

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ
ANA BİLİM DALI

GEBELERDE SON TRİMESTİRDA
GRUP B STREPTOKOK (GBS) KOLONİZASYONUNUN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tercan BOLATLI /

ESKİŞEHİR - 1989

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphanesi

İ Ç İ N D E K İ L E R

1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2-26
 - 2.1. Streptokokların Genel Özellikleri 2-10
 - 2.1.1. Giriş ve tarihçe 2
 - 2.1.2. Taksonomi 3
 - 2.1.3. Mikrobiyolojik özellikler (görünüm, boyanma, üreme, ince yapı, salgı, antijenik özellikler) 4-7
 - 2.1.4. Sınıflandırma ve diğer streptokoklar 7-8
 - 2.1.5. Diğer streptokoklar 8-10
 - 2.2. Grup B Streptokoklar 10-26
 - 2.2.1. Tarihçe 10
 - 2.2.2. Morfolojik özellikler ve sınıflandırma 11-12
 - 2.2.3. Klinik önemi 12-13
 - 2.2.4. Tanı yöntemleri 14-18
 - 2.2.4.1. Kültür 14-17
 - 2.2.4.2. Serolojik testler 17-18
 - 2.2.5. Epidemiyoloji 18-21
 - 2.2.6. Patogenez ve bağışıklık 21-24
 - 2.2.7. Tedavi ve korunma 24-26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 27-29
4. BULGULAR 30-35
5. TARTIŞMA 36-40
6. ÖZET 41-42
7. KAYNAKLAR 43-48

1. G İ R İ Ő

Streptokoklar, Streptococcaeae familyasında yer alan ve insanlarda oluşturdukları birçok ciddi infeksiyonlar ve komplikasyonları nedeniyle en önemli mikroorganizmalardan biri olarak kabul edilen Gram olumlu bakterilerdir. İlk defa Billroth ve Ehrlich tarafından tanımlanmışlardır. R.Lancefield ise streptokokları antijenik yapılarına göre A dan V ye kadar gruplandırmıştır. İnsanlarda infeksiyon etkeni olanlar ise sıklıkla A,B,C,D,F ve G gruplarıdır (2, 42,61,69).

Oluşturduğu lokal ve sistemik infeksiyonlar sebebiyle en önemlisi A grubu streptokoklardır. Ancak son yıllarda diğer gruplar da önem kazanmaya başlamıştır. Özellikle yenidoğan döneminde en sık rastlanan sepsis ve menenjit etkeni olan Grup B streptokoklar (*Streptococcus agalactiae*, GBS) dikkatleri üzerine toplamıştır. İnsanlarda infeksiyonlarla ilişkisi ilk defa 1937'de Colebrook ve Purdie tarafından gösterilmiştir. Yenidoğan mortalitesini azaltmak amacıyla yapılan çalışmalar arasına, gebelerin GBS kolonizasyonu yönünden araştırılması da girmiş bulunmaktadır. Özellikle riskli doğumlarda daha sık rastlanan yenidoğan GBS infeksiyonlarının erken tanısı hayati önem taşımakta, bu nedenle de tanı yöntemleri ve proflaktik uygulamalar denenerek hastalığın oluşmadan önlenmesine çalışılmaktadır. Bu konuyla ilgili olarak son 15 yıldır başta ABD, İngiltere, İskandinav ülkelerinde olmak üzere çeşitli araştırmalar yapılmaktadır (21,44,45,51).

Bu çalışmada, GBS'ların yenidoğan infeksiyonlarındaki önemini dikkate alarak gebelerdeki ano-rektal ve genitoüriner sistem kolonizasyon prevalansını saptamayı amaçladık. Bu nedenle 37 hafta ve üstündeki gebelerden vajen, üretra, rektum sürüntü örnekleri alarak, GBS varlığı açısından mikrobiyolojik olarak araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Streptokokların Genel Özellikleri

2.1.1. Giriş ve Tarihçe

Streptokoklar insanlarda birçok ciddi infeksiyon ve komplikasyonlara yol açan yuvarlak veya oval şekilde tek tek, ikişer ikişer birarada bulunan veya değişik uzunluklarda zincirler oluşturan mikroorganizmalardır. Streptokoklar insan ve hayvanlarda değişik hastalıklara sebep olurlar. Doğada oldukça yaygın olup, insan vücudu normal florasında bulunabildikleri gibi saprofit olarak süt ve süt ürünleri gibi besin maddelerinde de rastlanırlar(1).

İnsanlarda oluşturdukları hastalıklar nedeniyle en önemli mikroorganizmalardan biri olan streptokoklar lokal ve sistemik akut infeksiyonların yanısıra, romatizmal ateş ve glomerulonefrit gibi şekillere de yol açabilirler. Antijenik yapılarına göre A dan V ye kadar uzanan "Lancefield" grupları bulunur. İnsanlarda infeksiyon etkeni olanlar ise sıklıkla, A,B,C,D,F ve G gruplarında yer alırlar (4,42).

Grup A streptokoklar(GAS, Str.pyogenes) yaptıkları infeksiyonlar nedeniyle en önemli gruptur. Son yıllarda diğer streptokok grupları da çok çeşitli infeksiyonlarla karşımıza çıkmaktadır.

Özellikle yenidoğan infeksiyonlarında grup B streptokoklar (GBS-Streptococcus agalactiae) ve Grup D streptokoklar, oluşturdukları solunum ve ürogenital sistem infeksiyonları ile ayrıca GAS'larla olan antijenik benzerlikleriyle Grup C ve G streptokoklar dikkatleri üzerlerine toplamışlardır (2,65).

İlk olarak Billroth ve Ehrlich tarafından 1877'de tariflenen, 1884'de de Rosenbach tarafından isimlendirilen streptokoklar; supuratif lezyonlardan yapılan kültürlerde üretilmeleri nedeniyle önceleri "Streptococcus pyogenes"

olarak adlandırılmıştır. Daha sonra Andrewes ve Horder 1906 da, Orla-Jensen 1919'da Streptokokları sınıflandırmaya çalışmışlarsa da, ilk sistematik sınıflama, Brown tarafından yapılmış ve streptokoklar kanlı agardaki hemoliz durumlarına göre; alfa, beta ve gamma olmak üzere 3 grupta toplanmıştır (4,36,69).

1933'de Rebecca Lancefield; streptokok dünyasında yeni bir çığır açmıştır. Streptokokların "C" maddesi olarak bilinen polisakkarid antijenlerinden yararlanarak presipitasyon testi ile gruplandırılmalarını sağlayan bu yöntem sonucunda streptokoklar; Latin harfleriyle A'dan V'ye kadar çeşitli gruplara ayrılmıştır (2,4,26,36,40,59,69). Bir diğer sınıflandırma yöntemi ise 1937'de Sherman tarafından streptokokların fizyolojik karakterlerine göre yapılmıştır. Buna göre streptokoklar; piyojenik, viridans, laktik ve enterokok olarak dört gruba ayrılmıştır.(36,69).

Bu bilgiler ışığında, insanlarda hastalık etkeni streptokokların büyük çoğunluğu, piyojenik, beta hemolitik ve Lancefield gruplandırmasına göre A,B,C,F ve G gruplarından- dır. Bunlara ek olarak genellikle alfa veya gamma, nadiren de beta hemolitik GDS'lar, alfa hemolitik pnömokoklar ve diş çürüklerine neden olan oral streptokoklar da sayılabilir (2,4,26,36,40).

2.1.2. Taksonomideki yeri

Streptokoklar; streptococcaceae familyasında yer alırlar. Bu familyada yer alan mikroorganizmler yuvarlak veya ovoid, genellikle çeşitli uzunlukta zincirler yapan ve bazen de tetradlar oluşturan, hareketsiz, sporsuz, Gram olumlu bakterilerdir (2,10,26).

Streptococcaceae familyasında Bergey's Manual of Determinative Bacteriology'e göre 5 grup yer alır (10,26).

1. Aerococcus 2. Gemella 3. Leuconostoc 4. Pediococcus 5. Streptococcus

İlk dört grubun insan patolojisinde önemleri yoktur. Bu nedenle insanlardan izole edilen streptokoklar, streptococcus sınıfında yer alan bakterilerdir (10,26).

2.1.3. Mikrobiyolojik özellikleri

Görünüm ve boyanma: Streptokoklar, 0.6-1 um çapında yuvarlak veya oval, Gram boyasıyla pozitif boyanan koklardır (26,40,42). Karakteristik olarak zincirler teşkil ederek ürerler. Zincirler 2-12 veya daha fazla koktan oluşmuştur. Kokların büyüklükleri kültür şartlarına bağlı olarak değişebilir. Anaerobik şartlarda ürediklerinde çoğu kez daha küçük olurlar. Streptokoklar tipik olarak yalnız bir hat boyunca bölündüklerinden zincir oluştururlar. Zincir yapan koklar birbirlerine hücre çeperine ait köprülerle bağlı olduklarından çalkalama yolu ile zincirler kopmazlar. Ancak özel enzimlerin etkisi ile zincirlerin sınırsız uzaması önlenemez. Streptokokların zincir uzunluğu; bazı tiplerine ve buldukları ortam faktörlerine göre değişebilir. Besiyerlerinde uzun zincir yapan ve patojen olduğu bilinen streptokokların hastalık materyalinde kısa zincirler yaptığı bilinir. Sıvı besiyerlerinde üretilen streptokoklar, üretildikleri katı besiyerlerine oranla daha uzun zincir yaparlar. Katı besiyerlerinde, kısa zincirler yapabildikleri gibi yanyana ikişer kok halinde ve hatta 3-5 koklu kümeler şeklinde üreyebilirler (1,40,69).

Streptokoklar, sporsuz ve hareketsiz bakterilerdir. Bununla beraber Lancefield'in D grubunda bulunan bazı suşlar, özellikle streptococcus faecium hareketlidir (2,10,42, 69).

Streptokokların çoğunda hyaluronik asit içeren bir kapsül bulunmaktadır. Özellikle A,B,C grubu streptokoklarda bu kapsül organizmadan yeni ayrıldıklarında ve zengin besiyerlerinde belirgindir. Kapsüller üremenin ilk 2-4 saatinde gösterilebilir. Eski kültürlerde kapsül gösterilemez.

Besiyerlerinde üretilme sürdürüldüğünde kapsül görülmez olur ve besiyeri içerisinde hyaluronik asit maddesi dağınk olarak saptanabilir. Kapsül antifagositiktir. Fakat yüzeyde bulunan M proteinlerine göre fagositozdaki önemi daha azdır (1,40,42,69).

Üreme özellikleri: Streptokoklar genel olarak değişebilen anaerop mikroorganizmalardır. Hemolitik streptokokların çoğu 20°-42°C arasında ürerler, optimal üreme ısıları 37°C dir. Optimal üreme Ph'sı: 7.4-7.6 dır. D grubundan streptokokların çoğu ise; 10°-45°C arasında üreyebilirler. Adi besiyerlerinde üremeleri yavaştır. Besiyerine kan ve serum ya da glikoz ilave edilmesi ile besiyeri zenginleştirilirse daha kolay ve bol ürerler. Katı besiyerlerinde bu özellik açık olarak görülür. Koloni büyüklüğü 24 saatte yaklaşık 1 mm çapa ulaşır. Üremeleri aerop ortamda daha hızlı olmakla beraber, anaerop ortam kanlı agarda hemoliz oluşumunda daha etkilidir (26,40,42,69).

D grubu streptokoklar yüksek NaCl konsantrasyonunda (%6.5), %0.1 metilen mavisi ve bile-eskulin agarda üreyebilirler (26,40).

Streptokoklar katı besiyerlerinde üç tip koloni oluştururlar. Oluşturdukları koloniler; mukoid, mat veya parlak kolonilerdir. Mukoid koloniler geniş kapsül oluşturan bakteriler tarafından meydana getirilir. Fazla miktardaki hyaluronik asit jeli, koloniye parlak su damlası gibi bir görünüm verir. Mat koloniler daha düz ve daha kabadırlar. Parlak koloniler küçük, yarı saydam konveks ve hafif granüler görümündedir. Koloniler yaklaşık 0.5 mm büyüklüktedir. Beta hemolitik streptokoklarda; kolonilerin etrafı kesin olarak belirli, koloninin 2-4 misli büyüklükte tam bir hemoliz zonu ile çevrilmiştir. GBS kolonileri, grup A streptokok kolonilerine göre daha büyük olabilir, S tipi şeklinde daha dar bir beta hemoliz zonu ile çevrilidir (40).

Bazı GBS türleri ise hemoliz yapmazlar. Grup D streptokoklar, kanlı agarda A grubuna göre daha büyük çaplı kolo-

niler oluşturur. Kolonileri daha opak bazı türlerinin ise stafilokoka benzer şekilde porselen beyazı renginde koloni oluşturdukları görülür. GDS'lar, alfa, beta hemolitik olabilir, ya da hemoliz yapmayabilirler. Beta hemoliz zonu, diğer streptokoklardan daha büyüktür. C grubunun kolonileri daha iridir. F ve G grup streptokokların gerek kokları ve gerekse kolonileri diğer streptokok gruplarının koklarından ve kolonilerinden daha küçüktür (1,2,10,26,40,69,71).

Streptokoklarda, pigment yapımı görülmez. Ancak bazı B grubu streptokok tipleri, anaerobik ortamda İslam besiyerinde, donuk, tuğla kırmızı renginde koloniler oluşturabilirler. Bu özellikleri, sık rastlanan bir durum değildir. Bu nedenle tanıda önemi yoktur (4,26,36,69).

İnce yapı salgı ve antijenik özellikleri: Streptokok hücrelerini dıştan bir kapsül tabakası sarar. GAS'larda hyaluronik asit kapsayan bu kapsüller yapıda, GBS'larda sialik asit ve tipe özgül polisakkaridler bulunur (2,4,36). Kapsül altında üç tabakadan oluşan hücre duvarından dışarı doğru fimbria adı verilen adhezinler uzanır. Lipoteichoic asit ve M-proteininden meydana gelen bu fimbrialar, lipid kısımlarıyla mukoza hücrelerine tutunmada, protein kısmıyla da fagositozdan korunmada rol oynarlar (2,36,42). M proteini ayrıca, tipe özgül reaksiyonlardan sorumludur. Hücre duvarının bu katmanında, T ve R proteinleri, serum opasite faktörü (SOF) ve immunglobulinlerin Fc kısmıyla bağlandıkları FcRF (Fc reacting factor)'den oluşan protein yapılar yer alır. Bu yapıların altında da "C" maddesi denilen gruba özgül polisakkaritler bulunur. Daha da altta peptidoglukan tabaka ve onunda altında, beta-glükuronidaz, hücre içi hemolizin, immunosupresan faktör (ISF), nükleoprotein ve diğer hücre içi yapıların yer aldığı sitoplazmayı çevreleyen membran bulunur (59). Memeli dokularıyla antijenik benzerlikler gösteren polisakkaritler ve M-proteini yanısıra, streptokoksik hastalıkların oluşumunda peptidoglukan yapılarının da rolü vardır (4).

Streptokokların hücre dışı salgıları da, oluşturdukları hastalıklarda önemli rol oynarlar. GAS'ların eritrojenik toksini lizojenik suşlar tarafından salınarak, kızıl hastalığındaki moleküler döküntülere neden olurken, gene GAS'ların hemolizini olan streptolizin-O ve streptolizin-S adı verilen hemoliziner, bazı grupların suşları tarafından da salgılanmaktadır (1,2,42). GAS'ların bilinen diğer hücre dışı salgıları arasında deoksiribonükleaz, hyaluronidaz, streptokinaz, proteinaz, difosfopiridindinükleotidaz bulunur (59). CAMP faktörü denilen bir hemolizin salgılayan GBS suşlarının bazılarının hyaluronidaz ve nörominidaz salgıladıkları da bilinmektedir (2,25,59).

Diğer mikrobiyolojik özellikleri: Streptokoklar, katalaz(-) bakterilerdir. Bu özellikleriyle stafilokoklardan ayırt edilirler. Ancak arasına bazı streptokok türlerinin katalaz(+), stafilokok türlerinin ise katalaz(-) olması nedeniyle iki ayrı familyaya mensup bu bakterileri ayırmak mümkün olmayabilir. Bu koşullarda, benzidin testinden yararlanılır ve bu test yardımıyla sitokrom enzimi varlığı araştırılır. Streptokokların sitokrom negatif olmaları nedeniyle, benzidin testleri(-) dir. Streptokoklar oksidaz enzimine sahip değildirler (26).

Streptokokların çoğu bir çok şekerleri fermente edebilirler. İnülini fermente etmezler. Optokinin yüksek konsantrasyonları karşısında üremelerini sürdürebilirler. Sığırcı safrasında veya içinde %10 safra tuzları bulunan sıvı besiyerinde ürerler. Bu üç özellikle Streptococcus pneumoniae'den ayrılırlar (26,29).

2.1.4. Streptokokların sınıflandırılması

Antijenik yapıları, streptokokları sadece serolojik yollarla sınıflandırmaya yeterli değildir. Daha çok beta hemolitik streptokoklara ait olan bu antijen yapısı özelliği

alfa hemolitik ve hemoliz yapmayan streptokoklara uygulanmamaktadır. Bu nedenle streptokoklar çeşitli karakterlerinden yararlanılarak, 3 farklı sınıflandırma yapılmaktadır (10).

A- Hemoliz yapma durumlarına göre streptokoklar

1. Beta hemolitik streptokoklar
2. Alfa hemolitik streptokoklar
3. Gamma hemolitik streptokoklar

İnsanlarda infeksiyon yapan streptokoklar daha çok beta hemolitik olanlardır (2,10,25,40,69).

B- Antijen yapılarına göre sınıflama(Lancefield sınıflaması)

İlk olarak Lancefield tarafından ortaya atılan bu tür sınıflandırma, sonradan yeni çalışmalarla geliştirilmiştir. Streptokoklar yapılarındaki C polisakkarit maddesine göre, A,B,C,D....V diye serolojik gruplara ayrılmıştır (2,10,25,26,40).

C- Sherman sınıflandırması

Sherman, streptokokları hemoliz durumlarına, üreyebildikleri ısı derecelerine, bazı biyokimyasal özelliklerine ve antijen yapılarına göre 4 gruba ayrılmıştır (69).

1. Piyojen streptokoklar
2. Viridans streptokoklar
3. Laktik streptokoklar
4. Enterekoklar

Piyojen streptokoklar grubunda beta hemolitik streptokoklar bulunmaktadır. Lancefield sınıflandırmasındaki A, B,C,D,E,F,G ve H grupları bu grupta toplanmışlardır (36).

2.1.5. Diğer streptokoklar

Dünyanın her yerinde çok çeşitli infeksiyon hastalıklarına neden olarak, sağlık ve ekonomi açısından sorunlara yol açan patojen streptokoklara iklim, mevsim ve toplumsal

faktörlere bağlı olarak farklı insidansta rastlanmaktadır (59).

Soğuk ülkelerde, üst solunum yolu infeksiyonu nedeniyle başvuran hastalarda %5-15 streptokoklar nedendir. Sıcak ülkelerde ise deri infeksiyonlarındaki streptokoklar etiyoloji %20'ye kadar yükselmektedir. Türkiye'de yapılan bir araştırmada boğaz kültürlerinde %12.1 oranında beta hemolitik streptokok saptanmıştır (4).

Grup A streptokoklar: Beta hemolitik piyojenik streptokokların en önemli grubunu oluşturan GAS'lar, insanlarda çok çeşitli akut infeksiyonlara neden oldukları gibi akut romatizmal ateş ve akut glomerulonefrit gibi poststreptokoksik hastalıklara da yol açabilirler. Bu nedenle tıptaki önemleri büyüktür. Akut farenjit, deri infeksiyonları, puerperal ateş ve kızıl en sık görülen akut infeksiyonlarıdır (2,4,40,59).

A grubu streptokoklar gruba özgül C polisakkarit antijeninin dışında yer alan M,T,R protein antijenlerinden yararlanılarak tiplendirilmiştirlerdir. M proteinine göre yapılan Lancefield tiplendirmesiyle 60 dan fazla tipe ayrılırlar. GAS larda en önemli virülans faktörü M-proteinidir (2,42).

Post-streptokoksik akut romatizmal ateş, çoğunlukla bir üst solunum yolu infeksiyonundan sonra 1,3,5,14,17,18, 19,30 serotipleriyle, akut glomerulonefrit ise daha çok deri yerleşimli olan 49,55,57,69,83 serotipleriyle görülen hastalıklardır (4,40,59,71).

Grup C streptokoklar: Bu grup streptokoklar, yetişkinlerde seyrek olarak yara ve genital sistem, çocuklarda ise üst solunum yolu infeksiyonlarına yol açarlar. Tüm streptokok infeksiyonlarınının % 0.25'inden sorumlu olan Grup C streptokoklar, A grubu streptokoklara benzer bir antijenik yapı gösterirler (26,45,71).

Grup D streptokoklar: Bu grup streptokoklar enterokok ve non-enterokok olarak ikiye ayrılırlar. Normal barsak florası üyesi olmakla beraber, yenidoğan da sepsis, erişkinlerde üriner sistem infeksiyonları ve endokardite yol açabilirler (4).

Grup F streptokoklar: Kanlı agarda çok küçük koloniler oluşturmasıyla karakterize olan bu grup, nadiren insanlarda infeksiyon nedeni olurlar (42).

Grup G streptokoklar: A ve B gruplarından sonra infeksiyon hastalıklarında en sık rastlanan G grubu streptokoklar, yara, puerperal ateş ve farenjit epidemilerine yol açabilirler. Bu grubunda A grubuyla antijenik benzerliği vardır. Akut romatizmal ateş ve kızıla neden olabilir (2,4, 69).

2.2. Grup B Streptokoklar

2.2.1. Tarihçe

Grup B streptokoklar(GBS), XIX.yüzyıl sonlarında sığırlarda mastite neden olan bir mikroorganizma olarak değerlendirilerek, streptococcus mastitidis olarak isimlendirilmiştir. 1937'de R.Lancefield insan ve diğer tür hemolitik streptokokların serolojik sınıflandırmasında, bu grubu C-karbonhidrat antijenlerine göre, B grubu streptokok olarak sınıflandırmıştır (25,51,62,69).

İnsanlarda infeksiyonlarla ilişkisi ilk defa 1937'de Colebrook ve Purdie tarafından puerperal endokardit nedeni olarak gösterilmiş ve 1938'de Fry bu mikroorganizmaların yol açtığı üç ölümcül puerperal sepsis olgusu göstermiştir. 1940 ve 1950 yılları arasında B grubu streptokokların neden olduğu olgular bildirilmiştir. 1960 yılına kadar olgu sayısı çok kısıtlı kalan GBS'lar bu dönemin sonlarına doğru birçok streptokokkal infeksiyonda özellikle yenidoğan infek-

siyonlarında gittikçe artan bir oranda saptanmaya bağlanmıştır. Son 15 yıldır B grubu streptokoklar ve infeksiyonları başta ABD, İngiltere, İskandinav ülkeleri ve Çekoslovakya olmak üzere geniş olarak araştırılmaktadır (4,25,51,62,69).

2.2.2. Morfolojik özellikler ve sınıflandırma

Günümüzde insan ya da sığır kökenli olsun *Streptococcus agalactiae* olarak da isimlendirilen GBS'ler fakültatif anaerob Gram olumlu koklardır. Başlıca kaynak insanlar, sığırlar daha az olarak köpek ve balıklardır. İnsanda boğaz, gastrointestinal sistem genitoüriner sistem floralarında yer alan fırsatçı patojen mikroorganizmalardır (25).

Koyun kanlı agarda 3-4 mm çapında gri-beyaz renkli koloniler yaparlar. Beta hemoliz zonu daha dar olup, % 1-2 oranında hemoliz yapmayabilir. GBS'ler basitrasin ve trimetoprim+sülfametoksazole dirençli olmaları, hippuratu hidroliz etmeleri, anaerob ortamda portakal rengi pigment yapma özelliği ve ısıya dayanıklı hücre dışı bir protein olan CAMP faktörü yapmalarıyla diğer streptokoklardan ayrılırlar. B grubu gibi hippuratu hidroliz etme yeteneğinde olan D grubu, aynı zamanda safra tuzlarını da hidroliz eder. Buna karşılık GBS'lar safra tuzlarını hidroliz etmezler (40).

GBS'ların gastrointestinal sistem ve genital sistem floralarından izolasyonu amacıyla seçici besiyerleri kullanılır. Bu besiyerleri katı veya sıvı olabilir. Todd-Hewitt sıvı besiyeri bu amaçla en çok kullanılan ve gerekirse içine nalidixic asit, gentamisin ve kolistin eklenerek de kullanılabilen bir besiyeridir (26,40).

GBS ların identifikasyonunda gruba özgül hücre duvar antijeninden yararlanılır. Karşıt immün elektroforez, enzim immünassay(EIA), indirek immünofloresan teknik, stafi-

lokokal koaglutinasyon ve lateks aglutinasyonu gibi yöntemlerle tanımlanabilirler (9,14,26,36).

Grup B streptokokların serolojik tipleri: Rebecca Lancefield GBS larda iki farklı hücre duvar karbonhidrat antijeni tanımlamıştır. Bunlardan birincisi C maddesi olarak isimlendirilen tüm GBS'larda ortak olan gruba özgül karbonhidrat antijenidir. İkincisi ise S maddesi olarak isimlendirilen ve tipe özgüllüğü sağlayan kapsüler polisakkarit antijenidir (27).

GBS'lar "S" maddesine göre 5 serotipe ayrılırlar. Ia, Ib, Ic, II ve III olmak üzere serotiplendirilen GBS'ların ilgili serotipine karşı gebe kadında antikor bulunmaması, bebeğin infeksiyon olasılığını artırmaktadır (4,25,27,51,62).

2.2.3. Klinik önemi

GBS'ların klinik önemi yenidoğanlarda ortaya çıkan infeksiyon tablosundan kaynaklanır. 1970'li yıllardan itibaren yenidoğan döneminde rastlanan en sık patojen etken olduğu özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan araştırmalar ortaya koymuştur (45).

GBS infeksiyonları yenidoğan döneminde iki farklı klinik şekilde görülürler.

Erken beliren (early-onset) şekil: Beş günlük ve daha küçük yenidoğanlarda görülür. Genellikle belirtiler ilk 24-48 saatte ortaya çıkar ve hemen sepsis tablosu gelişir. Çok hızlı seyreder ve antimikrobik tedaviye rağmen vakaların yarısı kaybedilir. Üç önemli klinik bulgu olarak pnömoni, menenjit ve sepsis görülür. Hastaların %50 sinde menenjit gelişir ve mortalite insidansı bu durumda yüksektir. Vakaların %40 ında hızlı gelişen ve respiratuar distress sendromu ile sonlanan pnömoni tablosu görülür. Bu durumda mortalite insidansı %40-80 olup, eğer bebeğin doğum ağırlı-

ğı normal ise, iyi bir tıbbi tedavi ile %15-30'a düşebilir (3,25,26,45,51,59,62).

En sık rastlanan serotip Ia'dır. İnfeksiyon görülen yenidoğanlarda immatür nötrofil görülme oranı yüksektir(34). Görülme insidansı ise 1000 canlı doğumda yaklaşık 2,5 civarındadır (6,15,37).

Geç beliren(late-onset) şekil: Doğumdan sonraki 7.gün ile 4.ay arasında kalan dönemde sıklıkla 10.gün-4.hafta arasında görülür. Etiolojide anneye ait doğumsal komplikasyonlar nadirdir. Mortalite oranı daha düşük olup, %15-20 civarındadır. Geç beliren şeklinin %85'i menenjit ve bakteriyemi ile seyreder. Olguların %93'ünde etken serotip III GBS olup, bulagma naso-komiyal yollaadır. Geç beliren şeklinin görülme insidansı 1000 canlı doğumda yaklaşık bir civarındadır (3,4,25,45,51,62). Geç beliren şekil, kemik ve eklem infeksiyonları, otitis media, preaurikuler ve submandibular sellulit, konjoktivit, peritonit, endokardit, derin organ apseleri şeklinde de ortaya çıkabilir (21,44).

Dördüncü aydan sonra GBS infeksiyonlarında bir azalma görülmekle beraber, her türlü sistemik ve lokal infeksiyon etkeni olabilir. Yenidoğan döneminden sonra en sık GBS infeksiyonlarının görüldüğü grup, doğum sonrası kadınlardır. Bu dönemde görülen ateşli olguların %15-20 etkeni GBS'lerdir. En sık görülen klinik şekiller endometrit veya sezaryenli kadınlarda sezaryen bölgesini tutan doku infeksiyonlarıdır. Bu lokalize infeksiyonlar bakteriyemi ile seyredebilir. Son yayınlarda puerperal sepsisli kadınlardan alınan kan kültürlerinde %15-20 GBS ürediği bildirilmektedir. Bu tip post-partum dönem infeksiyonları uygun antimikrobiyal tedavi ile komplikasyonsuz olarak iyileşirlerse de, seyrek olarak menenjit ve endokardit gelişebilir (51,48,68).

GBS infeksiyonları seyrek olarak immün sistemleri diabet, hepatik bozukluklar, malignite nedeniyle değişmiş erişkinlerde konjoktivit, fasiyal sellulit, septrit artrit, osteomyelit, etmoidit, ampiyem ve endokardite neden olabilirler (21,43,51).

2.2.4. Tanı yöntemleri

2.2.4.1. Kültür

Örnek Alma: GBS izolasyonunda, karışık floranın bulunduğu bölgelerden kültür alındığı için seçici besiyeri önerilir. Yapılan bir araştırmada, seçici besiyeri kullanılmasıyla GBS izolasyon oranının %13,9 dan %33,8'e yükseldiği bildirilmektedir. Bu amaçla içerisine gentamisin, nalidiksik asit, kristal viyolet, colistin ve oxolinik asit maddelerinden biri veya ikisi katılan besiyerleri kullanılır. GBS kolonizasyonun araştırıldığı durumlarda kültür için en uygun örnek alma yerleri vajen, rektum ve üretra olup, örnek alırken pamuk uçlu eküvyon kullanılmalıdır (40,65). Alınan örnekler, bir gece Todd-Hewitt sıvı besiyerinde 37°C de aerop koşullarda inkübe edilmelidir. Sonra koyun kanlı agara pasaj edilmelidir. Eğer seçici olmayan kanlı agarda, arzu edilmeyen flora bakterileri ürerse, seçici kanlı agar tercih edilmelidir. Bu amaçla colombia agar + %5 de fibrine koyun kanı + colistin 10 mg/lt-nalidixik asit 15 mg/lt kullanılabilir. Ayrıca colombia agar + %5 defibrine koyun kanı + fenil etil alkol (% 0.25) veya colistin 10 mg/lt-oxolinik asit 5 mg/lt seçilebilir. İlk izolasyonda tryptik soy, heart infusion, Todd-Hewitt veya proteaz pepton gibi sıvı besiyerlerinin kullanılmasının nedeni bu besiyerlerin şeker oranının düşük olması ve bu sayede beta hemolizi daha güzel ortaya çıkarmasıdır (40).

Besiyerlerinde kullanılan hayvan kanları hemolizi etkiler. Beta hemolizin en iyi ortaya çıktığı koyun, at, tavşan kanı kullanılmalıdır (40).

Kültürlerin Değerlendirilmesi: 37°C de bir gece aerop ortamda inkubasyondan sonra seçici koyun kanlı katı besiyerine pasaj edilen subkültürlerde saptanan beta hemolitik, morfolojik olarak streptokokla uyumlu koloniler; Gram boyama, mikroskopik görünüm, katalaz(-) özellikleriyle strepto-

kok olarak kabul edilirler (40,65).

Streptokok ön tanı testleri: Facklam tarafından 1974' de yayınlanan bu yöntemle, streptokokların bazı fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerinden yararlanarak, A,B,D gruplarının olası tanımlanması sağlanmaktadır. Daha sonra B grubu için CAMP testi de bu test dizisine sokulmuştur. Tablo I'de streptokok gruplarının ayırıcı tanı amacıyla kullanılan bazı testlere verdikleri sonuçlar gösterilmektedir (29, 36).

Testlerin yorumlanması:

1. Beta hemolitik, basitrasine duyarlı, PYR'e duyarlı, diğer testler negatif ise; A grubu beta hemolitik streptokok.

2. Beta hemolitik, hippurat hidroliz ve CAMP testleri pozitif, diğer testler negatif ise, B grubu beta hemolitik streptokok.

3. Alfa, beta veya gamma hemolitik, safra eskulin ve %6.5 NaCl'de üreme pozitif, diğer testler negatif ise; D grubu(enterokok) streptokok.

4. Beta hemolitik, tüm testler negatifse; Non A,B,D streptokok olarak değerlendirilir.

Bu testlerden hippurat hidroliz ve CAMP testleri GBS'lerin tanımlanmasında önemlidir.

Hippurat Testi: (36,65) GBS'lerin %95 den fazlası hippurikaz enzimleri aracılığıyla sodyum hippuratu hidroliz edip, benzoik asit ve glisin oluşumunu sağlarlar ve bu özellik 2 saat içinde saptanabilir. Sodyum hippuratin sudaki %1'lik çözeltisinden 0.4 ml alınır, büyük bir öze dolusu streptokok ekilir. 2 saat 37°C de bekletilir. Glisini tayin etmek üzere tüpe 0.2 ml ninhidrin ilave edilir. Hippurat hidrolizi pozitif ise, oluşan glisin ninhidrin ile birleşerek 10 dakika içerisinde koyu mor renk meydana gelir.

CAMP testinde ise; stafilokok beta lizininin eritrosit-

<u>Streptokok Grubu</u>	<u>Hemoliz</u>	<u>Basitrasin Duyarlilik</u>	<u>SXT</u>	<u>CAMP</u>	<u>Hippurat Hidroliz</u>	<u>PYR</u>	<u>Safra-esk. Hidroliz</u>	<u>% 6.5 Tuz Tolerans</u>
Grup A	Beta	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
Grup B	Beta	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(D)
Grup D								
Enterokok	Gamma	(-)	(-)	(-)	(D)	(+)	(+)	(+)
Non-enterokok	Gamma	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Non-A,B,D hemolitik streptokoklar	Beta	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Viridans grup	Alfa	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	Gamma							

Tablo I: Streptokok Gruplarının Ayırıcı Tanısında Kullanılan Testler (36).

Not: SXT= Trimethoprin-sulfamethaxazole

PYR= L-pyrrolidonyl-B-naphthylamide

ler üzerindeki hemolitik aktivitesi, GBS'lerin CAMP faktörü denilen bir hücre dışı salgısı tarafından artırılmaktadır. Bu testin ismi ilk uygulayan Christie, Atkins ve Munch-Peterson isimli araştırmacıların isimlerinin ilk harflerinden oluşmuştur. CAMP testi yapmak için, Staphylococcus aureus Cowan I suşu koyun kanlı agar ortasına, düz bir çizgi halinde, test edilecek streptokok suşu ise buna dik gelecek ve birbirlerine değmeyecek bir çizgi halinde ekilip, 37°C de aerop olarak inkübe edilir. 8 ve 18 saat sonra, iki ekim çizgisi arasında, ok başı şeklinde beliren, daha belirgin bir beta hemoliz zonu görülmesi, CAMP testi(+) olarak kabul edilir (29,36,60,65).

2.2.4.2. Serolojik testler

B grubu streptokokların grup tayininde kullanılan serolojik testler, kılcak tüpte presipitasyon, CIE(counter immunoelektrophoresis), FAT(floresan antikor testi), lateks aglutinasyonu ve koaglutinasyon testleridir (26,40,51,65). Ayrıca son yıllarda EIA ile GBS özgül antikorların gösterilmesi ile erken tanıda büyük kolaylık sağlanmıştır (6,31,50).

Presipitasyon testi: Lancefield'in streptokok gruplandırmasında kullandığı bu testle; gruba özgül hiperimmün tavşan serumu ile streptokok antijen ekstresi, kılcak tüp veya agar jel'de karşılaştırılıp, presipitasyon reaksiyonu oluşumu aranır. Streptokok antijen ekstraksiyonu için, HCl, formamid, otoklav gibi yöntemlerden biri kullanılır. Presipitasyon testi, zor ve zaman alıcı bir teknik olmasına rağmen, referans test özelliğini korumaktadır (29,36,65).

Koaglutinasyon testi; İlk olarak Christensen tarafından tariflenen bu test ile; A,B,C,D,G,F grupları tanımlanabilmektedir. Direk kültürden çalışılabildiği gibi, bazı işlemlerin ilavesiyle bile hızlı sonuç alınan ve kolay uygulanır bir test olan koaglutinasyon testi; presipitasyon

testi ile gruplandırma sağlamaktadır. Testin esası; stafilokok protein A'sına adsorbe edilmiş gruba özgül antikorlarla; uygun streptokok antijenlerinin karşılaşması sonucunda oluşan koaglutinasyon reaksiyonuna dayanır (29,36,46,65).

2.2.5. Epidemiyoloji ve serotiplendirme

GBS infeksiyonlarının epidemiyolojisi ile ilgili ilk bilgilerimiz, Californiya Üniversitesinden Dr.Bascom Anthony'e aittir. GBS infeksiyonlarından korunma ve tedavi prensipleri belirlenmeden önce, bu hastalığın epidemiyolojik önemini vurgulamıştır. GBS infeksiyon insidansı ABD'de 1000 canlı doğumda 2-3 dür. İngiltere'de Birmingham'da yapılan bir çalışmada 1000 de 5 olarak bulunmuştur. Ancak GBS infeksiyonlarıyla ilgili elimizdeki bilgilere göre, Dünyanın diğer ülkelerinde olağan olmadığını düşündürmektedir. Erken ve geç gelişen GBS hastalıkları epidemiyolojik özellikleri ve mortalite itibariyle birbirinden farklı ele alınır. Erken gelişen GBS infeksiyonu, geç gelişen forma göre birkaç misli fazla görülür. Erken gelişen GBS insidansı %0 2-3.7 (canlı doğum), geç gelişen GBS infeksiyon insidansı ise %0 1 dir (3,27,35,51).

Erken gelişen GBS infeksiyonları bazı risk faktörlerine bağlı olarak oluşur (3,45,51,52).

1. En önemli risk faktörü prematüreliktir. Doğum ağırlığı 1000 gr'ın altında olanlar en büyük risk grubunu, 1000-2500 gr arası ikinci derecede önemli risk grubunu, 2500 gr üstü ise en az riskli grubu oluştururlar.

2. Plasental membranların erken rüptürü(EMR)

3. Gebenin doğum ve doğum sonu infeksiyonları

4. Tipe özgül antikor eksikliği

5. Doğum kanalından geçiş esnasında bulaşma: Yenidoğanların %50-75'inde bulaşma bu şekilde olmaktadır. Gebelerde GBS kolonizasyonu anneden bebeğe geçişe neden olmaktadır.

Birden çok vücut bölgesinde GBS kolonizasyonu görülen bebeklerde, GBS infeksiyon insidansı artmaktadır.

6. Çevreden bulaşma: Özellikle hastane ortamında yenidoğan ünitelerinde çalışan personelden bebeklere bulaşma tarzında görülen bir durum olmakla beraber, maternal doğum esnasındaki geçişe göre daha az rastlanan bir durumdur.

Genital GBS taşıyıcılığını etkileyen çeşitli faktörler arasında en önemlileri şunlardır (27,31,51). Genital GBS kolonizasyonunu etkileyen faktörler tablo II'de verilmiştir.

1. Yaş; en sık ergenlik döneminde görülür. 40 yaşın üstünde ise seyrekleşir.

2. Hamilelik sayısı; hamilelik sayısı arttıkça, GBS taşıyıcılığı artar.

3. Menstruel siklus ile ilgisi; menstruel siklusun başında, daha kolay izole edilmektedir.

4. Seksüel aktivite ve cinsel eş sayısı ile GBS kolonizasyonu arasında yakın bir ilişki vardır. Seksüel yönden aktif ve sık cinsel eş değiştirenlerde GBS taşıyıcılık insidansı artar.

5. Anorektal GBS kolonizasyon insidansı, vaginal kolonizasyondan daha fazla rapor edilmektedir (22).

Erken gelişen GBS infeksiyonlarında serotip dağılımı semptomsuz annelerle paralellik gösterir ve Tip I,II,III eşit oranda görülür. Tip III GBS meningeal tutulumlu erken gelişen GBS de %80 etkindir. Bu serotip geç gelişen infeksiyonların %93 den sorumludur. Tip III türlerinin yenidoğanların meninkslerine trofizmi fazla anlaşılmamış ve açıklanamamış bir konudur (45,51).

Yenidoğan döneminden sonra GBS infeksiyonlarının en sık görüldüğü grup doğum sonrası dönemdeki kadınlardır. Doğum sonrası kadınlarda GBS febril morbidite insidansı %15-25 dir (15,51).

İmmun durumları diabetes mellitus, kronik hepatik disfonksiyon ve molignite nedeniyle değişmiş erişkinlerde de GBS hastalığı görülür, ancak görülme insidansı düşüktür.

<u>Durumlar</u>	<u>Arttırma</u>	<u>Azaltma</u>	<u>Etkisiz</u>
Kültür	Selektif antibiyotikli agar Selektif sıvı besiyeri	Non-selektif sıvı ve katı besiyeri	
Bölge	Aşağı vagen Birden fazla bölge	Serviks Tek bölge	
Aralık	6-8 hafta ara ile 2 veya daha fazla kültür	Tek kültür	
Menstruel siklus	İlk yarısı	-	
Yaş	20 yaş altı	-	
Seksüel aktivite	Aktif	-	
Doğum kontrol metodu	Rahim içi araç	-	Oral kontraseptif
Hamilelik	3 ve üstünde gebelik	-	
Etnik orijin	-	Meksika kökenli Amerika'lılar	
Evlilik durumu	-	-	+
Seksüel ilişkisi sıklığı	-	-	+
Vajinal hastalıklar	-	-	+
Sosyo ekonomik durum	Düşük sosyoekonomik durumlar	-	-

Tablo II: GBS kolonizasyonunu etkileyen faktörler (51)

İmmün sistemi baskılanmış erişkinlerde tüm serotipler etken olarak rapor edilmesine rağmen bu tip erişkinlerde görülen GBS menenjitlerinde tip II GBS en sık rastlanan

serotiptir. Buna karşılık tip II GBS yenidoğanlarda nadiren menenjitte neden olur (27).

2.2.6. Patogenez ve bağışıklık

Patogenez: Gebe kadın genital sisteminde kolonize olan GBS'lar ile invaziv neonatal erken gelişen GBS infeksiyonları arasındaki ilgi bilinen bir konudur (25,51). Aynı zamanda erken membran rüptürü amnionitis veya yüksek GBS genital kolonizasyonu neonatal GBS infeksiyonunu artırır. Bütün bu faktörlere rağmen, kolonize ennelere doğan bebeklerde infeksiyon insidansı %1-2 gibi düşük bir orandadır (3,51).

Prematüre doğumlarda, bebekteki semptomatik infeksiyon insidansı normal doğumlara göre 15 kat daha fazladır. Çünkü bu tip prematürelerde infeksiyona duyarlılığı etkileyen pek çok faktörün yanında spesifik GBS antikapsüler antikor eksikliği en önemli nedendir (45).

Baker ve Kasper 1976'da yaptıkları bir çalışmada tip III.GBS infeksiyon riski altındaki yenidoğanlarda özgül antikapsüler antikorun son derece düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Korunmada gerekli tip III GBS özgül antikor düzeyi tam olarak izah edilmemiş olmasına rağmen, semptomlar ortaya çıktıktan 48 saat sonra alınan 79 yenidoğan serumunda RIA ile yapılan çalışmada özgül tip III GBS antikor düzeyi 2 ug/ml altında bulunmuştur. Tip III GBS kolonize ennelere doğan ve ilk üç ayda GBS hastalığı görülmeyen bebeklerde ise, özgül antikor düzeyi %73 ünde 2 ug/ml üstünde bulunmuştur. %17 sinde ise 2 ug/ml altında da bulunmuş ve bu bebeklerde erken gelişen GBS infeksiyonu görülmüştür (51).

Anneye ait düşük özgül antikor düzeyi ve yenidoğanlarda GBS infeksiyon görülme riski arasındaki uyum, GBS'ların diğer serotipleri yönünden daha az araştırılmış olmak-

la beraber, tip III GBS infeksiyonundakine benzer bir ilgi olduğu düşünülmektedir (27,51).

Yenidoğanlarda semptomatik GBS infeksiyon duyarlılığını etkileyen en önemli faktör olan tipe özgül antikor eksikliğinin yanı sıra, diğer konak savunma faktörleri de önemli rol oynar. Shigeoka ve arkadaşlarının tip I,II,III GBS için invitro yaptıkları çalışmada klasik kompleman yolu ve ısıya dayanıklı opsoninlerin maksimal opsonik aktivitelerinin önemini vurgulamışlardır. Tip Ia GBS infeksiyonlarında kompleman sisteminin C₁₉ ve C₄ komponentlerinin düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir. Fizyolojik olarak komplemanın düşük düzeyde olması neonatal GBS infeksiyon riskini artıran bir faktördür. Kompleman düzeyinin 6.aydan sonra erişkin düzeyine ulaşması yenidoğanlardaki yaşla ilgili GBS infeksiyon duyarlılığını kısmen açıklamaktadır. Ayrıca Baker ve arkadaşları tarafından tip Ia ve tip III kapsüller polisakkarit antijeninin sialic asit komponentinin alternatif kompleman sistemini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu durum bağışık olmayan yenidoğanlarda infeksiyona karşı savunmada önemli bir rol oynaması nedeniyle, GBS infeksiyonunun ortaya çıkışını izah eder. Tip II GBS de böyle bir inhibisyon söz konusu değildir (6,47,51).

Bağışıklık: GBS polisakkarid antijeninin immünolojik olduğu ve GBS taşıyıcısı olan kişilerde veya GBS infeksiyonu geçirenlerde, serum IgG spesifik antikor düzeyinin yükseldiği yapılan çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir (6). Dr.Carol Baker; aktif immünizasyon konusunda yaptığı araştırmalarda tipe özgül antikorların, GBS immunitesindeki önemini göstermiş ve doğum sonrası anneden ve beseleklerinden alınan serumlarda, tip III GBS hastalığı gelişen bebeklerde ve annelerinde özgül antikorların düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (27). Aynı şekilde Gray ve arkadaşları Amerika'da yaptıkları bir araştırmada, tip II GBS taşıyıcısı ane-bebek ve tip II GBS sistemik infeksiyonu geçiren erişkinlerde ELISA yöntemiyle özgül IgG serum düzeylerini düşük

olarak bulmuşlardır.(5). Boyer ve arkadaşları GBS tip III doğal kapsüler polisakkarit antijenine karşı oluşan IgG tipi özgül antikor varlığını gebe ve bebeklerinde ELİSA yöntemiyle araştırmışlar, normal sağlıklı bebek doğuran GBS taşıyıcı kadınlarda, özgül IgG düzeyinin yüksek olduğunu ve bu antikorların plasenta yoluyla fetusa geçerek bebeğe GBS infeksiyonuna karşı koruduğunu göstermişlerdir (27,31,51). Kanada'da yapılar bir araştırmada da GBS ların 5 serotipine karşı gebe kadınlarda oluşan IgG serum antikor düzeyi hamilelerde indirekt immunofloresan test ile araştırılmış ve GBS taşıyıcısı olanlarda, olmayanlara göre anlamlı bir şekilde antikor yüksekliği tesbit edilmiştir (64).

Cinsel hastalığı olan kadınlarda yapılan bir araştırmada GBS serotiplerine karşı oluşan IgG tipi antikor düzeylerinin yüksek olduğu, bu durumda diğer etkenlerin neden olduğu infeksiyonun GBS taşıyıcılarında immün cevabı uyardığını bildirmişlerdir (17).

GBS infeksiyonlarında aktif immunizasyon üstünde önemle durulan bir konudur. Tip III GBS polisakkarit antijeni saflaştırıldıktan sonra sağlıklı kişilerde yapılan uygulamalarda %75 antikor yapımını stimüle ettiği ve 3-4 yıl koruyucu olduğu tesbit edilmiştir. Tip Ia ve tip II GBS polisakkaritleri purifiye edilmiş olmakla beraber; tip III gibi tam olarak kullanım alanına girmemiştir. %60-95 arası koruyuculukları vardır (27,51).

Görüldüğü gibi GBS taşıyıcısı gebe kadınların aktif immunizasyonu henüz araştırma safhasında olan ve eğer daha sonraki yıllarda GBS aşısı uygulanımı rutin uygulanabilecek düzeye gelirse, yenidoğanlarda GBS hastalıklarında önemli ölçüde azalma sağlayacağı umulan bir konudur (51).

GBS infeksiyonlarından korunmada son yıllarda damariçi immunoglobulin kullanımı konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Immunoglobulin uygulananın; GBS ların birçok serotipine invitro olarak GBS hastalığı oluşturulmuş hayvanlarda koruyucu olduğu ispatlanmıştır. Bu konuda ABD'de ve İtalya'da

yapılan araştırmalarda damariçi immunoglobulinin yüksek risk altındaki bebeklerde proflaktik uygulanımı ile; GBS infeksiyonundan korunmada hızlı ve etkili olduğu bildirilmiştir (16,27,28,73).

2.2.7. GBS infeksiyonlarında tedavi ve korunma

Tedavi: GBS infeksiyonlarında tedavide ilk seçilecek antimikrobiale ajan, Penisilin G'dir. Erişkinler ve yenidoğanlar için infeksiyona göre önerilen antibiyotikler Tablo III'de verilmiştir (51,45).

GBS infeksiyonlarında tedavide önerilen Pen G; GBS'lerinde Pen G için minimal inhibisyon katsayısı GAS'lara göre 4-10 kat daha büyük olduğu için yüksek dozda olup, GAS infeksiyonlarında önerilen dozun iki katı şeklinde düzenlenmelidir. Ayrıca penisilin türevleri, sefalosporinler, klo-ramfenikol, makrolid grubu antibiyotiklere duyarlıdırlar. Tedavide temel prensip; uygun antibiyotik ve uygun doz ve süre olmalıdır (45,51,59).

GBS hastalıklarından korunma; GBS hastalıklarından korunmada iki temel yaklaşım üzerinde durulmalıdır. 1. Kemoproflaksi 2. İmmünoproflaksi. Her iki yönteminde kullanım alanları ve etkileri ile ilgili araştırmalar devam etmekte olup, bilgilerimiz sınırlıdır. Son zamanlarda bu alanda büyük gelişmeler kaydedilmiştir (51).

Kemoproflaksi, teorik olarak hamile kadınlara hamilelikleri esnasında, doğum sırasında veya doğumda bebeğe verilir. Burada amaç, anneye ait genital GBS taşıyıcılığının eradikasyonu ve anneden bebeğe doğumda vertikal geçişin engellenmesidir. Oral kemoterapinin hemen ardından; %20-30 taşıyıcının tedavi olduğu bildirilmiştir. Doğum esnasında bu oran %70-80'e ulaşmaktadır (67,72).

Bir diğer başarıyla uygulanan kemoproflaksi yöntemi ise, doğum esnasında uygulanan intravenöz ampisillin tedavi-

si olup; GBS'ların bebeğe doğum kanalından geçişini engellemektedir. Bu yöntemin uygulama zorluğu, GBS taşıyıcılığının çabuk bir şekilde doğum sırasında belirlenmesinin mümkün olmaması ve bu yüzden tüm kadınlara tedavi uygulanması gerekliliği nedeniyle pek pratik görünmemektedir. Ancak Boyer ve arkadaşları tarafından ABD'de 575 GBS taşıyıcı gebe-bebek çiftin içine alan bir araştırmada; doğumda kadınların yarısına başlangıçta damar içi 2 gr, daha sonra 4 saatte bir damar içi 1 gr ampisillin tedavisi uygulanmış ve tedavi gören anneler de doğum sonra GBS kolonizasyonun bariz bir şekilde azaldığını ve bebeklerinde erken-gelişen GBS infeksiyonunun görülmediği bildirilmiştir. Tedavi görmeyen grupta ise 6 bebekte erken gelişen GBS infeksiyonu görülmüştür. Bu araştırmacı; bu şekilde bir tedavinin yararlı olacağı görüşündedir (11-13).

GBS hastalıklarında yenidoğanların korunması amacıyla uygulanan bir diğer yöntem de, bebeğe doğar doğmaz tek doz kas içi Pen G uygulanmasıdır. Ancak bu tedavinin düşündürücü bir yanı; bebeklerin o zamana kadar GBS ile infekte olmuş olmalarıdır. Ancak bu konuyla ilgili ABD'de Texas'da Siegel isimli bir araştırmacı tarafından yapılan bir çalışmada, doğar doğmaz tek doz intramusküler Pen G verilen doğum ağırlığı 2000 gr'ın üstünde miadındaki bebeklerde verilmeyenlere nazaran çok daha az oranda erken gelişen neonatal GBS infeksiyonu görüldüğü bildirilmiştir. Buna karşılık Pyati ve arkadaşları tarafından Chicago'da doğumda bebeklere uygulanan kemoproflaksinin etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan araştırmada, premature bebeklerden doğumdan hemen sonra kan kültürü alınmış ve hemen intramusküler penisillin G tek doz uygulanmış ve tedavi olan grup ile kontrol grubu arasında hastalık insidansı ve mortalite hızı yönünden bir fark olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle düşük doğum ağırlıklı premature bebeklerde GBS infeksiyonundan korunmada ya da infeksiyonun klinik seyrini değiştirme yönünden penisillin proglaksisinin etkisiz olduğu sonucuna varılmıştır. Görüldüğü gibi yenidoğanda intramusküler penisillin G

proflaksisinin uygulanması henüz tartışmalı bir konu olup, bu yöntemi savunmayanlar GBS infeksiyonunun doğumdan önce ve doğum esnasında alındığını ve bu nedenle bu tedavinin yararsız olduğunu bildirmektedirler (27,51,59).

<u>Tanı</u>	<u>Antibiyotikler(IV/doz)</u>		<u>Süresi</u>
	<u>YD ve süt çocukları</u>	<u>Erişkin</u>	
Bakteriyemi yumuşak doku infeksiyonu	1.Ampisillin (150-200 mg/kg) + Aminoglikozid 2.Pen G(200 Ü/kg)	1.Pen G(10 Mil.Ü/gün) 2.I.Kuşak Sefalosporin	10 gün
Menenjit	1.Ampisillin (300-400 mg/kg) + Gentamycin 2.Pen G(400 Ü/kg)	1.Pen G(20- 30 Mil.Ü/gün) 2.Kloramfenikol	14 gün
Osteomyelit	Pen G(200 Ü/kg)	1.Pen G(10-20 Mil.Ü/gün) 2.I.Kuşak Sefalosporin	3-4 Hafta
Endokardit	Pen G(400 Ü/kg)	1.Pen G(30 Mil.Ü/gün) 2.I.Kuşak Sefalosporin	4 Hafta

Tablo III: Yenidoğanlar ve erişkinler için GBS infeksiyonlarına göre önerilen antibiyotikler (51,45).

3. G E R E Ç V E Y Ö N T E M

1. Hasta grupları: Gebelerde sontrimestirda GBS kolonizasyonunu saptamak amacıyla, Haziran 1988-Mart 1989 tarihleri arasında yaklaşık bir yıllık bir süre içerisinde Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın-Doğum Polikliniğine ve S.S.Y.B.Eskişehir Doğumevine başvuran gebe kadınlardan alınan örneklerin A.Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında kültürleri yapıldı.

a) Tıp Fakültesi hastanesine başvuran 37.hafta ve üstündeki toplam 115 gebeden vagen, üretra, rektum sürüntü örnekleri alındı.

b) S.S.Y.B.Eskişehir Doğumevine kontrol amacıyla başvuran 37.hafta ve üstündeki toplam 107 gebeden vagen, üretra ve rektum örnekleri alındı.

2. Örneklerin alınması: Vagen örnekleri iki ayrı steril pamuklu eküvyon ile vagen arka duvarından sürtme yöntemi ile alındı. Eküvyonlardan birisi buyyonlu tüpe batırıldı ve rutin kültürü yapıldı. Diğer ise Todd Hewitt sıvı besiyerine batırıldı ve GBS izolasyonu amacıyla kültürü yapıldı. Üretra örneği, external üretral orifisten sürtme yöntemiyle alındı. Rektum örneği ise, steril pamuklu eküvyon ile rektum ağzından sürtme yöntemiyle alındı. Eküvyonlar, Todd Hewitt sıvı besiyerine batırıldı. Örneklerin en geç bir saat içinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaşması sağlandı (4,26,51).

3. Besiyerleri:

a) Taşıyıcı(transport) ve çoğaltıcı(zenginleştirme) besiyeri olarak Todd Hewitt Broth (Difco, 0492-01-4) kullanıldı. 30 gr toz besiyeri, 1000 ml distile suda eritildi. Eküvyonlu tüplere 2'şer ml. konulduktan sonra, otoklavda 121°C de sterilize edildi.

Todd Hewitt broth'un içeriği(1000 ml)

Beef Heart	: 500 gr	Sodium Chloride	: 2 gr
Neopeptone, Difco:	20 gr	Disodium Phosphate:	0.4 gr
Bacto dextrose	: 2 gr	Sodium Carbonate	: 2,5 gr

Alınan sürüntü örnekleri Todd Hewitt broth içerisinde Mikrobiyoloji laboratuvarına yollandı. Buyyonlu tüpe alınan vagen örneğinin kanlı-EMB-Saboruaud agara ekimleri yapılarak, 24 saat 37°C de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda rutin mikrobiyolojik yöntemlerle üremeler değerlendirildi. Todd Hewitt broth içerisinde gelen vagen, üretra ve rektum sürüntü örnekleri ile 24 saat 37°C de aerop ortamda inkübe edildi. Bu sürenin sonunda ise COBA agara(colombia agar base + oxolinic asit, colistin, koyun kanı %5) pasajları yapıldı. Pasajlar 24 saat 37°C de aerop inkübe edildi. İnkübasyon sonunda üremeleri değerlendirildi (26,57,65).

b) COBA agarlı besiyeri: Streptokokların izole edilebilmesi için özgül besiyeri olarak kullanıldı (2,66).

COBA Agarın Yapılışı: 39 gr. Colombia agar base CM 331 (oxid) 1000 ml distile suda çözüldürüldü. Otoklavda 121°C de 15 dakika steril edildi. 45°C ye soğutulurak %5 defibrine koyun kanı ve 2 ampul streptococcus selective supplement SR 126(oxid) ilave edildi. Steril petri kaplarına uygun oranda dağıtıldı.

Colombia agar base CM 131(oxid) içeriği : 500 gr

1 litrede bulunan Special peptone mixture: 23 gr

Starch : 1 gr

Sodium chloride : 10 gr

Agar No:1

Ph: 7,3

Streptococcus selective supplement SR 126(oxid) içeriği: 1 ampul 500 ml besiyeri için gereklidir. 1 ampülünde: Colistin sülphate: 5 mg

Oxolinic asit : 2,5 mg

Kullanmadan önce 1 ampul 2 ml steril distile suda çözüldürüldü.

4. Kültürlerin değerlendirilmesi: COBA besiyerine yapılan pasajlar 24 saat 37°C de inkübe edildikten sonra, beta hemolitik, koloni morfolojisi ve mikroskopik görünümü streptokokla uyumlu, Gram olumlu, katalaz olumsuz üremeler streptokok olarak kabul edildi. Latex aglutinasyon yöntemiyle grup tayini yapıldı (22,23,40,51).

5. Grup tayininin yapılışı: Streptokok gruplandırmasında latex aglutinasyon testi (streptex-wellcome) kullanıldı (7,36).

Streptex kitinin içeriği:

Latex süspansiyonları: A,B,C,D,F ve G grupları için Ekstraksiyon enzimi

Polivalan pozitif kontrol

Disposibl test kartları ve karıştırma çubukları

Ekstraksiyon enziminden 0.4 ml steril bir tüpe alındı. Test edilecek pasajdan bir öze yardımıyla alınan 5 adet streptokok kolonisi ekstraksiyon enzimi içerisinde ezilerek süspansiyon haline getirildi. 37°C deki su banyosu içerisinde en fazla bir saat olacak şekilde arasıra çalkalanarak inkübe edildi.

Daha sonra pastör pipeti kullanarak, ekstrakte edilen süspansiyondan bir damla alınarak test kartına konuldu ve üzerine bir damla B grubunun lateks süspansiyonu ilave edilerek, test çubuğu ile karıştırılarak homojenize edildi. Yavaş bir şekilde kart hareket ettirilerek, bir dakikanın sonunda aglutinasyon varlığı ile Grup B streptokok olarak değerlendirildi.

4. B U L G U L A R

Haziran-1988 ile Mart-1989 arasında kalan süre içerisinde, A.Ü.Tıp Fakültesi Kadın-Doğum polikliniğine ve S.S.Y.B.Eskişehir Doğumevine başvuran gebelikleri 37 hafta ve üstünde olan kadınlar çalışma kapsamına alındı.

1. A.Ü.Tıp Fakültesi Kadın-Doğum polikliniğine kontrol için başvuran 115 gebenin 4 ünde grup B streptokok (%3.5) üretilmiştir. GBS üretilen gebelerden ikisinin birden çok bölgesinde GBS izole edilmiştir. Bu gebelerden birisinde 2 bölgede (üretra, rektum), diğer gebede ise 3 bölgede (vagen, uretra, rektum) üreme olmuştur. Diğer iki gebenin ise sadece vagen bölgelerinde GBS izole edilmiştir.

2. S.S.Y.B.Eskişehir doğumevine kontrol amacıyla başvuran 104 gebeden bir tanesinde (%0.93) grup B streptokok üretilmiştir. Bu gebenin 2 bölgesinde (vagen ve rektum) üreme olmuştur. Her iki araştırma grubu beraber değerlendirilecek olursa toplam 222 gebenin 5'inde (%2.3) grup B streptokok izole edilmiştir. 5 gebeden üçünde birden fazla bölgede üreme saptanmıştır. Tablo I'de her iki araştırma grubunda GBS üretilen olguların bölgelere göre dağılımı görülmektedir.

Üreme yeri Araştırma yeri	Vagen	Üretra	Rektum
TIP FAKÜLTESİ			
NO 1.	(-)	(+)	(+)
NO 2.	(+)	(-)	(+)
NO 3.	(+)	(-)	(-)
NO 4.	(+)	(+)	(+)
DOĞUMEVİ			
NO 1.	(+)	(-)	(+)
TOPLAM	4	2	3

Tablo I: A.Ü.Tıp Fakültesi ve S.S.Y.B.Eskişehir Doğumevinde gebelerde üretilen GBS'lerin bölgelere göre dağılımı

Tablo I'e göre en sık GBS görülen bölgenin vagen olduğu (4), sonra rektum (3) ve uretranın (2) geldiği görülmektedir.

Tablo II'de A.Ü.Tıp Fakültesi Hastanesi ve S.S.Y.B.Eskişehir Doğumevindeki gebelerin yaş gruplarına göre dağılımı görülmektedir.

YAŞ GRUPLARI	TIP FAKÜLTESİ		DOĞUMEVİ		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
15-19	6	5.2	10	9.3	16	7.2
20-24	30	26.1	40	37.4	70	31.5
25-29	40	34.8	39	36.5	79	35.6
30-34	32	27.8	12	11.2	44	19.8
35-39	7	6.1	6	5.6	13	5.9
TOPLAM	115	100	107	100	222	100

Tablo II: A.Ü.Tıp Fakültesi Hastanesi ve S.S.Y.B.Eskişehir Doğumevindeki gebelerin yaş gruplarına göre dağılımı.

Bu tabloya göre Tıp Fakültesindeki gebelerin, %34.8'i 25-29 yaş, %27.8'i 30-34 yaş, %26.1'i ise 20-24 yaşları arasındadır. Doğumevinde ise, %37.4'ü 20-24 yaş arası, %36.5 25-29 ve %11.2'si 30-34 yaşları arasındadır. Tüm gebeler birlikte değerlendirildiğinde, %35.6'sının 25-29 yaş arası, %31.5'nun 20-24 ve %19.8'inin 30-34 yaşları arasında olduğu görülmektedir. Yapılan istatistiksel analizde Tıp Fakültesi ve Doğumevindeki gebelerin yaş gruplarına göre dağılımında uygunluk görülmüştür. ($\chi^2=11.34$, $p < 0.05$)

Tablo III'de Tıp Fakültesi ve Doğumevine başvuran gebelerin, gebelik sayısı dağılımı görülmektedir.

GEBELİK SAYISI	TIP FAKÜLTESİ		DOĞUMEVİ		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1	63	54.9	40	37.4	103	46.4
2	25	21.7	24	22.5	49	22.0
3	12	10.4	21	19.7	33	14.9
4	9	7.8	11	10.2	20	9.0
5 ve üstü	6	5.2	11	10.2	17	7.7
TOPLAM	115	100	107	100	222	100

Tablo III: Tıp Fakültesi ve Doğumevine başvuran gebelerin, gebelik sayısı dağılımı. ($\chi^2=9.00$, $p > 0.05$)

Bu tabloya göre Tıp Fakültesindeki gebelerin %54'ünün ilk gebeliği, %21.7'sinin ikinci gebeliği, %10.4'ünün ise üçüncü gebeliğidir. Doğumevindeki gebelerin ise %37.4'ünün birinci, %22.5'inin ikinci, %19.7'sinin ise üçüncü gebeliğidir. Her iki grup birlikte ele alınacak olursa, %46.4'ünün birinci, %22'sinin ikinci, %14.9'unun ise üçüncü gebeliği olduğu görülmektedir. Yapılan istatistiksel analizde Tıp Fakültesi ve Doğumevindeki gebelerin gebelik sayılarına göre dağılımında farklılık bulunmamıştır.

KÜLTÜR SONUCU	TIP FAKÜLTESİ		DOĞUMEVİ		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Normal vagen florası	73	63.5	62	57.9	135	60.8
Candida	34	29.5	19	17.8	53	23.9
E.coli	7	6.09	22	20.6	29	13.06
Klebsiella	1	0.01	4	3.7	5	2.25
TOPLAM	115	100	107	100	222	100

Tablo IV: Tıp Fakültesi ve Doğumevine başvuran gebelerin vagen kültür sonuçları. ($\chi^2=14.40$, $p < 0.001$)

Bu tabloya göre, Tıp Fakültesindeki gebelerin vagen kültürlerinde %63.5'inde NVF, %29.5'inde Candida ve %6.1'inde enterik bakteriler ürediği görülmektedir. Doğumevinde ise %57.9'unda NVF, %24'ünde enterik bakteriler, %17.8'inde ise candida ürediği ve tüm gebelek birlikte ele alındığı zaman ise %60.8'inde NVF, %23.9'unda candida, %15'inde enterik bakterilerin ürediği görülmektedir. Tablo IV'ün yapılan istatistiksel analizinde ($x^2=14.40$, $p<0.001$) Tıp Fakültesi ve Doğumevinde normal flora ve candida görülme oranlarında Tıp Fakültesinde daha yüksek olmakla beraber önemli bir fark gözlenmemiştir. Buna karşılık E.coli+klebsiella (enterik bakteriler) görülme oranı Doğumevinde Tıp Fakültesine göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur.

Tablo V'de Tıp Fakültesi ve Doğumevindeki gebelerde GBS kolonizasyonu ile yaş, gebelik sayısı ve akıntı parametreleri arasındaki ilişki görülmektedir.

Parametreler	TIP FAKÜLTESİ				DOĞUMEVİ				TOPLAM			
	GBS (+)	Kolonize (%)	(-) (%)		GBS (+)	Kolonize (%)	(-) (%)		GBS (+)	Kolonize (%)	(-) (%)	
15-19	0	0	6	100	0	0	10	100	0	0	16	100
20-24	2	7	28	93	0	0	40	100	2	2.9	68	97.1
25-29	1	2.5	39	97.5	0	0	39	100	1	2.5	39	97.5
30-34	1	3.1	31	96.9	1	8.3	11	91.7	2	4.5	42	95.5
35-39	0	0	7	100	0	0	6	100	0	0	13	100
TOPLAM	4	3.5	111	96.5	1	0.9	106	99.0	5	2.3	217	97.7
GEBELİK 1	4	6.3	59	93.6	0	0	40	100	4	3.8	99	96.1
2	0	0	25	100	0	0	24	100	0	0	49	100
SAYISI 3	0	0	12	100	0	0	21	100	0	0	33	100
4	0	0	9	100	1	9.1	10	90.9	1	5	19	95
5 ve üstü	0	0	6	100	0	0	11	100	0	0	17	100
TOPLAM	4	3.5	111	96.5	1	0.9	106	99.0	5	2.3	217	97.7
AKINTI Var	3	37.5	5	62.5	0	0	32	100	3	7.5	37	92.5
Yok	1	0.9	106	99.1	1	1.2	74	98.8	2	1.0	180	99

$$x^2=19.75$$

$$p<0.001$$

$$x^2=0.19$$

$$p>0.05$$

$$x^2=3.54$$

$$p>0.05$$

Tablo V: Tıp Fakültesi ve Doğumevindeki gebelerde GBS kolonizasyonu ile yaş, gebelik sayısı ve akıntı arasındaki ilişki.

Tablo V'in yapılan istatistiksel analizinde Tıp Fakültesinde akıntısı olan kadınlarda GBS kolonizasyonu önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. ($x^2=19.75$, $p<0.001$) Buna karşılık Doğumevinde ($x^2=0.19$, $p>0.05$) ve genel toplamda ($x^2=3.54$, $p>0.05$) akıntı ile GBS kolonizasyonu arasında buna benzer bir ilgi görülmemiştir.

Tablo VI'da Tıp Fakültesinde GBS üretilen gebelerin antimikrobik duyarlılık test sonuçları görülmektedir.

GBS Üreyen Olgular	I	II	III	IV
Penisilin G	D	D	D	D
Amoksisilin+Klevulonik asit	D	D	D	R
Ampisilin	D	D	D	D
Ofloksasin	D	D	R	R
Seftriakson	D	D	D	D
Kloramfenikol	D	D	D	D
Karbenisilin	D	D	R	D
Eritromisin	D	D	D	D
Trimetoprim+sülfametoksazol	R	R	R	R
Sefradin	R	R	D	D
Aztreonam	R	R	R	R
Mezlosilin	R	D	R	R
Gentamisin	R	R	R	R
Tetrasiklin	R	R	R	R
Sefazolin	D	R	D	D
Sefaperazon	D	D	D	D
Piperasilin	D	D	D	D

Tablo VI: Tıp Fakültesinde GBS üretilen gebelerin antimikrobik duyarlılık test sonuçları.

Not: D=duyarlı, R=dirençli

Tablo VI'ya göre GBS'lerin penisilin G, I.kuşak sefa-
losporinler, kloramfenikol, eritromisine duyarlı olduğu,
aminoglikozidler, tetrasiklin, trimetoprim+sulfametaksazol,
aztreonama dirençli bulunduğu görölmektedir.

5. T A R T I Ő M A

İnsanlarda belki de yüzbinlerce senedir çeşitli hastalıklar oluşturan streptokoklar bilim dünyasının son yüzyılında gösterdiği gelişmelerden paylarını alarak, gerek tanımlanmaları, gerekse oluşturdıkları hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde büyük adımlar atılmış bulunmaktadır. Yine de, artık moleküler seviyelere inerek, hastalıkları inceleyebilen bilim dünyasının, henüz yanıtlayamadığı birçok soru bulunmaktadır. İşte bunlardan biri de 1960 yılına kadar insanlarda infeksiyonlarla ilişkisi yönünden olgu sayısı çok az olan grup B streptokokların bu yıllardan sonra birçok streptokokal infeksiyonda özellikle de yenidoğan infeksiyonlarında gittikçe artan oranda saptanmaya başlanmasıdır. Gerçekten de GBS'lar birçok ülkede, koliform bakterileri geçerek, yenidoğan infeksiyonlarında ilk sırayı almaya başlamıştır. Bu nedenle son 15 yıldır B grubu streptokoklar ve infeksiyonları başta ABD, İngiltere, İskandinav ülkeleri ve Çekoslovakya olmak üzere geniş olarak araştırılmaktadır (2,23,45,59).

GBS'ların klinik önemi yenidoğanlarda ortaya çıkan infeksiyon tablosundan kaynaklanmaktadır. Yenidoğanlarda erken beliren şekil ve geç beliren şekil olmak üzere iki farklı şekilde görülen GBS infeksiyonlarının en önemli özelliği menenjit ve hızlı gelişen sepsis tablosuyla seyretmesi ve bu nedenle tedaviye rağmen mortalitenin yüksek olmasıdır. Bu nedenle infeksiyonun oluşmadan önlenmesi ve erken tanısı kuşkusuz son derece önemli olmaktadır. Bu amaçla %75 oranında doğum kanalından geçiş esnasında anneden bebeğe bulaştığı gösterilen GBS'ların kaynağında araştırılması gerekmektedir (35,38,71).

GBS infeksiyonları dördüncü aydan sonra azalmakla beraber, her türlü sistemik ve lokal infeksiyon etkeni olabilmektedir. Doğum sonrası kadınlarda görülen ateşli olgu-

ların %15-20 oranında etkeni olup, seyrek olarak da immün sistemi çeşitli nedenlerle baskılanmış kişilerde çeşitli infeksiyonlara yol açabilirler (15,43,48,68).

Gebe kadın genital ve ano-rektal sisteminde kolonize olan ancak kadında infeksiyona yol açmayan GBS'lar ile invaziv neonatal erken gelişen GBS infeksiyonları arasındaki ilişki bilinen bir konudur. Aynı zamanda erken membran rüptürü, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum, neonatal GBS infeksiyon insidansını 15 kat artırmaktadır. Anneden bebeğe geçen koruyucu tipe özgül antikapsüler GBS antikor düzeyi bu gibi durumlarda düşüktür (17,31,54).

Gebelerin GBS taşıyıcılık prevalansı üzerinde yapılan çeşitli araştırmalarda iklim, coğrafi bölge, sosyo-kültürel toplum yapısı gibi faktörler nedeniyle farklı sonuçlar elde edilmiş ve prevalansın %5 ile 30 arasında değiştiği bulunmuştur. Yenidoğan infeksiyon etkeni olan GBS bulaşının önlenmesi için özellikle son trimesterdeki gebelerin araştırılması gerekmektedir (4,23,32,51).

Gebelerde GBS kolonizasyonun araştırıldığı durumlarda, karışık floranın bulunduğu bölgelerden örnek alınması ve bu bölgelerde yoğun olarak bulunan enterik bakterilere göre üremesinin daha zor olması nedeniyle seçici besiyeri kullanılması ve çoklu konak bölgelerinden kültürlerin yapılması gerekmektedir. Bu durumda en uygun örnek alma yeri vagen, rektum ve üretra olup, yapılan çalışmalarda GBS izolasyon oranının %35'e kadar yükseldiği bildirilmektedir (4,36,40).

Biz çalışmamızda Haziran 1988/Mart 1989 tarihleri arasında kalan yaklaşık bir yıllık süre içerisinde, 37 hafta ve üstünde kalan 222 gebenin 4'ünde Grup B streptokok izole ettik. Buna göre çalışmamız kapsamında yer alan Tıp Fakültesi ve Doğumevi grubu beraber değerlendirilecek olursa, GBS prevalansı %2.3 dür. Tıp Fakültesinde incelediğimiz 115 gebenin 4'ünde, Doğumevinde ise 107 gebenin 1'inde GBS üredi. Tıp Fakültesi için GBS prevalansı %3.5, doğumevi için ise %0.93 dür. Gordon'un düşük sosyo-ekonomik yapıdaki

toplumda %5, Collado'nun Meksika toplumunda %4, Ankara'da Ayhan'ın %6 ve Sivas'ta Gökalp'in %7 oranında bulunduğu prevalansın, bizim araştırmamızda Tıp Fakültesi grubuna uyum göstermektedir. Doğumevi grubundaki düşük orana (% 0.93) neden olarak kişiden kişiye bulaşı engelleyen kültürel ve toplumsal faktörlerle, GBS kolonizasyonunu önleyen bakteriyel interferansın rol oynadığı hijyenik faktörler düşünülebilir. Gerçekten de Tıp Fakültesinde araştırmaya alınan gebelerin rutin vagen kültürlerinde enterik bakterilerin, doğumevindeki gruba göre daha az miktarda ürettiği ve bu nedenle üremesi nisbeten daha zor ve hassas bir bakteri olan GBS'un bu grupta daha yüksek oranda (%3.5) izole edildiği görülmüştür. Buna karşılık kırsal bölgeden gelen gebelerin çoğunluğu oluşturduğu doğumevi grubunda enterik bakterilerin vagen florasında yüksek oranda üremesi muhtemelen GBS izolasyon prevalansını düşürmüştür, ancak bir gebede (%0.99) GBS ürettiği gözlenmiştir (4,8,19,30,32,66).

Yaptığımız araştırmada Tablo I'de özetlendiği gibi, GBS üretilen gebelerden örnek alınan üç farklı bölgeden en fazla izolasyonun vagen (4), sonra sırasıyla az bir farkla rektum (3) ve üretra (2) olduğu görülmektedir. Beş gebeden birinde vajende, 2'sinde rektumda ve üçünde üretrada GBS kolonizasyonu gösterilmemiştir. Üç bölgede GBS izolasyonu bakımından birbirine yakın bulunan bu değerler, literatürle uyumlu olup, gebelerin GBS taşıyıcılığının araştırılmasında vajenin yanı sıra, rektal ve üretra meatusu sürüntü kültürlerinin yapılmasında mutlaka yararlı olacaktır (23,32,36,51,58).

GBS izole edilen gebelerin ikisininin yaşı 20-24, bir tanesi 29, ikisi ise 30-34 yaş arası idi. Gerçekten de GBS kolonizasyonun yaş ile ilişkisini gösteren yayınlarda, farklı sonuçlar olmakla beraber, birçok yayındaki ortak sonuç, bu grup streptokokların cinsel yolla bulaştığı ve bu bulaşmayı kolaylaştıracak bir faktörle taşıyıcılık arasında ilişki olabileceğidir. Sexuel yönden aktif 20-35 yaş arasında kolonizasyonun yüksek olduğuna dair araştırmalar vardır (51, 59).

GBS üreyen gebelerden dördünün ilk gebeliği, bir tane-
sinin ise dördüncü gebeliği idi. GBS kolonizasyonu ile ge-
belik sayısı arasında ilişki olup olmadığını araştıran ça-
lışmalar bulunmaktadır. Bir kısım araştırmacılar 3 ve üstün-
deki gebelik sayısının kolonizasyon hızını artırdığını öne
sürerken bazı araştırmacılar ise tersini savunmaktadırlar.
Bizim araştırmamızdaki gözlemlerimiz ikinci görüşe uygun gi-
bi olmakla beraber, tam bir yorum yapmamız için yeterli ol-
gu sayısına ulaşmamış bulunmaktayız (27,32,51,59).

Tıp Fakültesi ve doğumevinde araştırmaya alınan gebele-
rin vajen kültür sonuçları Tablo IV'de yer almaktadır. Bu-
na göre her iki grupta normal flora ve candida üreme preva-
lansı bakımından bir farklılık görülmemiştir. (p 0.001)
Bilindiği gibi gebelik döneminde vajinal florada yapılan
laktobasillerin sayısında bir azalma olur. Normalde lakto-
basiller vajen epitel hücrelerindeki glikojenden asit yap-
tıkları için, asit olan vajen Ph'sı patojen mikroorganizma-
ların üremesini sınırlandırmaktadır. Ancak gebelikte hor-
monal değişiklikler nedeniyle vajen Ph'sı değişmekte dolay-
ısıyla candida infeksiyonlarında bir artış görülmektedir.
Bizim araştırmamızdaki sonuçlar da bu bilgilere uygunluk
göstermektedir (36). Enterik bakterilerin her iki araştı-
ma grubunda görülme oranları tablo IV'de gösterildiği şe-
kilde birbirinden farklı olup, Doğumevinde (%24.3) Tıp Fa-
kültesine göre (%6) önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Do-
ğumevindeki gebelerin çoğunluğunun kırsal yöreden gelen ka-
dınlardan oluşması, hijyen koşullarına fazla dikkat edilme-
mesi ile ilişkilidir.

Bu nedenle bu grupta GBS, enterik bakterilerin yoğun
üremesinin bir sonucu olarak ortaya çıkan bakteriyel inter-
ferans nedeniyle çok düşük düzeyde bulunmuştur.

GBS taşıyıcılığının, Christensen'in, Embil ve Perrson'
un araştırmalarında akıntı gibi jinekolojik bir problemle
başvuran kadınlarda yüksek olduğu bildirilmektedir (18,56).
Bizim araştırmamızda, Tıp Fakültesi grubunda akıntısı olan

kadınlarda GBS taşıyıcılığının önemli oranda arttığı görülmüştür.(p 0.001) Buna karşılık Doğumevinde ve genel toplamda akıntı ile GBS kolonizasyonu arasında buna benzer bir ilgi görülmemiştir. Ayhan'ın araştırmasında akıntı bulgusu olanlarda GBS kolonizasyonu oranı daha yüksek olarak saptanmıştır (4).

GBS streptokok infeksiyonlarının tedavisinde, antibiyotik seçimi önemli bir konudur. Genelde streptokokların penisiline duyarlı olmalarına karşılık GBS'ların penisilin için MIC değerinin yüksek oluşu sorunlara yol açabilmektedir. Yaptığımız araştırmada GBS'ların penisilin, kloramfenikol, ampisilin, eritromisin, piperacillin ve sefalosporin grubunun çoğuna duyarlı oldukları bulunmuştur.(Bkz.Tablo VI) Öte yandan aminoglikozid grubundan gentamycin ve tetrasiklin ile trimetoprim+sülfametoksazol, aztreonam'a büyük oranda direnç gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar yayınlarla uyumlu çıkmıştır (11-13,20,27,51).

Ülkemizde yenidoğan infeksiyonlarında GBS'ların yerinin belirlenmesi için yapılan çalışma sayısı azdır. Araştırmamızda gebelerde son trimestirda GBS kolonizasyon hızı %2.3 olarak bulunmuştur. Bu da yöremizde erken neonatal GBS infeksiyonlarının henüz tehlikeli bir boyutta olmadığını göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde neonatal dönem infeksiyonlarında etken olarak başta E.coli olmak üzere en sık görülen enterik bakterilerin yerini GBS almıştır. Aynı durumun önümüzdeki yıllarda yurdumuzda da olabileceği gözönüne alınırsa, neonatal GBS infeksiyonlarının önlenmesi açısından anne ve bebeklerdeki kolonizasyonun saptanması önem taşıyacaktır. Böylece yenidoğan infeksiyonlarının erken tedavisi mümkün olurken GBS aşılı ve immünglobulinlerle neonatal immüniteyi de destekleme olanağı bulunacaktır.

6.ÖZET

Streptokoklar, Streptococcea familyasında yer alan ve insanlarda oluşturdıkları birçok ciddi infeksiyonlar ve komplikasyonları nedeniyle en önemli mikroorganizmalardan biri olarak kabul edilen bakterilerdir. İnsanlarda en sık infeksiyon etkeni olanlar A,B,C,D,F ve G grubu streptokoklardır (2,42,61,69).

Oluşturduğu lokal ve sistemik infeksiyonlar sebebiyle en önemlisi A grubu olmakla beraber diğer gruplar da son yıllarda önem kazanmaya başlamıştır. Grup B streptokoklar özellikle yenidoğan döneminde en sık rastlanan patojen mikroorganizmalardan biri olup, iki farklı klinik şekilde görülmektedir. Erken ortaya çıkan şekil daha çok pnömoni ve sepsisle karakterizedir. Bulaşma doğum kanalından olur, genellikle akut seyirli ve mortalitesi yüksektir. Geç beliren şekil ise daha sinsi seyirli olup, menenjit osteomyelit tablosu oluşturur. Bulaşma hastane ortamındandır ve daha iyi seyirlidir (10,36,40).

Özellikle riskli doğumlarda da a sık rastlanan yenidoğan GBS infeksiyonlarının erken tanısı önem taşımaktadır. Bu nedenle de tanı yöntemleri ve proflaktik uygulamalar denenerek hastalığın oluşmadan önlenmesine çalışılmalıdır (21,44,45,51).

Bu çalışmada GBS'lerin yenidoğan infeksiyonlarındaki önemini dikkate alarak, gebelerdeki ano-rektal ve genitoüriner sistem kolonizasyon prevalansını saptamayı amaçladık. Bu amaçla 37.hafta ve üstündeki gebelerden vajen, üretra, rektum sürüntü örnekleri alarak, GBS varlığı açısından mikrobiyolojik olarak araştırdık.

GBS izolasyonu için, özgül Todd Hewitt broth, COBA agar (Colombia agar base+colistin+oxolinik asit+%5 koyun kanı) ve lateks aglutinasyon yöntemini kullanarak, 222 gebeden 5'inde (%2.3) GBS ürettik. Tıp Fakültesinde araştır-

maya alınan 115 gebeden 4'ünde (%3.5) GBS izole edildi. Doğumevinde araştırmaya alınan 107 gebenin yalnızca birinde (%0.93) GBS üretildi.

GBS üretilen olgularda, en sık GBS görülen bölgenin vajen(4), sonra sırasıyla rektum(3) ve üretra(2) olduğu görüldü. 5 Gebeden üçünde birden fazla bölgede üreme saptandı.

Gebelerin yapılan rutin vajen kültürlerinde, tüm gebeler birlikte ele alındığı zaman %60.8 inde normal vajen florası, %23.9 unde candida ve %15 inde enterik bakterilerin ürettiği görülmüştür. Gruplar ayrı olarak ele alındığında Tıp Fakültesindeki gebelerin %63.5 unda NVF, %29.5 unda candida ve %6.1 inde enterik bakteri üremiştir. Doğumevinde ise %57.9 unda NVF, %24 unde enterik bakteriler ve %17.8 inde candida üremiştir. Her iki grubun yapılan istatistiksel analizinde NVF ve candida görülme oranlarında ($\chi^2=14.40$, p 0.001) önemli bir fark gözlenmemiştir. Buna karşılık enterik bakterilerin görülme oranı doğumevinde Tıp Fakültesine göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Doğumevi grubunda GBS izolasyonunun düşük olması, bu grupta GBS ye göre daha kolay üreyen enterik bakterilerin yoğun üremesine bağlanmıştır.

GBS üretilen olguların Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemiyle yapılan antimikrobik duyarlılık testlerinde, penisilin G, ampisilin, kloramfenikol, eritromisin, sefalosporin grubu antimikrobik maddelere duyarlı, tetrasiklin, trimetoprim+sülfametoksazol, aminoglikozidlere dirençli bulunmuştur. Grup B streptokok infeksiyonların önlenmesinde ve tedavisinde ilk tercih edilecek antimikrobik madde olarak Penisilin G veya ampisilin kullanılmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

K A Y N A K L A R D İ Z İ N İ

1. Akan, E.: Tıbbi Mikrobiyoloji, Oba Kitapevi, Konya, 1986, s:23
2. Alan, L.B.: Classification of Streptococci, In, Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell/Douglas/Bennett(Editors), Wiley, Med.Pub., Newyork, 1986, pp:1123.
3. Avery, B.G.: Neonatal İnfections, in, Neonatology, 1987, pp:923.
4. Ayhan, Z.: Beta hemolitik streptokokların gruplandırılmasında kullanılan yönt.karşılaştırılması ve Grup B streptokokların önemi, Uzmanlık tezi, Ankara, 1984.
5. Barry, M.G., Pritchard, D.G., and et al.: Seroepidemiological studies of GBS type II, The J.of Inf.Dis., 151:1073(1985).
6. Bascom, F.A., and et al.: Human antibody to the group spesific polysaccharide of GBS, The J.of Inf.Dis., 151:221(1985).
7. Bauer, J.D.: Clinical Laboratory Methods, Mosby Company, Toronto, Ninth edition, 1982, pp:835.
8. Bergwist, G., Hurvell, B., et al.: The persistance of group B streptococci in families. Scand. J.Infect. Dis. 8:79-81, 1976.
9. Bevanger, L. and et al.: Type classification of GBS by the fluorescent antibody test, Acta Path.Mic.Scand. 85:357(1977).
10. Bilgehan, H.: Klinik Mikrobiyoloji, Bilgehan Basımevi, İzmir 1986, s:249.
11. Boyer, K.M., Godzala, C.A., Gotoff, S.P., and et al.: Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal GBS early-onset disease, I.epide. Rational, The J. of Inf.Dis., 148:795(1983).
12. Boyer, K.M., Godzala, C.A., and et al.: Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal GBS early-onset disease. II.Predictive value of prenatal cultures, The J.of Inf.Dis., 148:802(1983).
13. Bayer, K.M., Godzala, C.A., and et al.:Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal GBS early-onset disease. III.Interruption of mother-to-infant transmission, The J.of Inf.Dis., 148:810(1983).
14. Castle, D., and et al.: Grouping and detection of group B streptococci by immunofluorescence, J.Clin.Pathol, 36:463(1983).

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

15. Charles, D., and Larsen, B.: Streptococcal puerperal sepsis and obstetric infections, *Rev. of Inf. Diseases*, 8:411(1986).
16. Chirico, G., Rondini, G., and et al.: Intravenous gamma-globulin therapy for prophylaxis of infection in high-risk neonates, *J. Pediatrics*, 110:437(1987).
17. Christensen, K.K., Christensen, P. and et al.: Quantitation of antibodies against GBS, types Ia, Ib and III in sera from different groups of individuals: High antibody levels in sera from venereal disease Clinic patients, *Scand. J. Inf. Dis.* 13:165(1981).
18. Christensen, K.K., Christensen, P.: Typing of group B streptococci from the throat and urogenital tract of females. *Scand. J. Infect. Dis.* 10:209-12, 1978.
19. Collado, M.L., Kretschmer, R.R., et al.: Colonization of Mexican pregnant women with GBS. *J. Inf. Dis.* 141: 134, 1981.
20. Conte, E.J., Barriere, S.L.: *Manual of Antibiotics and Infectious Diseases, Fourth Ed.*, Lea and Febiger, Philadelphia, pp:122-3, 1981.
21. Daum, S.R., Smith, L.A.: Bacterial sepsis in the newborn, *Clin. Obst. and Gynec.*, 22:39(1979).
22. Dillon, C.H., Gray, E., and et al.: Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy, *The J. of Inf. Dis.*, 145:794(1982).
23. Douglas, E.J., Keith, S.K. and et al.: GBS colonization pattern in mother and their infant, *J. Clin. Mic.*, 20: 438(1984).
24. Eickhoff, C.T., and et al.: GBS kolonization rate in women who use IUD and oral kontraseptif *Brith. Med. Journal*, 8:1313(1978).
25. Eickhoff, C.T.; Group B streptococci in Human Infection, In, *Streptococci and Streptococcal Diseases*, Wannamaker, L.W., Year book, Med. Pub., Chicago, 1975. p:325.
26. Facklam, R.R. and Carey, B.R.: Streptococci and Aerococci, in, *Manual of Clinical Microbiology*, Lennette, Balows, Hausler, Shadomy (Editors), 1985, pp:154
27. Fischer, G., Horton, Edelman: Summary of the national Institutes of health workshop on GBS infection, *The J. of Inf. Dis.*, 148:163(1983).
28. Fischer, G.W., Weisman, B.L., and et al.: Intravenous immunoglobulin in neonatal GBS disease, *The Ame. J. of Med.*, March:117(1984).

KAYNAKLAR DİZİNİ(Devam ediyor)

29. Ginsburg, I.: Streptococcus, In, Microbiology, Braude, I.A., Davis, E.C.(Editors) W.B.Saunders Company, Igaku-Shoin/Saunders International Edition, 1982, pp:281.
30. Gordon, S.J., Sbarra, A.J.: Incidence, technique of isolation and treatment of group B streptococci in obstetric patients. Am.J.Obstet.Gyne. 126:1023-6, 1976.
31. Gotoff, P.S., Odell, C., Boyer, M.K., and et al.: Human IgG antibody to GBS type III, The J.of Inf.Dis., 153:511(1986).
32. Gökalp, A., Oğuz, A., Kanra, G.: Neonatal grup B streptokok kol.ile annelerdeki ve anorektal sistem taşıyıcılığı ile ilişkisi. Mikrobiyoloji Bülteni, 20:248-55(1986).
33. Hamilton, J.R.: Comparasion of Meritec-Strep With Strep-tex for direct colony grouping of beta-hemolytic streptococ from primary isolation and subculture plates, J.of Clin.Mic., 26:622(1988).
34. Harris, C.M., Stroobant, J., and et al.: Phagocytosis of GBS by neutrophils from newborn infants, Ped. Research, 17:358(1983).
35. Hishom, N., and et al.: Neonatal septicaemiaat Jordan University Hospital, Jour of Trop.Ped. 27:199(1981).
36. Howard, B.J., Ducate, M.J.: Streptococci, In, Clinical and Pathogenic Microbiology, Howard/Klas II/Rubin/Weissfeld/Tilton(Editors), Mosby Company, Washington 1987, pp:450.
37. Lams, J.D., and et al.: Antepartum versus intrapartum selective screening formaternal group B streptococcal colonization, Am.J.Obst.Gynecol., 143:153(1982).
38. Jacomina, A.A., Gerords, L.J.: Maternal carriage and neonatal acquisition of GBS, The J.of Inf.Dis. 145:800(1982)
39. Jacobs, F.R., Kiel, P.D., and et al.: Phagocytosis of type III. GBS by neonatal monocytes, The J.of Inf. Dis., 152:695(1985).
40. Jawetz, E., Melnick, J.L., Adelberg, E.A.: Review of Medical Microbiology, Lange Med.Pub., California, 1987, pp:222.
41. Jefferyy, H., Mitchson, R. and et al.: Comparison of GBS, other gram-positive and gram-negative infections (Early neonatal Bacteriaemia), Arch.of Dis. in Childhood, 52:683(1977).

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

42. Joklit, Willett, Amos: Zinsser Microbiology, Appleton-Century-Crofts Pub., Norwalk, 1984, pp:464.
43. Joseph, F.J., Cook, V.F.: Endocarditis associated with disseminated GBS infection, The Ame.J.of the Med. Scien., 274:197(1977).
44. Klein, O.J., Marcy, S.M.: Bacteriol Infections, In, Infectious Diseases of the Petus and Newborn Infant, Remington and Klein (Editors), NY, 1976, pp:747.
45. Krugman, S.: Sepsis in the Newborn, In, Infectious Diseases of Children, 8. th,ed., Mosby Comp., St. Luis, 1983, pp:208.
46. Lim, V.D., Morales, J.W., and et al.: Lim GBS broth and coagulation for rapid identification of GBS in preterm pregnant women, J.Clin.of Mic. 25:452(1987).
47. Maurer John J., Mattingly J.S.: In vitro method to differentiate isolates of type III streptococcus agalactiae from symptomatic and asymptomatic patients. Jour.of Cl.Micr.26:686(1988).
48. Mead. P.J., Harris, R.E., and et al.: The incidence of group B beta hemolytic streptococcus in antepartum urinary tract infections, Obstet. and Gynecol., 51:412(1978).
49. Mitchell, R.G. and et al.: GBS in women with IUD, J.of Clin. Path., 30:1021(1977).
50. Morrow, J.B., and et al.: Sandwich enzyme assay for detection of GBS antigen, J.Clin.Micr.19:456(1984).
51. Morven, S.E., Carol, J.B.: Streptococcus Agalactiae (Group B Streptococcus), In, Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell/Douglas/Bennett (Editorial), Wiley, Med.Pub., Newyork, 1986, pp:1155
52. Newton, R.E., et al.: Group B streptococci and EMR. Jour.of Inf.Dis. 71:2(1988) Page:798.
53. Noble, A.M., Bent, J.M.: Detection and identification of GBS by use of pigment production, J.Clin.Path., 36:350(1983).
54. Noble, C.J.: Faecal carriage of group B streptococci, Letters to the Editors, pp:1296 (1984).
55. Noya, F.J.D., Baker, C.J., and et al.: Unusual occurrence of an epidemic of type Ib/c GBS sepsis in a neonatal intensiv care unit, The J.of Inf.Dis.155:1135(1987).
56. Persson, K., Bjerre, B., et al.: Several factors influencing the colonization of group B streptococci-rectum probably the main reservoir. Scand.J.Infect. Dis. 13:171-5, 1981.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

57. Petts, N.D.: Colistin-Oxolinic Acid-Blood Agar: a new selective medium for streptococci. *Journal of Clinical Microbiology*, 19:1(1984).
58. Puzzler, A.: Carriage of Group B Streptococci during pregnancy, *The J. of Inf. Dis.*; 145:789(1982).
59. Quinn, R.W.: Streptococcal Infections, in, *Bacteriol Infections of Humans, Epidemiology and Control*, Evans, S.A. and Feldman, H.A. (Editors), Plenum Pub. Newyork, 1984, pp:525.
60. Ratner, B.H., and et al.: Evaluation of spot CAMP test for identification of group B streptococci, *J. Clin. Mic.*, 24:296(1986).
61. Richard, A.M., and et al.: Rapid detection of group B streptococcal antigen in human amniotic fluid, *J. Clin. Mic.*, 25:259(1987).
62. Ross, P.W., Ecology of group B streptococci, In, Skinner, F.A., Quesnel, L.B. (Editors), *Streptococci, The Society for Applied Bacteriology Symposium Series No:7*, Academic Press, London, pp:127.
63. Slack, M.P.E., Mayan-White, R.T.: GBS in pharyngeal aspirates at birth and the early detection of neonatal sepsis, *Arch. of Dis. in Child.* 53:540(1978).
64. Skidmore, A.G., Henry, A. and et al.: Prevalence of type-specific group B streptococcal antibody in human sera: A study of 405 pregnant women., *Ame. J. Obstet. Gynecol.* 1:857(1985).
65. Sonnenwirth, A.C.: Gram pozitif and gram negatif cocci, In, *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*, Sonnenwirth, A.C., Jarett, L. (Ed.), C.V. Mosby Comp. Pub., St. Louis, 1980, pp:1181.
66. Speck, W.T., Driscoll, J.M., et al.: Natural history of neonatal colonization with GBS. *Pediatrics* 60:356-9, 1977.
67. Thomsen, A.C., Morup, L.: Erken doğumun önlenmesinde idrardaki B grubu streptokokların antibiyotiklerle ortadan kaldırılması, *Literatür*, 6 (Ağustos 1987).
68. Tilles, R.G.M.: Group B Hemolytic Streptococci, in, *Infectious Diseases in Obst. and Gynecology*, 1974, pp:137.
69. Topley and Wilson: *Streptococcus and Leuconostoc*. pp: 693-715. In *Principles of Bacteriology and Immunity*, Edward Arhord (Pub) LTD. Fifth Edition Intwo volumes, II, London, pp:1611.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

70. Uduman, S.A., Chatterjee, T.K., and et al.: Group B streptococci colonization among Saudi women in labor and neonatal acquisition, *Inter.J.Gynae.Obstet.* 23:21(1985).
71. Unat, E.K.: *Tip Bakteriyolojisi ve Virolojisi*, Dergah Yay., İstanbul, 1982, s:249.
72. Vaugh, L.D., and et al.: Reduction of Morbidity and mortality rates for neonatal GBS disease through early diagnosis and chemoprophylaxis, *J.of Clin.Micr.* March, 1986, pp:489.
73. Viner, B.L., Edwards, S.M., Baker, J.C.: A polyclonal human IgG preparation hyperimmune for type III, group B streptococcus: In vitro opsonophagocytic activity and efficacy in experimental models *Jour. of Inf.Dis.* 158:724(1988).