfeksiyona karşı koruyucudurlar (44). Virülansta rol oynayan; kapsül, C5a peptidaz, β hemolizin, lipoteikoik asit, yüzey protein antijenleri, hyoluronate ligaz, C AMP faktörü, proteaz, nükleaz,

trombasit kümeleştirme faktörü, koloni opasitesini değiştiren faktör ve toksin gibi çeşitli maddeleri vardır (46).

2.7. KLİNİK

1970'li yıllardan itibaren neonatal Grup B Streptokok enfeksiyonlarda görülen artışın ikili dağılım gösterdiği saptanmıştır. Doğumdan sonra ilk 6 gün içinde yenidoğanda gelişen enfeksiyon erken başlangıçlı neonatal enfeksiyon, 7 gün –3 ay içinde gelişen enfeksiyonlar geç başlangıçlı neonatal enfeksiyon olarak tanımlanmıştır (47). 3 aydan sonra görülen enfeksiyonlar ise tüm geç başlangıçlı enfeksiyonların %10-15'ini oluşturmaktadır ve erken infantlık dönemi sonrası görülen enfeksiyonlar başlığı altında incelenmektedir (47). Bu enfeksiyonlar genellikle prematürite nedeniyle uzun süre hastanede kalan bebeklerde veya gizli bakteriyemi şeklinde sağlıklı infantlarda görülebilmektedir (51).

2.7.1. Maternal GBS Enfeksiyonları

2.7.1.1. Gebelik Esnasında:

2.7.1.1.1. Vajinit: Grup B Streptokoklar gastrointestinal sistemde bulunan kommensal endojen bakterilerdir. Gastrointestinal yol vajinal kolonizasyon için kaynak oluşturmaktadır. Kolonizasyon geçici, kronik veya aralıklı olabilir. Taşıyıcıların çoğu asemptomatiktir. Bakteriyel vajinozise neden olan çeşitli anaerobik bakteriler, Gardnerella vaginalis ve Mycoplasma hominis, vajinitin en sık nedenleridir. Gebe kadınlarda Grup B Streptokokların artmış vajinal akıntı veya semptomatik vajinitte etyolojik bir rollerinin olup olmadığı açık değildir. Gebe olmayan kadınlarda Grup B Streptokokların semptomatik vajinite neden olabileceğine dair kanıtlar vardır. Ancak, Grup B Streptokokların bu vakalarda neden olan gerçek mikroorganizma mı olduğu, yoksa sadece bir kofaktör olarak mı bulunduğu konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Vajinal Grup B Streptokok kolonizasyonunun prematür membran rüptürü ve preterm doğum için risk faktörü olup olmadığı hala tartışılmaktadır. Prematür membran rüptürü ve

preterm doğum erken başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonları için risk faktörüdür. Vajinal Grup B Streptokok kolonizasyonu annede idrar yolu enfeksiyonu, endometrit ve yara enfeksiyonu riskini arttırmaktadır (52,53,54).

2.7.1.1.2. Üriner Sistem Enfeksiyonları: Üriner sistem enfeksiyonları gebelik sırasında en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır (21,52). Grup B Streptokoklar vajinadan assendan yolla çıkarak asemptomatik bakteriüri, sistit ve piyelonefrite neden olurlar. Gebe ve gebe olmayan kadınlarda, Grup B Streptokoklara bağlı idrar yolu enfeksiyonları, diğer bakterilerle meydana gelen idrar yolu enfeksiyonlarından klinik olarak ayırt edilemez. Grup B Streptokok bakteriürisi, düşük bakteriyel sayıyla bile olsa gebeliklerin %7'inde komplikasyonla gider ve %70 oranında asemptomatik seyreder. Grup B Streptokoklar özellikle ikinci trimester olgularının %10'unda akut piyelonefrite neden olur. Bu durumda prematür doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal mortaliteye neden olabilir. Akut piyelonefrit annede anemi, trombositopeni, septisemi, geçici böbrek disfonksiyonu, pre-eklampsi, gebelikle ilişkili hipertansiyon ve pulmoner yetmezlik ile ilgili bulunmuştur (52,55,56). Grup B Streptokoka bağlı idrar yolu enfeksiyonları, bakteri sayısı düşük olsa bile (<100 bakteri/ml idrar) membranların prematür rüptürü, preterm eylem ve yenidoğan Grup B Streptokok enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (52,57).

2.7.1.2. Doğum Esnasında

2.7.1.2.1. İntra-Amniyotik Enfeksiyon: İntra-amniyotik enfeksiyon terimi, anne ve/veya fetüste semptomlarla giden plasenta ve membranların enfeksiyonlarını tanımlar. Teşhis klinik semptomlarla yapılır. Annede >38°C ates, fetal taşikardi (>160 atım /dakika), uterin hassasiyet, kötü kokulu amniyotik sıvı sıkça kullanılan kriterlerdir (58). Grup B Streptokoklara bağlı intra-amniyotik enfeksiyon vajinadan assendan yayılımla meydana gelir. Klinik teşhise dayalı intra-amniyotik enfeksiyon insidansı termdeki tüm doğumların yaklaşık %1-2'si kadardır. Preterm eylemlerde bu oran artar. Vajinada normal olarak bulunabilen bakteriler intra-amniyotik enfeksiyonlu kadınların amniyotik sıvılarından en sık izole edilen bakterilerdir. Grup B Streptokoklar intra-amniyotik enfeksiyonlu hastaların amniyotik sıvılarından %15.4 oranında izole edilmiştir ve intra-

amniyotik enfeksiyonlu annelerden doğan enfekte yenidoğanlardan en sık izole edilen bakterilerdir (52).

Grup B Streptokok ile kolonizasyon doğum sırasında intra-amniyotik enfeksiyon riskini arttırır (59). Membranların rüptürü esnasında süre uzadıkça intra-amniyotik enfeksiyon riski de artar. Ancak bazen membranların intakt olması durumunda da Grup B Streptokoklar amniyotik sıvıdan izole edilebilirler (60,61). İntra-amniyotik enfeksiyonlu hastalarda maternal ve neonatal morbidite ve mortalite riski artar. Bu hastalarda zayıflamış miyometrial kontraksiyona bağlı olarak post-partum kanamalar daha sık görülür. İntra-amniyotik enfeksiyonlu hastalarda %2-6 oranında bakteriyemi gerçekleşir. İntra- amniyotik enfeksiyonun nedeni Grup B Streptokok olduğunda, bakteriyemi insidansının arttığı görülmüştür (%18'e varan oranlarda). Fetüsün enfekte amniyon sıvısını aspire etmesi sonucu ölü doğum, pnömoni, sepsis görülebilir (18). Nörolojik gelişme geriliği ve serebral palside, intra-amniyotik enfeksiyonun uzun dönemde görülebilecek yan etkileri olabilir (56,62).

2.7.1.3. Doğum Sonrası

2.7.1.3.1. Endometrit: Klinik olarak tanı konulmuş erken postpartum endometritli kadınlarda Grup B Streptokok tek başına veya polimikrobiyal enfeksiyonun bir bileşeni olarak, en yaygın izole edilen patojen bakteridir (21). Yapılan çalışmalarda Grup B Streptokoklar endometrit olgularında %2-14 vakada tek patojen olarak saptanmıştır (52).

Endometrit vajinal doğumdan çok sezeryan ameliyatlarında daha sık görülen bir komplikasyondur (21,52). Vajinal doğumu takiben gelişen endometritler, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ile ilişkili olarak daha sık görülür. Postpartum endometrit doğumu takip eden altı hafta içinde görülebilir (52). Endometrit gelişimi için risk faktörleri, sezeryan ile doğum, aletli doğum, uzamış doğum eylemi, sık vajinal muayene, preterm eylem, membranların prematür

rüptürü, plasentanın elle çıkarılması, düşük sosyoekonomik düzey, Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis enfeksiyonları, Grup B Streptokok ile kolonizasyon olarak sayılabilir (63,64). Mekonyum endometrit riskini artırır. Çünkü mekonyumlu amniyotik sıvıda Grup B Streptokok ve E.coli üremesi artar (65). İlk 48 saatte meydana gelen erken postpartum endometrit olgularında Grup B Streptokok çok sık izole edilir (66).

2.7.1.3.2. Yara Enfeksiyonları: Grup B Streptokoklar doğum sonrası perineal ve abdominal yara enfeksiyonlarına neden olabilirler. Hemolitik streptokoklarla meydana gelen enfeksiyonlar hızla ilerler. Selülit, lenfanjit, bül oluşumu tipiktir. Sulu eksuda sıktır. Kullanılan teknik, sezaryen ameliyatının bir saatten uzun sürmesi, doğumun indüklenmesi yara enfeksiyon riskini artırır. Erken başlangıçlı yara enfeksiyonları sıklıkla A grubu streptokoklarla meydana gelir. Sezaryen sonrası görülen abdominal yara enfeksiyonlarında etken, amniyotik sıvıdan izole edilen aynı mikroorganizma olabilir (52).

Membranlar rüptüre olduktan sonra en az 6 saat geçmiş ve sezaryen olmuş vakalarda yapılmış çalışmalarda amniyotik sıvıdan Grup B Streptokoklar %8 oranında izole edilmiştir (67). Puerperal endometrit yara enfeksiyonu riskini artırır (68). Endometritin önlenmesi, yara enfeksiyonlarının önlenmesi için de önemlidir. Grup B Streptokok profilaksisinin yara enfeksiyonlarının önlenmesinde de yararlı olduğuna dair çalışmalar vardır (69).

2.7.1.3.3. Mastit: Mastit, meme bezlerinin parankimöz enfeksiyonudur. En sık nedeni Staphylococcus aureus'dur. Grup B Streptokoklara bağlı puerperal mastit semptomatik veya asemptomatik olabilir (70). Mastitin patogenezi net değildir. Muhtemelen anne memesinin enfeksiyonu, yenidoğanın doğum sırasında kazandığı bakteri ile meydana gelen orofarenks kolonizasyonunu takiben meydana gelir. Daha sonra emme sırasında oluşan negatif basınç ile meme bezlerindeki bakterinin aspirasyonu sonucu yenidoğan enfeksiyonu gelişir (71). Ancak doğumdan önce, yenidoğanın kendisinden kaynaklanmadan Grup B Streptokokların meme bezlerine girmesi de mümkündür (52).

2.7.1.3.4. Bakteriyemi ve Sepsis: Gebelik ve lohusalık döneminde bakteriyemi; pnömoni, apendisit gibi sık görülen hastalıklar veya endometrit, koriyoamniyonit gibi gebelikte görülebilen hastalıkların sonucunda gelişebilir. Grup B Streptokoka bağlı meydana gelen puerperal enfeksiyon vakaları arasında bakteriyemi %31-35 oranında gelişir (72). Bakteriyemi %5-25 oranında sepsise ilerler (73). Septik şok nadiren gelişir. Sepsis maternal mortalitenin önemli nedenlerindedir. Bakteriyeminin bir diğer komplikasyonu da menenjit (52).

2.7.1.3.5. Menenjit: Postpartum Grup B Streptokok menenjiti nadirdir. Bakteriyel menenjit genellikle hematojen yayılım sonrası gelişir. Bakteri daha sonra kan-beyin bariyerini geçerek, subaraknoid boşluğa ulaşır. Diğer bir geçiş yolu da beyin omurilik sıvısına direkt inokülasyondur. Potansiyel komplikasyonlar; demans, kasılma nöbetleri, serebral enfarktüs, serebral venöz tromboz ve beyin absesi olarak sayılabilir. İyileşen hastaların %7'inde sağırılık görülürken, nörolojik sekelle de sık olarak karşılaşılır (21.52).

2.7.2. Neonatal Enfeksiyonlar:

2.7.2.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Enfeksiyonlar: Erken başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonlarına her 1000 doğumda 0.7-3.7 arasında rastlanır (34). Erken başlangıçlı neonatal enfeksiyonların dörtte üçü doğumdan sonraki ilk 24 saatte görülmektedir (74). Erken başlangıçlı enfeksiyonlarda yenidoğanlar mikroorganizmayla kolonize annenin doğum kanalından geçerken veya enfekte amniyon sıvısını aspire ederek karşılaşmaktadır (75). Anneden bebeğe Grup B Streptokok geçişini arttıran risk faktörleri;

- Doğum sırasında 38⁰C ve üzerinde ateş olması,
- Erken doğum
- Erken membran rüptürü (18 saatten uzun olduğunda),
- Gebeliğin herhangi bir döneminde Grup B Streptokok bakteriürisi olması,
- Daha önce bebeğinde erken başlangıçlı Grup B Streptokok enfeksiyonu görülmesi,

- 20 yaştan küçük olması,
- Siyah ırktan olması olarak sıralanmaktadır (76).

Semptomatik bebeklerin çoğu düşük doğum ağırlıklıdır. APGAR skorları düşüktür. Hızlı klinik kötüleşme ve yüksek mortalite hızı ile karakterizedir. İlk saatlerde kardiyovasküler ve solunum sistemiyle ilgili uyum güçlükleri ortaya çıkabilir. En fulminan formunda respiratuar distresin eşlik ettiği septik şok şeklinde seyrederek ve uygun antibiyotik tedavisine karşın birkaç saat içinde ölümler sonuçlanır. En sık görülen klinik tablolar sepsis ve pnömonidir. Erken başlangıçlı enfeksiyonda pulmoner hastalığın egemen olmasına karşın olguların %10-30'unda menenjit görülebilir. Ayrıca nötropeni, septik sok, dissemine intravasküler koagülasyon ve persistan pulmoner hipertansiyon gibi çeşitli klinik şekillerde görülür (21). Erken başlangıçlı Grup B Streptokok enfeksiyonlarında ölüm oranı %4.5'tir (77).

2.7.2.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Enfeksiyonlar: Genellikle yaşamın ilk haftasından sonra (1 hafta-3 ay, ortalama 36 gün) daha sinsi bir şekilde başlar (26,33,34). Erken dönemde saptanan Grup B Streptokok enfeksiyonlarına oranla biraz daha ender görülür. 1000 canlı doğumda 0.5-1.8 oranında görülür (34). Erken başlangıçlı enfeksiyonlardan farklı olarak maternal obstetrik komplikasyonlar daha az görülür (47). Bebeklerin çoğunda menenjit önde gelen klinik tablodur (21,26,34). Mortalite erken başlangıçlı gruptan daha düşük olsa da (%2), menenjitli bebeklerde %15-50'ye varan oranlarda nörolojik sekel gelişebilir. Geç başlangıçlı enfeksiyon orta kulak, sinüsler, konjunktiva, akciğer, kemik, eklem, ve deriyi ilgilendiren lokalize enfeksiyonlarla da gidebilir (34).

2.8. TANI

Gebelerde Grup B Streptokokların saptanmasında kültür altın standarttır. Vajinal ve anal bölgeden alınan örnekler seçici bir besiyerine ekilir. Daha sonra sonuç çeşitli konvansiyonel yöntemlerle teyit edilir (25). Bunlardan TMP-SXT (trimetoprim sulfametoksazol) ve basitrasine direnç testi, hipürat hidrolizi, CAMP

testi en sık başvuru alan yöntemlerdir. Ayrıca serolojik olarak beta-hemolitik streptokokların gruplandırılması ve Grup B Streptokokların serotiplendirmesi de yapılabilmektedir (21). Rektal ve vajinal sürüntü örnekleri, 35°C'de 18-24 saat süreyle seçici sıvı besiyerine inoküle edilir. Daha sonra kanlı agara pasaj yapılır. Kanlı agarda da 18-24 saat daha inkübe edilir. En son şüpheli koloniler, geleneksel mikrobiyolojik tekniklerle araştırılır (27,78). Koloniler gram boyama, katalaz reaksiyonu ve biyokimyasal testler açısından değerlendirilir. Tüm bu işlemler 48-72 saat sürmektedir. Şüpheli beta hemolitik koloniler bazı testlere tabi tutulur. Grup B Streptokoklar koyun kanlı agarda, dar beta hemoliz zonu olan gri-beyaz koloniler yaparlar (47). Katalaz negatif olan ve gram boyamada pozitif koklar şeklinde görülen mikroorganizmalar CAMP testi pozitifliği, SXT ve safra eskülin testi negatifliği ile karakterizedir. Bu özelliklere sahip bakterilerde, hücre duvarında B grubu streptokoklara özgül antijenin varlığı latex aglütinasyon testi ile araştırılır (47). Grup B streptokok olarak tanımlanan bakteriler, polisakkarit yapıdaki kapsül antijenlerine göre serotip Ia, Ib, II-VIII olmak üzere toplam dokuz serotipe ayrılırlar (31,79).

2.8.1. Hızlı Tanıda Kullanılabilecek Testler:

PCR (polimeraz zincir reaksiyonu), floresan in situ hibridizasyon (FISH), lateks aglütinasyon, enzim immünoassay, optik immünassay hızlı tanıda kullanılabilecek testlerden bazılarıdır (31,80,81). PCR'nın duyarlılığı oldukça yüksektir (%97) ve 45 dakika gibi kısa bir sürede sonuç vermektedir. Normal şartlarda doğumun 2-18 saat sürdüğü düşünülürse bu yöntem intrapartum antibiyotik profilaksisi verilmesine olanak sağlayacak kadar hızlıdır.

Sonuç olarak Grup B Streptokoklar PCR ile, doğum esnasında gebelerin vajinal ve anal sekresyonlarında hızlı ve güvenilir şekilde saptanabilir (80,82).

2.9. KEMOPROFİLAKSİ VE TEDAVİ

Erken ve geç başlangıçlı neonatal Grup B Streptokok enfeksiyonlarının ağır seyretmesi, genital Grup B Streptokok kolonizasyonu olan gebe kadınlara profilaktik antibiyotik uygulamaları üzerinde odaklanmaya neden olmuştur (83).

Korunma stratejileri 4 grupta toplanabilir:

- Antepartum
- İntrapartum
- Neonatal
- İmmünojenik

2.9.1. Antepartum Profilaksi

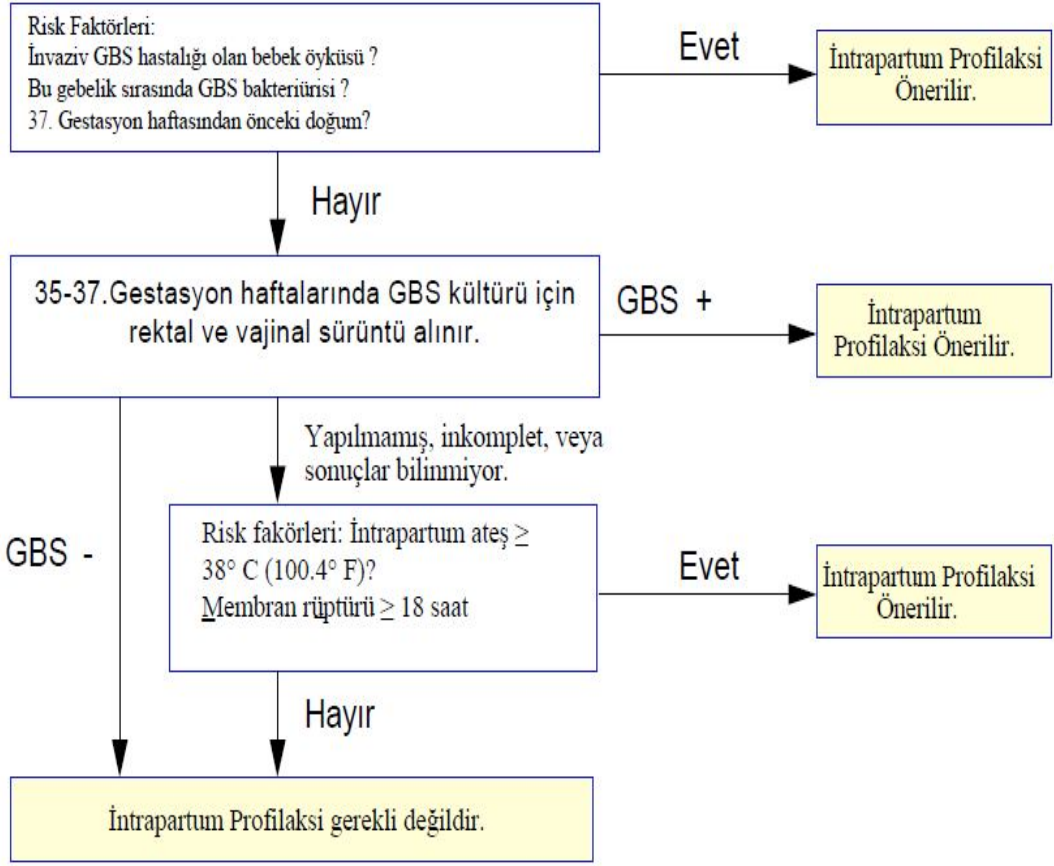
Maternal taşıyıcılığı azaltmada antepartum stratejiler rekolonizasyon nedeniyle genelde başarısız olmuştur ve önerilmemektedir. Genital Grup B Streptokok kolonizasyonu antepartum dönemde tedavi edilmemelidir, ancak bakteriyüri varsa tedavi gereklidir (83)..

2.9.2. İntrapartum Profilaksi

Boyer ve Gotoff'un preterm eylemde olan veya preterm erken membran rüptürü olan kadınlara intrapartum i.v ampisilin uygulaması ile Grup B Streptokokların neden olduğu neonatal sepsis sıklığının belirgin olarak azaldığını bildiren raporlarını izleyerek, obstetrik ve pediatrik profesyonel kuruluşlar hem klinik hem de maliyet açısından en etkili yaklaşımı bulmak için çalışmalar başlatmışlardır (83). İlk öneriler Amerikan Pediatri Akademisi tarafından 1992'de geliştirilmiş, ancak yaygınlaşmamıştır. Ulusal bir yaklaşımı standardize etmek için CDC 1996'da Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği tarafından desteklenen birtakım öneriler yayınlamıştır. Annenin ve risk altındaki bebeğinin yönetimini içeren bu yaklaşımlar ABD ve Avustralya'da kısa zamanda geniş bir alana yayılmıştır (83). İki alternatif yaklaşım önerilmektedir.

2.9.2.1. Taramaya Dayalı Yaklaşım: Kültüre dayalıdır. 35-37. haftalarda tarama, termde kültür pozitif tüm kadınlara ve termden önce risk taşıyanlara profilaksi uygulama şeklindedir (83).

2.9.2.2. Riske Dayalı Yaklaşım: Kültür olmaksızın çeşitli risk faktörleri tedavi için indikatör olarak belirlenir. Bu risk faktörleri; preterm eylem, prematür membran rüptürü (37 haftadan önce), uzamış membran rüptürü (18 saatden fazla), intrapartum ateş (38⁰C ve üzeri), Grup B Streptokok hastalıklı bebek öyküsü, gebelik sırasında Grup B Streptokok bakteriürisi olarak sayılabilir (83). CDC (1996) yenidoğanı erken başlangıçlı Grup B Streptokok hastalığından korumak için şematik bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuz aşağıda Şekil 1’de görülmektedir.



Şekil 1: Yenidoğanı erken başlangıçlı Grup B Sterptokok hastalığından korumak için kılavuz (35-37 haftalarda prenatal tarama ile) (84).

* Eğer membranlar 37. gestasyon haftasından önce rüptüre olmuş ise ve eylem başlamamış ise, Grup B Streptokok kültürleri alınır ve

a) kültür sonuçları alınıncaya ve negatif gelene dek antibiyotik profilaksisi uygulanır veya

b) antibiyotikler yalnızca pozitif kültür elde edilince başlanır.

** Klinik endikasyonlara dayanarak klinisyen daha geniş spektrumlu antibiyotik kararı verebilir.

İntrapartum antibiyotik profilaksisi neonatal enfeksiyon sayısını azaltmada en etkili metod olarak kabul edilmektedir (85). Alerjik reaksiyon gelişen term gebeliklerde dirençli Grup B Streptokok suşlarının belirmesi ve neonatal sepsise neden olabilen diğer dirençli patojelerin ortaya çıkması durumunda antimikrobiyal ajanların seçimi önemli olabilir. İlk basamak tedavide penisilin kullanımı önerilse de ampisilin kabul edilebilir bir alternatiftir. Penisilin alerjisi olan gebelerde anflaksi riski düşük ise sefazolin önerilir. Anaflaksi riski yüksek ise proflaktik ajanın seçimi Grup B Streptokok duyarlılık testine göre belirlenir. Klindamisine veya eritromisine duyarlı olanlarda bu iki ilaçtan biri kullanılır. Dirençli suşlarda vankomisin proflaksisi uygulanır. Bu tedavi şeması laboratuvarın duyarlılık testlerini yapabilmesine bağlıdır. Yaygın kullanıldığında antibiyotik direncinin kötüleşme potansiyeli olduğunun farkında olunması zorunludur. Hastalığın önlenmesi için gerekli olan intrapartum proflaksinin süresi bilinmemektedir. Ampisilin maternal uygulamadan 30 dakika sonra kordon kanında bakterisidal düzeylere ulaşır (3).

Tablo I: Grup B streptokok Enfeksiyonlarında Kemoprofilaksi

	Tedavi	Alternatif Tedavi
Alerji Yok	Penisilin G: 5 milyon ünite i.v Doğuma kadar 4 saatte bir 2.5 milyon ünite	Ampisilin: 2 gr i.v Doğuma kadar 4 saatte bir 1 gr
Penisilin Alerjisi (Anafilaksi riski düşük)	1.Kuşak Sefalosporin Sefazolin: 2gr i.v Doğuma kadar her 8 saatte bir 1gr	
Penisilin Alerjisi (Anafilaksi riski yüksek)*	Klindamisin: Doğuma kadar her 8 saatte 900 mg i.v	Eritromisin: Doğuma kadar her 6 saatte bir 500 mg

***Eğer Klindamisin veya Eritromisine karşı direnç varsa veya şüphe ediliyorsa doğuma kadar 12 saatte bir 1gr vankomisin tedavisi tavsiye edilir (83).**

2.9.3. Neonatal Profilaksi

Yenidoğanı Grup B Streptokok enfeksiyonundan korumak için, doğumda verilen penisilin neonatal erken başlangıçlı hastalığı azalttığı fakat düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu yaklaşımın etkili olmadığı bulunmuştur. Grup B Streptokok sepsisi gelişen yenidoğanların %40'a varan oranda zaten doğumda bakteriyemik olduğundan tek doz penisilin yaklaşımının çok az ve çok geç olduğu söylenebilir (86).

2.9.4. İmmünolojik Profilaksi

En iyi intrapartum antibiyotik profilaksisi bile % 100 koruyucu değildir. Ayrıca intrapartum antibiyotik profilaksisi geç başlangıçlı Grup B Streptokok enfeksiyonunu önlememektedir. Grup B Streptokok aşısı gelecek için en uygun ve

çekici alternatif olarak görülmektedir. Aşı maternal ve neonatal enfeksiyonu önleyeceği gibi fetal kayıp, prematürite ve düşük doğum ağırlığı insidansını da azaltacaktır (26). Grup B Streptokokların kapsüler polisakkaritlerine karşı gelişen antikorların bu mikroorganizma ile meydana gelen enfeksiyonlardan korunmada önemli olduğu bilinmektedir. Erken başlangıçlı neonatal enfeksiyon geçiren yenidoğanlardaki antikor titresinin sağlıklı yenidoğanlara göre düşük olduğu gösterilmiştir (75). Bu bilgiler ışığında sık görülen serotipler için saflaştırılmış polisakkarit aşılar uygulanmaya başlamıştır. Ancak bazı polisakkaritler yeterince immunojen olmadığından konjuge aşılar geliştirilmiştir (47). İkinci trimesterde tetanoz aşısı ile Grup B Streptokok aşısı da uygulandığında erken ve geç başlangıçlı neonatal hastalıktan korunmak için yeterli miktarda antikor anneden bebeğe pasif olarak geçmiş olur (18). Grup B Streptokok konjuge aşısının gebe olmayan erişkinler için immunojen olup olmadığı henüz test edilmemiş olmakla beraber altta yatan hastalıkları nedeniyle risk altında bulunan erişkinlerde aşılanabilir (87). Grup B Streptokok aşısı ile ilgili en önemli sıkıntı ise hastalığa neden olan Grup B Streptokok serotiplerinin farklı coğrafyalara göre ve zaman içinde değişmesidir (75)

Tablo II: Yenidoğan Grup B Streptokok Enfeksiyonlarında Antibiyotik Tedavisi

Enfeksiyon Tipi	Antibiyotik	Günlük Doz (i.v.)*	Süre
Bakteriyemi, Menenjit Şüphesi	Ampisilin ve Gentamisin	300 mg/kg (3-6 dozda) 7.5 mg/kg (3 dozda)	Kan ve BOS kültürleri steril olana kadar (48-72 saat)
Bakteriyemi (Menenjit Olmadan)	Ampisilin veya Penisilin G	150-200 mg /kg (4 dozda) 200.000 ünite/kg (4 dozda)	10 gün (10-14 gün)
Menenjit	Ampisilin ** veya Penisilin G ve Gentamisin	300 mg/kg (4-6 dozda) 500.000 ünite/kg (4-6 dozda) 7.5 mg/kg (3 dozda)	En az 14 gün (2-3 hafta)

***Antibiyotik dozları preterm bebekler için ayarlanabilir.**

**** 7 günden daha küçük olan bebeklerde tavsiye edilen dozlar Ampisilin için 200-300 mg /kg/gün 3 dozda, Gentamisin 5 mg/kg/gün 2 dozda, Penisilin G 250.000-450.000 ünite/kg/gün 3 dozdadır (83).**

III. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 2012 ve Kasım 2012 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'da gerçekleştirildi. Bu çalışma için Afyonkarahisar Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli onay alındı. Çalışmamız prospektif bir çalışma olarak planlandı.

Çalışmamız Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine doğum için başvuran 18-40 yaş arası üçüncü trimester gebelerden rutin pelvik muayene esnasında spekulum takıldıktan sonra dakron swabla vajinal sürüntü ve takiben rektal sürüntü örneği alınan 552 gebe ve onların bebeklerini kapsamaktadır.

Herhangi bir bakteriyel enfeksiyon nedenli son iki hafta içinde antibiyotik kullanan, daha önce geçirilmiş sezaryen hikayesi olan gebeler ve herhangi bir nedenle elektif sezaryen planlanan gebeler, immun sistem bozukluğu olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen olguların ilk muayenelerinde obstetrik öyküleri, özgeçmişleri ve soygeçmişleri sorgulandı, kimlik bilgileri kaydedildi. Gebeler rutin pelvik muayene için litotomi pozisyonunda masaya alındı. Servikovajinal tuşe öncesinde dakron swabla vajinal ve rektal sürüntü örneği alındı. Vajinal örnekler, vajinanın alt 1/3'ünden, rektal örnekler ise anal sfinkterden 2cm rektuma doğru ilerletilerek ve 360° çevrilerek alındı. Daha sonra hastalar servikovajinal tuşeleri yapıldıktan sonra, ultrasonografi ile fetal biyometri ve amniyon sıvı ölçümü yapıp, non stres test ile fetal iyilik hali değerlendirildi. Doğum eylemi başlamamış olan gebeler kliniğimizdeki rutin gebe izlem protokolleri ile doğuma

kadar takip edildi. Doğum eyleminde olan gebeler ise rutin travay takibine alınıp, kliniğimizdeki rutin travay protokolleri ile izlenerek doğumları gerçekleştirildi.

Alınan örnekler hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına swab ile gönderildikten sonra vajinal ve rektal sürüntü örnekleri kültür için %5 koyun kanlı agara pasajlanarak, 37⁰C'lik etüvde 18-24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Plaklar değerlendirilmiş, β-hemolitik kolonilerden hazırlanan preparatlar gram yöntemi ile boyanarak incelenmiştir. Mikroskopik görünümü streptokokla uyumlu olan kolonilerden katalaz testi yapılmıştır. Katalaz testi negatif olanlar streptokok olarak değerlendirilmiş ve lateks aglütinasyon yöntemiyle serogrupsama işlemi uygulanmıştır. Lateks testi pozitif olarak değerlendirilen örnekler bir diğer adımda disk difüzyon yöntemine göre Grup B Streptokokların kanlı agarda antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı. İnkübasyon sonrasında sonuçlar klinik ve laboratuvar standartları enstitüsü (CLSI) değerlendirme cetveli ile kıyaslanarak belirlendi.

552 hastadan alınan örneklerin hepsine kültür çalışılırken 70 tanesinde ayrıca PCR metodu ile Grup B Streptokok araştırılmıştır. Moleküler çalışmalar için Cepheid- Xpert GBS kullanılmıştır. Cepheid- Xpert GBS kitleri oda sıcaklığına getirilmiştir. Doğum için gelen 70 gebeden alınan rektal ve vajinal örnekler kit içerisine süspansedilmiş, swablar kırılarak kitlerin kapakları kapatılmış ve Real Time PCR cihazına yüklenmiştir. Sonuçlar pozitif ve negatif olarak değerlendirilmiştir.

Örneklerin 70'i chrom agar plaklarına ekilerek 18-24 saat 37⁰C'lik etüvde inkübe edilmiş, koloni morfolojileri değerlendirilmiş, mor menekşe renkli koloniler GBS olarak değerlendirilmiştir. Vajinal örnekler Eosin Metilen Blue

agar, okolata agar ve sauboraud dextroz agara ekilerek diğer patojenler araştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş, parite, abortus sayısı, RIA kullanım hikayesi, evlilik süreleri, sigara öyküsü, obstetrik komplikasyonlar; abortus imminens, EMR, EDT, IUGR, doğumda gebelik haftası, doğum şekli ve doğum komplikasyonları, sezaryen endikasyonları, postpartum komplikasyonlar, postpartum hastanede kalış süresi açısından bilgileri kaydedildi. Ayrıca yenidoğan apgar skorları, cinsiyeti, yenidoğan kilosu, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olan bebeklerde; pnömoni, septisemi, menenjit, neonatal ölüm durumları da kaydedildi. Daha sonra Kültür veya PCR pozitifliği olup olmadığı, kültür pozitif olanlarda hangi mikroorganizmanın ürediği araştırıldı. GBS pozitif olan hastalar GBS negatif olan hastalarla yukarıda kaydedilen bilgiler yönünden karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 11.5 programı kullanıldı. Tüm sonuçlar ortalama olarak (\pm Standart Sapma) belirtildi. llebilir değişkenleri karşılaştırmak için bağımsız T testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Grup 1; GBS (+) olan 11 gebeden oluşmaktadır. Grup 2 ise GBS (-) olan 541 gebeden oluşmaktadır. Kültür çalışılan 552 hastanın 6 tanesinde kültürde GBS pozitifliği, PCR ve kültür çalışılan 70 hastanın 7 tanesinde PCR pozitifliği 2 tanesinde de hem kültür hem de PCR pozitifliği saptanmıştır (tablo 3).

Tablo III: Olguların tanı yöntemlerine göre karşılaştırılması

	GBS pozitif n=11	GBS negatif n=541	Toplam
Kültür	6(%1,08)	546(%98,91)	552
PCR	7(%10)	63(%90)	70
Kültür ve PCR	11(%1,99)	541(%98)	552

GBS pozitif olan gruptaki gebelerin yaş ortalaması $24,81 \pm 4,77$ iken kontrol grubundaki gebelerin $25,00 \pm 5,44$ saptandı. Yaş ortalamasına göre gruplar karşılaştırıldığında GBS pozitif ve GBS negatif gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (tablo 4) .

Gravida, parite, evlilik süresi, RIA kullanımı açısından gruplar karşılaştırıldığında GBS pozitif ve GBS negatif gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (tablo 4) .

Sigara kullanım hikayesi açısından gruplar karşılaştırıldığında GBS pozitif olan gebelerde sigara kullanımı istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$) (tablo 4).

Tablo IV: Olgu gruplarının demografik özelliklerine göre karşılaştırılması

	GBS pozitif n=11	GBS negatif n=541	p
Yaş	24,81±4,77	25,00±5,44	0,908
Gravida	2,09±0,70	2,07±1,37	0,971
Parite	0,90±0,70	0,80±1,12	0,771
Abortus sayısı	1,00±00	1,35±0,96	0,713
Evlilik süresi(yıl)	3,54±2,91	4,16±0,17	0,625
RIA kullanımı	3 (%27,3)	62 (%11,5)	0,129
Sigara kullanımı	3 (%27,3)	39 (%7,2)	0,044*

* $p<0,05$

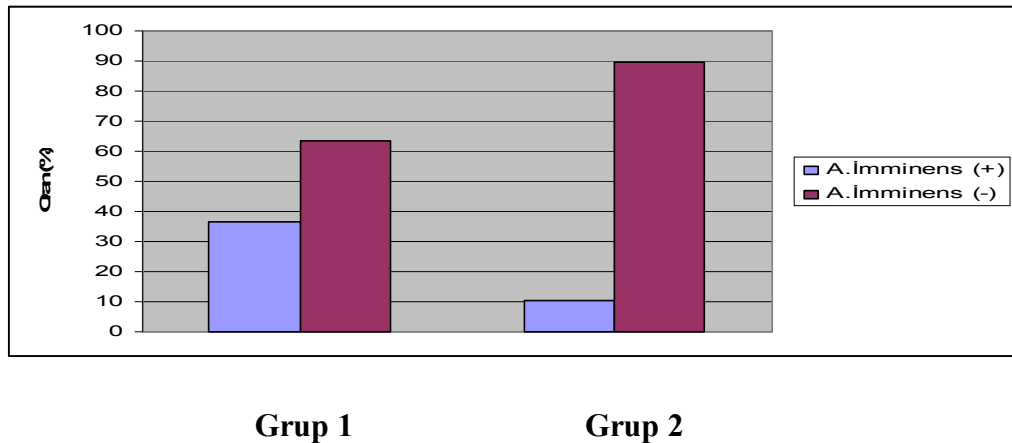
RIA:Rahim içi araç

Tablo V: Olgu gruplarının obstetrik komplikasyonlarına göre karşılaştırılması

	GBS pozitif n=11	GBS negatif n=541	p
Abortus imminens	4(%36,4)	55(%10,2)	0,022*
EMR	6(%54,5)	53(%9,3)	0,000*
EDE	4(%36,4)	49(%9,1)	0,015*
IUGR	4(%36,4)	57(%10,5)	0,025*
GDM	1(%9,1)	52(%9,6)	0,715
37.haftadan önce doğum	2(%18,2)	83(%15,3)	0,958

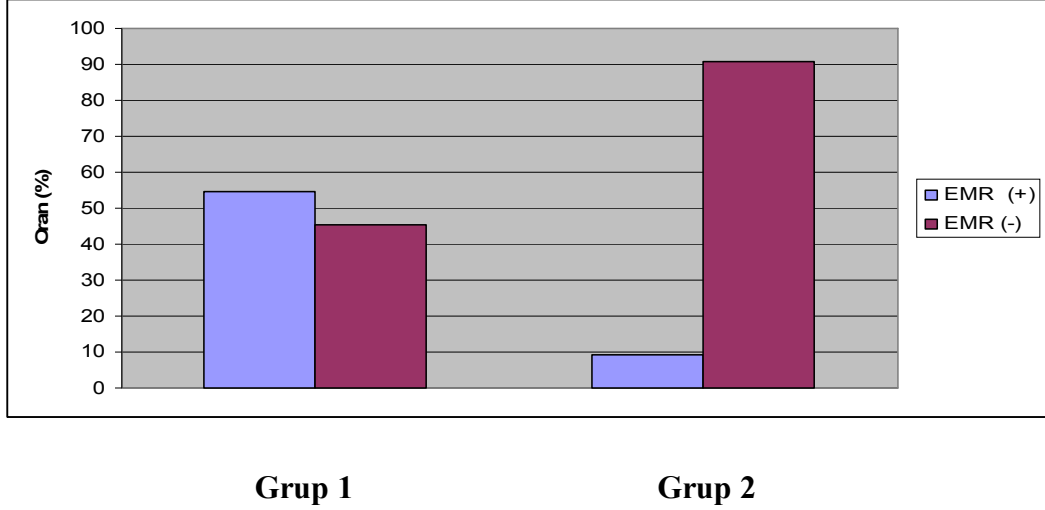
* p<0,05

Abortus imminens GBS pozitif olan grupta 4(%36,4), GBS negatif olan grupta 55(%10,2) olguda saptandı. Abortus imminens sıklığı GBS pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p<0,05) (tablo 5, şekil 2).



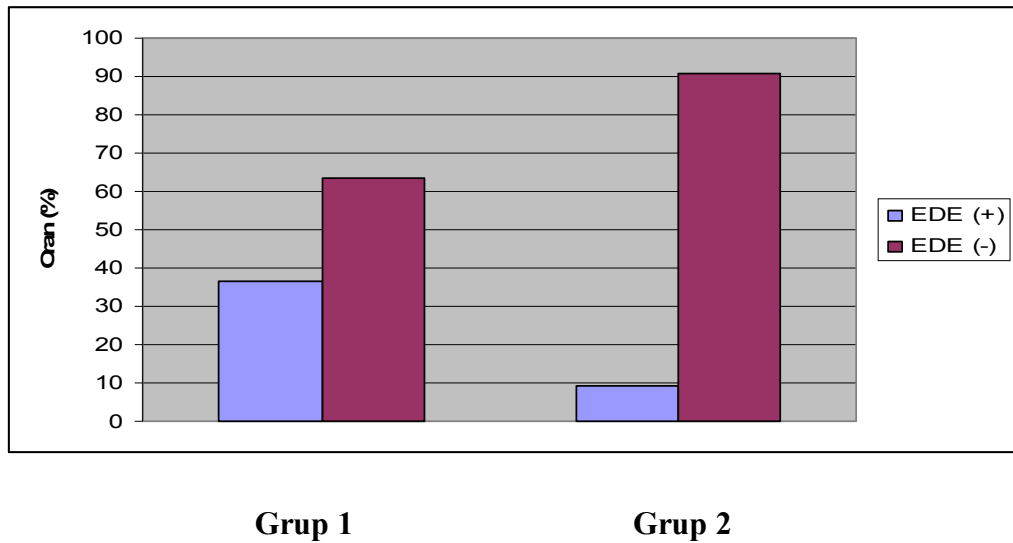
Şekil 2: Gruplarda abortus imminense göre dağılım

EMR GBS pozitif olan grupta 6(%54,5), GBS negatif olan grupta 53(%9,3) olguda saptandı. EMR sıklığı GBS pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$) (tablo 5, şekil 3).



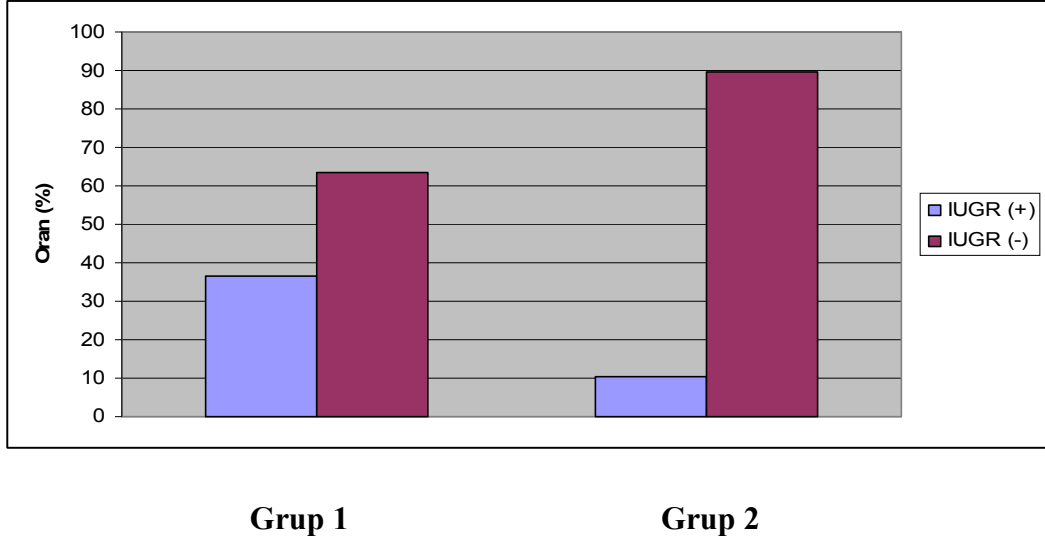
Şekil 3: Gruplarda EMR'e göre dağılım

EDE GBS pozitif olan grupta 4(%36,4), GBS negatif olan grupta 49(%9,1) olguda saptandı. EDE sıklığı GBS pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$) (tablo 5, şekil 4)



Şekil 4: Gruplarda EDE'e göre dağılım

IUGR GBS pozitif olan grupta 4(%36,4), GBS negatif olan grupta 57(%10,5) olguda saptandı. IUGR sıklığı GBS pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$) (tablo 5, şekil5).



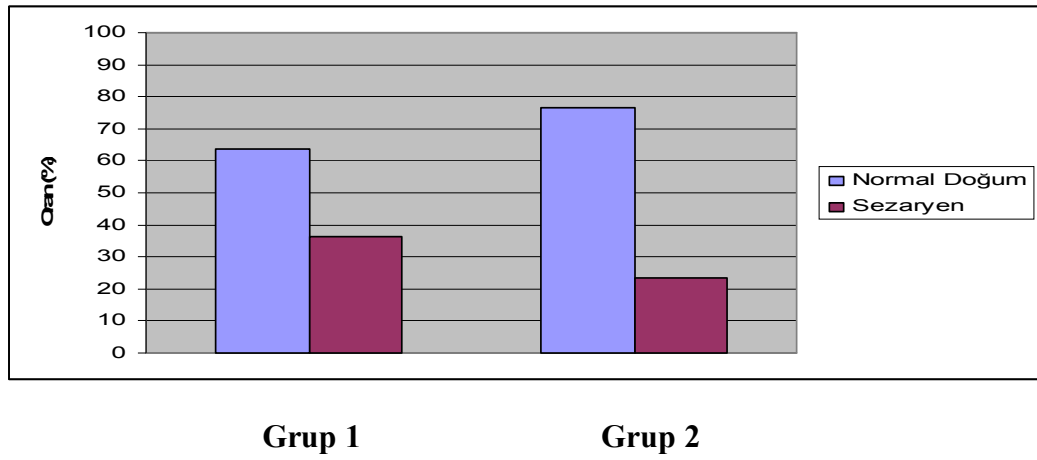
Şekil 5: Gruplarda IUGR'e göre dağılım

Gestasyonel diyabet, 37.haftadan önce doğum açısından karşılaştırıldığında ise GBS pozitif ve negatif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo VI: Doğum şekline göre grupların değerlendirilmesi

	GBS pozitif n=11	GBS negatif n=541	p
Normal doğum n(%)	7(%63,6)	414(%76,5)	0,251
Sezaryen n(%)	4(36,4)	128(23,7)	0,256

Gruplardaki normal doğum ve sezaryen oranlarına bakıldığında GBS pozitif olan grupta sezaryen oranı daha fazla (%36,4), GBS negatif olan grupta ise normal doğum oranı daha fazla (%76,5) izlenmiştir (tablo 6). Ancak doğum şekli açısından GBS pozitif ve negatif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplardaki sezaryen endikasyonları tablo 7’de gösterilmiştir.



Şekil 6: Gruplarda doğum şekillerine göre dağılım

Tablo VII: Grupların sezaryen endikasyonlarının dağılımı

	GBS pozitif n=11	GBS negatif n=541
İlerlemeyen eylem	2(%50)	56(%43,8)
Fetal distres	2(%50)	53(%41,4)
Maternal anksiyete	0(%0)	19(%14,8)

Çalışmaya eski sezaryen olan gebeler ve elektif sezaryen planlanan gebeler dahil edilmediği için sezaryen endikasyonları travay takibi sırasında meydana gelen endikasyonları kapsamaktadır.

Tablo VIII: Olgu gruplarının fetal distres nedenli sezaryene alınmasına göre karşılaştırılması

	GBS pozitif	GBS negatif	p
	n=11	n=541	
Fetal distres	2(%18,2)	61(%11,3)	0,363

GBS pozitif olan grupta fetal distres nedenli sezaryene alınma yüzdesi daha yüksek oranda bulunmasına rağmen GBS pozitif ve negatif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (tablo 8).

Tablo IX: Doğum haftalarına göre grupların karşılaştırılması

	GBS pozitif	GBS negatif	p
	n=11	n=541	
Doğum haftası	38,24±2,06	38,69±2,19	0,496

GBS pozitif olan grupta doğum yapılan hafta 38,24±2,06, GBS negatif olan grupta 38,69±2,19 olarak saptandı. Doğum yaptıkları haftalara göre karşılaştırıldığında GBS pozitif ve negatif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (tablo 9).

Tablo X: Hastanede kalış sürelerine göre grupların karşılaştırılması

	GBS pozitif	GBS negatif	p
	n=11	n=541	
Hastanede kalış süresi(gün)	1,90±0,53	1,51±0,79	0,104

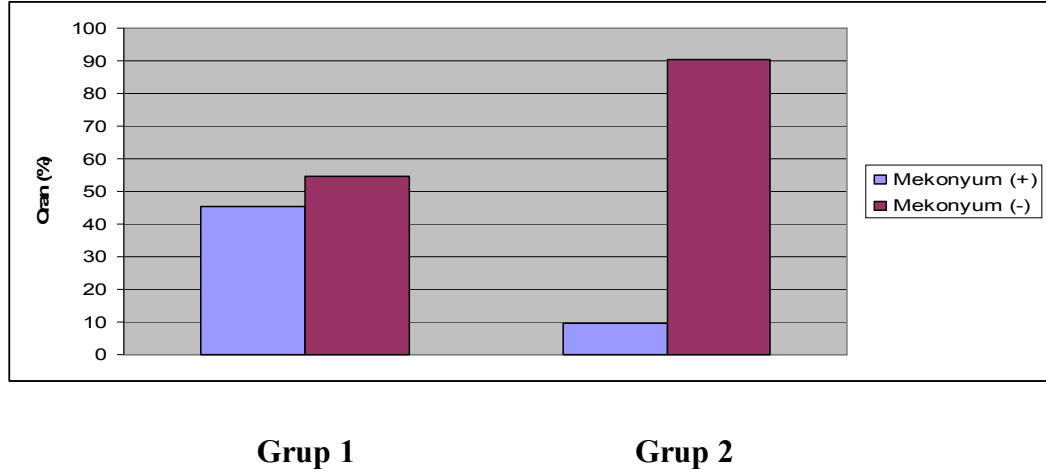
Doğum sonrası hastanede kalış sürelerine göre karşılaştırıldığında GBS pozitif ve negatif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (tablo 10).

Tablo XI: Grupların intrapartum ve postpartum komplikasyonlarının karşılaştırılması

	GBS pozitif	GBS negatif	p
	n=11	n=541	
Mekonyumlu amniyon	5(%45,5)	52(%9,6)	0,03*
Vajinal laserasyon	3(%27,3)	83(%15,3)	0,238
Epizyo uzaması	1(%9,1)	26(%4,8)	0,427
Koryoamniyonit	1(%9,1)	0(%0)	0,02*
Postpartum ateş	1(%9,1)	2(%0,4)	0,001*
Atoni	2(%18,2)	6(%1,1)	0,09
Yara enfeksiyonu epizyo açılması	0(%0)	2(%0,4)	0,961

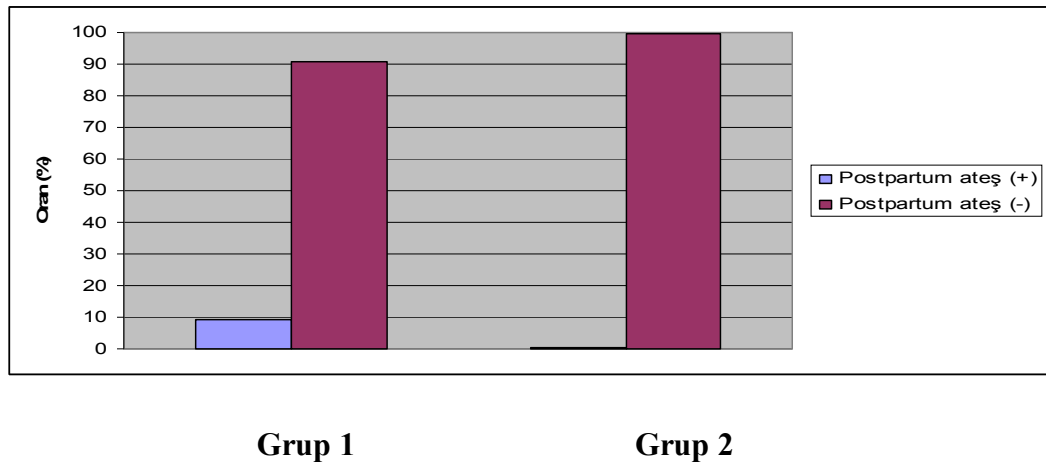
* $p<0,05$

İntrapartum ve postpartum komplikasyonlara bakıldığında 1.grupta 5 (%45,5) olguda, 2.grupta 52(%9,6) olguda mekonyumlu amniyon gözlenmiştir. GBS pozitif olan grupta mekonyumlu amniyon daha fazla saptanmıştır ($p<0,05$) (tablo 11, şekil 7).



Şekil 7: Gruplarda mekonyumlu amniyona göre dağılım

Postpartum ateş 1.grupta 1(%9,1) olguda, 2.grupta 2(%0,4) olguda gözlenmiştir. Postpartum ateş GBS pozitif olan grupta daha fazla saptanmıştır ($p<0,05$) (tablo11, şekil 8).



Şekil 8: Gruplarda postpartum ateş durumuna göre dağılım

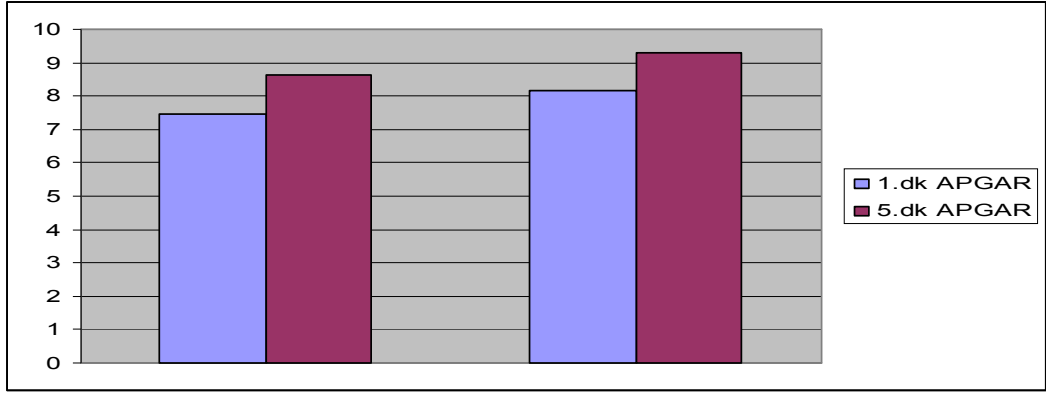
Koryoamniyonit 1.grupta 1(%9,1) olguda, 2.grupta 0(%0) olguda gözlenmiştir. Koryoamniyonit GBS pozitif olan grupta daha fazla saptanmıştır (p<0,05) (tablo 11).

Vajinal laserasyon, epizyo uzaması, atoni, yara enfeksiyonu, epizyo açılması sıklığı açısından GBS pozitif ve negatif olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(p>0,05)(tablo11).

Tablo XII: Grupların yenidoğan özelliklerine göre karşılaştırılması

	GBS pozitif n=11	GBS negatif n=541	p
Cinsiyet			
Erkek	5 (%45,5)	281(%51,9)	0,451
kız	6 (%54,5)	260(%48,1)	
Yenidoğan kilosu	2972,7 ± 449,0	3145,7 ± 586,8	0,332
APGAR 1.dk	7,45 ± 1,75	8,18 ± 1,58	0,134
5.dk	8,63 ± 1,50	9,31 ± 1,38	0,107
Yoğun bakım ihtiyacı	2(%18,2)	72(%13,3)	0,446

Yenidoğan kilosu, cinsiyet, 1.ve 5.dk APGAR skorları, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, neonatal ölüm açısından karşılaştırıldığında GBS pozitif ve negatif olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (tablo 12, şekil 9).



Grup 1

Grup 2

Şekil 9: Gruplarda yenidoğan bebeklerin 1.ve 5. dk APGAR skorlarına göre dağılım

GBS pozitif olan grupta pnömoni 1(%9,1) olguda izlenirken, GBS negatif olan grupta 1(%0,2) olguda izlenmiştir. Pnömoni GBS pozitif olan grupta daha fazla saptanmıştır ($p<0,05$).

V. TARTIŞMA

Grup B streptokok tarafından insanda oluşturulmuş ilk enfeksiyon olgusu 1930'lu yıllarda bildirilmesine rağmen; 1964 yılında yapılan ilk perinatal grup B streptokok çalışmasına kadar klinisyenler bu organizma hakkında hemen hemen hiçbir şey bilmemekteydi. 1970'li yıllarda %20-50'lere varan mortalite oranları ile seyreden dramatik neoanatal enfeksiyonlara yol açtığı saptanması; maternal uterin enfeksiyon ve sepsisinde en önemli etyolojik faktörlerinden biri olması bu mikroorganizmanın öneminin anlaşılmasını sağlamış ve bu konuda gittikçe artan sayıda çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (2).

Streptokok enfeksiyonlarının erken tanınması ve önlemeye yönelik ulusal programların gerekliliği açıktır. Klinik deneyler travay esnasında i.v penisilin ya da ampisilin uygulanmasının yenidoğanda grup B Streptokoka bağlı enfeksiyon gelişimini önlemede son derece etkiliyken; prenatal dönemde grup B streptokok genital kolonizasyonunu eradike etmeye yönelik kemoproflaksinin yenidoğanı enfeksiyondan korumada etkisiz kaldığını göstermiştir. 1996 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi (The Center Disease Control and Prevention), Amerikan Pediatri Akademisi (The American Academy of Pediatrics) ve Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği (American College of Obstetricians and Gynecologist) erken başlangıçlı hastalığı önlemeye yönelik ilkeler yayınlamışlardır. Buna göre erken başlangıçlı hastalığı önlemek için 35-37 gebelik haftalarındaki kadınlar grup B streptokok kolonizasyonu açısından taranması ve travay esnasında bu hastalara antibiyotik proflaksisi yapılması önerilmiştir. Risk faktörlerine dayalı yaklaşıma göre ise 37 haftadan önce fetal zarların açılması, fetal zarların açılması ile doğum arasında geçen sürenin 18 saat veya daha fazla sürmesi ve travayda 38°C veya daha yüksek ateş gibi bir veya daha fazla risk faktörü olan gebelerde koruyucu olarak antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki taramaya dayalı yaklaşımın uygulanması sayesinde erken başlangıçlı hastalığa yakalanma

oranlarının ABD, Kanada, İngiltere başta birçok ülkede düştüğü ve sadece risk faktörlerinin varlığına dayalı yöntemden daha başarılı olduğu gözlenmiştir (2).

GBS'ler alt gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemi kolonize ederler (12). Barsaklarda %15-35, anorektal bölgede %11, vajinada %8 oranında kolonizasyon gösterirler (31). GBS'ler için en fazla rezervuar görevi gören bölge gastrointestinal traktus, sekonder yayılımı sağlayan yer ise genitoüriner yollardır (26). Dünyada giderek artan bir sorun haline gelen GBS kolonizasyonu %15-40 arasında olmak üzere ülkeden ülkeye farklı oranlarda bildirilmektedir (18,88). Ülkeler arasındaki bu farklılıkların nedeni, gebelerde rektovajinal GBS kolonizasyonunun coğrafik bölge, etnik yapı ve uygulanan intrapartum korunma yöntemlerine göre değişiklik göstermesidir (89,90).

GBS'ye bağlı yenidoğan enfeksiyonları, ABD'de 1000 canlı doğumda 1-4 iken, İngiltere'de 0-3'tür (88,91). GBS kolonizasyonu ise ABD'de %11.4 ve %24.9, Avrupa'da %12 ve %15, Orta Doğu'da %21.5 ve Japonya'da %11.4 ve %27.9 oranlarında saptanmıştır.(91,92). Türkiye'de ise GBS sıklığının çeşitli çalışmalarda %1 ile %16 arasında değiştiği gözlenmiştir (93,94). Bugüne kadar yapılan çalışmalar karşılaştırıldığında Türkiye'deki GBS sıklığının bazı ülkelere göre daha az olduğu gözlenmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ortaya çıkan bu farklı sonuçlar, coğrafik ve sosyal faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (12). Örneğin ülkemizde batı toplumlarından daha az olan çok eşli cinsel yaşamın insidansı etkilediği düşünülmektedir (95). Ayrıca insidansı etkilediği düşünülen diğer parametreler örnekleme yönteminin yapıldığı gestasyon periyodu, yaş, doğum sayısı, sigara kullanımı, RIA kullanma öyküsü ve kullanılan kültür tekniği olarak sayılabilir (12,26). Bizim çalışmamızda gebelerde GBS kolonizasyon oranı kültür ile %1,08 PCR kullanılan grupta ise % 10 saptanmış olup, Türkiye'de benzer yöntemlerin kullanıldığı çalışma sonuçları ile uyumludur.

Çalışmalarda GBS izole edilen gebelerin yaşları göz önüne alındığında farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Reagan ve arkadaşları (92) artan yaşla GBS kolonizasyonunun da belirgin bir biçimde arttığını gösterirken, Antony ve arkadaşları (96) 20 yaşından, Arısoy ve arkadaşları (97) ise 24 yaşından sonra kolonizasyonun anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da yaşla ve evlilik süresiyle grup B streptokok taşıyıcılığı arasında istatistiksel bir fark izlenmemiştir.

Grup B streptokok kolonizasyonu ile gebelik sayısı ve parite arasında ilişkiyi inceleyen bir çok çalışma yapılmıştır. Reagan ve arkadaşları (92) doğum sayısı arttıkça GBS kolonizasyonunun arttığını bildirmişlerdir. Bunun yanında, GBS kolonizasyonunun üçüncü gebelikten sonra azaldığını bildiren çalışmalar da vardır (97,98). Gül ve arkadaşları (27) ise GBS kolonizasyonu ile gebelik sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise gebelik sayısı ve parite ile grup B streptokok kolonizasyonu arasında anlamlı bir istatistiksel fark izlenmemiştir.

Farrag ve arkadaşları tarafından kolonizasyon oranlarına etkili faktörlerden birinin intrauterin kontraseptif araç kullanımı olabileceği düşünülmektedir (57). Regan ve arkadaşları (92) ise korunma yöntemlerinin kolonizasyon üzerine etkili olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da RIA kullanımı öyküsüne bakıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Sigara içme plasenta kan akımında azalma ve fetus oksijenlenmesinde bozulma yoluyla IUGR ile sonuçlanabilir (99). Bizim çalışmamızda da GBS pozitif grupta IUGR ve sigara kullanımı yüksek oranda saptanmıştır. GBS pozitifliğini direkt olarak IUGR ile ilişkilendirmek güçtür ancak; çalışmamızda

GBS pozitiflerde IUGR'ın daha yüksek oranda olmasını sigara kullanımının da bu grupta fazla oranda olmasına bağlamaktayız

Çalışmamızda GBS pozitifliği olanlarda gebeliklerinde abortus imminens hikayesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. GBS kolonizasyonu gebelerde geçici, aralıklı ya da kronik olabilir. Üçüncü trimesterde GBS pozitif saptadığımız gebeler belki ilk trimesterde de vajende kolonize olmakta ve enfeksiyon ortamı oluşturarak düşük tehlikesine sebep olmaktadır.

Piper ve arkadaşları (100) grup B streptokok oranının gestasyonel diyabetle değişmediğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da gestasyonel diyabet her iki grupta benzer sıklıkta saptanmıştır.

Maternal GBS kolonizasyonu erken doğum eylemi, EMR gelişmesine sebep olabilmektedir (101). Yapılan bazı çalışmalarda ise GBS kolonizasyonu ile EMR gelişme riskinin artmadığı belirtilmektedir (102,103). Bizim çalışmamızda ise EMR ve erken doğum tehdidi GBS kolonize annelerde istatistiksel olarak yüksek saptanmış olup 37. haftadan önce doğum açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır..

GBS ile kolonize kadınlar ile GBS ile kolonize olmayan kadınlar karşılaştırıldığında puerperial endometrit ve koryoamniyonit riski GBS pozitif olanlarda daha fazladır (104). Shi CY ve arkadaşlarının (105) yaptığı çalışmada da intrauterin enfeksiyon riski daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da koryoamniyonit GBS pozitif olan grupta %9,1 oranında saptanmış olup GBS negatif olan grupta koryoamniyonite rastlanmamıştır.

Doğumdan sonra GBS'nin neden olduğu perineal ve abdominal kesi enfeksiyonları olabilmektedir (52). Çalışmamızda postpartum epizyotomi enfeksiyonu, sezaryen sonrası kesi enfeksiyonu GBS pozitif ve negatif gebelerde oldukça düşük saptanmıştır ve GBS pozitif olan gebelerde enfeksiyon açısından önemli artış yoktur. Bunu sezaryen olan her hastaya rutin olarak vermiş olduğumuz antibiyoterapiye ve doğumda sterilizasyona verdiğimiz öneme bağlamaktayız.

Shi CY ve arkadaşlarının PCR ile üçüncü trimester gebelerde maternal GBS kolonizasyonu saptanması ve perinatal sonuçları üzerine yaptığı çalışmada GBS pozitif ve GBS negatif olan hastalarda sezaryen oranları arasında önemli bir fark saptanmamış ancak; fetal distres nedeniyle sezaryene alınma GBS pozitif gebelerde daha yüksek saptanmış (105). Bizim çalışmamızda ise sezaryen oranları açısından ve fetal distres nedeniyle sezaryene alınma açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

GBS erken başlangıçlı neonatal enfeksiyonların en önemli etkenlerinden biridir. Doğum sonrası ilk 7 gün içinde ortaya çıkan erken başlangıçlı enfeksiyon temel olarak ciddi pnömoni ve takip eden septisemi olarak kendini gösterir (106). GBS ların neden olduğu geç başlangıçlı hastalık ise genellikle doğumdan sonraki 1 hafta ile 3 aylık dönemde menenjit bulgularıyla ortaya çıkar. Ne yazık ki hem erken hem de geç başlangıçlı hastalıktan sağ kurtulan bebeklerde yıkıcı nörolojik sekellerin meydana gelmesi nadir değildir (3). Bizim çalışmamızda da GBS pozitif ve negatif olan grupta birer olguda neonatal pnömoni saptanmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında neonatal enfeksiyon oranı GBS pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Perinatal ölüm kontrol grubunda iki olguda gözlemlendi ancak; bu ölümlerin bir tanesi takipsiz bir annenin intrauterin gelişme geriliği olan bebeğiiken diğeri nedenini açıklayamadığımız intrauterin ölümdü. GBS pozitif olan grupta ise perinatal ölüm hiç gözlenmedi.

GBS kolonizasyonunu saptamada en sık kullanılan testtir. Kültür, 18-72 saat gibi bir süre gerektirmektedir. Bu nedenle kültür bazlı testler intrapartum yerine antepartum olarak genelde 35-37. gebelik haftalarında uygulanır. Bu uygulamanın iki sınırlaması olabilmektedir. Bunlardan ilki; bazı doğumlar 35. haftadan önce olmaktadır, yaklaşık %7-11 kadın tarama yapılmadan önce doğum yapmaktadır ve bu grup neonatal GBS enfeksiyonları açısından ciddi risk altındadır (107) ikincisi ise; GBS kolonizasyonu gebelikte aralıklı olabilmektedir ve bundan dolayı antepartum tarama sonuçlarıyla intrapartum maternal GBS kolonizasyonu arasında zayıf korelasyon olabilmektedir (108,109). Kültür her ne kadar sık kullanılan test olsa da bahsedilen bu limitasyonlar nedeniyle doğum esnasında kullanılabilen hızlı tanı testlerine ihtiyaç duyulabilir. Son zamanlarda PCR ile Xpert cepheid GBS kitleri kullanılarak hızlı bir şekilde GBS tespiti yapılabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda PCR'ın daha sensitif ve spesifik olduğu da tespit edilmiştir. (105,110,111). Bizim çalışmamızda da PCR ile GBS kolonizasyonu %10 bulunurken, kültürde % 1,08 bulunmuştur. Bu da PCR'ın kolonizasyon oranlarını daha yüksek oranda saptadığını desteklemektedir. PCR'ın hızlı sonuç vermesi, bir an önce tedaviye başlama açısından faydalı olacağı görüşünü de ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak; Grup B Streptokoklar gebelik esnasında oluşan komplikasyonların (EMR, EDE, abortus imminens, koryoamniyonit) ve perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebiyken gebelikte Grup B Streptokok tarama ve tanı metodları yeniden gözden geçirilmelidir. PCR 'ın kültüre göre yüksek sensitivitesi ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle gelecekte PCR ile doğum esnasında Grup B streptokok taraması yapılabilir. Ancak ilk aşamada maliyet nedeniyle rutin olarak taranamayabilir; özellikle risk grubundaki gebelerin taranması olası komplikasyonların önlenmesi açısından faydalı olacaktır.

VI. SONUÇ

1.grup 3.Trimester Grup B Streptokok pozitif olan 11 gebeden, 2. grup ise 3.Trimester Grup B Streptokok negatif olan 541 gebeden oluşturuldu. GBS pozitif ve negatif olan gebeler perinatal sonuçlar yönünden karşılaştırıldı. Çalışmaya herhangi bir bakteriyel enfeksiyon nedeniyle son iki hafta içinde antibiyotik kullanan, daha önce geçirilmiş sezaryen hikayesi olan gebeler, herhangi bir nedenle elektif sezaryen planlanan gebeler ve immün sistem bozukluğu olan gebeler dahil edilmedi.

1) Maternal özellikler karşılaştırıldığında yaş ortalaması, gravida ve parite sayıları, abortus sayısı, evlilik süreleri GBS pozitif ve negatif olan grup arasında benzer saptanmıştır.

2) Sigara kullanımı GBS pozitif olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır.

3) EMR, EDT, Abortus İmmiens, IUGR GBS pozitif olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

4) 37. haftadan önce doğum, GDM açısından GBS pozitif ve negatif olan grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

5) Gruplar doğum şekli açısından karşılaştırıldığında GBS pozitif ve negatif olan grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

6) Fetal distres nedeniyle sezaryana alınma yönünden karşılaştırıldığında GBS pozitif ve negatif olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

7) Doğumun gerçekleştiği hafta yönünden karşılaştırıldığında GBS pozitif ve negatif olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

8) Hastanede kalış sürelerine göre karşılaştırıldığında GBS pozitif ve negatif olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

9) Mekonyumlu amniyon, koryoamniyonit, postpartum ateş GBS pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

10) Vajinal laserasyon, epizyotomi uzaması, atoni, yara enfeksiyonu, epizyo açılması yönünden karşılaştırıldığında GBS pozitif ve negatif olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

11) Yenidoğan kilosu, cinsiyet, 1.ve 5.dk APGAR skorları, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, neonatal ölüm açısından karşılaştırıldığında GBS pozitif ve negatif olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır

12) Yenidoğan pnömonisi GBS pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak; Grup B Streptokoklar perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebiyken gebelikte Grup B Streptokok tarama ve tanı metodları yeniden gözden geçirilmelidir. ABD ve Avrupa başta olmak üzere birçok ülkede 3. trimester Grup B Streptokok taraması rutin olarak yapılmaktayken ülkemizde birçok sebepten dolayı rutin olarak yapılmamaktadır. PCR' ın kültüre göre yüksek sensitivitesi ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle gelecekte PCR ile doğum öncesi ve doğum esnasında Grup B streptokok taraması yapılabilir. Ancak ilk aşamada maliyet nedenli rutin olarak taranamayabilir; özellikle risk grubundaki gebelerin taranması olası komplikasyonların önlenmesi açısından faydalı olacaktır.

VII. ÖZET

3.TRİMESTER GRUP B STREPTOKOK POZİTİF OLAN GEBELERİN PERİNATAL SONUÇLARI

Grup B Streptokoklar gebe kadınlarda vajina ve rektumda kolonize olarak maternal ve neonatal farklı boyut ve şiddette enfeksiyonlara yol açabilir. Streptococcus Agalactia olarak da bilinen Grup B Streptokoklar preterm doğum, erken membran rüptürü, klinik ve subklinik koryoamniyonit ile fetal ve neonatal enfeksiyonlar gibi istenmeyen gebelik sonuçlarına neden olur. Biz bu çalışmamızda üçüncü trimester rutin pelvik muayene esnasında vajinal ve rektal sürüntü alınarak konvansiyonel yöntemler, otomatize sistem ve moleküler testler ile grup B streptokok pozitifliği saptanan gebelerin perinatal sonuçlarının değerlendirilmesini planladık. Çalışmamızda bu sonuçlara göre üçüncü trimester gebelerde rutin olarak bu tarama testinin gerekli olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine doğum için başvuran üçüncü trimester gebelerden rutin pelvik muayene esnasında dakron swabla vajinal sürüntü ve takiben rektal sürüntü örneği alındı. 552 hastadan alınan örneklerin hepsinde kültür çalışılırken; 70’de PCR ile GBS pozitifliği araştırıldı. Çalışmaya herhangi bir bakteriyel enfeksiyon nedenli son iki hafta içinde antibiyotik kullanan, daha önce geçirilmiş sezaryen hikayesi olan gebeler ve herhangi bir nedenle elektif sezaryen planlanan ve immün sistem bozukluğu olan gebeler dahil edilmedi. 1. grup Grup B Streptokok pozitif olan gebelerden, 2. Grup ise Grup B Streptokok negatif olan gebelerden oluşturuldu. GBS pozitif ve negatif olan gebelerin bilgileri kaydedilip perinatal sonuçları karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan 552 gebenin 6 tanesinde (%1,08) kültür ile GBS pozitifliği saptanırken; PCR çalışılan 70 gebenin 7'sinde (%10) PCR pozitifliği saptandı. 2 gebede ise hem kültür hem PCR ile GBS pozitifliği saptandı. Sigara kullanımı GBS pozitif olan grupta daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Abortus imminens, erken membran rüptürü, erken doğum eylemi, intrauterin gelişme geriliği, mekonyumlu amniyon, koryoamniyonit, postpartum ateş GBS pozitif olan grupta önemli ölçüde daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Gruplar yenidoğan özelliklerine göre karşılaştırıldığında GBS pozitif olan grupta neonatal pnömoni önemli ölçüde daha yüksek saptandı ($p<0,05$).

Grup B Streptokoklar perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebiyken gebelikte Grup B Streptokok tarama ve tanı metodları yeniden gözden geçirilmelidir. PCR'ın kültüre göre yüksek sensitivitesi ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle gelecekte PCR ile doğum öncesi ve doğum esnasında Grup B streptokok taraması yapılabilir. Ancak ilk aşamada maliyet nedeniyle rutin olarak taranamayabilir; özellikle risk grubundaki gebelerin taranması olası komplikasyonların önlenmesi açısından faydalı olacaktır.

VIII. SUMMARY

PERINATAL OUTCOMES OF GROUP B STREPTOCOCCUS POSITIVE PREGNANT WOMEN IN THIRD TRIMESTER

Group B Streptococcus in pregnant women, maternal and neonatal colonization of the vagina and the rectum in different sizes and can lead to severe infections. Group B streptococci, *Streptococcus agalactiae*, also known as preterm labor, premature rupture of membranes, chorioamnionitis, fetal and neonatal clinical and subclinical infections, adverse pregnancy outcomes, such as causes. In our study, routine pelvic examination during the third trimester, vaginal and rectal swab on the conventional methods, automated systems and molecular tests aimed to evaluate perinatal outcomes of pregnant women detected positive for group B streptococcus. According to the results of this study, third-trimester pregnant women as a routine screening test is intended to reveal whether it is necessary.

In our study, the third trimester of Obstetrics and Gynecology pregnant women admitted for delivery during a routine pelvic examination, vaginal swab, followed by rectal swab samples were taken from swabla dacron. All of the samples taken from 552 patients attempting to culture; 70, GBS positivity was investigated by PCR. The study is a bacterial infection that causes any antibiotics in the last two weeks, pregnant women with a history of a previous caesarean section and planned for any reason, and immune system disorders in pregnant women undergoing elective cesarean section were excluded. Group 1 Group B Streptococcus-positive pregnant women, 2 Group B Streptococcus in pregnant women with a negative group was created. Positive and negative perinatal outcomes of pregnant women with GBS compared with data recorded.

6 Out of 552 pregnant women included in the study (1.08%) were detected positive for GBS by culture, PCR studied 70 pregnant women and 7 (10%) were positive for PCR. If two pregnant women with both culture and PCR were positive for GBS. smoking GBS positive group was higher ($p < 0,05$). abortion imminent, premature rupture of membranes, preterm labor, intrauterine growth retardation, meconium-stained amniotic, chorioamnionitis, postpartum fever GBS positive group had a significantly higher ($p < 0,05$). Groups were compared according to the characteristics of neonatal pneumonia, neonatal GBS positive group was significantly higher ($p < 0,05$).

Group B streptococci, a major cause of perinatal morbidity and mortality during pregnancy should be revised methods of screening and diagnosis of Group B Streptococcus. PCR according to the culture in the future due to the high sensitivity and rapid results are obtained by PCR screening can be done during the birth of group B Streptococcus. However, cost-driven routinely scanned at the first stage, in particular the prevention of possible complications will be useful for screening of pregnant women who are at risk.

IX. KAYNAKLAR

1. Koenig JM, Keenan WJ. Group B Streptococcus and Early-Onset Sepsis in the Era of Maternal Prophylaxis. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56(3): 689-708.
2. Ronald S, Gibbs MD, Stephanie S, Anne S. Perinatal infections due to group B streptococci. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2004; 104:1062-1076.
3. Cunningham F, Leveno J, Steven B, John C, Dwight J, Catherine Y. Williams obstetrik, 23.edition, Bölüm 58, S 1220.
4. Akan E. Tıbbi Mikrobiyoloji, Oba Kitabevi: Konya, 1986.
5. Arda E, Minbay A, Aydın N: Özel Mikrobiyoloji Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara: 1982.
6. Unat E K. Tıp Bakteriyoloji Ve Virolojisi, 2. Baskı Dergah Yayınlar, İstanbul: 1986.
7. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji, 8. baskı, İzmir: 212-229, 1994.
8. Bisno AL, Rijn IVD. Classification of Streptococci. Bisno AL, Stevens DL. *Streptococcus pyogenes (Including Streptococcal Toxic Shock Syndrome and Necrotizing Fasciitis)*. Bisno AL *Nonsuppurative Poststreptococcal Sequelae: Rheumatic Fever and Glomerulonephritis*. İçinde Mandell GL, Bennett JE, Dolin RI editör. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases*. 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia: 2000:(186-188);2100-2128.
9. Cengiz AT. *Streptococcus, S.pneumoniae*. İçinde Ustaçelebi Ş, editör. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Güneş Kitabevi, Ankara: 1999: 349-369.
10. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editör. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Churchill Livingstone, an imprint of elsevier 2005: 2361-2457.

11. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji, Streptokoklar, Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları (Uygulama konuları ile), Barış Yayınları, İzmir: 2000: 271-316.
12. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Streptococcus, Medical Microbiology, Fifth Edition, Elsevier Mosby, United States of America: 2005: 237-258.
13. Patterson MJ, Hafeez AE. Group B Streptococci in human disease, Bacteriological Reviews; 1976: 40(3)-774-792.
14. Ustaçelebi S, Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö, Streptococcus, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Editörler: Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi S, Tümbay E, Mete Ö. Günes Kitabevi, Ankara: 1999: 349-364.
15. Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, Woods GL. Gram-Positive Cocci, Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, sixth edition, Quebecor-Dubuque, United States of America: 2006: 673-688.
16. Baker CJ. Group B streptococcal infections. In Kaplan EL Stevens DL, Eds. Streptococcal infections. 3rd ed. New York: Oxford University: 2000: 22- 237.
17. Rausch AV, Gross A, Droz S, Bodmer T, Surbek DV. Group B streptococcus colonization in pregnancy: prevalence and prevention strategies of neonatal sepsis. J Perinat Med 2009; 37(2): 124- 9.
18. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR, 2002; 51(RR-11): 1-22.
19. Remington JS, Klein OJ. Group B streptococcal infections. In Edwards SM, Baker JC, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 1092- 140.
20. Nandyal RR. Update on Group B streptococcal infections: perinatal and neonatal periods. J Perinat Neonatal Nurs 2008; 22(3): 230- 7.

21. Ardiç N, Sezer O. B Grubu Streptokoklar (*Streptococcus agalactiae*), *Klimik Dergisi* 2003; 16(3):101-105.
22. Sweet RL, Gibbs RS. Group B Streptococci. In: Sweet RL, Gibbs RS. *Infectious diseases of the female genital tract*. 4th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 31–46.
23. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-11):1–22.
24. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1354-60.
25. Beitune PE, Duarte G, Maffei CML. Colonization by *Streptococcus agalactiae* during pregnancy: maternal and perinatal prognosis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*; 2005; 9(3):276-282.
26. Arslanoglu S, Kültürsay N. Perinatal Grup B Streptokok enfeksiyonları 2000 yılında dünyada gelinen nokta, *Perinataloji Dergisi* 2001; 9(2): 1-8.
27. Gül HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pahsa A. Üçüncü trimester hamilelerde vajinal Grup B Streptokok kolonizasyonu, *Klimik Dergisi* 2005; 18(1):27-29.
28. Eren A, Küçükercan M, Oğuzoğlu N, Ünal N, Karateke A. The carriage of group B streptococci in Turkish pregnant women and its transmission rate in newborns and serotype distribution, *The Turkish Journal of Pediatrics* 2005; 47:28-33.
29. Orrett FA. Colonization with Group B streptococci in pregnancy and outcome of infected neonates in Trinidad, *Pediatrics International* 2003; 45:319-323.
30. Kadanali A, Altoparlak Ü, Kadanali S. Maternal carriage and neonatal colonization of group B streptococcus in eastern Turkey: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance, *International Journal of Clinical Practice* 2005; 59(4):437- 440.

- 31.** Söyletir G, Çerikcioğlu N. Streptokokların Genel Özellikleri. Söyletir G, Ülger N. Viridans Streptokoklar. Söyletir G, Över U. Beta Hemolitik Streptokoklar. Büke AÇ, Büke M. Poststreptokoksik Komplikasyonlar. İçinde Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editör. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2 Etkenlere Göre İnfeksiyonlar. 2002:1467-1497.
- 32.** Bilgehan H. Gram Olumlu Koklar (31.6), Klinik Mikrobiyolojik Tanı, Barış Yayınları, İzmir: 2004: 512-523.
- 33.** Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, Eleventh Edition, chapter 20, page 299.
- 34.** Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, Woods GL. Gram-Positive Cocci, Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, sixth edition, Quebecor-Dubuque, United States of America: 2006: 673-688.
- 35.** Noble MA, Bent JM, West AB. Detection and identification of group B streptococci by use of pigment production, Journal of Clinical Pathology 1983; 36:350- 352.
- 36.** Merritt K, Jacobs NJ. Characterization and incidence of pigment production by human clinical Group B Streptococci, Journal of Clinical Microbiology 1978; 8(1):105-107.
- 37.** Rosa-Fraile M, Rodriguez-Granger J, Haidour-Benamin A, Cerva JM, Sampedro A, Granadaene: Proposed structure of the Group B Streptococcus polyenic pigment, Applied and Environmental Microbiology 2006; 72(9):6367-6370.
- 38.** Rosa M, Perez M, Carazo C, Pareja L, Peis J, Hernandez F. New Granada medium for detection and identification of Group B Streptococci. Journal of Clinical Microbiology 1992; 30(4):1019-1021.
- 39.** Rosa-Fraile M. Granada agar sensitivity and detection of Group B Streptococcus, Journal of Clinical Microbiology 2003; 41(8): 4007.

- 40.** Tapsall J.W. Pigment production by Lancefield group B streptococci (*Streptococcus agalactiae*), *The Journal of Medical Microbiology* 1986; 21(1):75-81.
- 41.** Adler A, Block C, Engelstein D, Celnikcior DH, Drai-Hassid R, Moses AE. Culture-based methods for detection and identification of *Streptococcus agalactiae* in pregnant women-what are we missing? *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease* 2008; 27: 241-243.
- 42.** Liu GY, Doran KS, Lawrence T, Turkson N, Puliti M, Tissi L, Nizet V, Sword and shield: Linked group B streptococcal beta-hemolysin/ cytolysin and carotenoid pigment function to subvert host phagocyte defense, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101(40):14491-14496.
- 43.** Blancaert H, Frans J, Bosteels J, Hanssens M, Verhaegen J. Optimisation of prenatal Group B Streptococcal screening, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2003; 22:619-621.
- 44.** Brooks GF, Butel JS, Morse SA. *The Streptococci*. Jawetz, Melnick and Adelberg's *Medical Microbiology*. A Division of The McGraw Hill Companies, USA: 22 th edition, 2001: 203-216.
- 45.** Ruoff KL, Beighton D. *Streptococcus*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller A, Tenover F, Tenover RH. *Manual of Clinical Microbiology*. 7 th ed. Washington: American Society for Microbiology 1999: 283-296.
- 46.** Berkiten R. Grup B Streptokoklar (*Streptococcus agalactiae*). Enfeksiyon Hastalıklarının Laboratuvar Tanısında Moleküler Yöntemler.(Derleyenler) Ağaçfıdan A, Badur S, Türkoğlu S. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No: 42*, İstanbul 2002: 125-131.
- 47.** Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococcus). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R(eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000: 2156-2167.

- 48.** Bouyer NW, Reisher BS, Woods GL. Comparison of Gen – Probe AccuProbe Group B Streptococcus Culture Identification Test with Conventional Culture Forthe Detection of Group B Streptococci in Broth Cultures of Vaginal-anorectal Specimens from Pregnant Women. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2000; 36: 159-162.
- 49.** Holm SE, Macsini EM. Streptococci and Related Genera. In: *Infectious Diseases* (Eds) Armstrong D, Cohen J. MOSBY An Imprint of Harcourt, London, Section 8, Chapter 1999:14.1-14.18.
- 50.** Söyletir G, Çerikçioğlu N. Streptokok İnfeksiyonları, İnfeksiyon Hastalıkları.(Derleyenler) Wilke AT, Söyletir G, Doğanay M. (eds) Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 1996: 329-333.
- 51.** Garcia BM, Harper M, Fleisher GR. Occult bacteremia with group B streptococci in an outpatient setting. *Pediatrics* 1998; 102:67-72.
- 52.** Muller AE, Oostvogel PM, Steegers EAP, Dörr PJ. Morbidity related to maternal group B streptococcal infections. *Acta Obstetricia et Gynecologica* 2006; 85:1027-1037.
- 53.** Farrag OA, Gawad AA, Antar S. Group B-beta haemolytic streptococcal colonization in women using intrauterine contraceptive devices. *Contraception* 1985; 31(6): 595- 602.
- 54.** Jensen NE, Andersen BL. The prevalence of group B streptococci in human urogenital secretions. *Scand J Infect Dis* 1979; 11: 199-202.
- 55.** Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105:18-23
- 56.** Gilstrap LC, 3rd, Ramin SM. Infection and cerebral palsy. *Semin Perinatol* 2000; 24:2003.
- 57.** Moller M, Thomsen AC, Borch K, Dinesen K, Zdravkovic M. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet* 1984; 2:69-70.

- 58.** Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1317-26.
- 59.** Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL. Infections and disorders of the puerperium. In: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, Clark SL, ed. *Williams Obstetrics*. 20th. London: Appleton and Lange, 1997.
- 60.** Romero R, Nores J, Mazor M, Sepulveda W, Oyarzun E, Parra M, Insunza A, Montiel F, Behnke E, Cassell GH. Microbial invasion of the amniotic cavity during term labor. Prevalence and clinical significance. *J Reprod Med* 1993; 38:543-8.
- 61.** Dunlow SG, Duff P. Microbiology of the lower genital tract and amniotic fluid in asymptomatic preterm patients with intact membranes and moderate to advanced degrees of cervical effacement and dilation. *Am J Perinatol* 1990; 7:235-8.
- 62.** Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *Jama* 2003; 290:2677-84.
- 63.** Chaim W, Bashiri A, Bar-David J, Shoham-Vardi I, Mazor M. Prevalence and clinical significance of postpartum endometritis and wound infection. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8:77-82.
- 64.** Ely JW, Rijhsinghani A, Bowdler NC, Dawson JD. The association between manual removal of the placenta and postpartum endometritis following vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 1995; 86:1002-6.
- 65.** Jazayeri A, Jazayeri MK, Sahinler M, Sincich T. Is meconium passage a risk factor for maternal infection in term pregnancies? *Obstet Gynecol* 2002; 99:548-52.

66. Faro S. Postpartum endometritis. In: Faro S, Soper DE, ed. Infectious diseases in women. Philadelphia: W.B.Saunders company, 2001.
67. Gilstrap LC, Cunningham FG. The bacterial pathogenesis of infection following cesarean section. *Obstet Gynecol* 1979; 53:545-9.
68. Persson K, Christensen KK, Christensen P, Forsgren A, Jorgensen C, Persson PH. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy with special reference to group B streptococci. *Scand J Infect Dis* 1985; 17:195-9.
69. Krohn MA, Hillier SL, Baker CJ. Maternal peripartum complications associated with vaginal group B streptococci colonization. *J Infect Dis* 1999; 179:1410-5.
70. Kubin V, Mrastikova H, Paulova M, Motlova J, Franek J. Group B streptococci in the milk of lactating mothers. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [A]* 1987; 265:210-7.
71. Kenny JF. Recurrent group B streptococcal disease in an infant associated with the ingestion of infected mother's milk. *J Pediatr* 1977; 91:158-9.
72. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH, Syn HC. Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:960-70.
73. Blanco JD, Gibbs RS, Castaneda YS. Bacteremia in obstetrics: clinical course. *Obstet Gynecol* 1981; 58:621-5.
74. 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; 21:473-83.

75. Schuchat A. Group B streptococcus. *Lancet* 1999; 353:51-6.
76. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: Shifting paradigms. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:497-513.
77. Center for Disease Control and Prevention. Decreasing incidence of perinatal group B streptococcal disease-United States, 1993-1995. *MMWR* 1997; 46:473-7.
78. Hansen SM, Skov Sorensen UB. Method for quantitative detection and presumptive identification of Group B Streptococci on primary plating, *Journal of Clinical Microbiology* 2003; 41(4):1399-1403.
79. Spellerberg B. Pathogenesis of neonatal *Streptococcus agalactiae* infections. *Microbes and Infection* 2000; 2:1733-42.
80. Bergeron MG, Ke D, Menard C, François FJ, Gagnon M, Bernier M, Ouelette M, Roy PH, Marcoux S, Fraser WD. Rapid detection of Group B Streptococci in pregnant women at delivery, *The New England Journal of Medicine* 2000; 343:175-179.
81. Dunne WM, Holland-Staley CA. Comparison of NNA agar culture and selective broth culture for detection of Group B Streptococcal colonization in women, *Journal of Clinical Microbiology* 1998; 38(8):2298-2300.
82. Rallu F, Barriga P, Scrivo C, Martel-Laferriere V, Laferriere C. Sensitivities of antigen detection and PCR assays greatly increased compared to that of the standard culture method for screening Group B Streptococcus carriage in pregnant women, *Journal of Clinical Microbiology* 2006; 44(3):725-728.
83. Shet A, Ferrieri P. Neonatal and maternal group B streptococcal infections, *Indian J Med Res* 2004;(120):141-150.
84. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: A Public Health Perspective. *MMWR*, May 31, 1996; vol. 45/No.RR-7.

- 85.** Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986 Jun 26; 314(26):1665-9.
- 86.** Kasper DL. Conjugate group B strep vaccine immunogenic in women, *Journal of Clinical Investigation* 1996; 98:2308-2314.
- 87.** Farley MM. Group B streptococcal disease in non pregnant adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33:556-61.
- 88.** Rausch AV, Gross A, Droz S, Bodmer T, Surbek DV. Group B streptococcus colonization in pregnancy: prevalence and prevention strategies of neonatal sepsis. *J Perinat Med* 2009; 37(2): 124- 9.
- 89.** Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Engl J Med* 2000; 342(1): 15- 20.
- 90.** Hager WD, Schuchat A, Gibbs R, Sweet R, Mead P, Larsen JW. Prevention of perinatal group B streptococcal infection: Current controversies. *Obstet Gynecol* 2000; 96(1): 141- 5.
- 91.** Sidky I, Thomas M. Prevalence of group B streptococcal infection colonisation in pregnant women and their offspring in The Middle East. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22(2): 179- 80.
- 92.** Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77(4): 604- 10.
- 93.** Arısoy AS, Kurutepe S, Algün Ü, Çelik H, Sipahi Ç, Özbakkaloğlu B. Üçüncü trimester gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu. *infeksiyon Dergisi* 2000; 14(1): 57- 9.
- 94.** Yücesoy G, Çalışkan E, Karadenizli A. Maternal colonization with group B streptococcus and effectiveness of a culture-based protocol to prevent early-onset neonatal sepsis. *Int J Clin Pract* 2004; 58(8): 735- 9.

- 95.** Karaduman A, Dogruman Al F, Aksu G, Haberal A. Gebelerde saptanan vajinal infeksiyon etkenlerinin dagilimi, *Infeksiyon Dergisi* 2006; 20(3):171-175.
- 96.** Antony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of group B streptococcus: longitudinal observations during pregnancy. *J Infect Dis* 1978; 137: 524-30.
- 97.** Arısoy AS, Altınısık B, Tünger Ö, Kurutepe S, Đspahi C. Maternal carriage and antimicrobial resistance profile of group B streptococcus. *Infection* 2003; 31: 244-6.
- 98.** Çelebi S, Tuncel E, Babacan M. Yöremiz gebe kadınlar ve yenidoğanlarda B grubu streptokok prevalansı. *Mikrobiol Bül* 1992; 26: 149-54.
- 99.** Stevan G, Jennifer RN, Joe Leigh S. *Obstetri/ Normal ve Sorunlu Gebelikler*, 5. edition, Bölüm 29, S775.
- 100.** Piper JM, Georgiou S, Xenakis EM, Langer O. Group b Streptococcus infection rate unchanged by gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1999 Feb; 93(2): 292-3.
- 101.** McGregor JA, French JI, Seo K. Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(2 Pt 2): 463- 6.
- 102.** Matorras R, Garcia Perea A, Omenaca F, Usandizaga JA, Nieto A, Herruzo R. Group B streptococcus and premature rupture of membranes and preterm delivery. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27(1): 14- 8.
- 103.** Kubota T. Relationship between maternal group B streptococcal colonization and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1998; 92(6): 926- 30.
- 104.** Newton ER, Clark M. Group B streptococcus and preterm rupture of membranes, *Obstet Gynecol* 1988;71: 198.
- 105.** Shi CY, Qu SH, Yang L, Yang HX. Detection of maternal colonization of group B streptococcus in late pregnancy by real- time polymerase chain reaction and its effect on perinatal outcome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*.2010 Jan; 45(1): 12-6.

- 106.** Stevan G, Jennifer RN, Joe Leigh S. *Obstetri/ Normal ve Sorunlu Gebelikler*, 5. edition, Bölüm 49, S1233.
- 107.** Aveyard P, Cheng KK, Manaseki S, Gardosi J. The risk of preterm delivery in women from different ethnic groups. *BJOG* 2002; 109:894–9.
- 108.** Goodman JR, Berg RL, Gribble RK, Meier PR, Fee SC, Mitchell PD. Longitudinal study of group B streptococcus carriage in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1997; 5: 237–43.
- 109.** Edwards RK, Clark P, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis 2: positive predictive value of antenatal group B streptococci cultures and antibiotic susceptibility of clinical isolates. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 540–4.
- 110.** Bergseng H, Bevanger L, Rygg M, Bergh K. Real Time PCR targetin the sip gene for detection of group B streptococcus colonization in pregnant women at delivery. *Journal of Medical Microbiology* 2007; 56, 223-228.
- 111.** Helali NE, Nguyen JC, Ly A, Giovangrandi Y, Trinquart L. Diagnostic Accuracy of a Rapid Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay for Universal Intrapartum Group B Streptococcus Screening. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49: 417–23.