

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI



**GEBELERDEN İZOLE EDİLEN *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*
KÖKENLERİNDE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ PROFİLLERİ VE
VİRÜLANS FAKTÖRLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emine HAMŞUOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Nizami DURAN

HATAY-2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**GEBELERDEN İZOLE EDİLEN *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*
KÖKENLERİNDE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ PROFİLLERİ VE
VİRÜLANS FAKTÖRLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emine HAMŞUOĞLU

Danışman
Prof. Dr. Nizami DURAN

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi **19.YL.061** nolu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY – 2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

**GEBELERDEN İZOLE EDİLEN *STREPTOCOCCUS*
AGALACTIAE KÖKENLERİNDE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ
PROFİLLERİ VE VİRÜLANS FAKTÖRLERİ**

Yüksek Lisans Tezi
Emine HAMŞUOĞLU

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 25.01.2022 Salı günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı : Prof. Dr. Nizami DURAN
Üye : Prof. Dr. Özkan ASLANTAŞ
Üye : Dr. Öğr. Üyesi Pınar ETİZ

Bu tez, Enstitümüz Mikrobiyoloji (Tıp) Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

25/01/2022
Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında ilgisini, anlayışını, desteğini ve tecrübelerini esirgemeyen, bilimsel çalışmaları ile yoluma ışık tutan ve tez çalışmamın baştan sona her aşamasında büyük bir titizlikle yürütülmesini sağlayan değerli danışman hocam Prof.Dr. Nizami DURAN'a,

Eğitimim süresince ve tez çalışmalarımda bilgi ve deneyimleri ile her zaman desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Özkan ASLANTAŞ, Prof. Dr. Burçin ÖZER, Prof. Dr. Kenan Serdar DOLAPÇIOĞLU ve Doç. Dr. Cemil KÜREKÇİ'ye,

Tanıştığımız günden bu yana bana kattığı bilgi, deneyim, dostluk ve her konuda elinden gelenin fazlasını yapan kıymetli arkadaşlarım Sayın Emrah AY'a, Sayın Elif YAPRAK'a, Sayın Dr. Funda ÇİMEN AÇIKGÜL' e, Sayın Mücella BAYIRLI' ya,

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

Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan ailem sevgili annem Nilüfer HAMŞUOĞLU'na, canım babam Hilal HAMŞUOĞLU'na ve kardeşlerim Merve Nur HAMŞUOĞLU'na ve Melissa HAMŞUOĞLU' na,

Sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÇİZELGELERDİZİNİ.....	VII
SİMGELER VE KISATMALAR DİZİNİ.....	IX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tarihçe.....	5
2.2. Streptokokların Genel Özellikleri	6
2.3.Streptokokların Sınıflandırması ve Morfolojik Özellikleri.....	6
2.4. <i>Streptococcus agalactiae</i> ’nın Mikrobiyolojik Özellikleri	7
2.5. Antijenik Yapı.....	7
2.6. Patogenez ve Virülans Faktörleri.....	8
2.7. Epidemiyoloji.....	10
2.8.Klinik	12
2.9.Yenidoğan Enfeksiyonları.....	13
2.9.1.Erken Başlangıçlı Yenidoğan Enfeksiyonları	14
2.9.2.Geç Başlangıçlı Yenidoğan Enfeksiyonları	15
2.9.3.Erişkinlerde GBS Enfeksiyonları.....	15
2.10.Risk Faktörleri.....	16
2.11.Laboratuvar Tanısı	18
2.12.Korunma.....	19
2.13.Aşı	19
2.14.Tedavi.....	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1.Araç ve Gereçler	23
3.2. Örneklerin Toplanması ve Kültivasyon	25
3.3.Genomik DNA Ekstraksiyonu.....	26
3.4.Kullanılan Besiyerleri ve Solüsyonlar	27

3.4.1.Kanlı Agar.....	27
3.4.2. Todd-Hewitt Buyyon	28
3.3.4. Triptik Soy Buyyon.....	28
3.5. PCR Amplifikasyon	28
3.6. PCR Ürünlerinin AgaroZ Jel Elektroforezi Tekniği ile Görüntülenmesi	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	54
ÖZGEÇMİŞ	65



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1 Örneklerin koyun kanlı agara ekimi.....	25
Şekil 3. 2. PCR Cihazı	28
Şekil 3. 3. PCR ürünlerinin yürütüldüğü elektroforez ünitesi	29
Şekil 3. 4 Jel elektroforez sonrası PCR ürünleri görüntüleme cihazı	30
Şekil 4. 1. Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş aralığına göre dağılımları.....	31
Şekil 4. 2. Çalışmaya dahil edilen gebelerde yaş aralığına göre <i>S.agalactiae</i> pozitiflik oranları.	32
Şekil 4. 3. Koyun kanlı agarda <i>S.agalactiae</i> suşlarının 37 °C’de 48 saatlik inkübasyonu sonucunda 1-2 mm çapında S tipi, karakteristik beta-hemolitik koloni morfolojisi.....	32
Şekil 4. 4. <i>S.agalactiae</i> izolatlarında "lmb" geni pozitifliği.	33
Şekil 4. 5. <i>S.agalactiae</i> kökenlerinde “lmb” virülans geni (300 bp) amplifiye ürününün agaroz jel görüntüsü.	33
Şekil 4. 6. <i>S.agalactiae</i> izolatlarında "hlyb" geni pozitifliği.....	34
Şekil 4. 7. <i>S.agalactiae</i> kökenlerinde “hlyb” virülans geni (245 bp) amplifeye ürününün agaroz jel görüntüsü.	34
Şekil 4. 8. <i>S.agalactiae</i> izolatlarında "bac" geni pozitifliği.....	35
Şekil 4. 9. <i>S.agalactiae</i> kökenlerinde “bac” virülans geni (530 bp) amplifeye ürününün agaroz jel görüntüsü.	35
Şekil 4. 10. <i>S.agalactiae</i> izolatlarında "rib" geni pozitifliği.....	36
Şekil 4. 11. <i>S.agalactiae</i> kökenlerinde “rib” virülans geni (369 bp) amplifeye ürününün agaroz jel görüntüsü.	36
Şekil 4. 12. <i>S.agalactiae</i> izolatlarında "lmb, hlyb,bac ve rib" geni pozitifliği.....	37
Şekil 4. 13. <i>S.agalactiae</i> izolatlarında yaş aralığına göre ilaç direnç profilleri.	38
Şekil 4. 14. <i>S.agalactiae</i> izolatlarında ilaç direnç profilleri.	38
Şekil 4. 15. Tetrasiklin dirençli <i>S.agalactiae</i> kökenlerinde "lmb", "hlyb", "bac" ve "rib" direnç genlerinin sıklığı.	39
Şekil 4. 16. Eritromisin dirençli <i>S.agalactiae</i> kökenlerinde "lmb", "hlyb", "bac" ve "rib" direnç genlerinin sıklığı.	39

Şekil 4. 17. Eritromisin ve Tetrasiklin dirençli <i>S.agalactiae</i> kökenlerinde virülans genlerinin sıklığı.	40
Şekil 4. 18. <i>S.agalactiae</i> izolatlarında virülans genleri ve preeklamsi ve plesental previa arasındaki korelasyon.....	41



ÇİZELGELER DİZİNİ

<i>Çizelge 3.1. S. agalactiae</i> için PCR’da kullanılan primer diziler.....	26
--	----



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

µl	: Mikrolitre
Bp	: Baz çifti
°C	: Derece santigrad
GBS	: Grup B Streptokok
ml	: Milimetre
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu



ÖZET

Gebelerden İzole Edilen *Streptococcus agalactiae* Kökenlerinde Antimikrobiyal Direnç Profilleri ve Virülans Faktörleri

Streptococcus agalactiae alt gastrointestinal sistemi ve genitoüriner yolları kolonize eden mikroorganizmadır. *S. agalactiae* gebeler, yaşlılar, bağışıklığı baskılanmış bireyler ve yeni doğanlarda önemli bir enfeksiyon etkenidir. Yeni doğanlarda pnömoni, menenjit ve sepsis gibi hastalıkların en önemli sebebidir. Biz bu çalışmada gestasyonun 35-37. haftasında olan gebelerden alınan vajinal sürüntü örneklerinde *S. agalactiae* varlığını kültür izolasyon yöntemiyle belirlemeyi, izolatlarda antimikrobiyal direnç profilleri ile *lmb*, *hlyb*, *rib* ve *bac* genleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçladık.

Çalışmada gebeliğinin 35.-37. haftalarında olan 120 gebeden vajinal sürüntü örnekleri toplandı. Alınan swab örnekleri Todd Hewitt seçici besiyeri inoküle edilerek 18 saat süre ile 37 °C'de %5 CO₂'li ortamda inkübe edildi. Daha sonra örnekler koyun kanlı agar plakalarına ekimleri yapılarak 37 °C'de 48 saat %5 CO₂'li ortamda inkübe edildi. İnkübasyondan sonra beta streptokoklarla uyumlu hemolitik koloniler Gram boyama, koloni morfolojisi, CAMP testi gibi konvansiyonel yöntemler kullanılarak verifiye edildi. Tüm izolatların tür tayinleri otomatize kültür yöntemi ile tür düzeyinde tiplendirilmesi yapıldı. Gebelerden izole edilen kökenlerde PCR yöntemiyle virülans genleri (*lmb*, *hlyb*, *rib* ve *bac* genleri)'nin varlığı araştırılmıştır.

Çalışmada toplam 120 gebeden alınan vajinal sürüntü örneğinden %36,7 (44/120)'sında *S. agalactiae* kültür pozitifliği tespit edildi. *S. agalactiae* izolatlarının %43.2 (19/44)'inde *Lmb* geni, %38.6 (17/44)'sında *hlyb* geni, %18.2 (8/44)'inde *bac* geni, %18.2 (8/44)'inde *rib* geni varlığı tespit edildi. Çalışmada gebelerden izole edilen *S. agalactiae* kökenlerinde tetrasiklin (%84.4) direnci çok yüksek olarak bulunurken, Eritromisin (%36.4) direncinin de yüksek olduğu bunun dışında iki gebeden izole edilen kökenlerde Sulfametaksazol (%4.5) direnci tespit edilirken, penisin, linezolid, gentamisin ve vankomisin direncine rastlanmamıştır.

Çalışma sonuçlarımızdan da anlaşılabacağı gibi terme yakın dönemdeki gebelerde *S. agalactiae* taşıyıcılığının oldukça önemli oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Başta erken başlangıçlı *S. agalactiae* enfeksiyonu olmak üzere hem yenidoğanın hem de annenin bu patojene karşı korunabilmesi için virülan taşıyıcıların belirlenmesi ve tedavi verilmesi son derece önemlidir. *S. agalactiae* kökenlerinde direnç oranlarının dünyanın birçok bölgesiyle kıyaslandığında daha düşük veya benzer seyretmesi tedavide akılcı antibiyotik kullanmanın önemini de göstermektedir. Taşıyıcı gebelerin doğru tanımlanması ve izolatlarda patojenite faktörlerinin belirlenmesi tedavi stratejisinin belirlenmesinde de yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: *S. agalactiae*, gebe, antibiyotik direnci, virülans, PCR

ABSTRACT

Antimicrobial resistance profiles and virulence factors in strains of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women

Streptococcus agalactiae is a microorganism that colonizes the lower gastrointestinal tract and genitourinary tract. It is an important infectious agent in pregnant women, the elderly, immunocompromised individuals and newborns. It is the most important cause of diseases such as pneumonia, meningitis and sepsis in newborns. In this study, we determined the presence of *S. agalactiae* in vaginal swab samples taken from pregnant women at 35-37 weeks of gestation by culture isolation method. We aimed to investigate the relationship between antimicrobial resistance profiles and *lmb*, *hlyb*, *rib* and *bac* genes in isolates.

In the study, vaginal swab samples were collected from 120 pregnant women at 35-37 weeks of pregnancy. The swab samples were inoculated with Todd Hewitt selective medium and incubated for 18 hours at 37 °C with 5% CO₂. Then, the samples were inoculated on sheep blood agar plates and incubated at 37 °C for 48 hours. After incubation, hemolytic colonies compatible with beta streptococci were verified using conventional methods such as Gram stain, colony morphology and CAMP test. Identification of all isolates at the species level was performed, and they were typed at the species level by automated culture method. The presence of virulence genes (*lmb*, *hlyb*, *rib* and *bac* genes) was investigated by PCR method in isolates isolated from pregnant women.

In the study, *S. agalactiae* culture positivity was detected in 36.7% (44/120) of the vaginal swab samples taken from a total of 120 pregnant women. *Lmb* gene in 43.2% (19/44) of *S. agalactiae* isolates, *hlyb* gene in 38.6% (17/44), *bac* gene in 18.2% (8/44), *rib* gene in 18.2% (8/44) gene was detected. Tetracycline resistance (84.4%) was found to be very high in *S. agalactiae* strains isolated from pregnant women in the study. While erythromycin (36.4%) resistance was high, Sulfamethoxazole (4.5%) resistance was detected in isolates isolated from two pregnant women, while peniciline, linezolid, gentamicin and vancomycin resistance were not found.

As can be understood from our results, *S. agalactiae* carriage was detected at very high rates in pregnant women near term. It is extremely important to identify virulent carriers and take protective measures in order to protect both the newborn and the mother against this pathogen, especially early-onset *S. agalactiae* infection. The fact that the resistance rates in *S. agalactiae* isolates are lower or similar when compared to many regions of the world, also shows the importance of using rational antibiotics in treatment. Accurate identification of carrier pregnant and determination of pathogenicity factors in isolates will also guide in determining the treatment strategy.

Key words: *S. agalactiae*, pregnant, antibiotic resistance, virulence, PCR

1. GİRİŞ

Günümüzde *Streptococcus agalactiae* olarak bilinen Grup B streptokoklar (GBS) bağışıklık sistemi baskılanmış, yaşlı ve yenidoğan popülasyonlarını büyük ölçüde etkileyen fırsatçı bir patojendir (Edwards ve ark. 2005). *S. agalactiae* sağlıklı popülasyonun ürogenital ve gastrointestinal yollarını kolonize edebilen ve özellikle de sağlıklı kadınların büyük çoğunluğunda asemptomatik olarak kolonize olabilen bir organizmadır. Vajinal ortamda *S. agalactiae*'nin çoğalması hem anne hem de bebeği için önemli riskler oluşturmaktadır (Arif ve ark. 2015). Gebe kadınların *S. agalactiae* ile kolonize olması durumunda bebeklerinin yaklaşık yarısının kolonize olabildiği ve bebeklerde infeksiyon gelişebildiği bildirilmektedir (Alonso 2018).

S. agalactiae kadınlarda asemptomatik bakteriüri, üriner sistem enfeksiyonları, sistit, piyelonefrit, korioamniyonit, doğum sonrası endometrit, doğum öncesi ve doğum sonrası bakteremi ve gebe kadınlarda sezaryen sonrası yara enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyonların temel sebepleri arasında yer almaktadır (Edwards ve ark. 2005). Bunun yanında yeni doğanlarda bu organizma sepsis, pnömoni, menenjit gibi hastalıklara yol açabilmekte olup mortaliteye dahi sebep olabildiği bildirilmiştir (Baker ve ark. 1973, Barton ve ark. 1973). Genel olarak *S. agalactiae* yenidoğan sepsisi, pnömoni ve menenjitin başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle yenidoğan morbiditesinin ve mortalitesinin önemli sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir (Maisey ve ark. 2008, Numanović ve ark. 2017).

S. agalactiae'nin yenidoğana bulaşı enfekte anneden vajinal doğum sırasında bebeğin kontamine amniyotik sıvısını aspire etmesi ile gerçekleşebilmektedir (Le Doare ve ark. 2019). Enfekte olan amniyotik sıvı fetüs tarafından yutulduğunda patojen mikroorganizma henüz olgunlaşmamış mukozal bariyerlerden kolayca geçebilmektedir. Bu durum pnömoni ve bakteriyemi gibi hastalıklara yol açmaktadır. Ayrıca bebekte kan-beyin bariyerini geçerek menenjite de yol açabilmektedir (Bian ve ark. 2019). Bunun yanında *S. agalactiae* servikte serviste ve amniyonite neden olarak uterus içindeki fetüsü enfekte edebilmektedir (Tazi ve ark. 2008). Annenin bu mikroorganizmayı taşıması durumu

(taşıyıcı olması durumunda) bakteriyel kolonizasyondan etkilenen yenidoğan için temel risk faktörlerinden birini oluşturmaktadır. Kolonizasyonu olan kadınların enfekte bebek dünyaya getirme olasılığı daha yüksek olup, dolayısıyla da kolonize olmuş bebeklerin invaziv hastalık geliştirme olasılıkları da yüksek olmaktadır (Hansen ve ark. 2004).

Neonatal *S. agalactiae* enfeksiyonları erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olabilmektedir. En sık görülen neonatal *S. agalactiae* enfeksiyonu erken başlangıçlı olan olup yaşamın ilk haftasında ortaya çıkarken, geç başlangıçlı enfeksiyon ise bir hafta ile üç ay arasındaki bebeklerde görülmektedir (Edwards ve Baker 2001). *S. agalactiae* erken başlangıçlı yenidoğan sepsisin önemli nedenidir (Furfaro ve ark. 2017). Erken başlangıçlı hastalıkta yenidoğan doğumdan önce veya doğum sırasında *S. agalactiae*'ye maruz kalarak enfekte olmaktadır (Edwards ve Baker 2001). Yenidoğan doğum kanalından geçerken *S. agalactiae*'e maruz kaldığında bazı erken başlangıçlı enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Ancak erken başlangıçlı enfeksiyonların çoğu bakterinin amniyotik sıvıya yayılması ile fetüsün solunum yollarını kolonize etmesinden kaynaklanmaktadır. Bakterilerin solunum yoluna girmesinden sonra pnömoni gelişebilmekte ve bakteriler kan dolaşımına yayılarak septisemiye yol açabilmektedir (Edwards ve Baker 2001, Nizet ve Rubens 2006). *S. agalactiae*'nin enfeksiyon oluşturabilmesi için çeşitli epitel/endotel hücre bariyerlerini geçerek hücreyi istila etmesi gerekmektedir (Darlow ve ark. 2015, Santhanam ve ark. 2018). Erken başlangıçlı enfeksiyon için bazı risk faktörlerinin varlığı önem taşımaktadır. Sözgelimi bu risk faktörleri arasında genç anne olma durumu ve siyah ırktan olma sayılabilir (Verani ve ark. 2010). Bunun yanında erken doğum (37 haftadan az), uzun süreli membran rüptürü (18 saatten fazla) erken başlangıçlı enfeksiyon için risk faktörleri arasında yer almaktadır (Verani ve ark. 2010).

Geç başlangıçlı neonatal hastalık erken başlangıçlı hastalığa kıyasla daha az görülmektedir. Geç başlangıçlı hastalığın en sık görülen iki klinik belirtisi menenjit ve bakteriyemidir. Geç başlangıçlı hastalık için ölüm oranları genellikle erken başlangıçlı enfeksiyonlardan daha düşük olarak bildirilmiştir (Edwards ve Baker 2001, Schrag ve ark. 2000). Bunun yanında konakta enfeksiyon oluşturabilme yetenekleri *S. agalactiae*'nin sahip olduğu bazı önemli virülans faktörleri ile yakından ilişkilidir. Mikroorganizmanın virülans faktörleri, mikroorganizmanın konak hücreye adezyonu ve invazyonunun yanında bağışıklık sisteminden kaçışta da rol oynamaktadır.

S. agalactiae'nin virölansından sorumlu en bilinen faktör *rib* ve alfa antijenleridir. GBS suşları sadece antibiyotiklere direnç gelişimi nedeniyle değil aynı zamanda virölans özelliklerinden dolayı enfeksiyonlara neden olabilirler (Lysakowska ve ark. 2011). Çok çeşitli yüzey proteinleri GBS enfeksiyonunun patogeneğinde rol oynamaktadır (Fleming ve ark. 2004). Önemli virölans faktörleri arasında yer alan *bca* geni tarafından kodlanan α -C proteini mikroorganizmanın servikal epitel hücrelerine yapışmasında, fagositoza karşı direncin yanı sıra epitel hücrelerinin istilasında önemli rol oynamaktadır (Esleem 2017). *Bca* geninin genellikle Ia, Ib ve II GBS serotiplerinde ve serotip V izolatlarının yaklaşık %15'inde bulunduğu bildirilmektedir (Lysakowska ve ark. 2011).

Benzer şekilde önemli virölans faktörleri arasında yer alan *rib* geni tarafından kodlanan *rib* proteini, α -C proteini ile benzer etkinlik sergilemektedir. Suşların birçoğunun bu proteini eksprese ettiği bildirilmiştir (Esleem 2017). Yenidoğanlarda invaziv enfeksiyonlara neden olan GBS suşlarının önemli bir yüzdesinde *rib* proteininin varlığı tespit edilmiştir. Bu proteinlere karşı oluşan immunglobulinlerin varlığının *rib* proteinini eksprese eden suşlar tarafından yenidoğanların invaziv enfeksiyonlardan korunduğu bildirilmiştir (Lysakowska ve ark. 2011). Bu genle ilgili yapılan bir hayvan modeli çalışmasında farelerin saflaştırılmış *rib* proteini bileşenleri ile immünizasyonunun fareleri *rib* proteinine sahip mikroorganizmanın yol açabileceği mortal seyirli enfeksiyondan koruyabildiği bildirilmiştir (Lysakowska ve ark. 2011).

S.agalactiae'nin polisakkarit kapsülünde *Ca*, *C β* , *rib*, laminin bağlayıcı protein (*lmb*) gibi proteinler ile toksinler/sitolizinler dahil olmak üzere çeşitli yüzey bileşenlerinin olduğu bildirilmiştir (Maisey ve ark. 2008). Yüzey proteinleri *Ca* (*bca* geni), *rib* (*rib* geni) ve *C β* (*bac* geni) mikroorganizmanın konak hücrelere adezyonuna aracılık etmektedir (Souza ve ark. 2013). *Lmb* geni ekspre ettiği *lmb* proteini sayesinde mikroorganizmanın konak hücrenin özellikle de merkezi sinir sisteminin endotel hücrelerini istilasını kolaylaştıran plasental membranın laminine adezyonunu sağlamaktadır (Ragunathan ve ark. 2013). *Hlyb* geni ise bakterinin enfeksiyonun başlangıç bölgesinden yayılmasına olanak sağlayan hyaluronidaz enzimini kodlamaktadır (Wang ve ark. 2014).

Biz bu çalışmada Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran gebeliklerinin 35-37. haftasında olan gebelerden alınan vajinal sürüntü örneklerinde *S.agalactiae* sıklığını kültür izolasyon

yöntemiyle belirlemeyi, izole edilen kökenlerde *bac*, *rib*, *hlyb* ve *Imb* virölans genlerinin varlığını PCR yöntemiyle belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

S. agalactiae ilk olarak 1887'de sığır mastitisinin bir sebebi olarak tanımlanmıştır (Nocard ve Mollereau 1887). Daha sonraları ise insan vajinasından izole edilerek insanlardaki hastalıklarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Lancefield ve Hare 1935, Fry 1938). *S. agalactiae* vajinal kolonizasyonu yenidoğan *S. agalactiae* hastalığının gelişimi ve erken doğum için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Le Doare ve Heath 2013, Stoll ve ark. 2011).

S. agalactiae genellikle gastointestinal ile vajinal mikrobiotanın üyesi olarak asemptomatik kolonize olmaktadır. Ancak bebeklerde ve yetişkinlerde yaşamı tehdit eden enfeksiyona sebep olabilmektedir (Baker ve Edwards 2003, Heath ve ark. 2004). Gebelik sırasında *S. agalactiae*'nin vajinal kolonizasyonunun yenidoğan enfeksiyon oranlarını arttırdığı (Hoogkamp-Korstanje ve ark. 1982), rekürren maternal kolonizasyon (Cheng ve ark. 2008), erken doğum (hafta 37-38 ve 6 gün gebelik) (Mitchell ve ark. 2013), preterm doğum (14-36 haftalar ve 6 gün gebelik haftası) (Lawn ve ark. 2010) ve ölü doğum (Monari ve ark. 2013) gibi komplikasyonlarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. *S. agalactiae*'nin fekal-oral yol, cinsel yol ve dikey geçiş dahil olmak çok çeşitli yollarla insandan insana bulaştığı bildirilmektedir (Manning ve ark. 2004).

S. agalactiae 1970'lerde yenidoğanlarda dominant patojen olarak ifade edilmiştir (Baker ve ark. 1973). Ayrıca 1980'lerin başlarında ise gelişmiş ülkelerin çoğunda yenidoğan sepsisi ve menenjitinin en önemli sebeplerinden biri olduğu kabul edilmiştir (Fluegge ve ark. 2006). Sonraki yıllarda ise (1990'ların başında) yapılan çalışmalarda 1000 canlı doğumun yaklaşık 1.7'sinde erken başlangıçlı *S. agalactiae* enfeksiyonu tespit edilmiştir. Son yıllarda bu oranın ilk yıllarda bildirilen oranlardan daha düşük olduğu bilinmektedir. Her 1000 canlı doğumda bu oranın 0.34-0.37 arasında değiştiği bildirilmiştir (Verani ve ark. 2010).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri yenidoğanda *S.agalactiae* enfeksiyonlarından korunmada intrapartum antibiyotik profilaksisinin enfeksiyon riskinin azalttığını bildirmiştir (Control ve MMWR 2002).

2.2. Streptokokların Genel Özellikleri

S. agalactiae sağlıklı yetişkinleri asemptomatik kolonize eden ve kadın genital sistemin normal florası ile alt gastrointestinal sistemin bir parçası olarak bulunan Gram pozitif bakteridir (Rajagopal 2009). Bu fırsatçı mikroorganizma konaktaki çevre değişimine hızla adapte olmakta konağın immun bariyerini sahip olduğu virulans faktörleriyle bozarak doku hasarına ve ciddi hastalıklara sebep olmaktadır (Maisey ve ark. 2008, Numanović ve ark. 2017). *S. agalactiae* pnömoni, sepsis ve menenjit gibi ciddi yenidoğan enfeksiyonlarından sorumlu patojendir (Artz ve Autenrieth 2003, Motlova ve ark. 2004).

Gebe kadınların %20-30'unun *S.agalactiae* ile kolonize olması durumunda, bebeklerinin yaklaşık %50'sinin kolonize olduğu ve yaklaşık %1'inde hastalık geliştiği bildirilmektedir (Alonso 2018, Jones ve ark. 2006).

2.3.Streptokokların Sınıflandırması ve Morfolojik Özellikleri

Streptokoklar tekli, çiftli ve zincir formunda diziliş gösteren Gram pozitif koklardır. Diğer Gram pozitif koklardan farklı olarak katalaz enzimi üretme yeteneğine sahiptir. Streptokok türlerinin birçoğu müskülpesent olup çoğalmaları için kan/serum gibi zengin faktörler içeren ortamlara ihtiyaç duyar. Streptokoklar koyun kanlı agarında ürettikleri hemoliz türüne göre alfa-hemolitik, beta hemolitik ve gama/hemolitik olarak sınıflandırılır. Beta hemolitik streptokoklar karbonhidrat antijenlerine göre çeşitli gruplara (Lancefield'in sınıflması) ayrılmaktadırlar (Kandi 2015). Streptokok türleri arasında A grubunda yer alan *Streptococcus pyogenes* üst solunum yolu normal florası elemanı olarak mikrobiyotada yer alabildiği gibi solunum yolu enfeksiyonu etkeni de olabilmektedirler. Grup B Streptokoklar ise kadınlarda genitoüriner kanalda kolonize olmaktadır. *S. agalactiae* puerperal ateş ile yenidoğan menenjitinin en önemli sebeplerinden biridir. Grup C, E, F ve G streptokoklar, hayvanlarda kolonizasyon veya enfeksiyon (*Streptococcus equi*, *Streptococcus equisimilis*) etkenleri olup insanlarda nadiren enfeksiyonlara yol açmaktadırlar.

Hem enterokok (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus durans* ve *Enterococcus avium*) hem de enterokok olmayan (*Streptococcus equines*, *Streptococcus bovis* gibi) streptokoklar, insan ve hayvanların gastrointestinal kanallarında bulunur. D grubu streptokoklar üriner sistem enfeksiyonu, bakteriyemi, endokardit, kolon ve gastrointestinal kanserler ve diğer çölyak hastalığı gibi birçok insan enfeksiyonuyla ilişkilidir. A grubu alfa hemolitik streptokoklar olarak adlandırılan streptokoklar *Streptococcus mutans*, *S. oralis*, *S. milleri*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. parasanguinis* ve *S. Sanguinis* gibi temel türleri ihtiva etmektedir. Bu streptokoklar immün sistemi zayıf kişilerde ağız ve diş hastalıkları, subakut bakteriyel endokardit ve bakteriyemi sonrası enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (Edwards 1986). İnsanlarda alt solunum yollarında kolonize olabilmekte ve immünsupresif konaklarda lobar pnömoni etkenidir.

2.4. *Streptococcus agalactiae*'nin Mikrobiyolojik Özellikleri

S. agalactiae fakültatif anaerob, müşkülpesent, katalaz negatif, β -hemolitik, basitrasin dirençli, CAMP testi pozitif olan kapsüllü bir diplokoktur. Hem kadın hem de erkek yetişkinlerin bağırsak ve genital sistemlerinde bulunmaktadır. Sepsis, pnömoni, menenjit ve cilt enfeksiyonlarına kadar değişen her yaştan insanda ciddi hastalıklara yol açabilmektedir (Sambola ve ark. 2002, Verani ve ark. 2010). Vajinal ortam *S. agalactiae*'nin çoğalması için uygun ortam olup mikroorganizma hem anne hem de bebeği için ciddi sonuçlar oluşturabilmesi bakımından oldukça önemlidir (Arif ve ark. 2015).

Gebelik sırasında *S. agalactiae* kolonizasyonuna bağlı komplikasyonlar gebelik dönemi ile sınırlı değildir. Bazı çalışmalar *S. agalactiae*'nin koryoamniyonit ve endometrit vakalarından primer etken olduğunu, peritonit, pelvik apse, septik pelvik tromboflebit, osteomyelit ve menenjit vakalarında daha düşük oranda etken olabileceğini göstermiştir (Nuorti 2010).

2.5. Antijenik Yapı

S. agalactiae Gram pozitif kapsüllü bir bakteri olup çiftler veya kısa zincirler şeklinde görülebilir. Ortak bir antijen olan Lancefield grup B polisakkarit antijenine sahiptirler. Mikroorganizma yüzeyinde kapsüler polisakkarit yapıda 10 farklı antijen (Ia,

Ib, II, III, IV, V, VIII, VIII, IX) ihtiva etmektedir (Kong ve ark. 2002, Slotved ve ark. 2007).

Çeşitli çalışmalar bazı serotiplerin hastalık fenotipleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Mikroorganizmanın çevre koşullarına direnç göstermesi ve canlılığını devam ettirebilmesi için hücre dışı polisakkaritler geliştirmiş olabileceği düşünülmektedir (Cuzzola ve ark. 2000).

Amerika Birleşik Devletleri, Almanya gibi ülkeler başta olmak üzere dünyada yenidoğan GBS hastalıklarına neden olan en yaygın GBS serotiplerinin tip Ia (%14-30) ve tip III (%50-68) olduğu bildirilmiştir. Serotip V ise gebe olmayan yetişkinlerden izole edilen en yaygın (%30) serotiptir (Gravekamp ve ark. 1999).

S. agalactiae'nın suşlarının moleküler yöntemlerle belirlenebilen kapsüler antijen temelli 10 farklı serotipinin (Ia, Ib ve II-IX) olduğu bildirilmiştir (Maisey ve ark. 2008, Kong ve ark. 2008, Yao ve ark. 2013). GBS serotipleri üzerine yapılan bir çalışmada, Avrupa'da en yaygın serotiplerin %55 ve %58'lik oranla Ia ve Ib serotipleri olduğu bildirilmiştir (Kwatra ve ark. 2016). ABD'de ise serotip IV'ün yaygın serotiplerin başında yer aldığı bildirilmiştir (Ferrieri ve ark. 2013, Teatero ve ark. 2015).

2.6. Patogenez ve Virülans Faktörleri

S.agalactiae'nın klinik izolasyonunda önemli virülans faktörü olan siyalik asit kapsüler polissakarit antijendir (Phares ve ark. 2008). Yenidoğanın erken başlangıçlı *S.agalactiae* enfeksiyonu bebeğin doğum sırasında vajinadan geçişi sırasında kolonize annelerden bebeğe vertikal olarak gerçekleşmektedir (Schrag ve Verani 2013). Doğum sırasında mikroorganizmaya maruz kalan bebeklerin çoğu *S. agalactiae* ile kolonize olmakta ve enfeksiyonunun semptomlarını göstermektedir (Verani ve ark. 2010). Sağlıklı gebe kadınlar arasında yapılan bir çalışmada *S.agalactiae* varlığının *Lactobacillus* türlerinin varlığı ile ters bir orantı içerisinde olduğu bildirilmiştir (Altöparlak ve ark. 2004). Başka bir çalışmada ise gebelerde *S.agalactiae* kolonizasyonun saprofit mikroorganizmalarla (*Lactobacillus* veya *Bifidobacterium*) ilinti olamayacağı bildirilmiştir (Brzychczy-Włoch ve ark. 2014).

Kapsül: *S.agalactiae*'nın konakçı fagositik hücrelerinden korunmasında veya kaçışında rol oynayan en önemli virülans faktörüdür (Avcı ve Kasper 2009). *S.agalactiae*'nın kapsüler polisakkaritlerinin hayvanlar açısında enfeksiyon oluşturmada etkisiz olduğu bildirilmiştir (Rubens ve ark. 1987). *S.agalactiae*'nın yüzey proteinleri, hücre zarı fosfolipidleri ve bakteriyel virülansa eşlik eden toksinler içermektedir (Maisey ve ark. 2008).

β -hemolizin/Sitolizin: *S.agalactiae*'nın bir diğer önemli virülans faktörü bir membran ilişkili toksin olan hemolizin/sitolizindir. *S. agalactiae* ökaryotik hücre zarlarında tahribat meydana getirmektedir (Schrag ve ark. 2000, Seepersaud ve ark. 2005).

Çalışmalarda akciğer epitel hücrelerine mikroorganizmanın adezyonu sırasında beta hemolizinin rol oynadığı ve nötrofillerin IL-8 kemotaksisinde görev aldığı bildirilmiştir (Brodeur ve ark. 2000).

C5a peptidaz: C5a peptidaz, insan C5a'yı inaktive eden bir proteazdır. Bu streptokok enziminin konakta nötrofil salınımı inhibisyonu gerçekleştirerek mikrobiyal virülansa katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Kline ve ark. 2011).

Hücre yüzey proteinleri: Mikroorganizmanın opsonofagositozdan kaçmada yardımcı yüzey proteini olup CPS ile uyum içinde görev yapmaktadır. Hücre yüzeyi reseptörlerinin ekspresyonu ökaryotik hücre dışı matriks proteinlerine, epitel ve endotel hücrelere ve diğer bakterilere bağlanmak için önemlidir. Mikroorganizmanın ilk tanımlanan yüzey proteinleri arasında alfa ve beta C proteinleri yer almaktadır. Bu moleküllerin mikroorganizmayı immun sistemden korumada görev yaptığı bildirilmiştir (Pritzlaff ve ark. 2001).

Rib proteini: Özellikle Tip III suşlarının hücre duvarı ekstraktlarında benzersiz bir yüksek moleküler ağırlıklı protein olarak tanımlanmıştır. *Rib* proteininin tripsin enzimine dirençli olduğu da bildirilmiştir. Daha da önemlisi bu proteinine karşı oluşan immunglobülinlerin *rib* eksprese eden suşlara karşı konağı mortaliteden koruyabildiği bildirilmiştir (Stahammar-Carlemalm ve ark. 1993). Çalışmalarda serotip III suşlarının çoğunluğunun, tip II suşlarının ve birkaç tip V suşun *rib* proteini ekspresyonu yapabildiği bildirilmiştir (Tettelin ve ark. 2005).

Rib proteini mikroorganizmayı immuniteden korumada görev alır. Bu proteinin yenidoğan invaziv enfeksiyonlarından izole edilen tip III suşlarında yaygın olarak bulunduğu bildirilmiştir (Lindahl ve ark. 2005).

Bac: *S.agalactiae*'nin *bac* proteini *bac* geni tarafından kodlanan bir IgA bağlayıcı proteindir. *Bac* fonksiyonları farklı olan iki bölgeye sahiptir. Hücre duvarında tekrarlanan ve tekrarlanmayan bölgelerini içeren N-terminali IgA bağlanma bölgesini ve C-terminali C- β antijen bölgesini içermektedir (Berner ve ark. 2002).

Hyaluronik asit: Hyaluronik asit hücre göçü, hücre sinyalizasyonu, inflamasyon düzenlenmesi ve enfeksiyonun önlenmesinde önemli hücre dışı bir matris glikozaminoglikandı (Stern ve ark. 2006, Mahendroo 2012). *Hlyb* geni mikroorganizmanın enfeksiyon bölgesinden yayılımını kolaylaştıran hyaluronik asit ligaz'ı kodlayan önemli bir gendir (Huang ve ark. 2014). *Hlyb* aracılığı ile mikroorganizma konağın hyaluronik asit reseptörlerine bağlanmakta ve hücrel sinyalizasyonu bloke ettikleri için immüno-supressivite geliştiren disakkarit bileşenlerine ayırmaktadır (Kolar ve ark. 2015).

Lmb: *S.agalactiae*'nin *lmb* proteini insan hücre dışı matrisinin bir bileşeni olan laminin'i bağlayan bir adezin olarak tanımlanmaktadır (Moulin ve ark. 2016). Bu protein *S.agalactiae* suşlarının çoğunluğu tarafından eksprese edilmekte ve laminin bağlayıcı yüzey proteini olarak bilinmektedir. Mikroorganizmanın konakta hasarlı epitele kolonizasyonunda ve/veya invazyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (Spellerberg ve ark. 1999).

Lmb proteini, tüm insan dokularında bulunan glikosile edilmiş çok alanlı bir protein olan laminin için bir GBS reseptörü olarak tanımlanmıştır (Spellerberg ve ark. 1999). Ayrıca *lmb*'nin insan beyninin mikrovasküler endotel hücre hatlarında bakteriyel yayılımı tetikleyebileceği de gösterilmiştir (Tenenbaum ve ark. 2007). *Lmb* proteinin hasarlı epitel hücrelere mikroorganizmanın kolonizasyonunda ve kan dolaşımına karışmasında rol oynadığı bildirilmiştir (Spellerberg ve ark. 1999).

2.7. Epidemiyoloji

S.agalactiae yenidoğanda sepsis, pnömoni ve menenjitin başlıca sebeplerinden olup önemli yenidoğan morbidite ve mortalite etkenlerindendir (Maisey ve ark. 2008,

Numanović ve ark. 2017). *S.agalactiae* kolonize anneden bebeğine doğum sırasında bebeğin kontamine amniyotik veya vajinal sıvıyı aspire etmesi ile bulaşabilmektedir (High ve ark. 2005).

Tüm dünyada ölü doğumlar önlenmesi gereken global bir sorundur. Yıllık 2-6 milyon ölü doğumun görüldüğü ve bu ölümlerin %98'inin düşük ya da orta gelirli ülkelerde tespit edildiği bildirilmektedir (Lawn ve ark. 2016, Gopichandran ve ark. 2018). Yapılan çalışmalarda düşük ekonomik gelire sahip Afrika'da kadınların GBS vajinal kolonizasyon insidansı düşük olduğu bununla birlikte neonatal hastalık insidansının ise yüksek olduğu bildirilmiştir (Kwatra ve ark. 2016, Peltier ve ark. 2012).

Maternal kolonizasyon anneden bebeğe GBS'nin bulaşmasında önemli bir faktördür. Erken başlangıçlı (<7 gün) GBS hastalığı iyi karakterize edilirken geç başlangıçlı hastalığın epidemiyolojisi (LOD, 7-89 gün) tam olarak bilinmemektedir (Seale ve ark. 2017).

S.agalactiae yenidoğan sepsisinin, pnömoninin ve menenjitin başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle yenidoğan morbiditesinin ve mortalitesinin önemli bir nedenidir (Maisey ve ark. 2008, Numanović ve ark. 2017). *S.agalactiae*'nın anneden yenidoğana geçişi doğum sırasında kontamine amniyotik veya vajinal sıvıyı bebeğin aspire etmesi ile bulaşabilmektedir (High ve ark. 2005).

Gebelik sırasında GBS'nin vajinal kolonizasyonu artan neonatal enfeksiyonla ilişkilidir. Gebede GBS enfeksiyonunun ise erken doğum ve ölü doğum ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. GBS'in fekal-oral, cinsel ve dikey geçiş dahil olmak üzere birden fazla yol ile insandan insana bulaştığı bildirilmiştir (Mitchell ve ark. 2013, Monari ve ark. 2013).

Gebe kadınlarda vajinanın GBS tarafından kolonizasyonu doğumdan önce veya doğum sırasında çocuğa dikey olarak bulaşmayı arttırdığı ve yenidoğanda enfeksiyona neden olabileceği için büyük önem taşımaktadır. GBS enfeksiyonu enfekte olmuş amniyotik sıvıdan (chorioamnionitis) veya kolonize anneden bağışıklık sistemi gelişmemiş yenidoğana geçişi ile yenidoğanın enfekte olma riskini arttırmaktadır (Raymond ve ark. 2008).

Maternal ve neonatal GBS kolonizasyon oranlarının ülkeler, etnik gruplar, farklı yaşlardaki gebeler arasında dahi farklılıklar gösterebildiği bildirilmektedir (Oviedo ve ark. 2013).

Profilaktik önlemlerin alınmasının GBS enfeksiyon riskini azalttığı bildirilmiştir (Schrag ve ark. 2003). Profilaktik önlemlerin alındığı bir çalışmada GBS frekansının 1.92/1000'den 0.26/1000 düzeylerine kadar azaldığı bildirilmiştir ($p<0.001$) (Andreu ve ark. 2003).

Küresel olarak invaziv GBS enfeksiyonunun genel insidansı 1000 canlı doğumda 0.49, Güney Afrika'da 2.0, en düşük insidans Güney Asya'da 0.22 ve Güneydoğu Asya'da 0.21 olarak bildirilmiştir. Dünyada 2015 yılında yenidoğanlarda 320.000 invaziv GBS hastalığı vakasından yaklaşık 90.000 dolayında ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. Ayrıca aynı yıl meydana gelen ölü doğumların yaklaşık %4'ünün de (yıllık 57.000 dolayında) GBS kaynaklı olduğu bildirilmiştir (Seale ve ark. 2017). Bunun yanında GBS'nin 2015 yılında gebe kadınlarda dahil olmak üzere yetişkinlerde yaklaşık 33.000 kişinin hastalanmasına yol açtığı bildirilmiştir (Seale ve ark. 2017). Obezite ve diyabet gibi altta yatan hastalıklar yetişkinlerde invaziv GBS için önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (Pitts ve ark. 2018, Watkins ve ark. 2019). Pnömoni, ürosepsi, deri, yumuşak doku ve osteoartiküler enfeksiyonlar erişkinlerde GBS hastalığının sık görülen semptomlarıdır (Farley ve Strasbaugh 2001).

GBS'nin yenidoğan ve erken dönem bebek sepsisine de yol açabileceği bildirilmiştir (Saha ve ark. 2018, Velaphi ve ark. 2019). Güney Asya'da yapılan bir çalışmada sepsis vakalarının %1.1'inin (tüm bakteriyel sepsis nedenlerinin %8'i) GBS ilişkili olduğu bildirilmiştir.

2.8.Klinik

S.agalactiae enfeksiyonu kliniği enfeksiyon bölgelerine bağlı olarak değişmektedir (Yang 2011). Gebe olmayan yetişkinler arasında deri ve yumuşak doku enfeksiyonları invaziv hastalığın en sık görülen klinik bulguları arasındadır. Ayrıca ürosepsis, pnömoni, peritonit, menenjit, septik artrit ve endokardit de görülen diğer klinik bulgulardandır. Mikroorganizmanın penisilin grubu ilaçlara duyarlı olmasına rağmen erişkinlerde görülen

enfeksiyonların yaklaşık %20 kadarında mortalite görülebileceği bildirilmektedir (Carlin ve ark. 2007). Kistik fibrozisli hastalarda GBS infeksiyonlarının daha yaygın görülebileceği de bildirilmiştir (Yang 2011). GBS invaziv enfeksiyonu olan hastaların %20'sinden fazlasının hastane kaynaklı olabileceği bildirilmiştir (Carlin ve ark. 2007).

Gebe kadınlar *S.agalactiae* enfeksiyonu için daha yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. *S.agalactiae*'nın vajinal kolonizasyonu maternal peripartum enfeksiyon için önemli bir risk faktörüdür (Hansen ve ark. 2004). *S.agalactiae* bakteriyemi, endokardit, koriyoamniyonit, endometrit, üriner sistem enfeksiyonu ve artritle ilişkili enfeksiyonlara yol açabilmektedir (Poyart ve ark. 2008, Phares ve ark. 2008). Ayrıca servikste ciddi servisit etkeni de olabilmektedir (Tazi ve ark. 2008).

2.9.Yenidoğan Enfeksiyonları

Yenidoğanlarda enfeksiyonların çoğu doğumu takiben birinci haftada ortaya çıkmakta ve erken başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Geç başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonu ise doğumdan sonraki ilk üç ay içerisinde ortaya çıkmaktadır (Wang ve ark. 2010). Anne taşıyıcılığı neonatal GBS hastalığı açısından önemli bir risk faktörüdür. Ağır kolonizasyonu olan kadınlardan doğan bebeklerin semptomatik ve invazif hastalık geliştirme ihtimali daha yüksektir (Hansen ve ark. 2004). Ayrıca prematürite (<37 hafta) veya erken membran rüptürü gibi yenidoğanın enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkili çeşitli obstetrik faktörler (>18 saat), intrapartum ateş varlığı (>38 °C), GBS ile enfekte fetüs ve gebelik sırasında bu organizmanın neden olduğu bakteriüri varlığı (Sambola ve ark. 2002), siyah ırkta genç annelik (20 yaş altı), düşük doğum ağırlığı, annede kapsüler *S.agalactiae* antijenlerine karşı düşük titrede immunglobulin varlığı enfeksiyon riskini arttırmaktadır (Yang 2011, Bunyasontigul ve ark. 2011, Klinzing ve ark. 2013).

GBS hastalığı genellikle üç klinik formda görülmektedir: 1) Yenidoğan bebeklerde doğumdan sonra yedinci güne kadar olan ve bu etkenin yol açtığı yenidoğan enfeksiyonlarının %85'ini oluşturan hastalığın gelişimi ile tanımlanan erken başlangıçlı hastalık, 2) Doğumdan sonra sekizinci gün- üçüncü ay arasında görülen geç başlangıçlı

hastalık, 3) Doğumdan üçüncü aydan sonra ortaya çıkan çok geç başlangıçlı bir hastalık (Baker 2000).

2.9.1. Erken Başlangıçlı Yenidoğan Enfeksiyonları

Erken başlangıçlı grup B streptokok enfeksiyonu tipik olarak sepsis, pnömoni, solunum problemleri ve nadiren de menenjit ile ortaya çıkabilmektedir. Vakaların yaklaşık %90'ı doğumdan sonraki 24 saat içinde görülmektedir (Doran ve ark. 2002, Hansen ve ark. 2004, Yang 2011). Bu tür enfeksiyonlar tipik olarak doğum ve doğumdan önce veya doğum sırasında meydana gelen vertikal bulaş ile mikroorganizmanın maternal geçiş ilişkilidir (Farley ve ark. 2001). Perinatal bulaş bozulmamış membranlar arasında gerçekleşebilse de hem erken hem de uzun süreli membran rüptürü GBS varlığı riskini arttırmaktadır (Hansen ve ark. 2004). Enfekte amniyotik sıvı aspire edildikten veya fetus tarafından yutulduktan sonra patojenler immature mukozal bariyerlere nüfuz edebilmekte, bu da pnömoni veya bakteriyemi ile sonuçlanabilmektedir. Neticede mikroorganizma kan-beyin bariyerine nüfuz ederek menenjite yol açabilmektedir (Wernecke ve ark. 2009).

CDC raporlarına göre erken başlangıçlı enfeksiyonların genel insidansı coğrafi ve irksal varyasyonlarla 1000 canlı doğum başına 0.5-0.6 olarak bildirilmektedir (White ve ark. 2000). Gebeler genitoüriner ve gastrointestinal kanallarda mikroorganizmanın asemptomatik olarak kolonize olmasıyla karakterize ana deposudur. Genellikle doğum sırasındaki bulaş tüm GBS yenidoğan enfeksiyonlarının yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (Le Doare ve Health 2013, Schrag ve Verani 2013).

Erken başlangıçlı GBS enfeksiyonuna karşı temel önlem doğum sırasında annelere antibiyotik profilaksisinin uygulanmasıdır. İntrapartum profilaksiden fayda görecekt hastaların belirlenmesi, rutin prenatal bakımın önemli unsurudur (Darlow ve ark. 2015, Santhanam ve ark. 2018). CDC 35-37. gebelik haftaları arasındaki tüm annelere GBS varlığının tespit için rektovajinal kültür yapmasını önermektedir (Verani ve ark. 2010, Richter ve ark. 2017).

2.9.2.Geç Başlangıçlı Yenidoğan Enfeksiyonları

S.agalactiae uterusu etkileyen amniyonite neden olan sağlam amniyotik membranlara nüfuz etme yeteneğinde bir patojen olduğundan gebeliğin geç dönemindeki enfeksiyon kötü gebelik sonuçları açısından risk faktörlerinden biridir. İnvazif bir patojen olan *S.agalactiae* farklı dokulara ve rahim içi boşluğa, yenidoğan akciğerleri ve beyin dahil diğer organlar gibi vücut boşluklarına yayılabilmektedir (Rajagopal 2009). Gebelik sırasında *S.agalactiae* enfeksiyonu ölü doğum veya düşükle sonuçlanabilmektedir (High ve ark. 2005, Mavengwa ve ark. 2010).

Geç başlangıçlı enfeksiyonlar bebeklerde doğumdan bir ay sonra ortaya çıkmakta ve enfeksiyonların çoğu yedinci gün ile üçüncü ay arasında görülürken sonrasında enfeksiyonlar nadiren görülmektedir. Geç başlangıçlı GBS enfeksiyonlarında mortalite erken başlangıçlı enfeksiyonlardan daha düşük olsa da menenjitli bebeklerin %20-40'ında serebral palsy, bilinç bozuklukları, sağırılık, körlük veya nörolojik sekeller görülebilmektedir (Jackson ve ark. 1995). Erken başlangıçlı enfeksiyonlardan farklı olarak geç başlangıçlı enfeksiyon her zaman anneden bulaşmaz, hastane ve toplum kaynaklarından hem veritikal hem de yatay olarak bulaşabilmektedir. *S.agalactiae*'nin geç enfeksiyonlar için bir diğer önemli bulaş kaynağı ise emzirmedir (Serruto ve ark. 2009).

2.9.3.Erişkinlerde GBS Enfeksiyonları

S.agalactiae gebe kadınlarda ve yetişkin gebe olmayan kadınlarda da (20-59 yaş) önemli enfeksiyon etkenidir. *S.agalactiae* yetişkin kadınlarda genital sistemin kolonizasyonunda popülasyonun yaşına, sağlığına ve fizyolojik durumuna bağlı olarak %5-40 arasında değişmektedir (Simoes ve ark. 2004, Müller-Vranješ ve ark. 2011).

Ayrıca GBS'nin öncelikle sağlıklı popülasyonun %30'undan fazlasının ürogenital ve gastrointestinal yollarında kolonize olabildiği bildirilmektedir. Mikroorganizma sağlıklı kadınların %25-40'ında asemptomatik olarak kolonize olabilmektedir. Gebe kadınların %20-30'unun GBS ile kolonize olması durumunda bebeklerinin yaklaşık %50'sinin kolonize olduğu ve bu bebeklerin yaklaşık %1'i kadarında da enfeksiyonun geliştiği tahmin edilmektedir (Jones ve ark. 2006).

İntrapartum antibiyotik profilaksisiyle yenidoğanlarda GBS enfeksiyonu insidansında önemli düşüşler sağlanmıştır. Bununla birlikte GBS gebe olmayan yetişkinlerde de önemli bir patojen olarak kabul edilmekte ve yetişkinlerde invaziv GBS hastalığı oranı artmaya devam etmektedir (De-Cueninck ve ark. 1983). Özellikle yaşlılar, alkol tüketenler, diabetes mellituslu konaklar, neoplazililer ve HIV ile enfekte kişiler gibi altta yatan ciddi bir hastalığı olan konaklar GBS için riskli konaklar olarak tanımlanmaktadır (Gravekamp ve ark. 1999, Cieslewicz ve ark. 2005). Genç erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda sırasıyla %31-34'e varan kolonizasyon oranları bildirilmiştir, bu oran 100.000 gebe olmayan yetişkinde 4.1-7.2 vaka insidans olarak hesaplanmıştır. Genç erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda sırasıyla %31 ve %34'e varan kolonizasyon oranları bildirilmiştir (Farley ve ark. 2001, Slotved ve ark. 2007). Yaşı ileri gruplarda ise (65 yaş üzerindeki bireylerde) %20 dolaylarında frekans bildirilmektedir (Slotved ve ark. 2007).

GBS kolonizasyonunun rahim içi araç varlığı, tampon kullanımı, süt tüketimi, sık olmayan el yıkama ve maya ilacı kullanımı, cinsel aktiviteye sahip olma gibi diğer faktörlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca huzurevinde yaşayan yetişkinlerin, toplumda yaşayan aynı yaştaki bireylere kıyasla GBS hastalığına yakalanma ihtimalinin yaklaşık 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Springman ve ark. 2009, Wang ve ark. 2010, Yang 2011).

2.10.Risk Faktörleri

GBS hamile kadınlarda ve diyabet, siroz, maligniteler ve immün yetmezlikten muzdarip olanlar gibi klinik olarak hasta ve yaşlı erişkinlerde sık görülen bir enfeksiyon nedeni olup klinik izolatlarda artan makrolid direnci de dikkatleri çekmektedir.

Bu mikroorganizmanın neden olduğu invaziv hastalıkların insidansının gebe olmayan (15-44 yaş) üreme çağındaki kadınlarda ve diyabetes mellitus gibi bazı komorbiditeleri olan kadınlarda arttığı bildirilmektedir. Bir çalışmada *S.agalactiae* enfeksiyonlu kadın yetişkinlerin %88'inde altta yatan en az bir hastalığın olduğu ve vakaların %44'ünde ise *Diabetes mellitus* mevcudiyeti bildirilmiştir (High ve ark. 2005).

İnvaziv GBS vakalarının erken başlangıçlı hastalık (doğumdan sonraki yedi gün içinde; EOD) ve LOD olarak sınıflandırılması yenidoğanlarda invaziv GBS hastalığının patogenezini oluşturmaktadır. Gebe kadınların rekto vajinal GBS kolonizasyonu EOD için en önemli risk faktörüdür (Heath ve ark. 2004). GBS'nin yenidoğana bulaşması uterusun enfekte olması ile doğum sırasında meydana gelmektedir. Erken membran rüptürü GBS için önemli risk faktörüdür. Uterusta fetusun enfeksiyonu GBS'nin vajinadan amniyotik sıvıya amniyotik membranın mikro yırtıkları yoluyla translokasyonunu takiben gerçekleşebilir (Nishihara ve ark. 2017). Kolonize olmuş gebelere antibiyotik profilaksisinin (IAP) uygulanmaması sonucu yenidoğanların yaklaşık %50-60'ına doğumda GBS bulaşmaktadır. Doğumda GBS ile kolonize olan yenidoğanların yaklaşık %1.1'inde EOD gelişmektedir (Russell ve ark. 2017). EOD ile ilişkili diğer risk faktörleri arasında maternal bakteriüri, maternal ateş, ikiz gebeliklerde ikinci doğumun duyarlılığının artması ve erken doğum yer almaktadır (Heath ve ark. 2004). HIV'li gebelerin bebeklerindeki geç başlangıçlı enfeksiyon riskinin dört kattan daha fazla olduğu bildirilmiştir (Cools ve ark. 2017).

Maternal rekto-vajinal GBS kolonizasyonunun erken başlangıçlı enfeksiyon için bir risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen kolonizasyonla ilgili çalışma sayısı sınırlıdır. Güney Afrika'da 20-37+ gebelik haftası arasındaki hamile kadınlar üzerinde yapılan bir araştırmada hamileliğin ikinci yarısında anne GBS kolonizasyonunun dinamik olduğu bildirilmiştir. Gebelerin yaklaşık %50'sinin gebeliğin ikinci yarısında *S.agalactiae* ile enfekte olduğu, bu gebelerin ise en az %25'inin gebeliğin ikinci yarısında yeni bir serotip tarafından kolonize edildiği bildirilmiştir. Çalışmada farklı serotipler için ortalama kolonizasyon süresi 6-8.5 hafta arasında değişebileceği bildirilmiştir. (Kwatra ve ark. 2014).

Maternal rekto-vajinal GBS kolonizasyonu, erken başlangıçlı enfeksiyondan daha az olsa da geç başlangıçlı enfeksiyon için de bir risk faktörüdür. Bu durum bebeğin diğer olası enfeksiyon kaynaklarını akla getirmektedir. Bebeğin enfekte olabileceği diğer kaynaklar arasında yenidoğan mukozal kolonizasyonu ve takiben invaziv hastalık gelişmesi, çevre/ortam kaynaklı kontaminasyon ve anneden bebeğine horizontal bulaşı (anne sütü ile bulaş dahil) içermektedir (Le Doare ve ark. 2017).

2.11. Laboratuvar Tanısı

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) yenidoğan enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik kılavuzunda, *S.agalactiae*'nin yenidoğanlara geçme riski taşıyan kadınlara doğum sırasında intrapartum profilaksisini önermektedir (Hansen ve ark. 2004, Verani ve ark. 2010).

Çoklu denemeler intrapartum penisilin veya ampisilin kullanımının, GBS ile yenidoğan kolonizasyon oranını ve GBS erken başlangıçlı hastalığın (EOD) insidansını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. 1996 yılından itibaren CDC yenidoğan EOD nun önlenmesi için intrapartum antibiyotik profilaksisinin (IAP) kullanımını spesifik risk faktörlerinin varlığına ve GBS kolonizasyonu için hamile kadınların antepartum tarama sonuçlarına dayanarak onaylamıştır (Control ve MMWR 2002).

Antimikrobiyal ilaçların sistemik olarak doğum öncesi veya membran rüptürü öncesi uygulanması yenidoğan kolonizasyonunun azaltılmasında çok etkilidir (Strus ve ark. 2009).

GBS kapsüler polisakkaritlere karşı maternal antikorlar koruyucu görünmektedir ve polisakkarit konjuge aşı formülasyonları kullanarak hamile kadınlara bağışıklık kazandırmak, GBS yenidoğan hastalığının yükünü daha da azaltmayı düşündürmektedir (Edwards ve Gonik 2013).

Aşı stratejileri yüzey ile ilişkili birkaç GBS molekülüne yönelmiştir. Kapsüler polisakkarit (CPS)'e olan ilgi düşük maternal anti-kapsüler antikor konsantrasyonunun neonatal enfeksiyona duyarlılık ile ilişkili olduğu gözlemine dayanmaktadır (Rubens ve ark. 1987).

Aşı çalışmalarında birkaç GBS yüzey proteini araştırılmıştır; bunlar arasında C proteininin alfa ve beta alt birimleri, yüzey immünojenik protein (SIP), Fbs, C5a peptidaz ve R proteinleri bulunur (Seepersaud ve ark. 2005). Bu yüzey antijenleri aşılar için en iyi proteinlerdir çünkü bu hedeflere yönelik antikorlar, bakteriyel virülansın yanı sıra fagositler üzerindeki Fc reseptörlerine bağlanarak opsonofagositozu teşvik etmektedir. Cps'den farklı olarak, protein antijenleri, diğer moleküllere konjugasyona ihtiyaç

duymadan koruyucu T-hücresi bağımlı antikor tepkilerini ve uzun süreli bağışıklığı ortaya çıkarma potansiyeline sahiptir (Brigtsen ve ark. 2002).

GBS aşıları erken başlangıçlı GBS enfeksiyonu ile mücadele etmede önemlidir ancak şu anda piyasada onaylanmış GBS aşıları bulunmamaktadır (Verani ve ark. 2010, Donders ve ark. 2016).

2.12.Korunma

Gelişmiş ülkelerde erken başlangıçlı enfeksiyona temel korunma stratejisi gebe kadınların 35-37 hafta arasında GBS kolonizasyonu için taranmasına ve doğumdan en az 2-4 saat önce intrapartum antibiyotik profilaksisine (IAP) dayanmaktadır (Schrage ve Verani 2013). Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde IAP'nin uygulanması ekonomik maliyetler sebebiyle kısıtlı kalmaktadır (Seedat ve ark. 2019).

Erken başlangıçlı enfeksiyonun önlenmesi için bir strateji olarak IAP'nin kullanılması tartışmalıdır. IAP doğum sırasında tüm hamile kadınların yaklaşık üçte birine intravenöz antibiyotik verilmesini gerektirmektedir. Gebelik ve doğum sırasında antibiyotik tedavisinin yenidoğanın mide-bağırsak mikrobiyomunu etkileyebileceğine ve bunun daha sonra alerji ve obezite riskine yatkın hale gelebileceğine dair çalışmalar mevcuttur (Mazzola ve ark. 2016, Fujimura ve ark. 2016). IAP'nin geç başlangıçlı GBS hastalığı, ölü doğumlar veya GBS ile ilişkili prematürite üzerinde etkili olmadığı bildirilmektedir (Schrage ve Verani 2013).

2.13.Aşı

CPS'yi hedefli maternal serotip spesifik serum immünoglobulin G'nin bebeklerde invaziv GBS hastalığı riskini azalttığı bildirilmiştir. Uzun yıllar önce yenidoğanlarda serumdaki maternal serotip-spesifik kapsüller IgG ile invaziv GBS hastalığı arasında ters orantılı bir ilişki bildirilmiştir. Yıllardır birçok sero-epidemiyolojik çalışmada maternal serotip spesifik antikorların bebeklerde erken başlangıçlı enfeksiyon riskini azalttığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bazı çalışmalarda koruyuculukta bu immunoglobulinlerin titrelerinin korunmada önemli olduğu bildirilmiştir (Dangor ve 2015).

S.agalactiae infeksiyonuna karşı CPS kullanılarak formüle edilen deneysel aşılar 1970'lerden beri bilinmektedir. Bu aşılar başlangıçta sadece polisakkarit aşıları olarak tasarlanmış olsa da günümüzde immünojenisiteyi tetiklemek için polisakkarit-protein konjuge aşıları olarak yeni formülasyonları bulunmaktadır. Gebelerin aşı ile Ig'lerinin tetiklenmesi ve oluşan Ig'lerin de plesental yolla bebeğe transferi ile pasif immunizasyon hedeflenmektedir.

Bebeğin yeterli konsantrasyonda GBS anti-kapsüler antikorun transplasental transferiyle invaziv GBS hastalığına karşı korunmasının üç ay kadarlık bir koruma sağlayabileceği bildirilmektedir. Çalışmalar ayrıca serotip-spesifik Ig'lerin gebelik sırasında rekto-vajinal bulaş riski arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (Kwatra ve ark. 2015, Dzanibe ve Madhi 2018). İsveç'te yapılan bir çalışmada yenidoğanlarda maternal serum IgG ile GBS proteinleri (Alfa C ve *Rib-A*) arasında ters bir ilişki olduğunu da tespit edilmiştir (Larsson ve ark. 2006). Alfa-C ve *rib-A* gibi proteinleri içeren sadece protein bazlı bir GBS aşısının geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir (Lin ve ark. 2018).

Gebe kadınların B grubu Streptokok aşısı öncelikle bebeklerini invaziv GBS hastalığına karşı korumaya yöneliktir. Bu nedenle antikorun fetusa transplasental transferinin etkinliği büyük önem taşımaktadır. GBS aşısı ile transplasental antikor transferi esas olarak 34. gebelik haftasından itibaren gerçekleştiğinden, gebelerin esas olarak 28. gebelik haftasından itibaren aşılama hedeflenir.

Gebe kadınları aşılayarak anti-kapsüler IgG'nin transplasental transferini artırarak bebeklerde invaziv GBS hastalığının önlenmesi ve kadınlarda rekto-vajinal GBS kolonizasyonunu azaltması mümkündür. GBS'ye düşük titrede maruziyet bebekte invaziv GBS hastalığını da doğal olarak azaltabilmektedir.

2.14.Tedavi

İntravenöz penisilin G, Grup B *Streptococcus'a* karşı intrapartum antibiyotik profilaksisi için tercih edilen tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (Richter ve ark. 2017, Raabe ve Shane 2019). Penisilin G başlangıçta 5 milyon ünite intravenöz olarak uygulanmaktadır (Richter ve ark. 2017). Penisilin G yoksa ampisilin, penisilin G yerine kullanılabilir. Ampisilin iki Gram olarak uygulanmakta ve ardından doğum sırasında doğum anına kadar her dört saatte bir bir Gram intravenöz uygulanmaktadır (Richter ve ark. 2017). Penisilin intrapartum antibiyotik profilaksisi için önerilen antibiyotik olsa da klindamisin veya vankomisin anafilaksi riski taşıyan beta-laktam alerjisi olan hastalarda kullanılabilir (Money ve ark. 2013).

Penisilin alerjisi olan hastalarda penisilin G ve ampisilin kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Penisilin veya sefalosporini takiben anafilaksi, anjiyoödem, solunum sıkıntısı veya ürtiker öyküsü olan hastalarda antibiyotik profilaksisine antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması önemlidir (Richter ve ark. 2017). GBS hem klindamisine hem de eritromisine duyarlıysa doğum sırasında GBS profilaksisi için sekiz saatte bir 900 mg intravenöz klindamisin önerilmektedir. Bazı çalışmalarda GBS duyarlılık testinde klindamisine duyarlı ancak eritromisine dirençli olduğu görülmüştür. Eritromisine direnç, mikroorganizma klindamisin duyarlı olsa bile klindamisine direnci indükleyeceğinden kültürde bakteri eritromisine dirençli ise GBS profilaksisi için 12 saatte bir intravenöz vankomisin bir Gram önerilmektedir (Richter ve ark. 2017).

S.agalactiae hala penisilin ve diğer β -laktam antibiyotiklere duyarlıdır ve alternatif bir tedavi olarak kullanılan makrolidler, lincosamide ve kinolonlar gibi antibiyotiklere karşı direnç dünya çapında bildirilmiştir (Pinheiro ve ark. 2009).

Bazı invaziv izolatların penisiline veya ampisilisine duyarlılığın üst sınırına yakın olduğu bildirilmiştir (Verani ve ark. 2010, Garland ve ark. 2011). Penisilinlere karşı azalmış duyarlılık kesin direnç olarak düşünülmemelidir (Simoës ve ark. 2004).

Afrika'da yapılan farklı primer çalışmalarda gebe kadınlardan izole edilen GBS kökenlerinde penisilin, ampisilin, eritromisin, klindamisin, vankomisin, siprofloksasin, kloramfenikol ve tetrasikline direnç görüldüğü bildirilmiştir (Woldu ve ark. 2014, Shabayek ve ark. 2014, Mengist ve ark. 2017, Assefa ve ark. 2018). GBS'de makrolid

direncinde gözlenen bir artışa bağlı olarak eritromisin tedavisi önerilmemektedir (Verani ve ark. 2010, Money ve ark. 2013). Kolonize ve invaziv GBS izolatları arasında klindamisine karşı artan direnç de bildirilmiştir (Bland ve ark. 2001, Azavedo ve ark. 2001, Verani ve ark. 2010).

Doğumdan dört saat önce antibiyotik profilaksisinin başlatılması yeterli antibiyotik profilaksisi olarak kabul edilmiştir. Bu uygulamanın mikroorganizmanın fetüse bulaşmasının önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte daha kısa aralıklarla uygulanan antibiyotik profilaksisinin de koruma sağladığı bildirilmiştir. Sözelimi aktif doğum eylemi sırasında bir hasta geldiğinde ve doğumun dört saatten kısa bir süre içinde gerçekleşmesi bekleniyorsa antibiyotik profilaksisine yine de başlanması önerilmektedir (Verani ve ark. 2010).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapılmıştır. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniklerine başvuran gebeliğin 35-37. haftalarında olan 120 gebeden alınan vajinal sürüntü örnekleri çalışmaya dahil edildi.

Çalışmada *S. agalactiae* kökenlerinde penisilin, tetrasiklin, sulfametaksazol, eritromsiin, linezolid ve antibiyotiklere duyarlılıkları Vitek-2 (bioMeuriux, France) otomatize sistemle araştırıldı. Bunun yanında izolatlarda PCR yöntemiyle *lmb*, *hlyb*, *bac* ve *rib* virülans genlerinin varlığı da araştırıldı. Bu amaçla *S.agalactiae* suşlarından DNA ekstraksiyonu ticari kit kullanarak kit prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi. DNA izolasyonu yapılan suşların 16S rRNA spesifik primer ile *S.agalactiae* oldukları doğrulandıktan sonra “*bac*”, “*rib*”, “*hlyb*” ve “*lmb*” virülans genleri yönünden spesifik primer dizileri kullanarak bu genlerin varlığı yönünden araştırıldı.

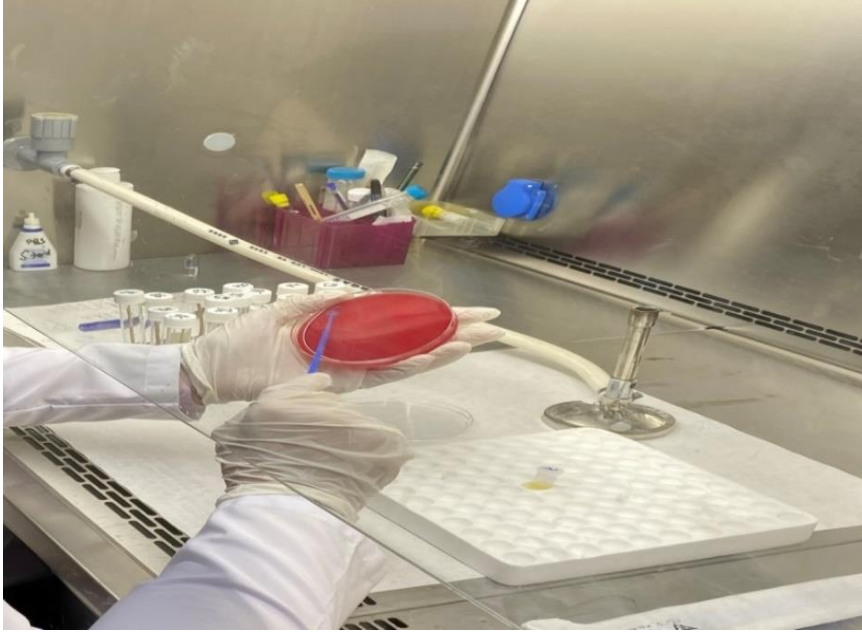
3.1.Araç ve Gereçler

- Santrifüj (NF 048; Nüve, Türkiye)
- Norgen Bakteriyel Genomik DNA İzolasyon Kiti (Cat. 17900, 17950)
- Elektroforez sistemi (Wealtec, Elite 300 Plus, ABD)
- PCR Cihazı (Thermal cyclers, Techne Flexigene, İngiltere)
- UV Transillumunator (Wealtec, Dolphin-View, ABD)
- Vitek 2 Compact (bioMeuriux S.A., Fransa)
- McFarland cihazı (İtalya)
- Otomatik pipetler (Discovery, Transferpette, Almanya)
- Agaroz (Sigma, ABD)
- Buffer (Fermentas, Avrupa)
- dNTP (Fermentas, Avrupa)
- Taq polimeraz enzimi (Thermo Scientific Fermentas, Avrupa)
- DNA Ladder (100 bp, Fermentas, Avrupa)

- DNA Loding Dye (Hibrigen, Türkiye)
- Etil Alkol (Merck, Almanya)
- Etidium Bromid (Sigma, ABD)
- Proteinaz K (Sigma, ABD)
- TAE Elektroforez Tamponu (Tris Asetat Tamponu) 50X
- Karbondioksitli inkübatör (Heal Force HF90, Çin)
- Santrifüj (NF 048; Nüve, Türkiye)
- Otomatik pipetler (Discovery, Transferpette, Almanya)
- Benmari (Gesellschaft Für Labortechnik, Almanya)
- Hassas terazi (Ohous Corp., NJ USA)
- Bidistile su cihazı (Elix Essential 10 UV, Almanya)
- Klas II güvenlik kabini (Heal Force, Çin)
- Soğutmalı santrifüj (NF 048; Nüve, Türkiye)
- Derin dondurucu (-20 °C) (Hotpoint Ariston, İngiltere-İtalya)
- Derin dondurucu (Nüve, Almanya)
- Buzdolabı (Indesit TN 5 FNF-İtalya)
- Apirojen Su (Fermentas, Avrupa)
- Etüv (Heal Force HF90, Çin)
- Otoklav (Nuve OT 90L, Almanya)
- Pastör fırını (Therma Elaction Led GmbH, Almanya)
- Işık mikroskobu (Soif, Çin)
- Isıtıcı/karıştırıcı (Daihan Scientific, Kore)
- Todd-Hewitt Buyyon
- Kanlı agar (biEOMrieux, Fransa)
- Triptik Soy Broth (Tryptic Soy Broth, Merck Almanya)
- Sıvı Buyyon
- Etil Alkol (Merck, Almanya)
- Proteinaz K (Sigma, ABD)

3.2. Örneklerin Toplanması ve Kültivasyon

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniklerine başvuran gebeliğin 35-37. haftalarında olan 120 gebeden vajinal sürüntü örnekleri alındı. Her hastadan iki örnek alındı ve örneklerden biri kültür izolasyonu için diğeri PCR çalışması yapılınca kadar -20°C'de saklandı. Örnekler uygun transport besiyeri içerisinde Mikrobiyoloji kültür laboratuvarına gönderildi. Kültür için laboratuara gelen örnekler kanlı besiyerlerinde 37°C'de 24 saat inkübe edildi. 24 saat sonunda üreme olan örneklerde konvansiyonel yöntemler kullanılarak identifikasyon işlemleri gerçekleştirildi. PCR çalışması için -20°C'deki örneklerden DNA ekstraksiyonu yapıldı, bu amaçla ticari kit kullanıldı. Ekstraksiyon ticari firmanın test prosedürüne göre gerçekleştirildi. Test prosedürü aşağıda açıkça anlatılmıştır.



Şekil 3.1. Örneklerin koyun kanlı agara ekimi.

PCR çalışması için DNA ekstraksiyonu yapılan örneklerde tabloda verilen primer dizinleri kullanıldı.

Çizelge 3.1. *S. agalactiae* için PCR’da kullanılan primer diziler

Gen	Primer Dizisi 5’-3’	Fragment boyutu (bp)	PCR Protokolü
16S rRNA-F 16S rRNA-R	CGC TGA GGT TTG GTG TTT ACA CAC TCC TAC CAA CGT TCT TC	503 bp	94°C 4 dk
			94°C 1dk 60°C 1dk 72°C 1dk
			35x
			72°C 7dk
lmb-F lmb-R	GAC GCA ACA CAC GGC AT TGA TAG AGC ACT TCC AAA TTT G	300 bp	94°C 2 dk
			94°C 30sn 50°C 1dk 72°C 1dk
			30x
			72°C 2 dk
hlyb-F hlyb-R	TTA TCA TCC AGC GCC TCC TAG GTG GTG ATA ACT GAC TTC TTG GGA	245 bp	94°C 2 dk
			94°C 30sn 50°C 1dk 72°C 1dk
			30x
			72°C 2 dk
bac -F bac -R	TGT AAA GGA CGA TAG TGT GAA GAC CAT TTG TGA TTC CCT TTT GC	530 bp	94°C 2 dk
			94°C 30sn 50°C 1dk 72°C 1dk
			30x
			72°C 2 dk
rib -F rib-R	CAG GAA GTG CTG TTA CGT TAA AC CAG GAA GTG CTG TTA CGT TAA AC	578 bp	94°C 2 dk
			94°C 30sn 50°C 1dk 72°C 1dk
			30x
			72°C 2 dk

3.3. Genomik DNA Ekstraksiyonu

- 1 ml'ye kadar bakteri kültürünü bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı ve 30 saniye boyunca 20.000 x g (~14.000 rpm) santrifüj edildi. Hücre peleti kalacak şekilde süpernatant döküldü.
- Hücre peletine 250 µL Solüsyon A eklendi ve kısa önceden hazırlanmış lizozim stok çözeltisinin (400 mg/mL) 12 µL'sini eklendi ve üç saniye süre ile vorteks yapıldı.

- Hücre süspansiyonuna 250 µL Lysis Buffer P ve 12 µL Proteinaz K eklendi. Kısa bir vorteksten sonra 2 saat 37°C de inkübasyona bırakıldı.
- Lizata 500 µL Solution BX eklendi ve vortekslenerek homojen bir karışım elde edildi.
- 500 µL %96-100 etanol eklendi ve vortekslendi.
- Spin kolon düzeneğine 750 µL karışım eklenip 1 dakika boyunca 5.200 x g'de (~ 8.000 rpm) santrifüj edildi.
- Santrifüjlemeden sonra, toplama tüpü atılarak yenisi spin kolona monte edildi.
- Karışımın geri kalanını için aynı işlem uygulandı.
- Santrifüjlemeden sonra toplama tüpü atılır ve yenisi spin kolona monte edildi.
- Sütuna 500 µl Yıkama Çözeltisi A eklendi ve 20.000 x g'de (~14.000 rpm) 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpü atılarak yenisi spin kolona monte edildi.
- Tekrar 500 µl Yıkama Çözeltisi A ekleyerek sütunu ikinci kez yıkandı ve 20.000 x g'de (~14.000 rpm) 1 dakika santrifüjlendi. Toplama tüpü atılarak yenisi spin kolona monte edildi.
- Spin kolonunu (kolona bağlı DNA ile) birlikte verilen 1.7 ml'lik bir Elüsyon tüpü ile birleştirildi.
- Spin kolona 200 µL Elüsyon tamponu B eklendi. 1 dk 3.000 x g (~6.000 rpm) santrifüj edildi.
- Saflaştırılmış genomik DNA depolama için -20°C ye alındı.

3.4.Kullanılan Besiyerleri ve Solüsyonlar

3.4.1.Kanlı Agar

Ticari olarak toz halinde temin edilen kanlı agardan (biEOMrieux, Fransa) 40 Gram tartılarak bidistile su ile 1000 ml'ye tamamlandı. Sterilizasyon işleminden sonra 45-50°C' ye kadar soğutuldu. İçerisine %5 oranında, steril şartlarda alınmış koyun kanı ilave edilip karıştırıldıktan sonra petri kutularına dağıtıldı.

3.4.2. Todd-Hewitt Buyyon

Ticari olarak toz halde temin edilen Todd-Hewitt (bieomrieux, Fransa) agardan 37 Gram tartılarak distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı. Otoklavda 121°C de 15 dakika sterilize edildikten sonra soğumaya bırakıldı. Oda ısısına gelen besiyerine 200 µl gentamisin ilave edilerek steril cam tüplere dağıtıldı. Besiyeri izolasyon ve identifikasyon için kullanıldı.

3.4.3. Triptik Soy Buyyon

Ticari olarak temin edilen TSB besiyeri (Tryptic Soy Broth, Merck Almanya)'den 3 Gra tartılarak bidistile su ile 100 ml' ye tamamlandı. Otoklavda 121°C de 15 dakika sterilize edildi. Sterilazyondan sonra oda ısısında 30 dk bekletilen besiyerine 25 ml gliserol eklendi. Daha sonra 1 ml olarak eppendorf tüplere porsiyonlanarak bakteri izolatlarının derin dondurucuda saklanması için kullanıldı.

3.5. PCR Amplifikasyon

İzole edilen genomik DNA örneklerinden çizelge 1'deki primerler kullanılarak PCR amplifikasyonu yapıldı. Bu işlem öncesinde PCR reaksiyon karışımı hazırlandı. Buna göre her hasta numunesi için bir ependorf tüpüne 10 µl master mix, 1 µl R primer, 1 µl F primer, 5 µl DNA, 3 µl distile su konuldu. Toplamda 20 µl bir hacim elde edildi ve her primer için yine çizelge 1'deki amplifikasyon döngüleri uygulandı.



Şekil 3. 2. PCR Cihazı

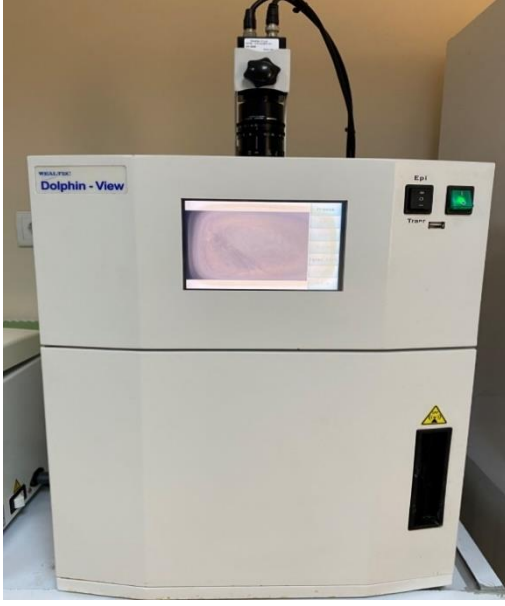
3.6. PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezi Tekniği ile Görüntülenmesi

PCR işleminden sonra amplifikasyon ürünlerinin varlığı %1.5'luk agaroz jelde yürütülerek araştırıldı. Agaroz jelin hazırlanmasında TBE tamponu kullanıldı. 10x TBE stok solüsyondan 1x TBE olacak şekilde distile su sulandırılarak kullanıldı. Ürünlerin görüntülenebilmesi için 1.5 Gram agaroz tartılarak 100 ml'lik bir erlenmayere konuldu, 100 ml 1x TBE tamponu eklenerek 10 mg/ml'lik etidyum bromid'den 10 µl ilave edildi. Mikrodalga fırında 1-2 dk kaynatıldı. Elektrofrez tarakları jel dökme kabına tabanda 1mm boşluk kalacak şekilde ayarlanarak yerleştirildi. Yaklaşık 60 °C'ye kadar soğutulan agaroz jeli, jel kabına dökülüp donması için oda sıcaklığında 30 dk beklenildi. Taraklar dikkatlice çıkartılarak jel kabı elektrofrez tankına (Wealtec, Elite 300 Plus, ABD) yerleştirildi.



Şekil 3.3. PCR ürünlerinin yürütüldüğü elektrofrez ünitesi.

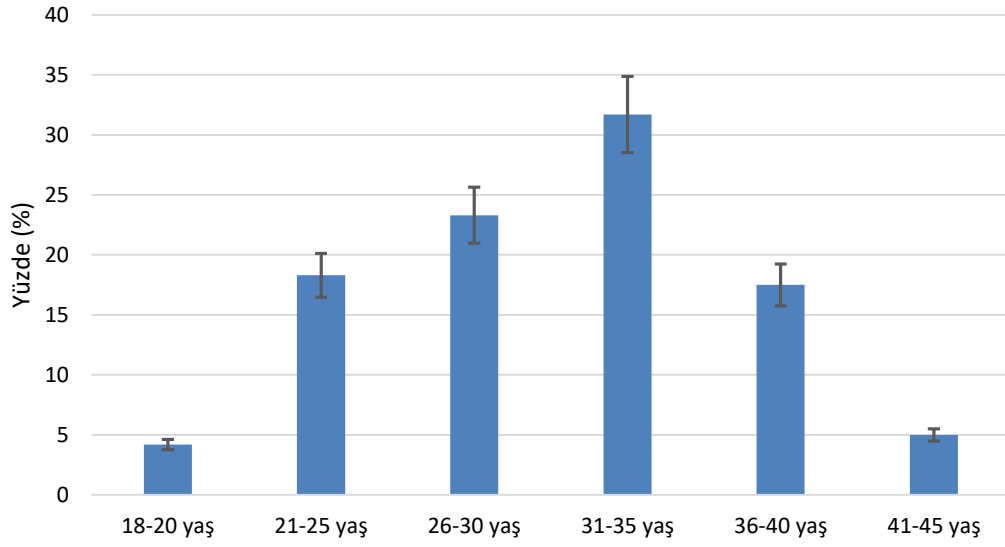
Amplifiye edilen örneklerden 7 µl olacak şekilde loading (yükleme) tamponundan 3 µl alınarak karıştırıldıktan sonra jelde açılan kuyucuklara yüklendi. Yükleme sırasında 50 bp'lik DNA marker kullanılmıştır. Jele elektrik akımı (15 Volt/cm) verilerek 30 dk elektroforez yapıldı. Yaklaşık 30 dk sonra yürütme işlemi durdurularak jel görüntüleme cihazı (Wealtec, Dolphin-View, ABD) ile bantların varlığı incelendi.



Şekil 3. 4. Jel elektroforez sonrası PCR ürünleri görüntüleme cihazı.

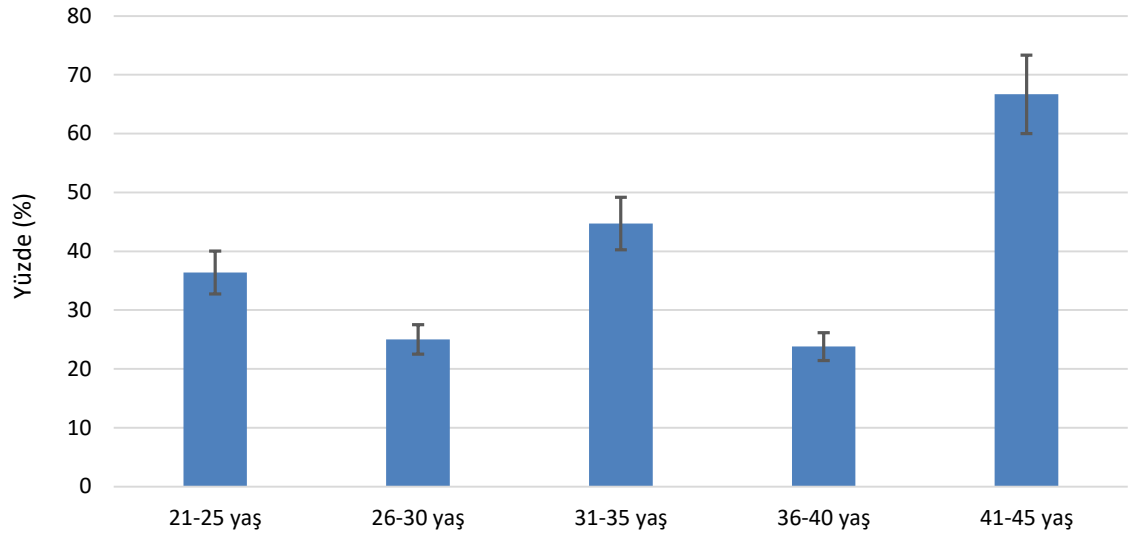
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 120 gebenin yaş ortalaması 30 ± 6.2 idi. En küçük gebe yaşı 18, en büyük gebe yaşı 45 idi. Yaş dağılımı incelendiğinde 18-20 yaş aralığında 3 (%2.5; 3/120), 21-25 yaş aralığında 22 (%18.3; 22/120), 26-30 yaş aralığında 27 (%22.5; 27/120), 31-35 yaş aralığında 38 (%31.7; 38/120), 36-40 yaş aralığında 21 (%17.5; 21/120) ve 41-45 yaş aralığında 6 (%5; 6/120) bulunmaktaydı (Şekil 4.1).

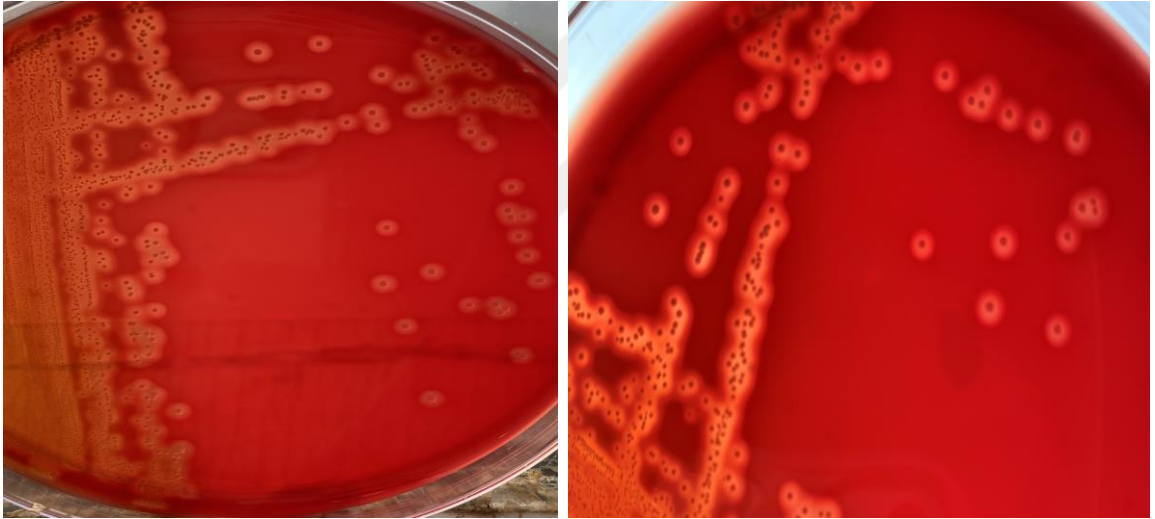


Şekil 4. 1. Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş aralığına göre dağılımları.

Çalışmada toplam 120 gebeden alınan vajinal sürüntü örneğinden %36.7 (44/120)'sında *S. agalactiae* kültür pozitifliği tespit edildi. *S.agalactiae* izolatlarının %43.2 (19/44)'inde *lmb* geni, %38.6 (17/44)'sında *hlyb* geni, %18.2 (8/44)'inde *bac* geni, %18.2 (8/44)'inde *rib* geni varlığı tespit edildi (Şekil 4.2).

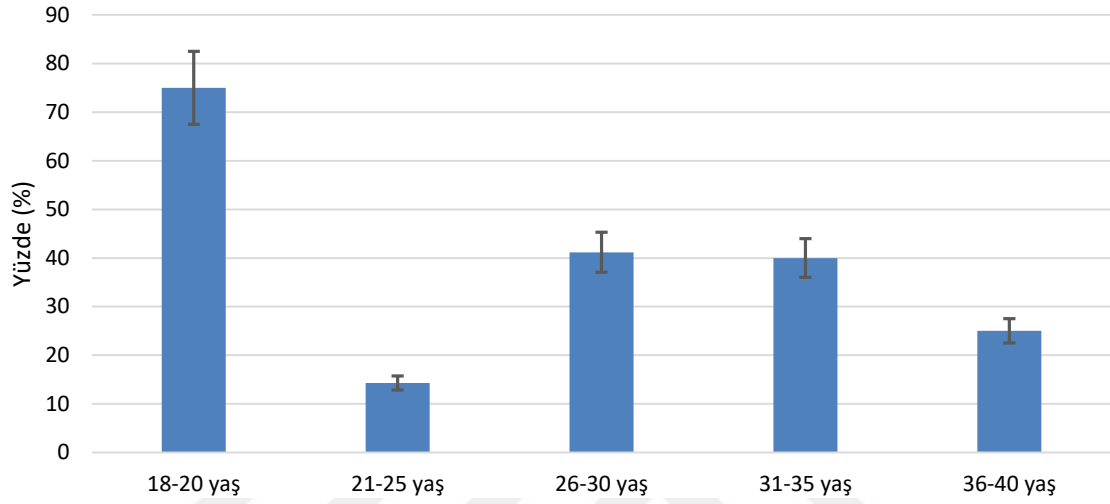


Şekil 4. 2. Çalışmaya dahil edilen gebelerde yaş aralığına göre *S. agalactiae* pozitif oranları.

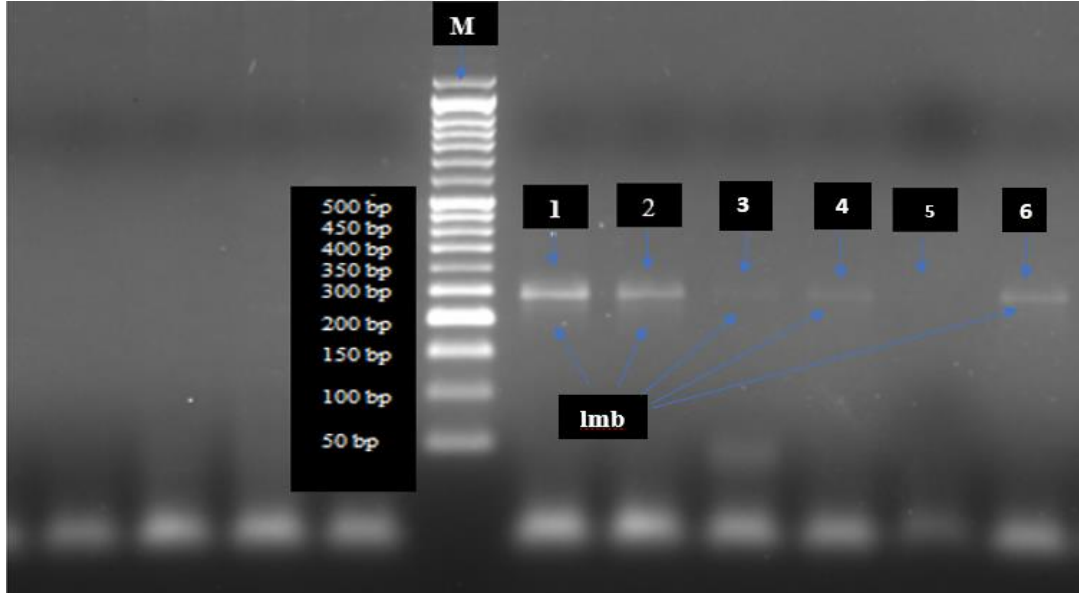


Şekil 4. 3. Koyun kanlı agarda *S. agalactiae* suşlarının 37 °C’de 48 saatlik inkübasyonu sonucunda 1mm çapında S tipi, karakteristik beta-hemolitik koloni morfolojisi.

S. agalactiae virölans genlerinin dağılımları incelendiğinde “*lmb*” geni varlığının en yüksek oranda 18-20 yaş aralığındaki gebelerde tespit edilirken 26-30 ve 31-35 yaş aralığındaki gebelerden izole edilen kökenlerde bu genin frekansı sırasıyla %41.2 ve %40 olarak tespit edildi. Bu genin varlığının en düşük olduğu gebe yaş aralığı 21-25 idi (Şekil 4.4).

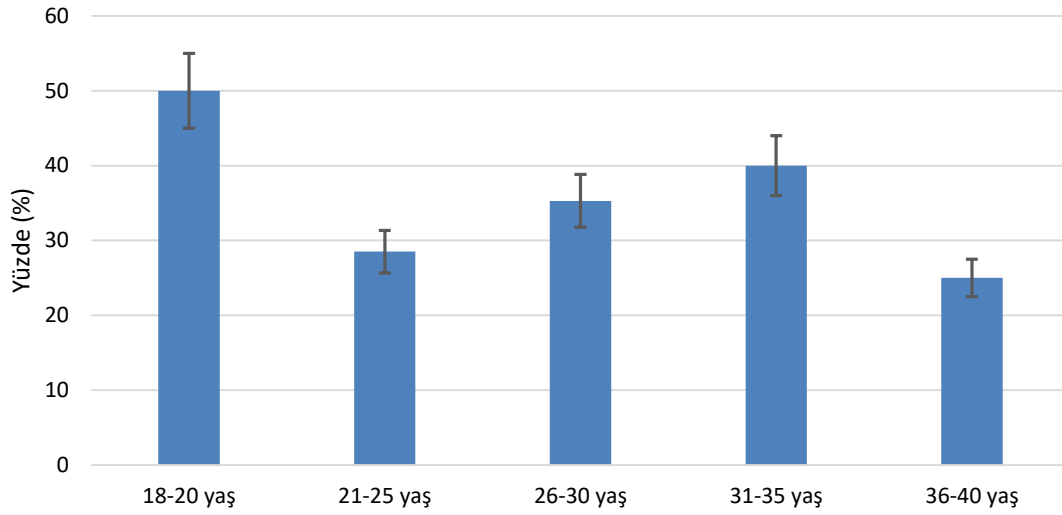


Şekil 4. 4. *S. agalactiae* izolatlarında “*lmb*” geni pozitifliği.

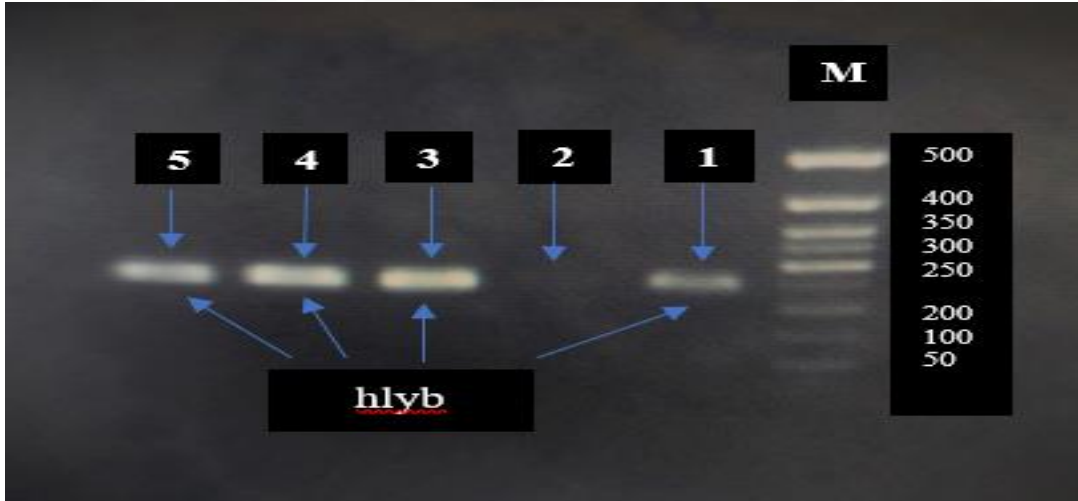


Şekil 4. 5. *S. agalactiae* kökenlerinde “*lmb*” virölans geni (300 bp) amplifeye ürününün agaroz jel görüntüsü. Kuyucuk M: 50 bp moleküler marker, Kuyucuk 1, 2,3,4,6 pozitif örnekler, 5 negatif kontrol.

Şekil 4.6’da da görüldüğü gibi “*hlyb*” geni frekansı tüm yaş gruplarında yüksek düzeyde tespit edilen genlerden biri olmuştur. 18-20 yaş aralığında bu genin frekansı %50 iken bunu 31-35 yaş aralığındaki gebelerden izole edilen kökenlerde %40, 26-30 yaş aralığındaki kökenlerde %35.3, 21-25 yaş aralığındaki gebelerde %28.6 ve 36-40 yaş aralığındaki gebelerden izole edilen kökenlerde ise %25 olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.6).

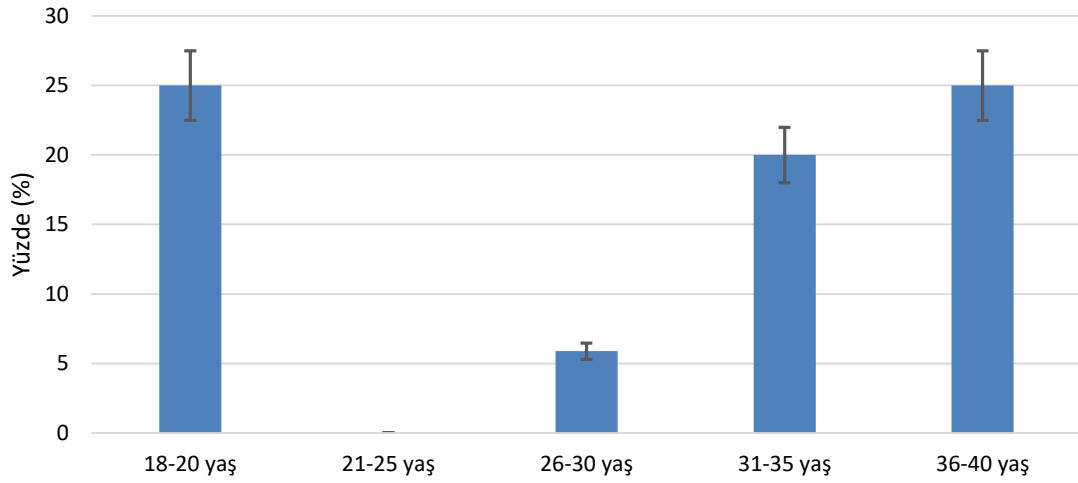


Şekil 4. 6. *S. agalactiae* izolatlarında “*hlyb*” geni pozitifliği.

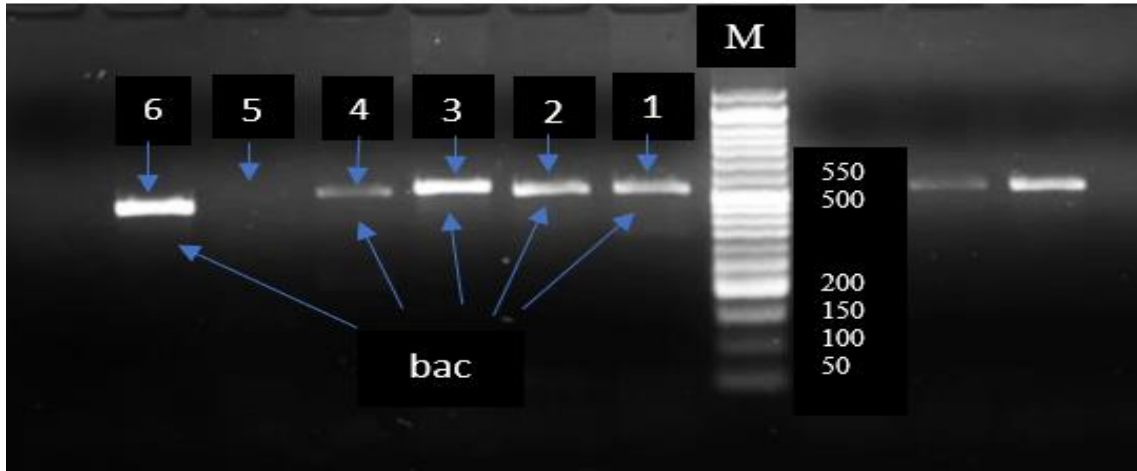


Şekil 4. 7. *S. agalactiae* kökenlerinde “*hlyb*” virülans geni (245 bp) amplifeye ürününün agaroz jel görüntüsü. Kuyucuk M: 50 bp moleküler marker, Kuyucuk 1, 3, 4, 5 pozitif örnekler, 2 negatif kontrol.

S. agalactiae suşlarında “bac” geni pozitivitesi 18-20 yaş aralığındaki gebeler ile 36-40 yaş aralığındaki gebelerden izole edilen kökenlerde %25 oranında pozitif olarak bulurken bunu %20’lik pozitiviteyle 31-35 yaş aralığındaki gebeler ve %5.9’luk oranla 26-30 yaş aralığındaki gebelerden izole edilen kökenler takip ettiği görülmektedir. *Bac* geni pozitivitesi 21-25 yaş aralığındaki gebelerde ise tespit edilmemiştir (Şekil 4.8).

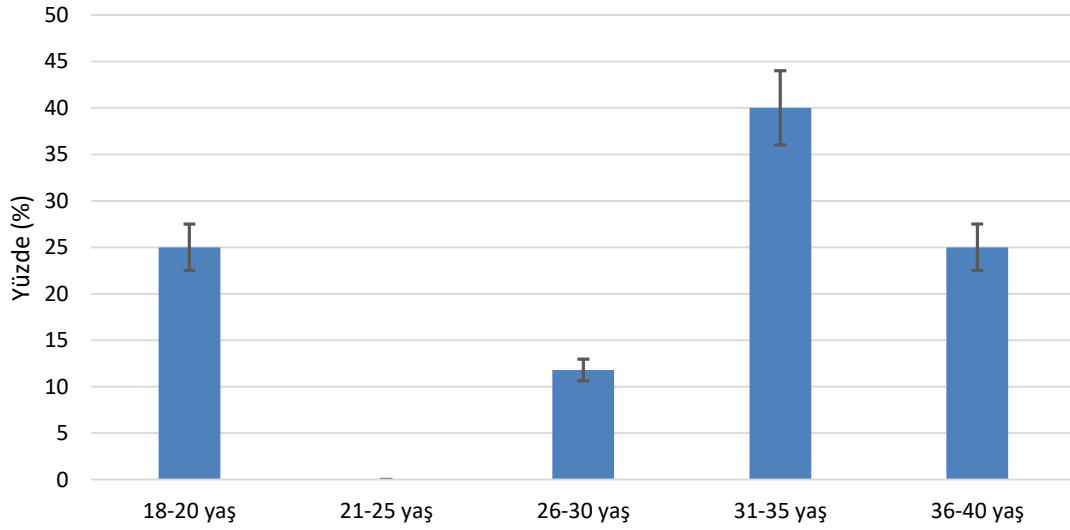


Şekil 4. 8. *S. agalactiae* izolatlarında “bac” geni pozitifliği.

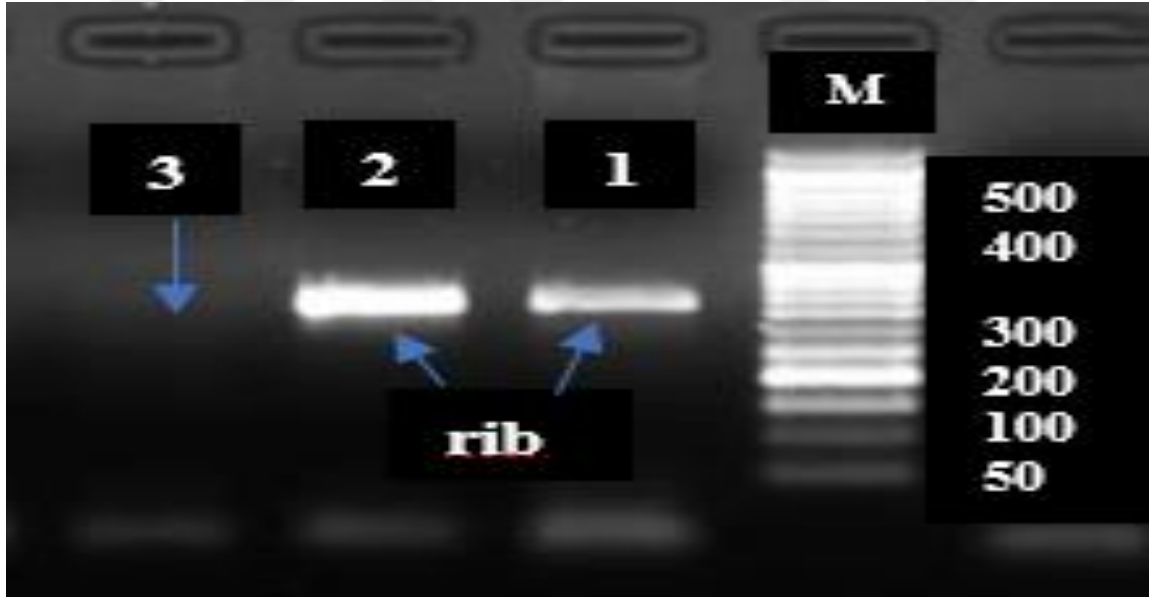


Şekil 4. 9. *S. agalactiae* kökenlerinde “bac” virülans geni (530 bp) amplifeye ürününün agaroz jel görüntüsü. Kuyucuk M: 50 bp moleküler marker, Kuyucuk 1, 2, 3,4,6 pozitif örnekler, 5 negatif kontrol.

“Bac” geninde olduğu gibi *S. agalactiae* kökenlerinde “rib” geni pozitivitesi 21-25 yaş aralığındaki gebelerden izole edilen kökenlerde tespit edilmezken, 26-30 yaş aralığındaki gebelerden izole edilen kökenlerde %11.8 oranında pozitivite, 18-20 ve 36-40 yaş aralığındaki gebelerde ise %25 oranında bir pozitivite tespit edilirken, 31-35 yaş aralığındaki gebelerde bu oran en yüksek oranda %40 olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.10).

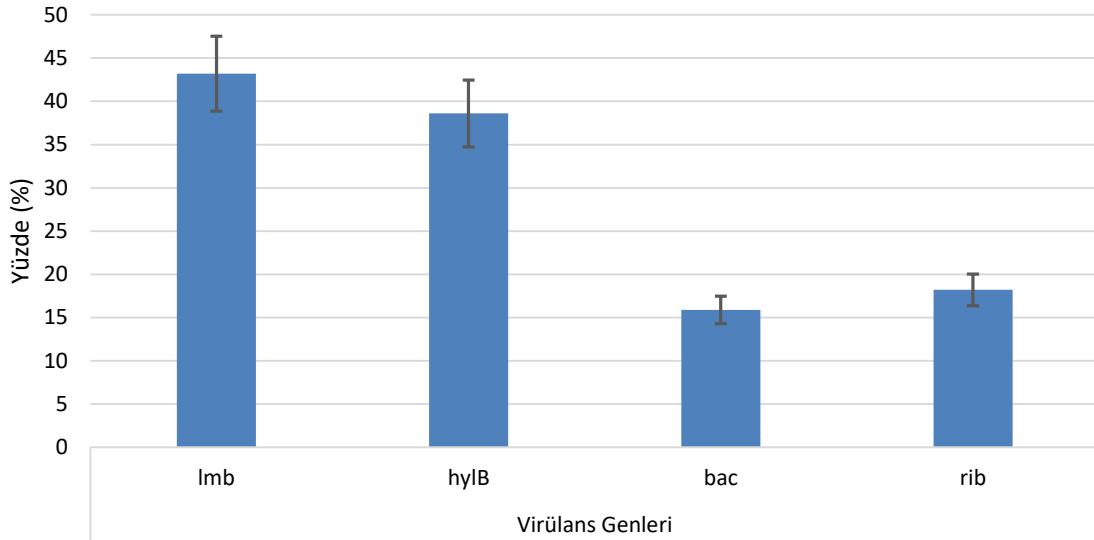


Şekil 4. 10. *S. agalactiae* izolatlarında "rib" geni pozitifliği.



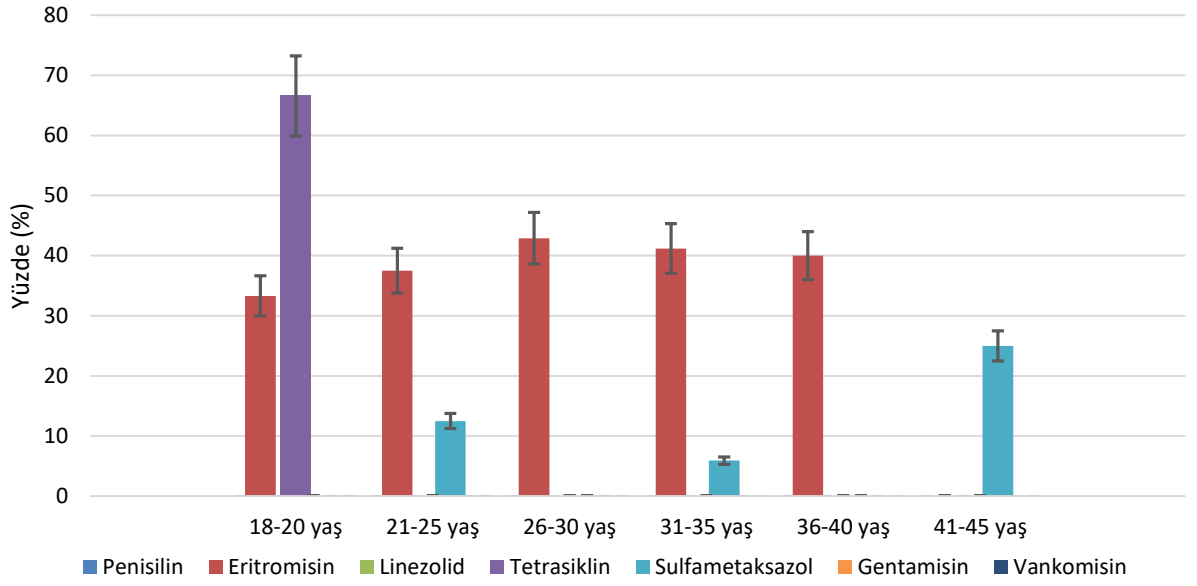
Şekil 4. 11. *S. agalactiae* kökenlerinde “rib” virülans geni (369 bp) amplifeye ürününün agaroz jel görüntüsü. Kuyucuk M: 50 bp moleküler marker, Kuyucuk 1, 2, pozitif örnekler, 3 negatif kontrol.

Kültür izolasyonu yapılan toplam 44 *S.agalactiae* izolatının %43.2 (19/44)'inde "lmb" geni, %38.6 (17/44)'sında "hlyb" geni, %18.2 (8/44)'inde "bac" geni, %18.2 (8/44)'inde ise "rib" geni varlığı tespit edilmiştir (Şekil 4.12).



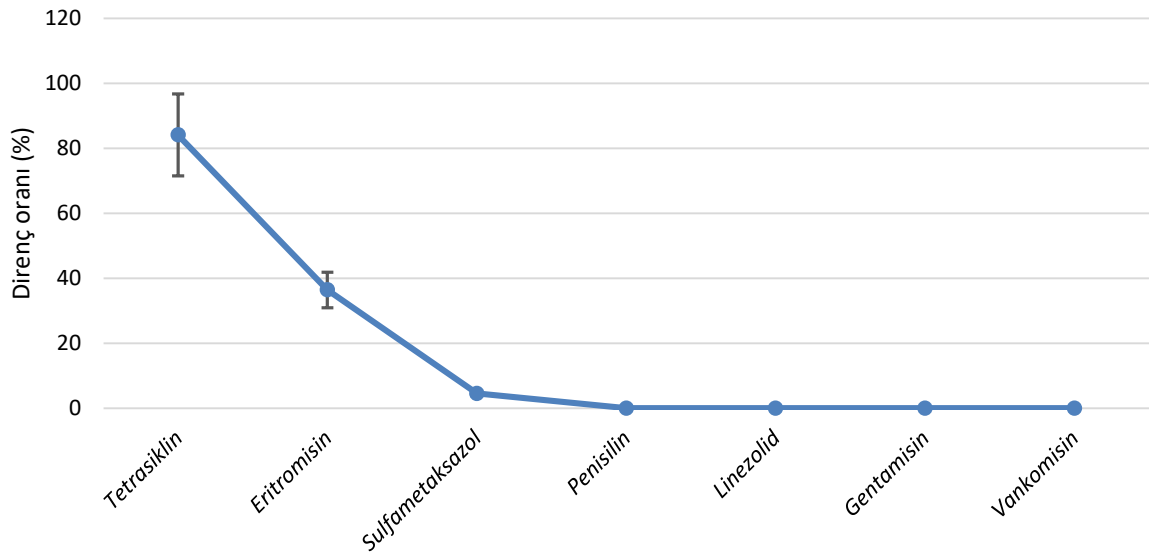
Şekil 4. 12. *S. agalactiae* izolatlarında "lmb, hlyb, bac ve rib " geni pozitifliği.

S.agalactiae kökenlerinde tedavide yaygın olarak tercih edilen antibiyotiklerden eritromisin ve sulfametaksazol'e direnç tespit edilirken tedavide tercih edilen penisilin, linezolid ve vankomisin'e karşı ilaç direnci tespit edilmemiştir. Eritromisin direnci tüm yaş gruplarından izole edilen kökenlerde tespit edilirken, 41-45 yaş aralığındaki gebelerden izole edilen kökenlerin eritromisine duyarlı olduğu tespit edildi. Bu yaş aralığındaki gebelerden izole edilen kökenlerde sulfametaksazol direnci ise %25'lik oranla en yüksek olarak tespit edilen grup idi. Eritromisin direnci ise %33.3-42.9 arasında değişmekteydi (Şekil 4.13). 18-20 yaş aralığındaki gebelerden izole edilen *S.agalactiae* kökenlerinde ise Tetrasiklin direnci %66.7 olarak en yüksek düzeyde tespit edildi (Şekil 4.13).

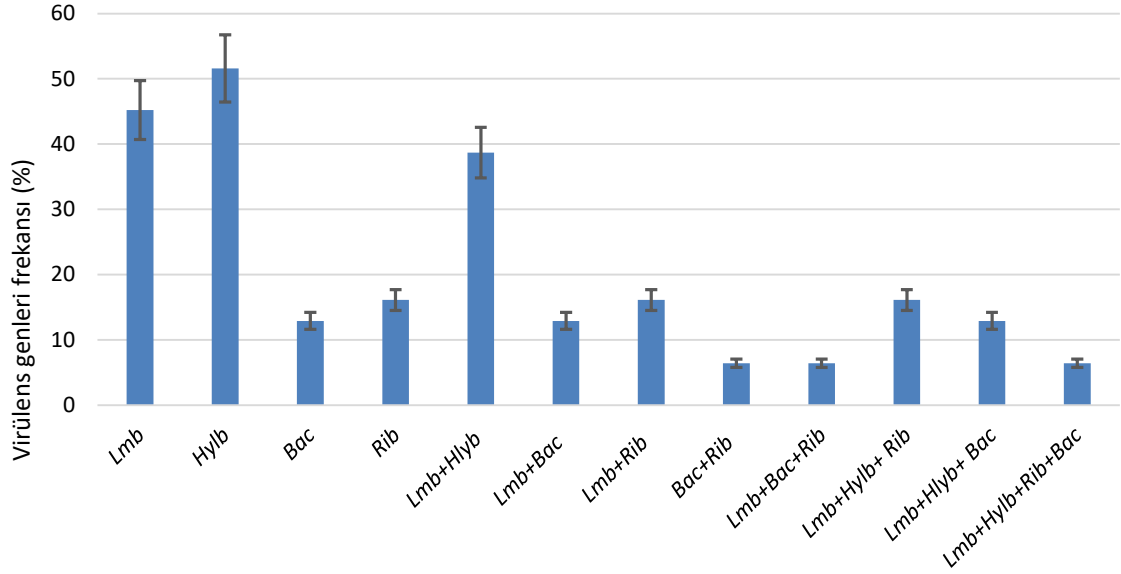


Şekil 4. 13. *S. agalactiae* izolatlarında yaş aralığına göre ilaç direnç profilleri.

Çalışmada gebelerden izole edilen *S. agalactiae* kökenlerinde tetrasiklin (%84.4) direnci çok yüksek olarak bulunurken, eritromisin (%36.4) direncinin de yüksek olduğu bunun dışında iki gebeden izole edilen kökenlerde sulfametaksazol (%4.5) direnci tespit edilirken, penisilin, linezolid, gentamisin ve vankomisin direncine rastlanmamıştır.

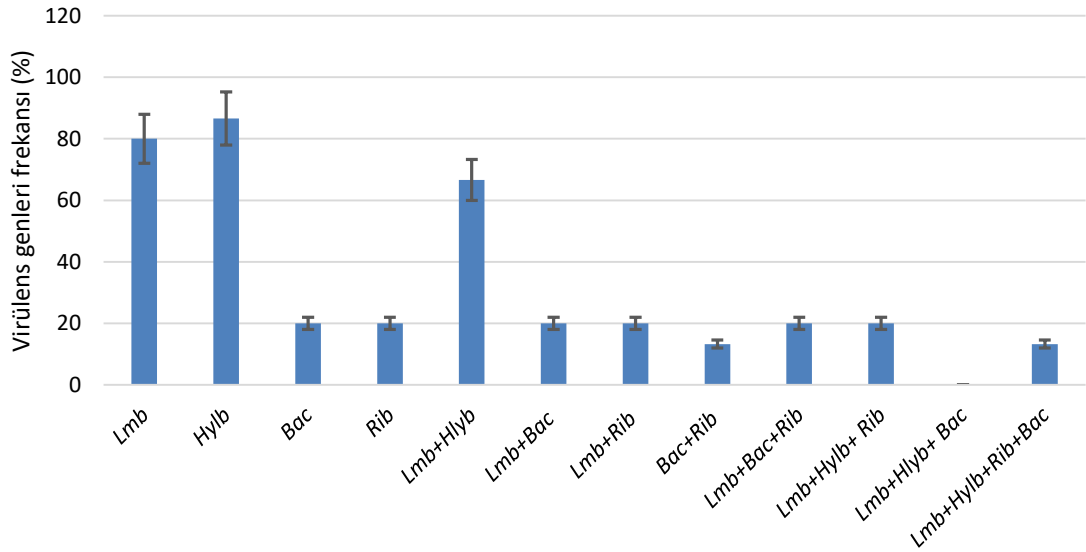


Şekil 4. 14. *S. agalactiae* izolatlarında ilaç direnç profilleri.



Şekil 4. 15. Tetrasiklin dirençli *S. agalactiae* kökenlerinde "lmb", "hlyb", "bac" ve "rib" direnç genlerinin sıklığı.

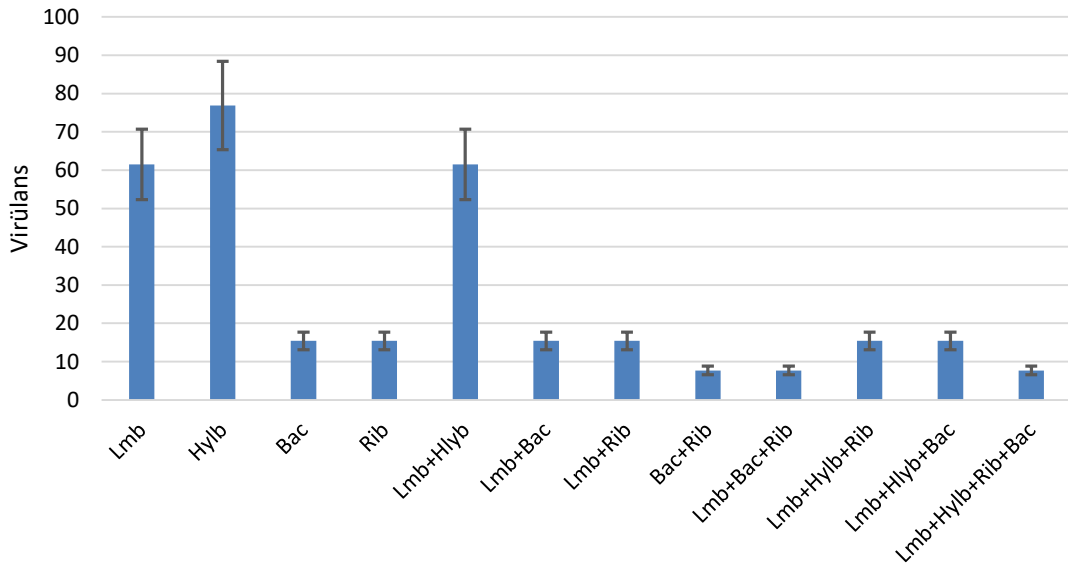
Şekil 4.15’de tetrasiklin direnci tespit edilen *S.agalactiae* izolatlarında "lmb", "hlyb", "bac" ve "rib" virülans tespit edilen oranları görülmektedir. Tetrasiklin dirençli kökenlerin %45.2’sinde “lmb”, %51.6’sında “hlyb” virülans genlerinin varlığı tespit edilirken kökenlerin %38.7’sinde bu iki genin birlikte pozitifliği saptanmıştır. Yalnız “bac” ve “rib” geni pozitifitesi ise sırasıyla %12.9 ve %16.1 olarak saptanmıştır. Tetrasiklin ilaç dirençli kökenlerde virülans genlerinden üçlü ve dörtlü birlikte pozitifite oranlarının ise oldukça düşük olduğu tespit edildi (Şekil 4.15).



Şekil 4. 16. Eritromisin dirençli *S. agalactiae* kökenlerinde "lmb", "hlyb", "bac" ve "rib" direnç genlerinin sıklığı.

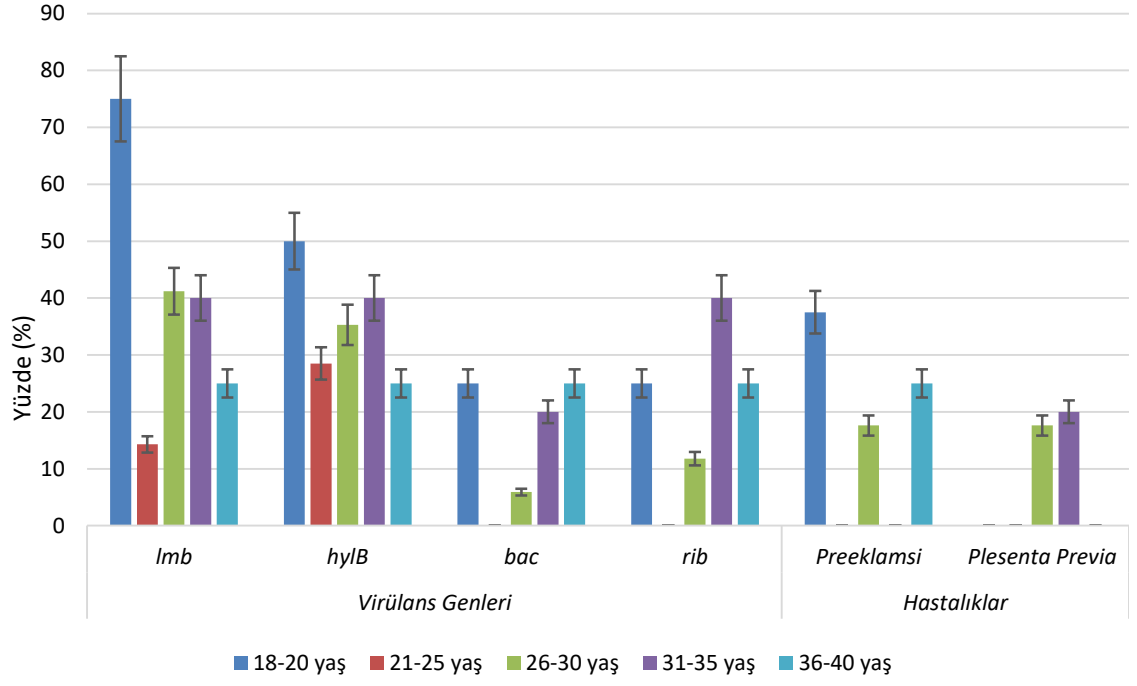
Eritromisin dirençli kökenlerde ise tetrasiklin dirençli izolatlarda görüldüğü gibi en yüksek oranda tespit edilen virülans geni “*hlyb*” (%86.6) ve “*lmb*” (%80) genleri olurken, bu iki genin birlikte pozitifliği de (“*lmb*” artı “*hlyb*”: %66.6) yine aynı şekilde yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Bunun yanında yalnız “*bac*” ve “*rib*” geni pozitivitesi %20 olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.16).

Şekil 4.17’de de görüldüğü gibi hem Tetrasiklin hem de Eritromisine dirençli olduğu tespit edilen *S. agalactiae* kökenlerinde “*lmb*” ve “*hlyb*” genleri pozitivitesi (sırasıyla %80, %86.6) oldukça yüksek olarak tespit edilirken, “*bac*” ve “*rib*” genleri pozitivitesinin düşük düzeylerde (her iki genin de pozitiflik oranı %20) olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında “*lmb* + *hlyb*” geni birlikte pozitifliği de %66.6 gibi oldukça yüksek oranda tespit edilmiştir (Şekil 4.17).



Şekil 4. 17. Eritromisin ve Tetrasiklin dirençli *S. agalactiae* kökenlerinde virülans genlerinin sıklığı.

Şekil 4.18’de de görüldüğü gibi *S.agalactiae* izolasyonu yapılan gebelerde mikroorganizmanın virülan olma özellikleri (virülans faktörlerini taşıma) ile preeklamsi ve Pleasental previa arasında korelasyon varlığı da irdelenmiştir. 18-20 yaş aralığındaki gebelerden izole edilen kökenlerde virülans genlerinin yüksekliği dikkati çekerken plesenta previa bu gebelerde gözlenmezken, preeklamsi tespit edilmiştir. 26-30 ve 36-40 yaş aralığında sırasıyla preeklamsi varlığı %17.6 ve 25 olarak bulunurken, bu gebelerden izole edilen kökenlerde virülans genlerinin varlığının da yüksek olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.18).



Şekil 4. 18. *S. agalactiae* izolatlarında virülans genleri ve preeklamsi ve plesental previa arasındaki korelasyon.

5. TARTIŞMA

B streptokoklar sınıfında yer alan *S. agalactiae* gebeler ve yenidoğanlar için önemli morbidite ve mortalite sebebi olarak tanımlanmakta olup üç klinik formda ortaya çıkmaktadır; yenidoğan bebeklerde yaşamın yedinci gününe kadar olan ve bu ajanın neden olduğu yenidoğan enfeksiyonlarının %85'ini oluşturan erken başlangıçlı hastalık; sekizinci gün ile yaşamın üçüncü ayı arasında meydana gelmesi ile karakterize geç başlangıçlı hastalık ve yaşamın üçüncü ayından sonra ortaya çıkan çok geç başlangıçlı bir hastalık (McKenna ve ark. 2003).

S.agalactiae alt gastrointestinal sistemi ve genitoüriner yolları kolonize eden mikroorganizmadır. Gebe kadınlar arasında *S.agalactiae* kolonizasyon prevalansının %10-30 arasında değiştiği bildirilmektedir (Hansen ve ark. 2004). Gebeler, yaşlılar, bağışıklığı baskılanmış hastalar ve yeni doğanlarda önemli bir enfeksiyon etkenidir (Lamagni ve ark. 2013).

Yenidoğanlarda pnömoni, menenjit ve sepsis gibi hastalıkların en önemli sebebidir (Pulver ve ark. 2009, Edmond ve ark. 2012). Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan GBS enfeksiyonlarının insidansının 1000'de 0.39-3.06 arasında değiştiği bildirilmektedir (Miura ve Martin 2001, Dagnew ve ark. 2012).

Erken başlangıçlı yenidoğan hastalığını en aza indirmek için doğumdan önceki beş hafta boyunca gebelerin taranması özellikle 35-37. haftalar arasında kültürle gebelerde *S.agalactiae* varlığının gösterilmesi oldukça önemli olup CDC tarafından da korunma klavuzlarında önerilmektedir (Silva ve ark. 2019).

S.agalactiae insan genitoüriner sisteminin normal mikrobiyotasında yer alan bir mikroorganizma olup aynı zamanda yenidoğan enfeksiyonlarından sorumlu önemli bir patojendir. Mikroorganizmanın gebelikten önce vajinada kolonizasyonu gebe kadınlarda ve yenidoğanlarda intrapartum ve postpartum komplikasyonlar için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Gebelik sırasında *S. agalactiae*'nin vajinal kolonizasyonu bebek doğum kanalından dışarı çıkarılırken yenidoğana bulaşması ciddi morbidite ve mortalite tehdidi

oluşturmaktadır. Kolonize gebe kadınların ve yenidoğanlarında enfeksiyonunun artışı ile Grup B streptokokların epidemiyolojisi büyük önem kazanmıştır. Grup B streptokok ile kolonize gebe kadınlarda bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonları (vajinit, üretrit, sistit ve piyelonefrit) ile yenidoğanlarda sepsis, menenjit ve solunum yolu enfeksiyonları görülebilmektedir. Grup B streptokoklar tarafından vajinada asemptomatik olarak kolonize olan gebe kadınların belirlenmesi, doğum sonrası hem anne hem de bebek için ortaya çıkan komplikasyonları azaltabilmektedir (High ve ark. 2005).

Toplam 200 gebe kadının dahil edildiği bir çalışmada kadınlardan vajinal sürüntü örnekleri, yenidoğanlardan karın bölgesi cilt ve kulak sürüntü örnekleri alınarak *S.agalactiae* varlığı açısından değerlendirilmiş, gebelerde kolonizasyon frekansının %8.5 iken yeni doğanların cilt ve kulak örneklerinde ise bu oranın sırasıyla %53 ve %18 olduğu tespit edilmiştir (Chaudhry ve ark. 2010). Başka bir çalışmada 400 gebeden 35-37. gestasyon haftasında alınan vajinal sürüntü örneklerinde taşıyıcılığın %15.2, yenidoğanlarda ise kolonizasyon frekansının %7.8 olduğu bildirilmiştir (Haghshenas ve ark. 2014). Mülteci kamplarında yaşayan gebelerde yapılan bir çalışmada ise annelerde taşıyıcılık oranının %12 neonatlardaki kolonizasyon oranının ise kültür yöntemi ile %8, PCR yöntemiyle ise %3.5 olduğu bildirilmiştir. Bu izolatlar arasında ise en sık izole edilen serotipin ise tip II olduğu bildirilmiştir (Turner ve ark. 2012). Polonya’da 1176 gebenin dahil edildiği bir çalışmada ise *S.agalactiae* pozitiflik oranının annelerde %30, baskın mikroorganizma serotipinin ise %35’lik oranla serotip III ve %20’lik oranla serotip Ia olduğu bildirilmiştir (Brzychczy-Włoch ve ark. 2012). Almanya’da yapılan benzer bir çalışmada ise *S.agalactiae* taşıyıcılık oranının gebelerde %16 olduğu, serotip III’ün en yaygın (%28) serotip, bunu serotip II’nin (%21) takip ettiği bildirilmiştir (Brimil ve ark. 2006). Arjantin’de gebelerde taşıyıcılık oranının %9 ve yaygın serotipin ise serotip Ia olduğu bildirilmiştir (Oviedo ve ark. 2013). Romanya’da yapılan bir çalışmada ise toplam 100 kadından sürüntü örnekleri alınmış en sık izole edilen *S.agalactiae* serotip dağılımının serotip II (%26), serotip III (%26) ve Ia (%19) olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada izole edilen B grubu streptokoklarda penisilin ve ampisilin direncine rastlanmazken, kloramfenikol direnci %87 ve tetrasiklin direncinin ise %95 olduğu tespit edilmiştir (Usein ve ark. 2009). Mısırdaki yapılan bir çalışmada ise 35-40. gebelik haftasında olan toplam 150 gebe kadın taranmış gebelerde taşıyıcılığın %25 olduğu bulunurken, izolatlarda penisilin,

ampisilin ve vankomisin direnci tespit edilmemiştir. Aynı çalışmada tetrasiklin direncinin çok yüksek olduğu düzeyde olduğu (%98) bildirilmiştir (Shabayek ve ark. 2009).

Bizim çalışmamızda ise gebe kadınlarda *S.agalactiae* taşıyıcılık oranının %36.7 olduğu tespit edilirken kolonizasyon oranının literatürde bildirilen çalışmalara yakın olduğu, frekansın genel olarak orta seviyelerde olduğu saptanmıştır. Gebelerden izole edilen kökenlerde ise penisilin, ampisilin, vankomisin direncine rastlanmazken tetrasiklin direncinin çok yüksek olduğu bunun yanında eritromisin direnci (%36.4)'nin de dikkate değer ölçüde yüksek bulunduğu görülmektedir.

Güney Hindistan'da üçüncü trimesterde 150 hamile kadından vajinal sürüntü örneklerinde *S.agalactiae* taşıyıcılığının %12 olduğu, izole edilen kökenlerde ise dikkat çeken ölçüde direnç tespit edilmiştir. Çalışmada ampisilin direncinin %11, gentamisin direncinin %21, klindamisin direncinin %41, eritromisin direncinin ise %42 olduğu tespit edilirken, hiçbir kökende penisilin G'ye direnç saptanmamıştır (Konikkara ve ark. 2013).

Grup B Streptokok enfeksiyonları için risk faktörleri arasında erken doğum (gebelik yaşı <36 hafta), uzun süreli membran rüptürü (18 saatten fazla), intra-partum ateş (sıcaklık > 38 °C) yer almaktadır. CDC'nin de içinde bulunduğu dünyadaki birçok bilimsel kuruluş B grubu Streptokok kolonizasyon varlığının tespiti için gebe kadınların taranmasını önermektedir (Fultz-Butts ve ark. 2002).

Yüksek riskli toplumlarda *S.agalactiae* kolonizasyonunun varlığının tespit edilmesinin oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Yenidoğanlarda erken *S.agalactiae* enfeksiyonu gelişme ihtimalinin maternal herhangi bir risk faktörünün varlığında altı kattan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Nuorti 2010). CDC *S.agalactiae* kolonizasyon sıklığının en yüksek olduğu ırkın siyahi kadınlar, hispanik kadınlar ve beyaz kadınlar olarak sıralandığı bildirilmiştir. Bunun yanında diyabetli kadınlarda da bu riskin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (Nuorti 2010). *S.agalactiae*'nin kolonizasyonu ile ilişkili diğer faktörler arasında maternal IgG tipi antikor varlığının düşüklüğü ve 20 yaşından küçük gebelerde özellikle diyabet varlığı olarak bildirilmiştir (Nuorti 2010).

CDC yenidoğanda erken başlangıçlı *S.agalactiae* hastalığının önlenmesi için iki önemli strateji önermiştir. CDC önemli maternal risk faktörlerinin tanımlanmasından ve

35-37. haftalarda gebelerden alınan rutin anogenital smear kültürlerinin değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir (Nuorti 2010).

Bakteriyel kültür *S.agalactiae* üremesi için seçici ortam kullanılarak hem vajinadan hem de anüsten numunenin alınması ve kültürasyonu *S.agalactiae* tespiti için standart altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Kültive edilen mikroorganizmanın ELISA veya moleküler teknikler kullanılarak doğrulanması spesifik tanı için değerlidir. Gebelerin kültür izolasyon yöntemiyle *S.agalactiae* tanısının konması en ciddi prognoza sahip olan erken başlangıçlı neonatal hastalık vakalarının önlenebileceği bildirilmektedir. Vakaların %90'ına yakın bir bölümünün gestasyonun 35-37. haftalık peryotta anogenital kültür alınmasıyla doğru tanısının konulabildiği bildirilmiştir (Nuorti 2010).

Kültür izolasyon için alınan numunenin uygun besiyerinde ortalama 48-72 saatlik bir inkübasyon gerektirdiği bilinmektedir. Yaşamın ilk 48 saati boyunca *S.agalactiae* ile kolonize yenidoğanların %6-13'ünün kültür testleri negatif olan gebelerden doğduğu bildirilmiştir. Bu da mikroorganizmanın olumsuz şartlarda kolayca etkilenebildiği, müşkülpesent üreme özelliği ile ilgilidir. Bu durum akılda tutulmalıdır. Bazı durumlarda gebenin antibiyotik kullanması (penisilin G, ampisilin veya eritromisin gibi) ya da antimikotik ve antiseptik ajan içeren kişisel hijyen ürünlerinin kullanılmasının da (vajinal sabunlar gibi) *S.agalactiae* koloni anlamlı düzeyde azaltılabileceği bildirilmektedir (Ostroff ve Steffens 1995).

Gebelik sırasında *S.agalactiae* kolonizasyonuna bağlı komplikasyonların yenidoğan enfeksiyonu ile sınırlı olmadığı bildirilmektedir. Gebelik sırasında *S.agalactiae* kolonizasyonunun spontan abortus riskini arttırdığı ve fetal membranların rüptürünün, preterm doğumun ve düşük neonatal doğum ağırlığının patogenezi etkilediği de bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar, preterm doğum yapan kadınların doğum sırasında *S.agalactiae* kolonizasyonuna sahip olduklarını bildirmişlerdir. Ancak bu ilişki net olarak ortaya konulamamıştır (Feikin ve ark. 2001).

Gebelik sırasında GBS kolonizasyonuna bağlı komplikasyonların sadece gebelik dönemi ile sınırlı olmadığı bildirilmektedir. *S.agalactiae*'nin annelerdeki kolonizasyonunun maternal prognozu da etkilediği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda GBS'nin koryoamniyonit ve endometrit vakalarından doğrudan sorumlu olduğunu,

peritonit, pelvik apse, septik pelvik tromboflebit, osteomyelit ve menenjit vakalarında daha az da olsa izole edilebildiği bildirilmiştir (McDonald ve ark. 2000, Nuorti 2010). Bir çalışmada antibiyotik profilaksisinin koryoamniyonit ve endometrit görülme frekansında %21 azalma olduğu bildirilmiştir (Schrag ve ark. 2000).

Gebelikleri sırasında *S.agalactiae* pozitifliği bulunan annelerden dünyaya gelen yenidoğanların %30-70'inde vertikal bulaşın olduğu, herhangi bir koruma programı uygulanmadığında ise bu yenidoğanların %1-2'sinde semptomatik GBS enfeksiyonun gelişebileceği bildirilmiştir. Bu yenidoğanlarda ise enfeksiyonunun yaklaşık %90'ının ise yaşamın ilk 24 saati içinde meydana geldiği bildirilmektedir (Bromberger ve ark. 2000).

Erken başlangıçlı GBS enfeksiyonunun her 1000 doğumda 4 yenidoğanı etkilediği bildirilmiştir. Doğum öncesi dönemde *S.agalactiae* ile kolonize olan anneden doğan bebeklerde enfeksiyon görülme oranının ise %0.3-1.4 olduğu bir başka çalışmada bildirilmiştir (Nuorti 2010). Kolonize annelerden doğan bebeklerde erken başlangıçlı GBS enfeksiyon riskinin arttığı, doğum sırasında fetüsün kontamine amniotik sıvıyı aspire etmesi ile bulaş ve yenidoğan ölüm oranının ise yaklaşık %50 arttırdığı bildirilmiştir (Heath ve ark. 2004, Nuorti 2010).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl binlerce yenidoğanda *S.agalactiae* kaynaklı menenjitte yakalandığı bu vakaların ise yaklaşık yarısında nörolojik sekel meydana geldiği bildirilmiştir (El Beitune ve ark. 2005).

Erken başlangıçlı neonatal *S.agalactiae* enfeksiyonunu önlemek için prenatal, intrapartum ve postnatal dönemlerde antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır. Prenatal tedavinin sıklıkla kalıcı veya geçici kolonizasyon nedeniyle etkisiz olduğu bildirilmiştir. Günümüzde antibiyotik tedavisinin kesin bir bakteri eradikasyonu yapamadığı da bildirilmektedir. Başka bir strateji olarak ise doğum sonrası dönemde kolonize annelerden doğan tüm bebeklere antibiyotik profilaksisinin uygulanmasıdır. Bu yöntemle de enfeksiyon riskinin 1/3-2/3 nispetinde azaltılabildiği bildirilmiştir. Günümüzde uygulanan hiçbir yöntem tam eradikasyon sağlayamasa da en etkili yöntemin parenteral antibiyotik tedavisi ile intrapartum kemoprofilaksi sağlanması olduğu genel geçer görüştür (Nuorti 2010).

S.agalactiae izolatlarında antibiyotik direnci yıllarca çok düşük seviyelerde seyretse de son yıllarda bazı antibiyotik gruplarına özellikle de aminoglikozitlere karşı direnç varlığı bildirilmektedir. *S.agalactiae* kökenleri özellikle β -laktam antibiyotiklere duyarlılıklarıyla bilinmektedir. GBS'ye karşı yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlar arasında penisilin G ve ampisilin sayılabilir (Nuorti 2010). Penisilin G etkili transplasental geçişi, düşük maliyeti ve Gram pozitif koklara yönelik geniş etki spektrumu ve düşük direnç oranları sebebiyle *S.agalactiae* ile kolonize gebelerin intrapartum profilaksisi için tercih edilen antibiyotik olmaya devam etmektedir.

Eritromisin ve klindamisin, penisiline alerjisi olan anneler için kullanılan alternatif ilaçlardır (Simoes ve ark. 2004, Nuorti 2010). Literatürde eritromisin direncinin %7-25 ve klindamisin direncinin ise %3-15 arasında değiştiği bildirilmektedir (Andrews ve ark. 2000). Çalışmamızda bu çalışmaya benzer olarak tetrasiklinden sonra en yüksek ilaç direnci eritromisin'e (%36.4) karşı olduğu tespit edilmiştir. Klindamsin direnci tespit edilmezken, literatürden farklı olarak sulfametaksazol direncinin ise %4.5 olarak tespit edilmiştir.

Genel olarak anneye antibiyotik tedavisinin uygulanmasından dört saat sonra numuneler alınmalıdır, çünkü anneye parenteral uygulamadan iki ile dört saat sonra amniyotik sıvıda yeterli ilaç konsantrasyonları (penisilin ve ampisilin) yeterli seviyeye ulaşabilmektedir (Nuorti 2010).

Tanımlanmış dokuz GBS serotipi arasında, Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa ülkelerinde erken başlangıçlı GBS enfeksiyonundan sorumlu en yaygın serotiplerin Ia, Ib, II, III ve V olduğu, Japonya'da kadınlardan izole edilen yaygın serotiplerin tip VI ve VIII olduğu, IV ve VII serotiplerine ise nadiren rastlanıldığı bildirilmiştir (Harrison ve ark. 1998, Lachenauer ve ark. 1999).

GBS ile maternal kolonizasyon doğumda vertikal geçiş, erken başlangıçlı neonatal enfeksiyonun ortaya çıkması için gerekli bir koşuldur. CDC hazırladığı klavuzlarda neonatal GBS enfeksiyonlarının önlenmesi için 35 ile 37 hafta hamile kadınların vajinal ve anal klinik örnekleri kullanılarak taramalarının yapılmasını, pozitif vakalarda ise annenin intrapartum antibiyotik profilaksisi almasının gerekliliğini önermektedir (Verani ve ark. 2010).

GBS ile maternal rektovajinal kolonizasyon doğum sırasında dikey bulaşma ve erken başlangıçlı neonatal enfeksiyonun ortaya çıkması için faktör ana risktir. CDC *S.agalactiae* kolonizasyonunu tespit etmek için gebelik haftaları 35-37 arası hamile kadınlar için tarama programlarını önermektedir. Kolonize kadınlar için intrapartum antimikrobiyal profilaksi gereklidir (Verani ve ark. 2010).

S.agalactiae'nin maternal kolonizasyonu için dikey geçiş önemli olup gebelerin etkin taranması yenidoğan enfeksiyonunun önlenmesinde oldukça etkilidir. Bir çalışmada 130 gebe kadından alınan vajinal sürüntü örneklerinden gebelerde *S.agalactiae* izolasyon oranının %3.8 olduğu, PCR yöntemiyle ise pozitivitenin %17.7, RT-PCR yöntemiyle ise %29.2 olduğu bildirilmiştir (Ferreira ve ark. 2018).

S.agalactiae sağlıklı kadınların gastrointestinal ve genitoüriner yollarında yaygın olarak kolonize olan bir mikroorganizmadır (Wang ve ark. 2014, Bergal ve ark. 2015). Gebe kadınlarda *S.agalactiae* kolonizasyonu doğum sırasında intrauterin enfeksiyonun veya bulaşmanın ana nedenidir (Patras ve Nizet 2018). Bu da pnömoni, sepsis ve menenjit gibi ciddi yenidoğan bulaşıcı hastalıklara neden olabilir (Rojo-Bezares ve ark. 2016, Ji ve ark. 2017). *S.agalactiae* enfeksiyonlarının insidansını azaltmak için intrapartum antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (Piccinelli ve ark. 2014, Teatero ve ark. 2017). Çin'de gebelerde yapılan bir çalışmada *S.agalactiae* kolonizasyon oranının %3.7-14.5 arasında değiştiği bildirilmiştir. İnvasiv yenidoğan *S.agalactiae* hastalıklarının insidansının ise 1000 canlı doğumda 0.55-1.79 ve ölüm riskinin ise %6.5-7.1 arasında değiştiği bildirilmiştir (Huang ve ark. 2019).

IAP için birinci basamak antibiyotik penisilindir (Piccinelli ve ark. 2014, Teatero ve ark. 2017); bununla birlikte, bazı konaklarda penisilin allerjisi sebebiyle eritromisin ve klindamisin gibi alternatif antibiyotikler kullanılabilir (Gherardi ve ark. 2007). Ancak son yıllarda profilakside antibiyotiklerin yaygın kullanıma bağlı olarak artan direnç dikketleri çekmektedir. Özellikle *S.agalactiae*'nin makrolidlere ve lincosamidlere karşı direnç dünya çapında artmaktadır (Teatero ve ark. 2017, Ji ve ark. 2017).

Literatürde *ermB*, *ermTR* ve *mefA/E* genlerinin makrolidlere karşı, *lin B* geninin de linkosamidlere dirençte rol oynadığını bildirilmiştir (Mousavi ve ark. 2016).

Kapsüler polisakkarit, *S.agalactiae*'nin önemli bir virülans faktörü olup invaziv enfeksiyonlara neden olmaktadır (Wang ve ark. 2015, Kang ve ark. 2017). *S.agalactiae*'nin bilinen 10 serotipe (Ia, Ib ve II ila IX) mevcut olup bunlardan beşinin (Ia, Ib, II, III ve V) invaziv enfeksiyonlardan daha sık izole edildiği bildirilmektedir (Edmond ve ark. 2012, Wang ve ark. 2015). Serotip dağılımının anlaşılması CPS bazlı aşılarda geliştirilmesinde çok önemlidir (Wang ve ark. 2015, Yan ve ark. 2016). Bazı çalışmalarda *S.agalactiae*'nin serotip dağılımında bazı bölgesel farklılıklar olmasına rağmen benzer yaygın serotipler (III, Ia, V ve Ib) gözlenmiştir. Bazı çalışmalar *S.agalactiae*'nin virülansından sadece CPS sorumlu olmayıp mikroorganizmanın patogenezinde rol oynayan önemli virülans faktörlerinin olduğu da bildirilmektedir (Udo ve ark. 2013, Jiang ve ark. 2016).

Bu virülans faktörler arasında *lmb*, *rib*, *hlyb*, *bac* önemliler arasında yer almaktadır. *S.agalactiae*'nin sebep olduğu enfeksiyonlarda progresyonu mikroorganizmanın sahip olduğu virülans faktörleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Normal mikrobiyatanın bir üyesi de olan *S.agalactiae* varlığının gösterilmesinden ziyade mikroorganizmanın patojenite faktörlerini taşıyıp taşımadığının bilinmesi intrapartum antibiyotik profilaksisinin başlanılmasında belirleyici olacağı noktasından hareketle planladığımız bu çalışmada *lmb*, *hlyb*, *rib* ve *bac* genleri frekansının sırasıyla %43.2, %38.6, %18.2 ve %18.2 olduğu bulunmuştur ki, sonuçlarımızdan da anlaşılacağı üzere her izolatan enfeksiyon prognozunda primer role sahip virülansa sahip olmayacağı tespit edilmiştir. Sonuçlarımız doğal flora yerleşeni bir mikroorganizmaya karşı rasyonel olmayan antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi hususunda oldukça önemli olarak değerlendirilmiştir.

Mikroorganizmanın ilaç direnci yanında virülansının bilinmesi tedavi stratejileri için de belirleyici olabilmektedir. Sözelimi adeziv genlerinden yoksun bir mikroorganizmanın ilaç direnç genleri taşıması tedavi verilmesi konusunda temkinli olmayı gerektirmelidir. Çalışmamızda ilaç dirençli kökenlerde özellikle *lmb* ve *hlyb* pozitifliği dikkat çekici oranda olarak saptanmıştır. Bunun yanında hem eritromisin hem de makrolid direnci tespit edilen kökenlerde bu iki genin birlikte pozitifliği de önemli bulgulardandır. Mikroorganizmanın direncini virülansın doğrudan etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

Gebe kadınlarda *S.agalactiae* kolonizasyonu doğum sonrası intrauterin enfeksiyonlara ve yenidoğan enfeksiyonlarına neden olabilir. Gebelerden izole edilen *S.agalactiae* kökenlerinden antimikrobial direncin araştırıldığı bir çalışmada gebelerden izole edilen 77 izolat alınmış, çalışmada suşların %69.4 ve %47.2'sinin sırasıyla eritromisin ve klindamisine karşı dirençli olduğu tespit edilirken çoklu ilaç direnç oranı ise %66.7 olarak bildirilmiştir (Cheng ve ark. 2020). Çalışmamızda da çoklu ilaç dirençli (eritromisin ve Tetrasiklin dirençli) kökenlerde *lmb* ve *hlyb* genleri pozitifliği %61.5 olarak tespit edilmiştir ki, çok ilaç direnci ile virülans arasında doğrudan bir korelasyon olduğunu akla getirmektedir.

Gebe kadınlar arasında GBS kolonizasyonu oranı medeni duruma, doğum sayısına, etnisiteye, coğrafi bölgeye ve yaşa göre değişebilmektedir (Sharmila ve ark. 2011). Gebelik sırasında kadınların %10-30'u *S.agalactiae* ile kolonize olabilmekte ve bebeklerinin %60'ına doğum kanalından geçerken bulaşabilmektedir (Yook ve ark. 2013, Assefa ve ark. 2018). Annede *S.agalactiae* varlığı ve bebeğinde de *S.agalactiae* pozitivitesinin saptanması durumunda erken ve/veya geç başlangıçlı *S.agalactiae* ineksiyonunun her vakada görülmemesi veya ancak %1 gibi düşük oranlarda neonatal enfeksiyonlara rastlanılması mikroorganizmanın varlığından ziyade virülansının hastalık gelişimde direkt ilişkili olduğunun açık göstergesi olarak değerlendirilmelidir. Yine de gebelik sırasında maternal GBS kolonizasyonunun tanımlanması, yenidoğan hastalıklarını kontrol altına almak için önleyici tedbirlerin alınması açısından büyük öneme sahiptir (Le Doare ve Heath 2013, Teatero ve ark. 2017).

Yenidoğan GBS hastalıklarının insidansını azaltmak için CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) rektovajinal kolonizasyonu olan gebe kadınlarda intrapartum antibiyotik profilaksisi önermektedir. Ancak invaziv erken başlangıçlı GBS'nin önlenmesi için intrapartum antibiyotik profilaksisinin yaygın olarak benimsenmesi ile GBS suşları arasında antibiyotik direncinin artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle maternal GBS suşlarının antibakteriyel duyarlılık verileri intrapartum antibiyotik profilaksi için esastır. Bu durum artan sayıda tedavi başarısızlığına neden olan bakteriyel direncin ortaya çıkmasını en aza indirecektir (Nkembe ve ark. 2018).

Toplam 240 gebenin dahil edildiği *S.agalactiae*'nin rektovajinal kolonizasyon prevalansını, risk faktörleri ve antibiyotik direncinin araştırıldığı bir çalışmada gebelerden

vajinal ve rektal smear örnekleri alınmış, *S.agalactiae* varlığı kültür izolasyon eritromisin direnci için *ermβ* ve *mefα* genlerinin varlığı PCR yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışmada gebelerin %6.7'sinde *S.agalactiae* kolonizasyonu tespit edilirken kökenlerde linezolid, vankomisin ve ampisilin direnci saptanmamıştır. İzolatında *ermβ* geni varlığı tespit edilirken *mefα* genine rastlanmamıştır (Dashtizade ve ark. 2020).



6. SONUÇ

Çalışma sonuçlarımızdan da anlaşılacağı gibi gebe terme yakın dönemdeki gebelerde *S.agalactiae* taşıyıcılığının oldukça önemli oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Başta erken başlangıçlı *S.agalactiae* enfeksiyonu olmak üzere hem yenidoğanı hem de annenin bu patojene karşı korunabilmesi için virülan taşıyıcıların belirlenmesi tedavi verilmesi son derece önemlidir. *S.agalactiae* kökenlerinde direnç oranlarının dünyanın birçok bölgesiyle kıyaslandığında daha düşük veya benzer seyretmesi tedavide akılcı antibiyotik kullanmanın önemini de göstermektedir. Taşıyıcı gebelerin doğru tanımlanması ve izolatlarda patojenite faktörlerinin belirlenmesi tedavi stratejisinin belirlenmesinde de yol gösterici olacaktır.

S.agalactiae kadınların %10'undan fazlasının genital bölgesi normal mikrobiyotasında bulunmaktadır. Gebe kadınlar bu mikroorganizma ile kolonize olduklarında doğum sonrası morbidite ve mortaliteye yatkın hale gelebilmektedirler. Bu alanda yapılan çeşitli çalışmalarda *S.agalactiae* ile kolonize gebe kadınların normal doğum sırasında bakteriyi bebeğe bulaştırarak yenidoğan komplikasyonlarına neden olabileceği bildirilse de her kolonizasyonun enfeksiyonla sonuçlanmaması çelişkili fikirleri doğurmuştur. *S.agalactiae* kadınların genital florası yerleşeni olduğundan mikroorganizmanın varlığının gösterilmesinden ziyade mikroorganizmanın virülans faktörlerinin tespitinin antibiyotik profilaksisinde belirleyici olmasının rasyonel antibiyotik kullanımı açısından daha doğru olacağını düşünmekteyiz. Aksi takdirde çok yakın bir gelecekte mikroorganizmaya karşı direncin tahmin edilemeyecek düzeylere çıkabileceği tehlikesi unutulmamalıdır. Bu proje sonucunda önerimiz gebe kadınların *S.agalactiae* açısından kültür ve/veya spesifite ve sensitivite sorunu olmayan bir yöntemle taranması pozitif vakalarda özellikle erken başlangıçlı enfeksiyonlara yol açan *lmb*, *hlyb*, *bac* ve *rib* virülans faktörlerinin varlığının araştırılması bu iki virülans faktörlerinden *lmb* ve *hlyb* pozitifliği tespit edilen gebelere profilaktik tedavi verilmesini önermekteyiz.

S.agalactiae bulaşında en önemli yol doğum kanalından geçerken mikroorganizmaya maruziyet oluşturmaktadır. Son zamanlarda çeşitli nedenlere bağlı olarak sezaryen doğum frekansında vajinal doğum oranlarıyla kıyaslandığında bir artış olsa

da gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin çoğu, B grubu Streptokok enfeksiyonundan kaynaklanan komplikasyon olasılığını artıran normal doğum prosedürlerini uygulamaktadır. Gebe kadınlar arasında B grubu Streptokok kolonizasyon oranları, serotip dağılımı, virlans faktörlerin sıklığı ve rolü, kolonizasyon için gerekli potansiyel faktörler ve komplikasyonlar, antimikrobiyal duyarlılık profili ile ilgili dünyada sınırlı sayıda çalışmanın olması bu alanda yapılacak çalışmaların değerini arttırmaktadır.

Sonuç olarak gerek erken ve gerekse de geç başlangıçlı neonatal enfeksiyonu azaltmak için gebelerde obstetrik bakımın bir parçası olarak vajinal GBS kültürlerinin gestasyonun 35-37. haftalarında yapılmasının oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz. Maternal ve neonatal GBS kolonizasyonu için risk faktörleri toplumlara göre değişebildiğinden her toplumun risk faktörleri belirlenmeli, antibiyotik direnç paternleri çıkarılmalı, gebe kolonizasyonu tesit edilen annelerde erken başlangıçlı neonatal enfeksiyonun önlenmesi için uygun antibiyotik tedavi ve diğer tedbirler (doğum şekli vs) uygulanmalıdır.

7.KAYNAKLAR

1. **Alonso AM.** *Development of a Multiple Antigen Presenting System (MAPS) Vaccine for Group B Streptococcus.* Boston University, **2018**.
2. **Altöparlak U, Kadanali A, Kadanali S.** Genital flora in pregnancy and its association with group B streptococcal colonization, **2004**, 87(3), 245-246.
3. **Andreu A, Sanfeliu I, Viñas L, Barranco M, Bosch J, et al.** Decreasing incidence of perinatal group B streptococcal disease (Barcelona 1994-2002). Relation with hospital prevention policies, **2003**, 21(4), 174-179.
4. **Andrews JI, Diekema DJ, Hunter SK, Rhomberg PR, Pfaller MA, et al.** Group B streptococci causing neonatal bloodstream infection: antimicrobial susceptibility and serotyping results from SENTRY centers in the Western Hemisphere, **2000**, 183(4), 859-862.
5. **Arif D, Urehkar A, Kore A, Chaudhary B, Nissar J, et al.** Prevalence of Streptococcus agalactiae in pregnant women and its antibiotic sensitivity pattern, **2015**, 4(7), 315-320.
6. **Artz LA, Kempf VA, Autenrieth IB.** Rapid screening for Streptococcus agalactiae in vaginal specimens of pregnant women by fluorescent in situ hybridization, **2003**, 41(5), 2170-2173.
7. **Assefa S, Desta K, Lema T.** Group B streptococci vaginal colonization and drug susceptibility pattern among pregnant women attending in selected public antenatal care centers in Addis Ababa, Ethiopia, **2018**, 18(1), 1-9.
8. **Avci FY, Kasper DL.** How bacterial carbohydrates influence the adaptive immune system, **2009**, 28, 107-130.
9. **Baker C, Edwards M.** Group B Streptococcal infections, p. 1091–1156. In *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*: Philadelphia, Pa WB Saunders, **2001**.
10. **Baker C, Edwards M.** Group B streptococcal conjugate vaccines, **2003**, 88(5), 375-378.
11. **Baker CJ, Barrett FF, Gordon RC, Yow MD.** Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants, **1973**, 82(4), 724-729.
12. **Baker C. J, Barrett FF.** Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates, **1973**, 83(6), 919-925.
13. **Baker CJ.** Group B streptococcal infections, **2000**, 222-237.
14. **Barton LL, Feigin RD, Lins R.** Group B beta hemolytic streptococcal meningitis in infants, **1973**, 82(4), 719-723.
15. **Bergal A, Loucif L, Benouareth D, Bentorki A, Abat C, et al.** Molecular epidemiology and distribution of serotypes, genotypes, and antibiotic resistance genes of Streptococcus agalactiae clinical isolates from Guelma, Algeria and Marseille, France, **2015**, 34(12), 2339-2348.
16. **Berner R, Ruess M, Bereswill S, Brandis M.** Polymorphisms in the Cell Wall–Spanning Domain of the C Protein β -Antigen in Clinical Streptococcus agalactiae Isolates Are Caused by Genetic Instability of Repeating DNA Sequences, **2002**, 51(1), 106-111.
17. **Bian X, Wu S, Yin X, Mu L, Yan F, et al.** Lyn is involved in host defense against S. agalactiae infection and BCR signaling in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*), **2019**, 96, 1-8.
18. **Bland ML, Vermillion ST, Soper DE, Austin M.** Antibiotic resistance patterns of group B streptococci in late third-trimester rectovaginal cultures, **2001**, 184(6), 1125-1126.
19. **Brigtsen AK, Kasper DL, Baker CJ, Jennings HJ, Guttormsen HK.** Induction of cross-reactive antibodies by immunization of healthy adults with types Ia and Ib group B streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines, **2002**, 185(9), 1277-1284.
20. **Brimil N, Barthell E, Heindrichs U, Kuhn M, Lütticken R, et al.** Epidemiology of Streptococcus agalactiae colonization in Germany, **2006**, 296(1), 39-44.
21. **Brodeur BR, Boyer M, Charlebois I, Hamel J, Couture F, et al.** Identification of group B streptococcal Sip protein, which elicits cross-protective immunity, **2000**, 68(10), 5610-5618.

22. **Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, Saunders B, Contreras R, et al.** The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants, **2000**, *106*(2), 244-250.
23. **Brzychczy-Włoch M, Gosiewski T, Bodaszewska-Lubas M, Adamski P, Heczko PB.** Molecular characterization of capsular polysaccharides and surface protein genes in relation to genetic similarity of group B streptococci isolated from Polish pregnant women, **2012**, *140*(2), 329-336.
24. **Brzychczy-Włoch M, Pabian W, Majewska E, Zuk MG, Kielbik J, et al.** Dynamics of colonization with group B streptococci in relation to normal flora in women during subsequent trimesters of pregnancy, **2014**, *37*(3), 307-319.
25. **Bunyasontigul K, Chongtrakool P, Santanirand P, Kiertiburanakul S.** High morbidity associated with invasive group B streptococcal disease among nonpregnant adults in Thailand, 1999 to 2009, **2011**, *28*(3), 169-177.
26. **Carlin AF, Lewis AL, Varki A, Nizet V.** Group B streptococcal capsular sialic acids interact with siglecs (immunoglobulin-like lectins) on human leukocytes. In: *Am Soc Microbiol*, **2007**, 1231-1237.
27. **Chaudhry BY, Akhtar N, Balouch AH.** Vaginal carriage rate of group B Streptococcus in pregnant women and its transmission to neonates, **2010**, *22*(4), 167-170.
28. **Cheng PJ, Chueh HY, Liu CM, Hsu JJ, Soong YK.** Risk factors for recurrence of group B streptococcus colonization in a subsequent pregnancy, **2008**, *111*(3), 704-709.
29. **Cheng Z, Qu P, Ke P, Yang X, Zhou Q, et al.** Antibiotic Resistance and Molecular Epidemiological Characteristics of Streptococcus agalactiae Isolated from Pregnant Women in Guangzhou, South China, *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, **2020**.
30. **Cieslewicz MJ, Chaffin D, Glusman G, Kasper D, Madan A, et al.** Structural and genetic diversity of group B streptococcus capsular polysaccharides, **2005**, *73*(5), 3096-3103.
31. **Centers for Disease Control and Prevention.** Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Reviced guidelines from CDC, **2002**, *51*(11), 1-22.
32. **Cools P, van de Wijgert JH, Jespers V, Crucitti T, Sanders EJ, et al.** Role of HIV exposure and infection in relation to neonatal GBS disease and rectovaginal GBS carriage: a systematic review and meta-analysis, **2017**, *7*(1), 1-13.
33. **Cuzzola M, Mancuso G, Beninati C, Biondo C, Genovese F, et al.** $\beta 2$ integrins are involved in cytokine responses to whole gram-positive bacteria, **2000**, *164*(11), 5871-5876.
34. **da Silva HD, Winkelströter LK.** Universal gestational screening for Streptococcus agalactiae colonization and neonatal infection—A systematic review and meta-analysis, **2019**, *12*(4), 479-481.
35. **Dagnew AF, Cunningham MC, Dube Q, Edwards MS, French N, et al.** Variation in reported neonatal group B streptococcal disease incidence in developing countries, **2012**, *55*(1), 91-102.
36. **Dangor Z, Kwatra G, Izu A, Lala SG, Madhi SA.** Review on the association of Group B Streptococcus capsular antibody and protection against invasive disease in infants, **2015**, *14*(1), 135-149.
37. **Darlow B, Campbell N, Austin N, Chin A, Grigg C, et al.** The prevention of early-onset neonatal group B streptococcus infection: New Zealand Consensus Guidelines, **2014**, *NZ Med J*, *128*(1425), 69-76.
38. **Dashtizade M, Zolfaghari MR, Yousefi M, Nazari-Alam A.** Antibiotic susceptibility patterns and prevalence of streptococcus agalactiae rectovaginal colonization among pregnant women in Iran, **2020**, *42*, 454-459.
39. **de Azavedo JC, McGavin M, Duncan C, Low DE, McGeer A.** Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in invasive and noninvasive group B streptococcus isolates from Ontario, Canada, **2001**, *45*(12), 3504-3508.

40. **De Cueninck B, Greber T, Eisenstein T, Swenson R, Shockman GD.** Isolation, chemical composition, and molecular size of extracellular type II and type Ia polysaccharides of group B streptococci, **1983**, *41*(2), 527-534.
41. **Donders GG, Halperin SA, Devlieger R, Baker S, Forte P, et al.** Maternal immunization with an investigational trivalent group B streptococcal vaccine: a randomized controlled trial, **2016**, *127*(2), 213-221.
42. **Doran KS, Benoit VM, Gertz RE, Beall B, Nizet V.** Perinatal/Neonatal Case Presentation, **2002**, *22*, 326-330.
43. **Dzanibe S, Madhi SA.** Systematic review of the clinical development of group B streptococcus serotype-specific capsular polysaccharide-based vaccines, **2018**, *17*(7), 635-651.
44. **Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, et al.** Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis, **2012**, *379*(9815), 547-556.
45. **Edwards MS, Gonik B.** Preventing the broad spectrum of perinatal morbidity and mortality through group B streptococcal vaccination, **2013**, *31*, D66-D71.
46. **Edwards MS, Rench MA, Palazzi DL, Baker CJ.** Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in healthy elderly persons, **2005**, *40*(3), 352-357.
47. **Edwards MS.** *Streptococcus agalactiae* (group B Streptococcus), **1986**, 1155-1161.
48. **El Beitune P, Duarte G, Maffei CML.** Colonization by *Streptococcus agalactiae* during pregnancy: maternal and perinatal prognosis, **2005**, *9*(4), 276-282.
49. **Esleem SE.** Prevalence of *Streptococcus agalactiae* Colonization among Pregnant Women in Gaza city, Palestine, **2017**.
50. **Farley MM, Strasbaugh LJ.** Group B streptococcal disease in nonpregnant adults, **2001**, *33*(4), 556-561.
51. **Feikin DR, Thorsen P, Zywicki S, Arpi M, Westergaard JG, et al.** Association between colonization with group B streptococci during pregnancy and preterm delivery among Danish women, **2001**, *184*(3), 427-433.
52. **Ferreira MB, de-Paris F, Paiva RM, Nunes LDS** Assessment of conventional PCR and real-time PCR compared to the gold standard method for screening *Streptococcus agalactiae* in pregnant women, **2018**, *22*, 449-454.
53. **Ferrieri P, Lynfield R, Creti R, Flores AE.** Serotype IV and invasive group B *Streptococcus* disease in neonates, Minnesota, USA, **2013**, 2000–2010. *19*(4), 551.
54. **Fleming KE, Bohnsack JF, Palacios GC, Takahashi S, Adderson EE.** Equivalence of high-virulence clonotypes of serotype III group B *Streptococcus agalactiae* (GBS), **2004**, *53*(6), 505-508.
55. **Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig MJ, et al.** Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany, **2006**, *117*(6), e1139-e1145.
56. **Fry RJL.** Fatal Infections by Haemolytic *Streptococcus* Group B, **1938**, 199-201.
57. **Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, et al.** Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation, **2016**, *22*(10), 1187-1191.
58. **Fultz-Butts K, Gorwitz RJ, Schuchat A, Schrag S.** Prevention of perinatal group B streptococcal disease; revised guidelines from CDC, **2002**.
59. **Furfaro LL, Chang BJ, Payne MS.** A novel one-step real-time multiplex PCR assay to detect *Streptococcus agalactiae* presence and serotypes Ia, Ib, and III, **2017**, *89*(1), 7-12.
60. **Garland SM, Cottrill E, Markowski L, Pearce C, Clifford V, et al.** Antimicrobial resistance in group B streptococcus: the Australian experience, **2011**, *60*(2), 230-235.
61. **Gherardi G, Imperi M, Baldassarri L, Pataracchia M, Alfalone G, et al.** Molecular epidemiology and distribution of serotypes, surface proteins, and antibiotic resistance among group B streptococci in Italy, **2007**, *45*(9), 2909-2916.
62. **Gopichandran V, Subramaniam S, Kalsingh MJ.** Psycho-social impact of stillbirths on women and their families in Tamil Nadu, India—a qualitative study, **2018**, *18*(1), 1-13.

63. **Gravekamp C, Kasper DL, Paoletti LC, Madoff LC.** Alpha C protein as a carrier for type III capsular polysaccharide and as a protective protein in group B streptococcal vaccines, **1999**, 67(5), 2491-2496.
64. **Haghshenas Mojaveri M, Zahedpasha Y, Asnafi N, Farhadi J, Haddad G.** Survey on the prevalence of group B Streptococcus in pregnant women referred to the obstetrics and Gynecology ward at babol Ayatollah Rouhani hospital, **2014**, 5(1), 23-27.
65. **Hansen SM, Uldbjerg N, Kilian M, Sørensen UB.** Dynamics of Streptococcus agalactiae colonization in women during and after pregnancy and in their infants, **2004**, 42(1), 83-89.
66. **Harrison LH, Elliott JA, Dwyer DM, Libonati JP, Ferrieri P, et al.** Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in Maryland: implications for vaccine formulation, **1998**, 177(4), 998-1002.
67. **Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, et al.** Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days, **2004**, 363(9405), 292-294.
68. **High KP, Edwards MS, Baker CJ.** Group B streptococcal infections in elderly adults, **2005**, 41(6), 839-847.
69. **Hoogkamp-Korstanje JA, Gerards L, Cats BP.** Maternal carriage and neonatal acquisition of group B streptococci, **1982**, 145(6), 800-803.
70. **Huang J, Lin XZ, Zhu Y, Chen C.** Epidemiology of group B streptococcal infection in pregnant women and diseased infants in mainland China, **2019**, 60(5), 487-495.
71. **Huang L, Wang K, Xiao D, Chen D, Geng Y, et al.** Safety and immunogenicity of an oral DNA vaccine encoding Sip of Streptococcus agalactiae from Nile tilapia Oreochromis niloticus delivered by live attenuated Salmonella typhimurium, **2014**, 38(1), 34-41.
72. **Jackson LA, Hilsdon R, Farley MM, Harrison LH, Reingold AL, et al.** Risk factors for group B streptococcal disease in adults, **1995**, 123(6), 415-420.
73. **Ji W, Liu H, Jin Z, Wang A, Mu X, et al.** Disease burden and antimicrobial resistance of invasive group B streptococcus among infants in China: a protocol for a national prospective observational study, **2017**, 17(1), 1-7.
74. **Jiang H, Chen M, Li T, Liu H, Gong Y, et al.** Molecular characterization of Streptococcus agalactiae causing community-and hospital-acquired infections in Shanghai, China, **2016**, 7, 1308.
75. **Jones N, Oliver K, Jones Y, Haines A, Crook D.** Carriage of group B streptococcus in pregnant women from Oxford, UK, **2006**, 59(4), 363-366.
76. **Jones N, Oliver KA, Barry J, Harding RM, Bisharat N, et al.** Enhanced invasiveness of bovine-derived neonatal sequence type 17 group B streptococcus is independent of capsular serotype, **2006**, 42(7), 915-924.
77. **Kandi V.** Group B streptococcal carriage among pregnant women and its implications, **2015**, 4(2), 302.
78. **Kang HM, Lee HJ, Lee H, Jo DS, Lee HS, et al.** Genotype characterization of group B Streptococcus isolated from infants with invasive diseases in South Korea, **2017**, 36(10), e242-e247.
79. **Kline KA, Schwartz DJ, Lewis WG, Hultgren SJ, Lewis AL.** Immune activation and suppression by group B streptococcus in a murine model of urinary tract infection, **2011**, 79(9), 3588-3595.
80. **Klinzing DC, Ishmael N, Hotopp JCD, Tettelin H, Shields KR, et al.** The two-component response regulator LiaR regulates cell wall stress responses, pili expression and virulence in group B Streptococcus, **2013**, 159(Pt 7), 1521.
81. **Kolar SL, Kyme P, Tseng CW, Soliman A, Kaplan A, et al.** Group B Streptococcus evades host immunity by degrading hyaluronan, **2015**, 18(6), 694-704.
82. **Kong F, Gowan S, Martin D, James G, Gilbert GL.** Serotype identification of group B streptococci by PCR and sequencing, **2002**, 40(1), 216-226.
83. **Kong F, Lambertsen LM, Slotved HC, Ko D, Wang H, et al.** Use of phenotypic and molecular serotype identification methods to characterize previously nonserotypeable group B streptococci, **2008**, 46(8), 2745-2750.

84. **Konikkara KP, Baliga S, Shenoy SM, Bharati B.** Comparison of various culture methods for isolation of Group B streptococcus from intrapartum vaginal colonization, **2013**, 5(01), 42-45.
85. **Kwatra G, Adrian P, Shiri T, Buchmann E, Cutland C. et al.** Natural acquired humoral immunity against serotype-specific group B Streptococcus rectovaginal colonization acquisition in pregnant women, **2015**, 21(6), 568. e513-568. e521.
86. **Kwatra G, Adrian PV, Shiri T, Buchmann EJ, Cutland CL, et al.** Serotype-specific acquisition and loss of group B streptococcus recto-vaginal colonization in late pregnancy, **2014**, 9(6), e98778.
87. **Kwatra G, Cunningham MC, Merrall E, Adrian PV, Ip M, et al.** Prevalence of maternal colonisation with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis, **2016**, 16(9), 1076-1084.
88. **Lachenauer CS, Kasper D, Shimada J, Ichiman Y, Ohtsuka H, et al.** Serotypes VI and VIII predominate among group B streptococci isolated from pregnant Japanese women, **1999**, 179(4), 1030-1033.
89. **Lamagni TL, Keshishian C, Efstratiou A, Guy R, Henderson KL, et al.** Emerging trends in the epidemiology of invasive group B streptococcal disease in England and Wales, **2013**, 1991-2010. 57(5), 682-688.
90. **Lancefield RC, Hare R.** The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women, **1935**, 61(3), 335.
91. **Larsson C, Lindroth M, Nordin P, Stålhammar-Carlemalm M, Lindahl G, et al.** Association between low concentrations of antibodies to protein α and *Rib* and invasive neonatal group B streptococcal infection, **2006**, 91(6), F403-F408.
92. **Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, et al.** Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030, **2016**, 387(10018), 587-603.
93. **Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C.** Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data, **2010**, 10(1), 1-22.
94. **Le Doare K, Faal A, Jaiteh M, Sarfo F, Taylor S, et al.** Association between functional antibody against Group B Streptococcus and maternal and infant colonization in a Gambian cohort, **2017**, 35(22), 2970-2978.
95. **Le Doare K, Heath PT.** An overview of global GBS epidemiology, **2013**, 31, D7-D12.
96. **Le Doare K, Kampmann B, Vekemans J, Heath PT, Goldblatt D, et al.** Serocorrelates of protection against infant group B streptococcus disease, **2019**, 19(5), e162-e171.
97. **Lin SM, Zhi Y, Ahn KB, Lim S, Seo HS.** Status of group B streptococcal vaccine development, **2018**, 7(1), 76-81.
98. **Lindahl G, Stålhammar-Carlemalm M, Areschoug T.** Surface proteins of Streptococcus agalactiae and related proteins in other bacterial pathogens, **2005**, 18(1), 102-127.
99. **Lysakowska M, Kalinka J, Bigos M, Prosniewska M, Wasiela MJ.** Occurrence of virulence genes among *S. agalactiae* isolates from vagina and anus of pregnant women—a pilot study, **2011**, 17(4), 229-234.
100. **Mahendroo M.** Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model, **2012**, 143(4), 429-438.
101. **Maisey HC, Doran KS, Nizet V.** Recent advances in understanding the molecular basis of group B Streptococcus virulence, **2008**, 10.
102. **Manning SD, Neighbors K, Tallman PA, Gillespie B, Marrs CF, et al.** Prevalence of group B streptococcus colonization and potential for transmission by casual contact in healthy young men and women, **2004**, 39(3), 380-388.
103. **Mavenyengwa RT, Afset JE, Schei B, Berg S, Caspersen T, et al.** Group B Streptococcus colonization during pregnancy and maternal-fetal transmission in Zimbabwe, **2010**, 89(2), 250-255.

104. **Mazzola G, Murphy K, Ross RP, Di Gioia D, Biavati B, et al.** Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent group B streptococcal disease, **2016**, *11*(6), e0157527.
105. **McDonald HM, Chambers HM.** Intrauterine infection and spontaneous midgestation abortion: is the spectrum of microorganisms similar to that in preterm labor, **2000**, *8*(5-6), 220-227.
106. **McKenna DS, Matson S, Northern I.** Maternal group B streptococcal (GBS) genital tract colonization at term in women who have asymptomatic GBS bacteriuria, **2003**, *11*(4), 203-207.
107. **Mengist HM, Zewdie O, Belew A, Dabsu R.** Prevalence and drug susceptibility pattern of group B Streptococci (GBS) among pregnant women attending antenatal care (ANC) in Nekemte Referral Hospital (NRH), Nekemte, Ethiopia, **2017**, *10*(1), 1-6.
108. **Mitchell K, Brou L, Bhat G, Drobek CO, Kramer M, et al.** Group B Streptococcus colonization and higher maternal IL-1 β concentrations are associated with early term births, **2013**, *26*(1), 56-61.
109. **Miura E, Martin MC.** Group B streptococcal neonatal infections in Rio Grande do Sul, Brazil, **2001**, *43*, 243-246.
110. **Monari F, Gabrielli L, Gargano G, Annessi E, Ferrari F, et al.** Fetal bacterial infections in antepartum stillbirth: a case series, **2013**, *89*(12), 1049-1054.
111. **Money D, Allen VM, Yudin MH, Bouchard C, Boucher M, et al.** The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease, **2013**, *35*(10), 939-948.
112. **Motlova J, Strakova L, Urbaskova P, Sak P, Sever T.** Vaginal & rectal carriage of Streptococcus agalactiae in the Czech Republic: incidence, serotypes distribution & susceptibility to antibiotics, **2004**, *119*, 84-87.
113. **Moulin P, Patron K, Cano C, Zorgani MA, Camiade E, et al.** The *Adc/Lmb* system mediates zinc acquisition in Streptococcus agalactiae and contributes to bacterial growth and survival, **2016**, *198*(24), 3265-3277.
114. **Mousavi SM, Nasaj M, Hosseini SM, Arabestani MR.** Survey of strain distribution and antibiotic resistance pattern of group B streptococci (Streptococcus agalactiae) isolated from clinical specimens, **2016**, *11*.
115. **Müller-Vranješ A, Puntarić D, Čuržik D, Šijanović S, Topolovec Z, et al.** Prevalence and Significance of Vaginal Group B Streptococcus colonization in Pregnant Women from Osijek, Croatia, **2011**, *35*(1), 21-26.
116. **Nishihara Y, Dangor Z, French N, Madhi S, Heyderman R.** Challenges in reducing group B Streptococcus disease in African settings, **2017**, *102*(1), 72-77.
117. **Nizet V, Rubens CE.** Pathogenic mechanisms and virulence factors of group B streptococci, **2006**, 152-168.
118. **Nkembe NM, Kamga HG, Baiye WA, Chafa AB, Njotang PN.** Streptococcus agalactiae prevalence and antimicrobial susceptibility pattern in vaginal and anorectal swabs of pregnant women at a tertiary hospital in Cameroon, **2018**, *11*(1), 1-6.
119. **Nocard M, Mollereau R.** Sur une mammite contagieuse des vaches laitières, **1887**, *1*, 109.
120. **Numanović F, Smajlović J, Gegić M, Delibegović Z, Bektaš S, et al.** Presence and resistance of Streptococcus agalactiae in vaginal specimens of pregnant and adult non-pregnant women and association with other aerobic bacteria, **2017**, *14*(1), 98-105.
121. **Nuorti J, Whitney CJ.** Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23), **2010**, *59*(34), 1102-1106.
122. **Nuorti J.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children-use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), **2010**, *59*, 1-18.

123. **Ostroff RM, Steaffens JW.** Effect of specimen storage, antibiotics, and feminine hygiene products on the detection of group B Streptococcus by culture and the STREP B OIA test, **1995**, 22(3), 253-259.
124. **Oviedo P, Pegels E, Laczeski M, Quiroga M, Vergara M.** Phenotypic and genotypic characterization of Streptococcus agalactiae in pregnant women: first study in a province of Argentina, **2013**, 44, 253-258.
125. **Patras KA, Nizet V.** Group B streptococcal maternal colonization and neonatal disease: molecular mechanisms and preventative approaches, **2018**, 6, 27.
126. **Peltier MR, Drobek CO, Bhat G, Saade G, Fortunato SJ, et al.** Amniotic fluid and maternal race influence responsiveness of fetal membranes to bacteria, **2012**, 96(1-2), 68-78.
127. **Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison L, et al.** Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, **2008**, 1999-2005. 299(17), 2056-2065.
128. **Piccinelli G, Fernandes P, Bonfanti C, Caccuri F, Caruso A, et al.** In vitro activity of solithromycin against erythromycin-resistant *Streptococcus agalactiae*, **2014**, 58(3), 1693-1698.
129. **Pinheiro S, Radhouani H, Coelho C, Gonçalves A, Carvalho E, et al.** Prevalence and mechanisms of erythromycin resistance in Streptococcus agalactiae from healthy pregnant women, **2009**, 15(2), 121-124.
130. **Pitts SI, Maruthur NM, Langley GE, Pondo T, Shutt KA, et al.** Obesity, diabetes, and the risk of invasive group B streptococcal disease in nonpregnant adults in the United States. Paper presented at the Open forum infectious diseases, **2018**.
131. **Poyart C, Réglier-Poupet H, Tazi A, Billoët A, Dmytruk N, et al.** Invasive group B streptococcal infections in infants, France, **2008**, 14(10), 1647.
132. **Pritzlaff C. A, Chang J. C, Kuo S. P, Tamura G. S, Rubens C. E. et al.** Genetic basis for the β -haemolytic/cytolytic activity of group B Streptococcus, **2001**, 39(2), 236-248.
133. **Pulver L, Hopfenbeck M, Young P, Stoddard G, Korgenski K, et al.** Continued early onset group B streptococcal infections in the era of intrapartum prophylaxis, **2009**, 29(1), 20-25.
134. **Raabe VN, Shane AL.** Group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*), **2019**, 7(2), 7.2. 17.
135. **Ragunathan P, Sridaran D, Weigel A, Shabayek S, Spellerberg B, et al.** Metal binding is critical for the folding and function of laminin binding protein, *Lmb* of *Streptococcus agalactiae*, **2013**, 8(6), e67517.
136. **Rajagopal L.** Understanding the regulation of Group B Streptococcal virulence factors, **2009**.
137. **Raymond J, Lopez E, Bonacorsi S, Poyart C, Moriette G, et al.** Evidence for transmission of Escherichia coli from mother to child in late-onset neonatal infection, **2008**, 27(2), 186-188.
138. **Richter H, Brubaker L, Barber M, Norton P, Weidner A. et al.** Committee Opinion No. 485: Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns: Correction, **2017**, 129, 392-394.
139. **Rojo-Bezares B, Azcona-Gutiérrez J, Martín C, Jareñ M, Torres C, et al.** Streptococcus agalactiae from pregnant women: antibiotic and heavy-metal resistance mechanisms and molecular typing, **2016**, 144(15), 3205-3214.
140. **Rubens C, Wessels M, Heggen L, Kasper DL.** Transposon mutagenesis of type III group B Streptococcus: correlation of capsule expression with virulence, **1987**, 84(20), 7208-7212.
141. **Russell NJ, Seale AC, O'Sullivan C, Le Doare K, Heath PT. et al.** Risk of early-onset neonatal group B streptococcal disease with maternal colonization worldwide: systematic review and meta-analyses, **2017**, 65(suppl_2), S152-S159.
142. **Saha SK, Schrag SJ, El Arifeen S, Mullany LC, Islam MS, et al.** Causes and incidence of community-acquired serious infections among young children in south Asia (ANISA): an observational cohort study, **2018**, 392(10142), 145-159.
143. **Sambola A, Miro J, Tornos M, Almirante B, Moreno-Torrico A, et al.** Streptococcus agalactiae infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962–1998, **2002**, 34(12), 1576-1584.

144. **Santhanam S, Arun S, Rebekah G, Ponmudi NJ, Chandran J, et al.** Perinatal risk factors for neonatal early-onset group B streptococcal sepsis after initiation of risk-based maternal intrapartum antibiotic prophylaxis—a case control study, **2018**, *64*(4), 312-316.
145. **Schrag SJ, Arnold KE, Mohle-Boetani JC, Lynfield R, Zell ER, et al.** Prenatal screening for infectious diseases and opportunities for prevention, **2003**, *102*(4), 753-760.
146. **Schrag SJ, Verani JR.** Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine, **2013**, *31*, D20-D26.
147. **Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, et al.** Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis, **2000**, *342*(1), 15-20.
148. **Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, et al.** Estimates of the burden of group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children, **2017**, *65*(suppl_2), S200-S219.
149. **Seale AC, Blencowe H, Bianchi-Jassir F, Embleton N, Bassat Q, et al.** Stillbirth with group B Streptococcus disease worldwide: systematic review and meta-analyses, **2017**, *65*(suppl_2), S125-S132.
150. **Seedat F, Geppert J, Stinton C, Patterson J, Freeman K, et al.** Universal antenatal screening for group B streptococcus may cause more harm than good, **2019**, 364.
151. **Seepersaud R, Hanniffy SB, Mayne P, Sizer P, Le Page R, et al.** Characterization of a novel leucine-rich repeat protein antigen from group B streptococci that elicits protective immunity, **2005**, *73*(3), 1671-1683.
152. **Serruto D, Serino L, Massignani V, Pizza M.** Genome-based approaches to develop vaccines against bacterial pathogens, **2009**, *27*(25-26), 3245-3250.
153. **Shabayek S, Abdalla S.** Macrolide and tetracycline-resistance determinants of colonizing group B streptococcus in women in Egypt, **2014**, *63*(10), 1324-1327.
154. **Shabayek SAAE, Abdalla SM, Abouzeid AM.** Vaginal carriage and antibiotic susceptibility profile of group B Streptococcus during late pregnancy in Ismailia, Egypt, **2009**, *2*(2), 86-90.
155. **Sharmila V, Joseph NM, Babu TA, Chaturvedula L, Sistla S.** Genital tract group B streptococcal colonization in pregnant women: a South Indian perspective, **2011**, *5*(08), 592-595.
156. **Simoes JA, Aroutcheva AA, Heimler I, Faro S.** Antibiotic resistance patterns of group B streptococcal clinical isolates, **2004**, *12*(1), 1-8.
157. **Slotved HC, Kong F, Lambertsen L, Sauer S, Gilbert GL.** Serotype IX, a proposed new Streptococcus agalactiae serotype, **2007**, *45*(9), 2929-2936.
158. **Souza VC, Kegele FC, Souza SR, Neves FP, de Paula GR, et al.** Antimicrobial susceptibility and genetic diversity of Streptococcus agalactiae recovered from newborns and pregnant women in Brazil, **2013**, *45*(10), 780-785.
159. **Spellerberg B, Rozdzinski E, Martin S, Weber-Heynemann J, Schnitzler N, et al.** *Lmb*, a protein with similarities to the LraI adhesin family, mediates attachment of Streptococcus agalactiae to human laminin, **1999**, *67*(2), 871-878.
160. **Springman AC, Lacher DW, Wu G, Milton N, Whittam TS, et al.** Selection, recombination, and virulence gene diversity among group B streptococcal genotypes, **2009**, *191*(17), 5419-5427.
161. **Stålhammar-Carlemalm M, Stenberg L, Lindahl G.** Protein *rib*: a novel group B streptococcal cell surface protein that confers protective immunity and is expressed by most strains causing invasive infections, **1993**, *177*(6), 1593-1603.
162. **Stern R, Asari AA, Sugahara KN.** Hyaluronan fragments: an information-rich system, **2006**, *85*(8), 699-715.
163. **Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, et al.** Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues, **2011**, *127*(5), 817-826.

164. **Strus M, Pawlik D, Brzychczy-Wloch M, Gosiewski T, Rytlewski K, et al.** Group B streptococcus colonization of pregnant women and their children observed on obstetric and neonatal wards of the University Hospital in Krakow, Poland, **2009**, *58*(2), 228-233.
165. **Tazi A, Gueudet T, Varon E, Gilly L, Trieu-Cuot P, et al.** Fluoroquinolone-resistant group B streptococci in acute exacerbation of chronic bronchitis, **2008**, *14*(2), 349.
166. **Teatero S, Ferrieri P, Martin I, Demczuk W, McGeer A, et al.** Serotype distribution, population structure, and antimicrobial resistance of group B Streptococcus strains recovered from colonized pregnant women, **2017**, *55*(2), 412-422.
167. **Teatero S, McGeer A, Li A, Gomes J, Seah C, et al.** Population structure and antimicrobial resistance of invasive serotype IV group B Streptococcus, Toronto, Ontario, Canada, **2015**, *21*(4), 585.
168. **Tenenbaum T, Spellerberg B, Adam R, Vogel M, Kim KS, et al.** *Streptococcus agalactiae* invasion of human brain microvascular endothelial cells is promoted by the laminin-binding protein *Lmb*, **2007**, *9*(6), 714-720.
169. **Tettelin H, Maignani V, Cieslewicz MJ, Donati C, Medini D, et al.** Genome analysis of multiple pathogenic isolates of *Streptococcus agalactiae*: implications for the microbial “pan-genome”, **2005**, *102*(39), 13950-13955.
170. **Turner C, Turner P, Po L, Maner N, De Zoysa A, et al.** Group B streptococcal carriage, serotype distribution and antibiotic susceptibilities in pregnant women at the time of delivery in a refugee population on the Thai-Myanmar border, **2012**, *12*(1), 1-6.
171. **Udo EE, Boswihi SS, Al-Sweih N.** Genotypes and virulence genes in group B streptococcus isolated in the maternity hospital, Kuwait, **2013**, *22*(5), 453-457.
172. **Usein CR, Petrini A, Georgescu R, Grigore L, Străuț M, et al.** Group B streptococcus colonization of Romanian women: phenotypic traits of isolates from vaginal swabs, **2009**, *68*(4), 235-239.
173. **Velaphi SC, Westercamp M, Moleleki M, Pondo T, Dangor Z, et al.** Surveillance for incidence and etiology of early-onset neonatal sepsis in Soweto, South Africa, **2019**, *14*(4), e0214077.
174. **Verani JR, McGee L, Schrag SJ.** Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, **2010**.
175. **Wang NY, Patras KA, Seo HS, Cavaco CK, Rösler B, et al.** Group B streptococcal serine-rich repeat proteins promote interaction with fibrinogen and vaginal colonization, **2014**, *210*(6), 982-991.
176. **Wang P, Tong JJ, Ma XH, Song FL, Fan L, et al.** Serotypes, antibiotic susceptibilities, and multi-locus sequence type profiles of *Streptococcus agalactiae* isolates circulating in Beijing, China, **2015**, *10*(3), e0120035.
177. **Wang YH, Su LH, Hou JN, Yang TH, Lin TY, et al.** Group B streptococcal disease in nonpregnant patients: emergence of highly resistant strains of serotype Ib in Taiwan in 2006 to 2008, **2010**, *48*(7), 2571-2574.
178. **Wang Z, Guo C, Xu Y, Liu G, Lu C, et al.** Two novel functions of hyaluronidase from *Streptococcus agalactiae* are enhanced intracellular survival and inhibition of proinflammatory cytokine expression, **2014**, *82*(6), 2615-2625.
179. **Watkins LKF, McGee L, Schrag SJ, Beall B, Jain JH, et al.** Epidemiology of invasive group B streptococcal infections among nonpregnant adults in the United States, 2008-2016, **2019**, *179*(4), 479-488.
180. **Wernecke M, Mullen C, Sharma V, Morrison J, Barry T, et al.** Evaluation of a novel real-time PCR test based on the *ssrA* gene for the identification of group B streptococci in vaginal swabs, **2009**, *9*(1), 1-8.
181. **White K, Rainbow J, Johnson S, Juni B, Besser J, et al.** Early-onset group B streptococcal disease-United States, 1998-1999, **2000**, *49*(35), 793-796.
182. **Woldu ZL, Teklehaimanot TG, Waji ST, Gebremariam MY.** The prevalence of Group B *Streptococcus* recto-vaginal colonization and antimicrobial susceptibility pattern in pregnant mothers at two hospitals of Addis Ababa, Ethiopia, **2014**, *11*(1), 1-4.

183. **Yan Y, Hu H, Lu T, Fan H, Hu Y, et al.** Investigation of serotype distribution and resistance genes profile in group B Streptococcus isolated from pregnant women: a Chinese multicenter cohort study, **2016**, *124*(9), 794-799.
184. **Yang Q.** *Proteomic investigation of the group B streptococcus*: University of Northumbria at Newcastle (United Kingdom), **2011**.
185. **Yao K, Poulsen K, Maione D, Rinaudo CD, Baldassarri L, et al.** Capsular gene typing of Streptococcus agalactiae compared to serotyping by latex agglutination, **2013**, *51*(2), 503-507.
186. **Yook JH, Kim MY, Kim EJ, Yang JH, Ryu HM, et al.** Risk factors associated with group B streptococcus resistant to clindamycin and erythromycin in pregnant korean women, **2013**, *45*(3), 299-307.



ÖZGEÇMİŞ

2010 yılında Kilis 7 Aralık Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu'nu kazandı. 2014 yılında mezun oldu. 2015 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi'nde hemşire olarak göreve başladı. 2018 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji (Tıp) Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı.

