Gebelik ve Grup B Streptokok

Taramadan Aşıya



ELİF AGÜLOĞLU BALİ



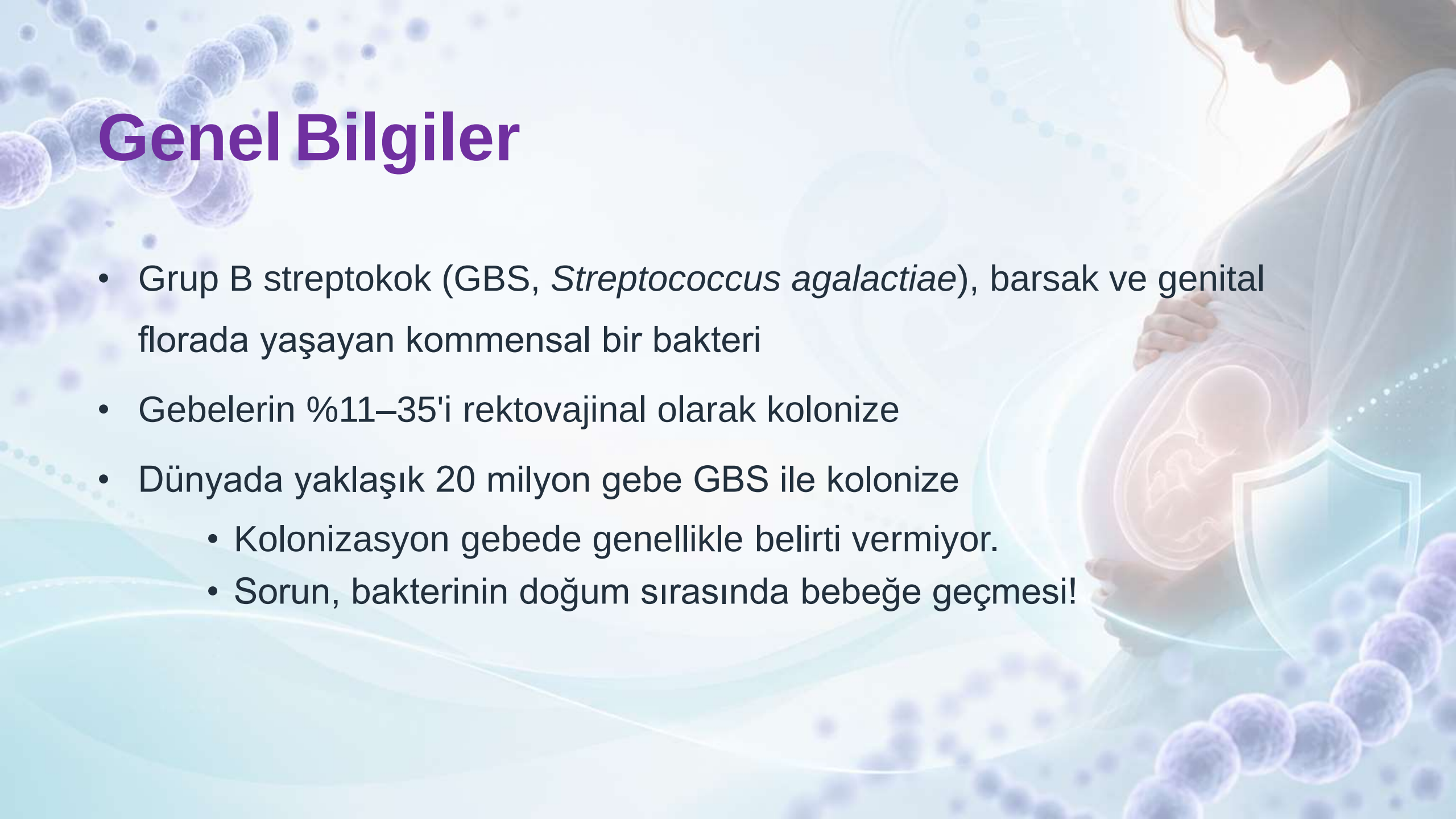
Gece 02.40.

Otuz dokuz haftalık gebe, eylemde. Membranlar yaklaşık 20 saat önce açılmış. Dosyada GBS sonucu yok. Ebe, “penisilin alınca bir kere fenalaşmış, nefesi daralmış” diyor.

Profilaksi verir misiniz? Hangi ilaçla, hangi dozda?

Genel Bilgiler

- Grup B streptokok (GBS, *Streptococcus agalactiae*), barsak ve genital florada yaşayan kommensal bir bakteri
- Gebelerin %11–35'i rektovajinal olarak kolonize
- Dünyada yaklaşık 20 milyon gebe GBS ile kolonize
    - Kolonizasyon gebede genellikle belirti vermiyor.
    - Sorun, bakterinin doğum sırasında bebeğe geçmesi!



Bir yılda neler oluyor?

~400 bin

invazif GBS hastalığı (erken ve geç başlangıçlı)

~60 bin

BEBEK ÖLÜMÜ

sağlık personeli yoksa 90 binin üzerinde

~ 37 bin

KALICI ENGELLİLİK

~ 46 bin

ÖLÜ DOĞUM

Ölümlerin neredeyse yarısı Sahra Altı Afrika'da: kolonizasyon yüksek, profilaksi neredeyse yok.

Yenidoğanda GBS: Başlangıç zamanı klinik tabloyu belirler

ERKEN BAŞLANGIÇLI

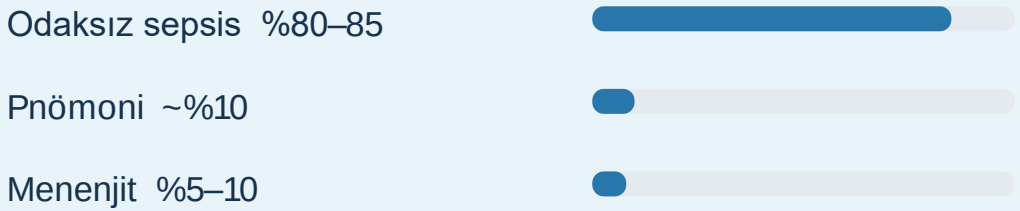
0–6. gün

>%90 ilk 24 saatte belirti verir

BULAŞMA

Anneden bebeğe doğum sırasında dikey bulaş.
Membranlar açıldıktan sonra daha sık, sağlamken de mümkün.

KLİNİK DAĞILIM



GEÇ BAŞLANGIÇLI

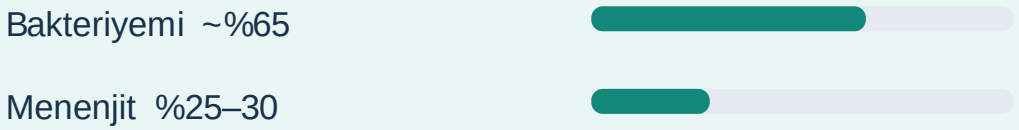
7–89. gün

En sık 4–5. haftada görülür

BULAŞMA

Doğum sonrasında anneden, evden, toplumdan veya hastaneden bulaşma.
Nadiren anne sütü

KLİNİK DAĞILIM



İntrapartum profilaksi neden yalnızca erken GBS'yi önler?

ERKEN BAŞLANGIÇLI

Doğum sırasında dikey bulaşma

✓ İntrapartum antibiyotik profilaksisiyle büyük ölçüde önlenebilir

GEÇ BAŞLANGIÇLI

Doğum sonrası bulaşma

× İntrapartum profilaksiyle önlenmez

ÇOK GEÇ BAŞLANGIÇLI GBS HASTALIĞI

90. günden sonra

Özellikle 28 haftadan önce doğan prematürelerde ve immün yetmezliği olan bebeklerde görülür.

Kolonizasyondan invazif hastalığa

Bakterinin bebeğe geçişi sık; erken başlangıçlı hastalığa ilerlemesi nadirdir.

100
GBS ile kolonize anne

→

~50
Kolonize yenidoğan

→

~0,5–1
Erken başlangıçlı hastalık

Hastalığı belirleyen yalnızca kolonizasyon değil, anne ve bebeğe ait risk faktörleridir.

01 OBSTETRİK

- Preterm doğum (<37 hafta)
- Membran rüptürü (≥18 saat)
- İntrapartum ateş (≥38 °C)
- İntraamniyotik infeksiyon
- Önceki bebekte GBS hastalığı

02 MİKROBİYOLOJİK

- Yoğun maternal kolonizasyon ($>10^5$ KOB/mL)
- Virulan GBS suşları

03 İMMÜNOLOJİK

- Serotipe özgü antikorların düşüklüğü
- Prematüre bebekte azalmış immünite
- Transplasental antikor geçişi

Her GBS aynı değil!

>%95

Erken başlangıçlı olgular

Ia, Ib, II, III, IV ve V serotiplerinden kaynaklanır

%67

İngiltere, geç başlangıçlı GBS

Serotip III'ün hastalık içindeki payı

01

ST-17 / CC17 klonu

HvgA adezini; bağırsak epiteline, koroid pleksusa ve kan-beyin bariyerine tutunmayı kolaylaştırır. Menenjit ve tekrarlayan infeksiyonlarla ilişkilidir.

02

Çoklu dirençli alt klon

PI-1 adasını kaybetmiş bir ST-17 alt klonu; makrolid, linkozamid ve tetrasikline birlikte dirençli olarak yayılmaktadır.

03

Coğrafi farklılıklar

Serotip dağılımı bölgelere göre değişir. Aşıların yerel popülasyona uygunluğunu değerlendirmek için yerel sürveyans verileri gereklidir.

Anne de hastalanıyor

%7–30 gebelikteki asemptomatik bakteriürilerde etken GBS

%5–10 peripartum bakteriyemilerde etken GBS

0,12–0,29 1.000 gebelikte invazif maternal hastalık; yaklaşık yarısında fetal ölüm, düşük ya da yenidoğan infeksiyonu



Tarama: kültür temelli yaklaşım

ACOG 2020 önerisi; 2025'te yeniden onaylandı

KİME
Tüm gebeler

NE ZAMAN
36+0 – 37+6. hafta

Vajinal + rektal kültür

Neden risk faktörü değil, evrensel tarama?

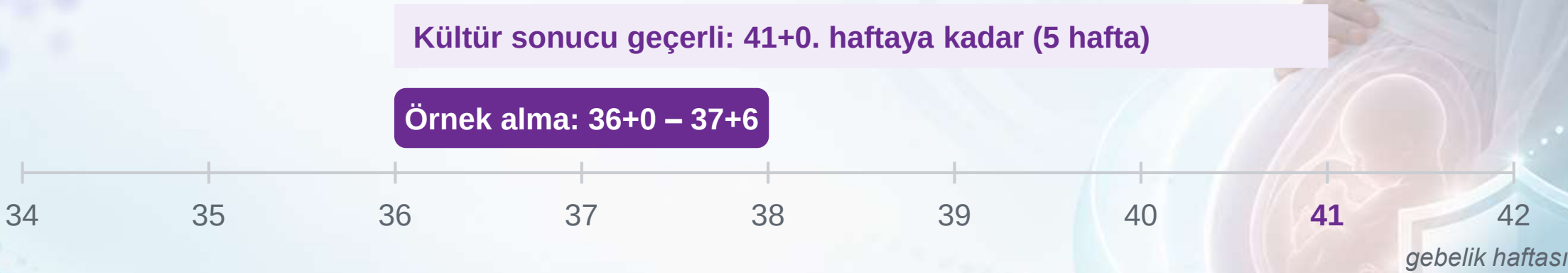
~%50 erken başlangıçlı GBH'li bebeklerin annelerinin yaklaşık yarısında hiçbir risk faktörü yok

Evrensel tarama vs risk temelli

RR 0,46 erken başlangıçlı hastalık yaklaşık yarı yarıya azalıyor

Antibiyotik yükü neredeyse aynı

Neden 36–38. hafta?



Kolonizasyon değişken

Aynı gebe haftalar içinde pozitiften negatife ya da tersine dönebilir

NPD %95–98

Doğumdan önceki son 5 hafta içinde alınan kültürde; 5 haftadan sonra belirgin düşüyor

5 hafta geçtiyse

Doğum olmadıysa kültür tekrarlanır

Örnek nasıl alınır?

Sonucun güvenilirliği büyük ölçüde örneğin nasıl alındığına bağlı

Tek eküvyon, iki bölge

1. **Vajina alt kısmı**
   Spekulum kullanmadan, introitustan
2. **Rektum**
   Eküvyon anal sfinkterden geçirilerek

İki ayrı eküvyon da kullanılabilir; ikisi aynı tüpe konur.

Doğru

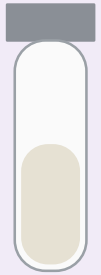
- ✓ Vajinal muayeneden önce
- ✓ Kayganlaştırıcı kullanmadan önce
- ✓ Vajina + rektum birlikte
- ✓ Gebe kendisi alabilir; duyarlılık benzer

Duyarlılığı düşürür

- ✗ Servikal örnek
- ✗ Perine ya da perianal örnek
- ✗ Yalnızca vajinal örnek
- ✗ Spekulumla örnek alma

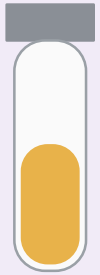
Laboratuvarda ne oluyor?

Zenginleştirme adımı atlanırsa kolonizasyon olduğundan düşük görünür



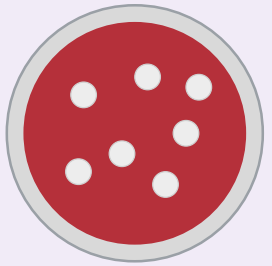
1. Taşıma

Amies ya da Stuart besiyeri



2. Zenginleştirme

Selektif sıvı besiyeri, bir gece (18–24 saat)



3. Pasaj

Kanlı agar ya da kromojenik agar



4. Rapor

GBS var / yok; toplam yaklaşık 2–3 gün

Duyarlılık testi: ciddi alerjide

Beta-laktam direnci pratikte yok. Ciddi alerji istem kağıdına yazılırsa laboratuvar klindamisin ve eritromisin duyarlılığına D-testiyle bakar.

İntrapartum NAAT: kültürün yerini tutmuyor

Kime profilaksi verilir?

Ya bilinen bir endikasyon var ya da GBS durumu bilinmiyor ve risk faktörü var

Doğrudan indikasyon

- **36. hafta taraması pozitif**
- **Bu gebelikte GBS bakteriürisi**
- **Önceki bebekte invazif GBS hastalığı**

GBS durumu bilinmiyorsa, biri yeterli:

- **<37. hafta** preterm eylem ya da PPROM
- **Membran rüptürü ≥18 saat**
- **Ateş ≥38,0 °C** intrapartum
- **İntrapartum NAAT pozitif**

Miadında ve önceki gebelikte GBS pozitif: profilaksi önerilebilir

Taramaya gerek olmayanlar

Bu iki durumda 36. hafta kültürü alınmaz; doğumda profilaksi doğrudan verilir

Bu gebelikte GBS bakteriürisi

Koloni sayısı fark etmeksizin

Önceki bebekte invazif GBS hastalığı

Sepsis, menenjit ya da pnömoni öyküsü

Doğumda doğrudan profilaksi

36. hafta kültürü alınmaz

Önceki gebelikte kolonize olanlar her gebelikte yeniden taranmalıdır.
yaklaşık yarısı yeniden kolonize.

Doğum başladığında GBS durumu bilinmiyorsa bu öykü profilaksi için makul bir gerekçe.

Kime verilmez?

Planlı sezaryen

Eylem yok, membranlar sağlam · **tarama pozitif olsa bile**

Son 5 haftada negatif tarama

Kültür geçerlilik süresi içinde · **risk faktörü olsa bile**

Durum bilinmiyor, risk yok, NAAT negatif

Doğum sürecinde risk faktörü gelişmedikçe

Koryoamniyonit

Profilaksi değil,
geniş spektrumlu tedavi

Rejim GBS'yi de kapsamalı; ayrıca GBS profilaksisi eklenmez.

Penisilin alerjisi

Alerji bildirenlerin çoğu penisilini tolere eder; karar öyküyle başlar

Düşük risk

Ürtikersiz döküntü, yalnızca GİS yakınması

→ **Sefazolin**

Yüksek risk

Anafilaksi, anjiyoödem, solunum sıkıntısı, ürtiker; seçim duyarlılık sonucuna göre

→ **Klindamisin ya da vankomisin**

Deri testi gebelikte güvenli; negatifse oral amoksisilinle doğrulanır

Alerjik hastada profilaksi

Penisilin alerjisi?

Yok

Penisilin G

5 milyon Ü IV, sonra 2,5–3 milyon Ü 4 saatte bir

Alternatif: ampisilin 2 g IV, sonra 1 g 4 saatte bir

Düşük risk

Sefazolin

2 g IV, sonra 1 g 8 saatte bir

Beta-laktam: yeterli profilaksi sayılır

Yüksek risk

Klindamisine duyarlı

Klindamisin

900 mg IV 8 saatte bir

D-testi negatif olmalı

Dirençli ya da bilinmiyor

Vankomisin

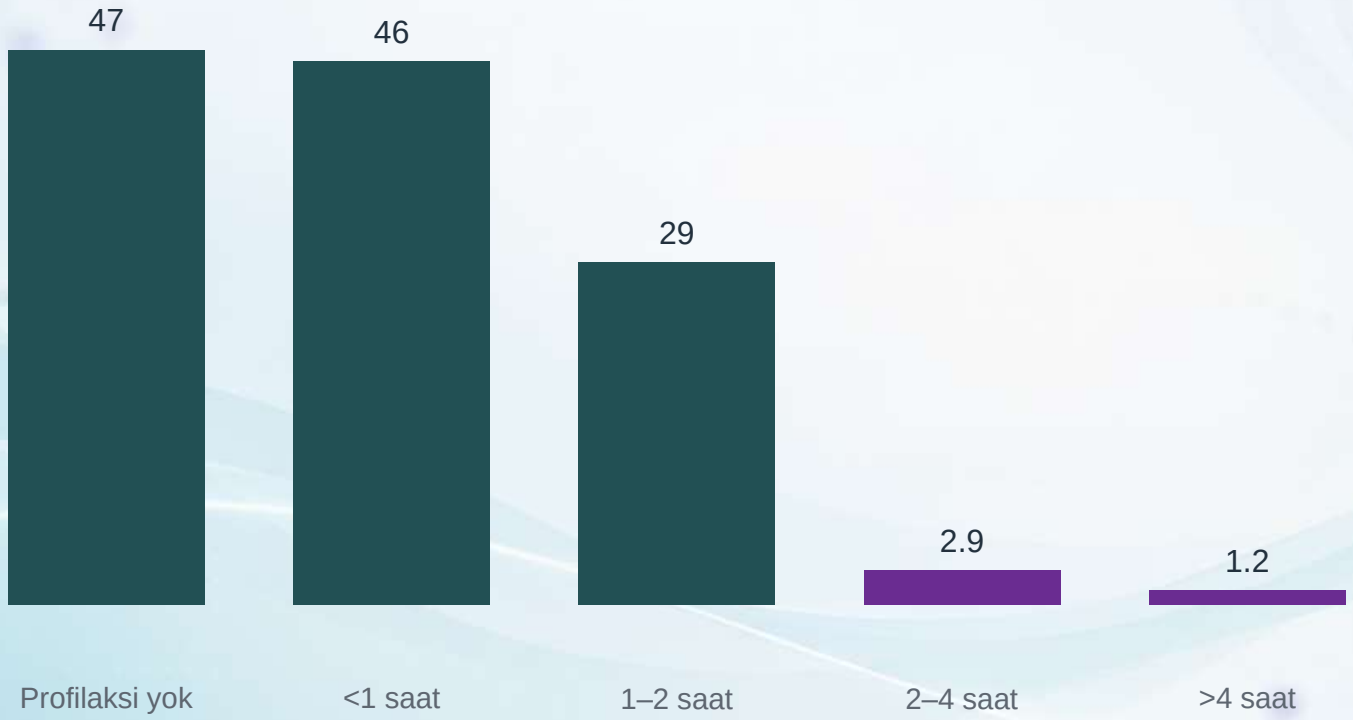
20 mg/kg IV 8 saatte bir

Tek doz en çok 2 g

🚫 **Önerilmez:** oral ya da IM antibiyotik, vajinal klorheksidin

Neden en az 4 saat?

Yenidoğanda GBS kolonizasyonu (%), ampisilin–doğum arası süreye göre



≥4 saat

beta-laktamla "yeterli profilaksi" tanımı

Acil işlem ya da sezaryen 4 saati tamamlamak için ertelenmez

Beta-laktamlar hala güvenilir

Gebe izolatlarında havuzlanmış direnç oranları

%0,7

Penisilin

direnç

%1,0

Ampisilin

direnç

%1,3

Sefazolin

direnç

%0,6

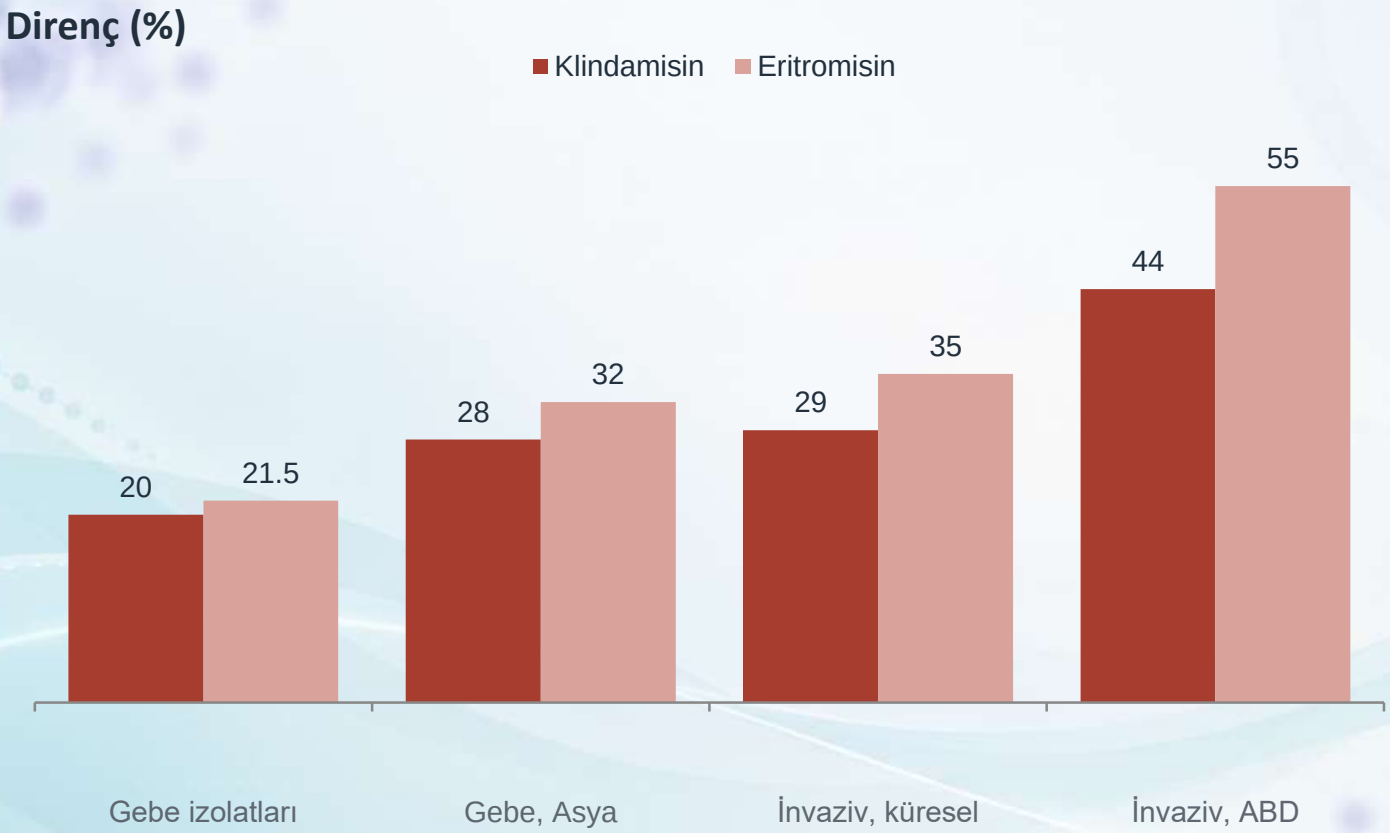
Vankomisin

direnç

Yenidoğanda beta-laktama dirençli GBS infeksiyonu bildirilmedi

Profilakside ve tedavide ilk seçenek değişmiyor

Makrolid ve klindamisin



erm geni → D-testi şart

Eritromisine dirençli suşta klindamisin "duyarlı" görünebilir

Körlemesine klindamisin

Duyarlılık bilinmeden verilen gebelerde intrapartum ateş ve koryoamniyonit daha sık

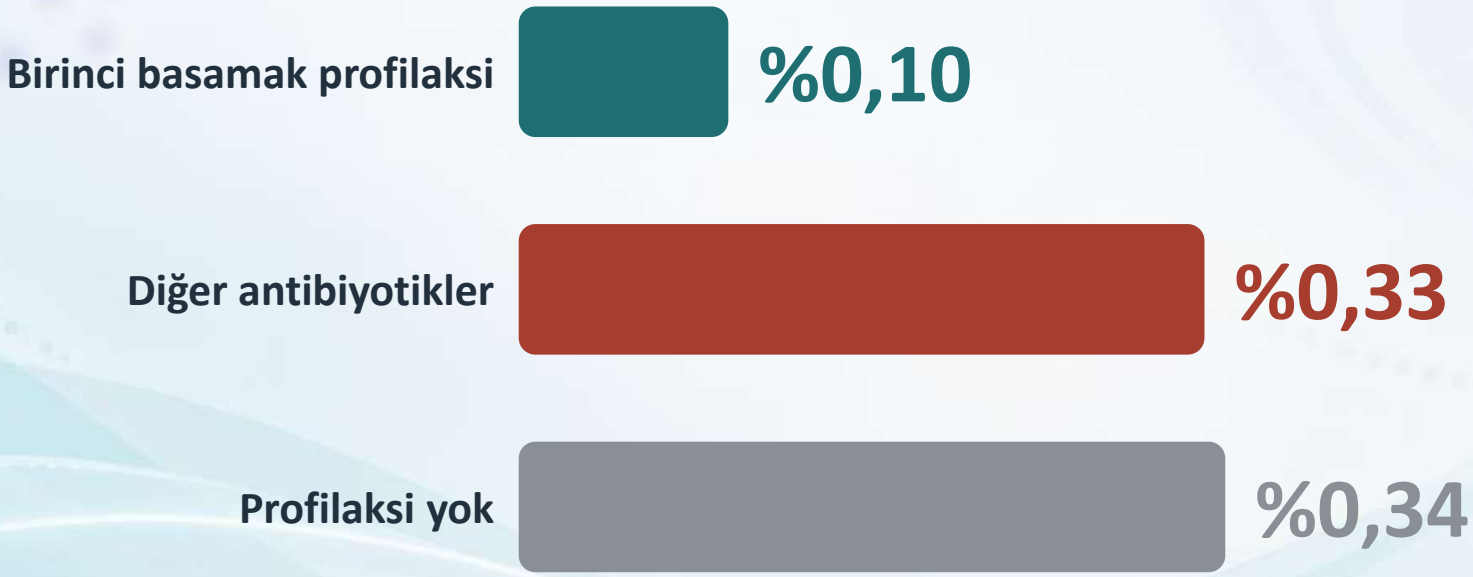
ST-17 klonu

Çoklu dirençli klon yayılıyor

Klindamisini körlemesine verirsek ne oluyor?

GBS pozitif ~104.000 bebeklik çalışmada ikinci basamak ilaçlar profilaksisizlikten pek farklı değil

Erken başlangıçlı GBS sepsisi (%)



Birinci basamak ile risk **üçte bire** iniyor; ikinci basamakta neredeyse hiç düşmüyor

Anne de bedel ödüyor

Duyarlılık bilinmeden klindamisin alan gebelerde daha sık:

- **intrapartum ateş**
- **koryoamniyonit**
- **postpartum antibiyotik**

Profilaksinin bedeli: bebeğin mikrobiyotası

Annenin aldığı antibiyotik göbek kordonuyla bebeğe geçiyor; etkisi en az 10 saat sürebiliyor

Bebeğin barsağında

- ↓ **Bacteroidetes** azalıyor
- ↓ **Actinobacteria** azalıyor
- ↓ **Bifidobakteriler** azalıyor
- ↑ **Proteobacteria** artıyor

Ne kadar sürüyor?

Doğum
Antibiyotik bebekte

1. ay
Değişiklikler belirgin

3. ay
Çoğu düzeliyor

Sezaryen ya da mama süreyi uzatabilir

Bilmediğimiz

Bu değişikliklerin bağışıklık gelişimi ve uzun dönem sağlık üzerindeki etkisi henüz bilinmiyor.

Bebek GBS ile infekte olursa

Ampirik başla, GBS üreyince daralt; süreyi infeksiyonun yeri belirler

Ampirik
Ampisilin + gentamisin

→

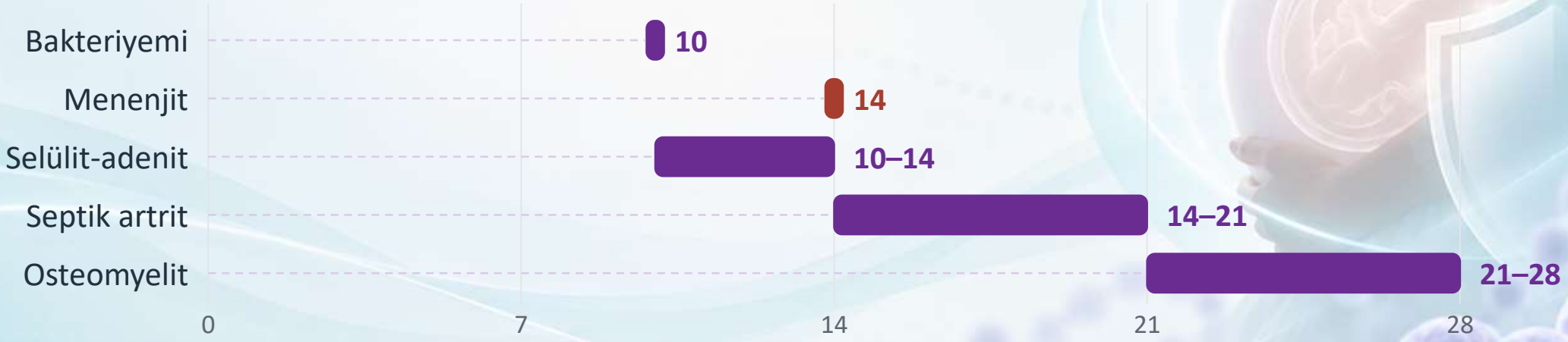
GBS üredi
Kültür ve duyarlılık

→

Daralt
Penisilin G

Menenjit
24–48. saatte tekrar LP

Tedavi süresi (gün)



7 gün? Seçilmiş bakteriyemilerde çalışılıyor; menenjitte kısaltma yok. **Profilaktik IM penisilin önerilmiyor.**

Tekrarlayan infeksiyon ve anne sütü

Tedavi bitti, bebek yeniden GBS ile geldi: ne yapıyoruz?

%1–6

tekrarlama oranı

22 gün

iki atak arası ortanca süre

Neden?	Çoğu kalıcı mukozal kolonizasyon. Risk: prematürite ve CC17 klonu.
Anne sütü	Kaynak olabilir; ama kaynak belli değil.
Tedavi	Duyarlılığa bakın; süreyi bir hafta uzatın (bakteriyemi 17, menenjit 21 gün).
Rifampin	Kolonizasyonu güvenilir biçimde temizlemiyor; önerilmiyor.
İkiz	Diğer bebek yakından izlenir; profilaktik antibiyotiğin yararı gösterilmemiş.

Her şeyi doğru yapsak bile

Tarama ve profilaksi erken hastalığı azaltıyor ama sıfırlamıyor; geç hastalığa ise dokunmuyor

%61

term erken başlangıçlı olguların annesinde tarama negatif

Değişmedi

profilaksi döneminde geç başlangıçlı hastalık sıklığı

~3 ay

profilaksiye bağlı barsak florası değişikliklerinin çoğunun düzelmesi

- **Yanlış negatif kültür**
  örnek yeri, zenginleştirme eksikliği
- **Taramadan sonra kolonizasyon**
  kolonizasyon geçici ve aralıklı

Ne yapabiliriz?

- Doğru örnek ve zenginleştirme
- İntrapartum ateş olursa hemen tedavi
- Negatif taramada da bebeği belirtiye göre değerlendir
- **Gelecek: anne aşısı (araştırma aşamasında)**

Asıl çözüm: maternal aşı

Profilaksinin önleyemediğini hedefliyor: geç başlangıçlı hastalık, ölü doğum, preterm doğum

Gebelikte aşı → **IgG plasentayı geçer** → **Bebek doğumdan önce ve ilk aylarda korunur**

RSV ve boğmaca aşısıyla aynı mantık

GBS6 Pfizer

Ne	Altı serotipe (Ia, Ib, II, III, IV, V) karşı konjuge aşı
Doz	Tek doz
Faz 3	BEATRIX, Ağustos 2025'te başladı; sonuç 2029

AlpN GBS MinervaX

Ne	Yüzey proteinlerini hedefleyen protein aşısı
Hedef	Serotipten bağımsız koruma
Faz 3	2026 sonunda başlaması bekleniyor

Başarırsa her yıl önlenebilecek

~23.000
ölü doğum

~185.000
preterm doğum

~127.000
erken başlangıçlı olgu

~87.300
geç başlangıçlı olgu

Yol haritası ar

Aşıya on yıllık yol; beklerker iretmedi



bugün

2015
DSÖ öncelikli aşı ilan etti

2022
EMA, GBS6 ve GBS-NN'ye PRIME statüsü

2023
GBS6 faz 2, NEJM

Ağu 2025
GBS6 faz 3 (BEATRIX) başladı

2026 sonu
AlpN GBS faz 3 bekleniyor

2029
GBS6 faz 3 sonuçları

Yanıt bekleyen sorular

- Koruyucu antikor eşiği
- Sonraki gebeliklerde ek doz
- Tdap ile birlikte verilince boğmaca yanıtında azalma
- Aşı dışı serotiplerin öne çıkması

Probiyotikler

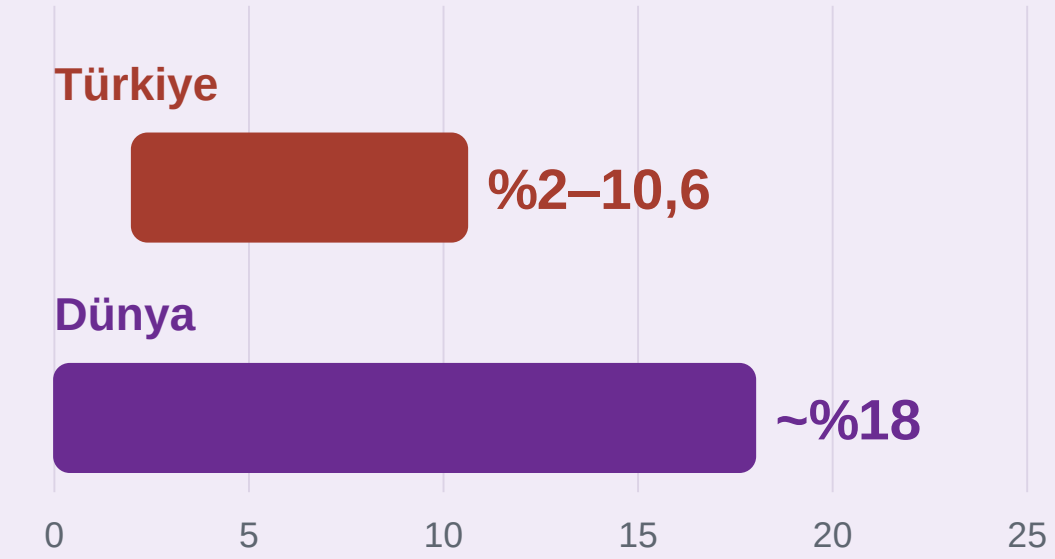
Laktobasiller kolonizasyonu azaltabilir; plasebo kontrollü çalışmalarda fark yok. Rutin öneri yok.

Fotodinamik tedavi

Direnç oluşturmuyor, florayı bozmuyor; yalnızca laboratuvar ve hayvan verisi.

Türkiye'de durum

Gebelerde GBS kolonizasyonu (%)



Dünya: 85 ülkenin havuzlanmış tahmini

Neden düşük çıkıyor olabilir?

- Çalışmaların çoğu tek merkezli ve eski
- Rektal örnek alınmamış
- Zenginleştirilmiş besiyeri kullanılmamış

Neye ihtiyaç var?

Standart yöntemle, güncel, çok merkezli **kolonizasyon, serotip ve direnç** verisi

→ **ulusal tarama yaklaşımı**
→ **aşının ülkemizdeki beklenen etkisi**

Bizim için yapılacaklar

Önce veri, sonra ona dayanan bir ulusal yaklaşım

Veri

Güncel kolonizasyon çalışması
Standart yöntemle: vajina + rektum, zenginleştirilmiş besiyeri; çok merkezli

Klindamisin ve eritromisin direnci
Gebe izolatlarında izlenmeli; körlemesine klindamisinin riskini bilmek için

İnvazif GBH sürveyansı
Erken ve geç başlangıçlı, serotip verisiyle; aşının kapsamını öngörmek için

Uygulama

Ulusal düzeyde net bir yaklaşım
Evrensel tarama mı, risk temelli mi?

Penisilin alerjisinin sorgulanması
Gebelik izleminde; gereksiz klindamisin ve vankomisini azaltmak için



Ne yapıyoruz?

1 Profilaksi gerekli mi?

GBS durumu bilinmiyor

Membranlar 20 saattir açık

→ **Evet, gerekli**

≥18 saat rüptür, risk faktörü

2 Hangi ilaç?

Nefes darlığı = yüksek risk

Duyarlılık sonucu yok

→ **Vankomisin**

20 mg/kg IV, 8 saatte bir
tek doz en çok 2 g

Yenidoğan ekibine haber ver
yeterli profilaksi sayılmaz

Ateş gelişirse
intraamniyotik infeksiyonu düşün

Doğumdan sonra
alerji değerlendirmesi iste

Akılda kalsın

Elimizdeki en etkili araç: doğru tarama ve zamanında penisilin

1

Doğru zamanda, doğru yöntemle tara

36+0 – 37+6. hafta; vajina + rektum; zenginleştirilmiş besiyeri

2

Penisilini doğumdan ≥4 saat önce başlat

Acil işlem ya da sezaryen bunun için ertelenmez

3

Alerji sorgula

Klindamisini duyarlılık görmeden verme

4

Sınırı bil

Profilaksi yalnızca erken hastalığı önler; geç hastalık, ölü doğum ve prematürite için çözüm maternal aşı



Teşekkürler..