

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التوليد والنسائية

العلاقة بين سير الحمل والإنتان المهبلي
بالعقديات الحالة للدم بيتا - الزمرة B

**The relation between pregnancy and vaginal
infection with Group B Streptococcus (GBS)**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدكتوراه في التوليد والنسائية

المشرف المشارك

المدرس الدكتور نزار كشكه

المشرف

الأستاذ الدكتور مروان الزيات

أعد في قسم التوليد بكلية الطب البشري - جامعة دمشق

إعداد

الدكتور محمد أيمن حمشو

برئاسة

الأستاذ الدكتور صلاح شيخة

الإهداء

كلمة شكر

يسعني وأنا أنهي العمل بهذا البحث سوى التقدم بالشكر الجزيل لكل الذين ساهموا في انجاز هذا العمل، وأخص بالذكر الأستاذ الدكتور صلاح شيخة رئيس القسم على كل النصائح والتوجيهات التي قدمها لي. كما أتقدم بالشكر للأستاذ الدكتور مروان زيات الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث وتقديم العون اللازم لإنجازه. والدكتور نزار كشكه رئيس قسم المختبر الذي قدم كل التسهيلات لإنجاز هذا العمل.

كما أتقدم بالشكر للعاملين في قسم المختبر في مشفى التوليد وأخص بالذكر السيد رياض الأعرج والسيدة ناديا الذكاري للجهد الذي قدماه، وكذلك لطلاب الدراسات العليا وأخص بالذكر الدكتور وسام داهود للمساعدة في جمع المسحات.

أخيراً لا يسعني إلا التقدم بالشكر الجزيل إلى لجنة الحكم المكونة من الأساتذة السادة:

الدكتور عبد الستار حسن والدكتور صلاح شيخة والدكتور عزام أبو طوق والدكتور وائل نصار لتفضلهم بمناقشة هذا البحث وإغنائه بملاحظاتهم ومداخلاتهم.

أيمن

العلاقة بين سير الحمل والإنتان المهبلي بالعقديات
الحالة للدم بيتا – الزمرة B

القسم النظري

مقدمة:

ما زالت الولادات المبكرة والتي تشكل حوالي ٨-١٠% من إجمالي الولادات في البلاد المتطورة السبب الأكبر للوفيات والمرضات ماحول الولادة بغض النظر أكان السبب مخاضاً مبكراً أو تمزقاً باكراً للأغشية³¹، حيث يشكل المخاض المبكر ٦٠-٧٥% من حالات الولادة المبكرة^{16,61}، بينما يشكل تمزق الأغشية الباكر ٣٠% منها.

بناءً على ذلك فقد تمّ التركيز والعمل على إيجاد مشعر ينبئ عن حدوث المخاض المبكر أو تمزق الأغشية الباكر وذلك لوضع خطة عمل مناسبة للوقاية منه.

بالرغم من تحديد العديد من العوامل المؤهبة لتلك الإختلاطات مثل شذوذ تعشيش المشيمة وقصور فوهة العنق^{9,43} والرضوض والتشوّهات الجنينية³⁹ والإنتانات التناسلية، إلا أن الجهود المبذولة حتى الآن لم تكلل بالنجاح⁴¹.

العلاقة بين الإنتان التناسلي (إنتان باطن الرحم) والولادة المبكرة:

تم التركيز في السنوات الأخيرة على كشف العلاقة بين إنتان باطن الرحم والمخاض المبكر، حيث لوحظ وجود علاقة أكيدة بين بعض الزمر الجرثومية وبين المخاض المبكر وذلك عن طريق تفعيلها لآليات حدوث المخاض^{17,55,42,26} حيث تقوم هذه الجراثيم بإنتاج خميرة الفوسفوليبيز A2

المسؤولة عن تركيب حمض فستق العبيد (Archedonic acid) الذي يعتبر طبيعة تركيب البروستاغلاندين المسؤول بدوره عن حدوث المخاض.

أكد (Cox)¹⁰ وغيره من الباحثين^{1,36,18} أن العديد من الجراثيم الموجودة في الطريق التناسلي تنتج الإندوكسان الذي يفرز في السائل الأمنيوسي والذي يحرض الغشاء الساقط على إنتاج السيتوكينات والبروستاغلاندينات والتي بدورها أيضاً تبدأ عملية المخاض، كما أصبح واضحاً أن العديد من العوامل الداخلية التي تُفرز كاستجابة للإنتان تؤدي أيضاً بدورها لتحرير السيتوكينات^{24,19,52,27} ، وفي دراسة أخرى ذكر (Narahara-Johnstan)⁴⁴ أن العامل المفعّل للصفيحات الذي وجد في السائل الأمنيوسي (والذي يعتقد أنه يفرز من رئة الجنين وخليته كإرتكاس للإنتان) يلعب دوراً في تفعيل سلسلة السيتوكينات والتي تؤدي بدورها لتحريض المخاض.

على ضوء ما سبق فقد أصبح معروفاً وجود علاقة أكيدة بين الإنتانات الرحمية من جهة والمخاض وتمزق الأغشية الباكر من جهة أخرى³⁵ وقد تمّ دعم هذه الحقيقة من خلال العديد من الدراسات المعتمدة على نتائج الزرع الجرثومية المأخوذة من ملحقات الجنين، حيث لوحظ في حالات تمزق الأغشية الباكر وجود إيجابية للزرع الجرثومية المأخوذة من السائل الأمنيوسي أو المشيمة مترافقةً بعلامات نسيجية تدل على إنتان الأغشية الأمنيوسية ووجود السيتوكينات كنتيجة لهذا الإنتان³⁹، كما أظهرت دراسات أخرى¹⁷ أن زرع السائل الأمنيوسي كان إيجابياً عند ١٤ - ٣٧% من حالات تمزق الأغشية الباكر PROM.

واستكمالاً للسابق ففي دراسة⁴¹ استنتج أنه هناك فائدة من تطبيق الصادات (الإريثرومايسين + الكلندامايسين) لمنع نمو الجراثيم وبالتالي منعها من إفراز خميرة Proteases والتي تلعب دوراً في تأذي الغشاء الأمنيوسي وتمزقه، وبذلك أكد أن تطبيق الصادات يشكل وقاية من PROM وبالتالي إطالة فترة الحمل حتى بعد حدوث التمزق في الأغشية¹⁷.

وقد وافقه في ذلك العديد من الباحثين كما خالفه العديد من الدراسات ^{42, 14}، لذا كان لابد من القيام بدراسات عديدة في هذا المجال للوصول إلى نتيجة نهائية.

طريق حدوث الإنتان ضمن الرحم :

يحدث الإنتان ضمن الرحم بالطريق الصاعد العامودي أي بانتقال الجراثيم من المهبل وعنق الرحم إلى الأغشية الجنينية وجوف الرحم ²³، الدلالة على ذلك هي ملاحظة وجود علامات نسيجية التهابية في الغشاء الأمنيوسي تكون على أشدها في منطقة تمزق الأغشية الأمنيوسية ¹¹، كما لوحظ من جهة أخرى أن الزمر الجرثومية المسببة للإنتانات الرحمية هي نفسها المتواجدة في الطريق التناسلي السفلي للمرأة.

كذلك وجد أيضاً أنه في الحمل التوأمي تكون الإصابة الإنتانية في الكيس الأول أشد بكثير من الكيس الثاني البعيد عن عنق الرحم ²³.

من خلال استعراض كل ما ذكر تم استنتاج أن آلية حدوث الإنتان ضمن الرحم تحدث بالطريق الصاعد من المهبل إلى الغشاء الساقط وبالتالي يحدث الغزو الجرثومي لأغشية الجنين ومنها للسائل الأمنيوسي والجنين.

ماهى العقديات

العقديات هي مكورات ايجابية الغرام تنمو وتتجمع على شكل سلسلة مفردة أو أزواج ملتصقة ببعضها⁵³ وهي مسؤولة عن العديد من الأمراض عند الإنسان مثل التهاب السحايا وذات الرئة والتهاب التأمور.

لكن يجب الانتباه إلى أن الكثير من جراثيم هذه المجموعة غير ممرض وهي تشكل جزءاً من الزمرة الجرثومية الطبيعية للفم والجلد والأمعاء والطرق التنفسية والطرق البولية التناسلية²⁶ وهذا يعني أنه يمكن للعديد من النساء أن يحملن هذه المجموعة دون أن يبدن أية أعراض أو دون أن يعرفن بذلك.

الزمرة الجرثومية الطبيعية في المهبل

The *vagina* becomes colonized soon after birth
with
corynebacteria, staphylococci, nonpyogenic
streptococci, and a lactic acid bacterium
"Doderlein's bacillus" (*Lactobacillus acidophilus*).

تصنيف العقديات

تصنف حسب قدرتها على حلّ وتحطيم جدار الكرية الحمراء في المختبر وفي وسط الزرع (الآغار المدمى)⁴⁶ إلى:

❖ أولاً: العقديات الحالة للدم ولها أنواع:

١. **العقديات الحالة للدم ألفا:** حيث يكون لون المستعمرة الجرثومية في وسط الزرع السابق أخضر بسبب نقص الحديد من الهيموغلوبين مما يعطي لوناً أخضراً للآغار المدمى ومن أنواعها المكورات الرئوية التي تسبب ذات الرئة الجرثومية والتهاب الإذن الوسطى والتهاب السحايا، وأنواع أخرى مسؤولة عن خراجات الأسنان.

٢. **العقديات الحالة للدم بيتا:** والتي تسبب انحلالاً كاملاً وانفجاراً للكريات الحمراء معطية مسافة رائقة وعريضة حول المستعمرة الجرثومية في وسط الآغار المدمى.

تصنف العقديات الحالة للدم بيتا إلى:

✓ الزمرة A: المسؤولة عن التهاب المفاصل والحمى الرثوية التي تصيب الدسامات القلبية.

✓ الزمرة B: والتي تتواجد في السبيل البولي التناسلي النسائي مؤدية لزيادة خطورة حدوث تمزق الأغشية الباكر والمخاض المبكر، وكذلك إصابة الوليد بالإنتان أثناء الولادة. علماً أن نسبة تواجدها عند الحوامل (١٠-٣٠%).

✓ الزمرة C: تسبب العديد من الإنتانات عند الحيوانات.

✓ الزمرة D: الكثير منها أعيد تصنيفه وتوزيعه على الزمر الجرثومية الأخرى²⁶.

❖ **ثانياً: العقديات غير الحالة للدم:** نادراً ما تسبب أمراضاً عند الإنسان.

العقديات الحالة للدم بيتا – الزمرة B

Group B Streptococcus

GBS

مقدمة:

تعتبر العقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B من الجراثيم القديمة التي تنتشر عند الحيوانات حيث اعتبرت من أهم مسببات إنتان الثدي عند الأبقار، ومنذ العام ١٩٣٠ وبعد وضع تصنيف لانسفيلد تم عزل هذه الزمرة من الإنسان³³ وخاصةً من المهبل في الفترة بعد الولادة عند السيدات اللواتي يعانين من إنتان باطن الرحم³⁴، ومن ثم أصبح معروفاً أنها من أهم أسباب انتانات الوليد المبكرة¹³. كما أصبح معروفاً أن عدداً لا بأس به من النساء يحملن هذه الزمرة الجرثومية وبشكل غير عرضي (حوالي ٢٥%⁵⁷) حيث تكتشف من خلال مسحات مأخوذة من المهبل أو المستقيم أو الطرق التنفسية العلوية.

الإنتانات أثناء الحمل والولادة:

❖ تعتبر هذه الزمرة الجرثومية المسؤول الأول عن حدوث الإصابات الإنتانية الحادة عند الوليد أثناء الولادة، ولهذه الإنتانات نوعان:

■ المبكرة: وهي الأكثر شيوعاً وتظهر عادةً بعد الولادة مباشرةً خلال الأسبوع الأول.

■ المتأخرة: والتي تظهر خلال الأشهر الثلاث الأولى من العمر.

أو قد يصاب الوليد أثناء مروره من القناة التناسلية الملوثة وهنا قد تكون الإصابة لاعرضية في الجلد أو الأغشية المخاطية أو عرضية على شكل إنتان عند الوليد⁵⁸.

وقد انخفضت نسبة هذه الإنتانات بمقدار ٥٠% بين عامي ١٩٧٠ و ١٩٩٠ وذلك بعد تطبيق خطط العمل للوقاية من هذا الإنتان⁵⁷.

❖ يمكن أن يصاب الجنين بهذه الزمرة الجرثومية وهو في داخل الرحم نتيجة الانتقال الصاعد من المهبل عند سيدة لديها تلوث مهلي بالعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B

مما يؤدي إلى:

- موت الجنين ضمن الرحم أحياناً.
- أو إصابة الوليد بذات الرئة أو تجرثم الدم.

❖ الإصابة عند الأم الحامل نفسها قد تسبب:

- انتان بولي بنسبة ٢-٤%⁴⁷.
- أو انتان أمنيوسي.
- أو إنتان باطن الرحم .
- أو تجرثم الدم.
- أو التهاب السحايا وهذا نادر⁵.

العلاقة بين العقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B والإسقاطات:

ذكرت بعض الدراسات وجود علاقة مع الإسقاطات⁵⁷ وذلك من خلال ملاحظة وجود قصة إيجابية عالية لهذه الزمرة الجرثومية المأخوذة من المهبل وبطانة الرحم عند السيدات اللواتي لديهن قصة إسقاطات، ومن هنا بدأ الشك في وجود مثل هذه العلاقة الإيجابية بين العقديات الحالة للدم بيتا وبين الإسقاطات المتكررة، واستكمالاً لهذه الدراسة فقد تمّ تطبيق الصادات بالطريق الوريدي عند هذه الحالات فقط قبل حدوث الحمل بعشرة أيام (أمبيسلين أو كلينداميسين) مع إعطاء الزوج الصاد المناسب حسب نتيجة زرع السائل المنوي ولعشرة أيام أيضاً. تم الوصول للنتيجة التالية بعد تطبيق العلاج على ١١

مريضة لديهن قصة إسقاطات متكررة وصلن لنهاية الحمل: أنه يجب إجراء زرع جرثومي لبطانة الرحم والمهبل والسائل المنوي للأزواج الذين لديهم قصة إسقاطات متكررة وذلك لتحري العقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B وتطبيق العلاج (امبيسلين أو كلينداميسين) للأم قبل الحمل بعشرة أيام وكذلك علاج الزوج حسب نتيجة الزرع^{٥٧}، ولكن هذه الدراسة بحاجة لدراسات أخرى لدعمها.

علاقة العقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B مع المخاض المبكر وتمزق الأغشية الباكر:

في دراسة 19 أجريت على قردة الرزبوس تبين أن حقن جراثيم من نوع العقديات الحالة للدم بيتا من الزمرة B (GBS) أدّى لزيادة تركيز السيتوكينات والبروستاغلاندينات E2,F2 بعد ٩ ساعات من الحقن ومن ثم حدوث مخاض باكر عندها بالرغم من عدم ظهور أية علامة سريرية تدل على حدوث إنتان في الغشاء الأمنيوسي.

كما أظهرت دراسات عديدة أخرى نتائج مشابهة من حيث وجود علاقة واضحة بين تمزق الأغشية الباكر وبين GBS 2,37,54. واستكمالاً لتلك الدراسات فقد أجري العديد منها للتأكيد على العلاقة بين تطبيق الصادات عند إيجابيات GBS وبين انخفاض نسبة المراضة والوفيات ماحول الولادة الناجمة عن المخاض المبكر 27 ، بينما لم تظهر دراسة أخرى 52 أي انخفاض في هذه النسبة بعد تطبيق الإريثرومايسين. العديد من الدراسات 27 أكد أن وجود هذه الزمرة الجرثومية هو مشعر يدل على حدوث مخاض مبكر، ولكن المعلومات غير كافية لتتقترح ضرورة تطبيق الصادات للمعالجة والوقاية بعيداً عن موعد الولادة بهدف تحسين نتائج الحمل.

التلوث بالعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B:

إن الجهاز الهضمي المعوي هو المستودع الرئيسي لهذه الزمرة الجرثومية وهو مصدر التلوث الأساسي للمهبل عند المرأة. يعتبر هذا التلوث المهبلي غير شائع عند

الأطفال ويصبح أكثر شيوعاً في مراحل البلوغ المتأخرة، حوالي ١٠-٣٠% من النساء الحوامل لديهنّ ايجابية بالزرع لهذه الزمرة الجرثومية 35. ويمكن لهذا التلوث أن يكون مؤقتاً أو مزمناً أو متقطعاً، ولكنه بالرغم من كل تلك الصفات التي يحملها فإن السيدة التي تكون ايجابية لهذه الزمرة الجرثومية لديها خطورة عالية لحدوث إنتان الوليد المبكر 35 ولبعض الإختلاطات المرافقة للحمل مثل تمزق الأغشية الباكر والمخاض المبكر 20,54 ولكن لم يثبت ذلك في العديد من الدراسات الأخرى 27,28.

أهمية المسح الجرثومي للعقديات بيتا الحالة للدم الزمرة B:

لوحظ أن زرع مفرزات المهبل والمستقيم في مراحل الحمل المتأخرة والولادة يمكن أن يحدد النساء اللواتي يحملن خطورة عالية لنقل هذه الزمرة الجرثومية للوليد أثناء عملية الولادة²⁰، وأكدت الدراسات الوبائية المجراة في الثمانينات ١٩٨٠ أن النساء اللواتي يحملن إيجابية للعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B في الزروعات المهبليّة هنّ أكثر عرضة بـ ٢٥ مرة لولادة ولدان لديهم إنتان مبكر بالعقديات الحالة للدم B، وإن انخفاض نسبة الانتقال العمودي للإنتان من المهبل إلى الجنين أصبح واضحاً بعد تطبيق الصادات كوقاية⁵⁴.

تأثير طرق المسح عند الحوامل للعقديات بيتا الحالة للدم الزمرة B:

- بالرغم من تطبيق برامج المسح المعتمدة منذ عام ١٩٩٠⁶ لا زالت هذه الزمرة الجرثومية من العقديات هي السبب الأول للوفيات والمراضة عند الوليد في أمريكا والإستراتيجية المعتمدة في طرق المسح كانت ومازالت موضع بحث ونقاش.
- الإستراتيجية الأولى التي طبقت كانت تعتمد على إجراء المسح للسيدات اللواتي يحملن خطورة للإصابة بهذا الإنتان، وقد لوحظ أن ١٨% من النساء كانت المسحات لديهنّ ايجابية للزرع بالرغم من أنهن لا يحملن أي عامل خطورة للتلوث بالعقديات ومن هنا

اقترح اعتماد إستراتيجية جديدة تعتمد على إجراء المسح لكل الحوامل، و قد تم البدء بها منذ عام ١٩٩٦⁶.

- إن تغيير إستراتيجية المسح أدى لانخفاض أكثر في نسبة إصابة الولدان⁶.

خطة المسح والوقاية من العقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B المعتمدة من مركز المراقبة للأمراض (6):

لقد وضعت برامج المسح لكشف اللواتي يحملن هذه المجموعة الجرثومية هدفاً وحيداً هو وقاية الوليد من الإنتان أثناء عملية الولادة وذلك إما:

- بتطبيق هذه البرامج على كل حامل.

- أو بتطبيقها على الحوامل اللواتي يحملن خطورة عالية للإصابة:

✓ مثل اللواتي في سوابقهن ولادة مبكرة.

✓ أو سوابق تمزق أغشية باكر.

✓ أو ولادة لجنين مصاب بالإنتان بالعقديات الحالة للدم بيتا من الزمرة B (GBS).

بينت كل الدراسات أن تطبيق المسح العشوائي لكل الحوامل يعطي أفضلية تزيد ٥٠% من حيث الكشف عن هذه المجموعة عن المسح الموجه.

كما أدى تطبيق تلك البرامج ومن ثم تطبيق الصادات لهذه الزمرة الجرثومية أثناء الولادة إلى خفض الإختلاطات عند الوليد لأن الهدف الوحيد من كل هذه البرامج هو التخفيف من إصابة الوليد بالإنتان أثناء الولادة.

تعتمد برامج المسح على النقاط التالية:

- 1- إجراء مسح لكل الحوامل بين الأسبوع ٣٥-٣٧.
- 2 -تطبيق المعالجة الوقائية أثناء الحمل للحالات التالية :
 - إيجابيات الزرع.
 - اللواتي لديهنّ عوامل خطورة في الحمل الحالي للإصابة بهذه الزمرة الجرثومية :
 - ولادة قبل الأسبوع ٣٧.
 - تمزق أغشية قبل أكثر من ١٨ ساعة.
 - درجة حرارة الأم أثناء الولادة تزيد عن ٣٨°.
 - قصة إنتان بولي بـ GBS.
 - قصة سابقة لولادة جنين مصاب بإنتان سببه GBS.

مع وضع بعض الملاحظات:

- النساء سلبيات الزرع قبل ٥ أسابيع لا يحتجنّ لمعالجة.
 - ايجابيات الزرع في حمل سابق لا يعتبر لديهنّ أي عامل خطورة في الحمل الحالي.
 - نظراً لكون التلوث بـ GBS مؤقت فلا فائدة سريرية من إجراء مسح قبل ٥ أسابيع من الولادة.
 - وجود بيلة جرثومية بـ GBS يعتبر مشعراً يدل على تلوث مهلي شديد، لذا اعتبر ذلك من عوامل الخطورة التي تتطلب المعالجة.
- في الختام يجب التوضيح أن كل هذه البرامج والملاحظات موجّهة لوقاية الوليد من الإنتان أثناء عملية الولادة⁶، ولا علاقة لها بالوقاية من الإنتان أو الإختلاطات أثناء الحمل لأن ذلك يتطلب المزيد من الدراسات

الصادات المستخدمة لمعالجة العقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B وحسب الخطة السابقة:

- لازال البنسلين الدواء النوعي الأول المستخدم لمعالجة الحوامل اللواتي لديهنّ تلوث مهبطي ب GBS (31) حيث يعطى بالطريق الوريدي فقط حسب الجرعات التالية:
٥ مليون وحدة من Penicillin G جرعة أولى ثم ٢,٥ مليون وحدة / ٤ ساعات حتى الولادة.

- الدواء الثاني هو الأمبيسيلين بمقدار ٢ غرام وريدياً ثم ١ غ / ٤ ساعات حتى موعد الولادة.
- عند وجود تحسس للبنسلين أو الأمبيسيلين يمكن تطبيق أحد الأدوية التالية:

Cefazolin	الجيل الثاني من السيفالوسبورينات (45)
Clindamycin	900 mg /4h حتى الولادة (8)
Erythromycin	500 mg /6 h حتى الولادة

تجرثم البول عند الحامل بالعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B:

- إيجابية للزرع الجرثومي للبول بالعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B يدل على تلوث شديد وكبير للطرق التناسلي⁴⁷، لذلك يجب عند أي حامل لديها بيلة جرثومية بالعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B أن نطبق علاجاً بالصادات المناسبة أثناء المخاض والولادة لوقاية الوليد، وبالتالي فليس من الضروري إجراء مسحة جرثومية من المهبل أو المستقيم لهذه المريضة في الأسبوع ٣٥-٣٧.

- يمكن أن تحدث إصابة عرضية أو لاعرضية بالعقديات للجهاز البولي والذي يجب تشخيصه ومعالجته فوراً مع عدم نسيان تطبيق المعالجة أثناء المخاض لوقاية الوليد.

هل القيصرية استطباب في حال كانت الزروعات المهبليّة ايجابية للعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B:

- بما أن العقديات تنتقل للجنين حتى ولو كانت الأغشية الأمنيوسية سليمة، لذا فالولادة بالعملية القيصرية لا تحمي الجنين داخل الرحم أو الوليد أثناء الولادة⁴⁸.
- ومن جهة ثانية وعند اتخاذ القرار بالولادة القيصرية الانتخابية لسبب آخر عند سيدة لديها تلوث مهبلي بالعقديات الحالة للدم فلا داعي لتطبيق الصادات كوقاية للوليد لأن الجنين لن يتعرض للتلوث من المهبل طالما أن الأغشية سليمة والمخاض لم يبدأ²⁵.

تدبير الحامل في حال التهديد بالمخاض المبكر وقبل إجراء خطة المسح السابقة:

✓ بما أن حدوث الولادة قبل الأسبوع ٣٧ يعتبر عامل خطورة كبير لإصابة الوليد بالعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B ونظراً لأن تحديد وقت الولادة في مثل هذه الحالات ليس ممكناً، بالتالي فإن تطبيق الصادات حسب خطط المسح أمر مختلف عليه. لأن موعد إجراء المسح حسب ما ذكر سابقاً لم يبدأ بعد أي أن سن الحمل أقل من ٣٥ أسبوع لذا فالمتفق عليه وفي حال توقف المخاض وعدم حدوث تمزق أغشية باكر قبل الأسبوع ٣٧ ولم يكن هناك أي زرع ايجابي للعقديات اعتبار هذه الحالة عامل خطورة لإنتان الوليد ويجب تطبيق الصادات عند حدوث المخاض.

✓ أما إذا كانت نتيجة الزرع سلبية خلال الأسابيع الأربعة السابقة أو تمت السيطرة على التقلصات الرحمية فلا ضرورة لتطبيق الصادات³².

✓ وإنه من المتفق عليه أن الإصابة للوليد تكون شديدة إذا كانت نتيجة الزرع ايجابية خلال الأسابيع الخمسة الأخيرة السابقة⁶⁰.

✓ وكنتيجة لما سبق إذا تم إجراء مسح مبكر عند حامل لديها قصة تهديد بالمخاض المبكر ولم تحدث الولادة خلال أربع أسابيع من المسح فإنه يجب إعادة المسحة والتدبير حسب النتيجة.

التدخلات الولادية عند الحامل التي لديها مسحة إيجابية للعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B:

أسئلة كثيرة مطروحة عن بعض التدخلات الولادية عند الحامل التي لديها ايجابية للزرع للعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B مثل المس المهبل المتكرر والمراقبة الداخلية للجنين وتسليخ الأغشية لتسريع المخاض، وبشكل عام لا توجد دلائل أكيدة على أن مثل هذه الإجراءات تؤثر على الجنين أو الوليد إلا أن بعض الدراسات أكدت أن مثل هذه التدخلات تؤدي لزيادة الإصابة بالإنتان بعد الولادة⁵⁹ بينما لم تلحظ دراسات أخرى أي زيادة^٧.

الطرق المخبرية للكشف عن العقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B:

- الطريقة العادية (حسب توصيات مركز المراقبة والوقاية من الأمراض^٦ للكشف عن هذه الزمرة الجرثومية) هي أخذ مسحات من المهبل والمستقيم ثم الزرع على أوساط الزرع العادية ثم زرع الجراثيم على الآغار المدمى لتحديد نوع العقديات وتتصف هذه الطريقة للكشف بحساسية ودقة عالية إلا أنها تحتاج لوقت يمتد من ٢-٣ أيام مما يجعلها مفيدة لحالات المسح الروتينية قبل المخاض^٦، أما في حالات بدء المخاض أو حدوث تمزق أغشية لسيدة لم تخضع لطرق المسح المعتمدة فمثل هذه الطريقة قد تعطي النتيجة بعد حدوث الولادة وعند ذلك قد نضطر لتطبيق الصادات لحالات لا تحتاج لذلك.
- الطرق السريعة للكشف عن هذه الزمرة الجرثومية تطبق عند حدوث المخاض الباكر أو تمزق الأغشية ، ويجب أن تكون ذات حساسية ونوعية عالية إضافةً لكونها سريعة ويمكن إجراؤها على مدى ٢٤ ساعة وفي كل أيام الأسبوع، من هذه الطرق السريعة:
 - ✓ طريقة تعتمد على كشف المستضدات التي تحملها GBS من المسحات المأخوذة من المهبل أو المستقيم، إلا أن هذه الطريقة أقل حساسية وبالتالي غير كافية لتكون بديلاً عن طرق الزرع العادية^{٥٦}.
 - ✓ Assay (PCR) Real- Time Polymerase Chain Reaction من الطرق الحديثة والسريعة وهي تعتمد على كشف (DNA) في GBS من المسحات المأخوذة من المهبل أو المستقيم ويمكن تطبيق هذه الطريق للمسح بين الأسبوع ٣٥-٣٧ أو أثناء المخاض حيث يمكن الحصول على النتيجة خلال ٧٥ دقيقة^{٥٠}.

العلاقة بين سير الحمل والإنتان المهبلي بالعقديات
الحالة للدم بيتا – الزمرة B

الدراسة العملية

الهدف من الدراسة

كما وجدنا في القسم النظري فإن الولادة المبكرة الحقيقية والتي تعني وجود مخاض مبكر مترافق أو غير مترافق مع تمزق أغشية باكر لا تزال تشكل السبب الأكبر لوفيات الولدان حول الولادة، وإن العلاقة بين الإنتان الرحمي والمخاض المبكر وتمزق الأغشية الباكر أصبحت أكيدة حسب ما ورد في القسم النظري، لذا كان لابد من إجراء هذه الدراسة المحلية لدعم الدراسات العالمية في إيجاد العلاقة بين الإنتان المهبلي بالعقديات الحالة للدم بيتا- الزمرة B (GBS) وبين المخاض المبكر وتمزق الأغشية الباكر، وذلك بهدف استكمال الدراسات التي تتناول طرق الوقاية من هذا الإنتان وصولاً للهدف الأكبر وهو إنقاص نسبة الوفيات والمرضعة عند الولدان حول الولادة.

هذه الدراسة لن تتطرق لطرق المعالجة اللواتي يحملن هذه الزمرة الجرثومية أو تأثر الجنين أو الوليد لأمهات يحملن هذه الزمرة الجرثومية، وإنما فقط لبيان العلاقة بين (GBS) وبين نتاج الحمل والمقصود به المخاض المبكر وتمزق الأغشية الباكر وذلك بين الحوامل المراجعات لمشفى التوليد الجامعي.

علماً أنه وعند الحصول على نتيجة إيجابية للزرع والتلوث بالعقديات لأي حامل كنّا نقوم بوضع ملاحظة بذلك على إضبارة المريضة وذلك لتطبيق الصادات المناسبة أثناء الولادة ولإخبار طبيب الأطفال بذلك.

تصميم الدراسة:

هذه الدراسة من نوع دراسة الحالة والشاهد (Case-control study)، حيث يتم في هذه الدراسة الوبائية التحليلية دراسة عامل إنتاني واحد وهو وجود العقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B عند سيدات لديهنّ مخاض مبكر أو تمزق أغشية باكر (حالات الدراسة) ومقارنة وجودها عند سيدات لديهنّ مخاض طبيعي (الشواهد).

أجريت الدراسة الإحصائية للنتائج بمقارنة النسب المئوية لعينات المجموعات الثلاث لكل من المعايير المدروسة بإخضاعها إلى تحليل بياني بحدود ثقة 0.05 حسب Bruns (1982).

مكان وزمان الدراسة:

أجريت هذه الدراسة في مشفى التوليد الجامعي – كلية الطب البشري - جامعة دمشق في أقسام العيادات والمخاض والحوامل وذلك في الفترة الواقعة بين ٢٠٠٨/١/١ وحتى ٢٠١٠/١٠/١.

جمهرة الدراسة :

شملت جمهرة الدراسة السيدات اللواتي تمّ قبولهنّ في المشفى عبر العيادات أو قسم الإسعاف إلى المخاض العام أو الخاص بتشخيص مخاض مبكر أو تمزق أغشية باكر (مجموعة الدراسة)، أو بتشخيص مخاض أو أمارات مخاض بتمام الحمل (مجموعة الشاهد). وقد تم الشرح للسيدات عن هذه الدراسة وطريقة أخذ المسحة المهبلية وأخذت الموافقة قبل البدء بالعمل خطياً.

صنفت السيدات إلى فئتين:

الفئة الأولى وهى مجموعة الدراسة (الحالات) وتضم مجموعتين:

المجموعة الأولى:

- السيدات اللواتي تم تشخيصهنّ كحالات مخاض مبكر: وهى بالتعريف الحوامل بسن حمل بين ٢٠ أسبوع وحتى تمام ٣٧ أسبوع مع وجود تقلصات رحمية ١٠/٣ دقائق مع تبدلات في عنق الرحم من اتساع ٣ سم أو أكثر وإمحاء أكثر من ٥٠ % مع جيب مياه سالم وجنين حي.
- اعتمد لتحديد سن الحمل:

✓ إما موعد آخر دورة طمثية منتظمة وموثوقة دون وجود إرضاع أو استخدام لموانع الحمل.

✓ أو بالاعتماد على فحص الأمواج فوق الصوتية في مراحل الحمل المبكرة.

- بلغ العدد الإجمالي لمريضات هذه الزمرة من مجموعة الدراسة (٣٧٧).

المجموعة الثانية:

- السيدات اللواتي قبلنّ للمشفى بتشخيص تمزق أغشية باكر: وهن بالتعريف الحوامل بسن حمل فوق العشرين أسبوع مع تمزق الأغشية قبل حدوث المخاض وقد تم التشخيص:
- ✓ عن طريق رؤية السائل الأمنيوسي الصريح من خلال فحص المهبل بمنظار المهبل (السبيكيلوم).

✓ أو بعد التأكد من التمزق من خلال المراقبة للسائل المهبلي بإعطاء السيدة رفادة قطنية خاصة ومراقبتها.

- بلغ العدد الإجمالي لمريضات هذه الزمرة (٤٢٥).

الفئة الثانية وهي مجموعة الشاهد:

- وتضم الحالات التي تم قبولها بتشخيص إمارات مخاض أو مخاض في تمام الحمل ودون وجود قصة لتمزق الأغشية الباكر.
- بلغ عدد المريضات ٤٦٠ مريضة.

تم استبعاد الحالات التالية من الدراسة:

١. حالات الاستسقاء الأمنيوسي.
٢. حالات الحمل المتعددة.
٣. حالات تشوهات عنق الرحم أو الرحم المشخصة سابقاً.
٤. الجنين المشوه.
٥. الجنين الميت.
٦. كل حالات المخاض المحرض لأي سبب كان.
٧. كل الحالات التي تناولت الصادات بالطريق العام أو الموضعي المهبل خلال الأسبوع السابق لدخول المشفى.

تم تصميم استمارة خاصة تتضمن المعلومات التي يعتمد عليها البحث.

<u>الرقم</u>		
الاسم:	العمر:	اسم الزوج:
العنوان:	الهاتف:	
<u>القصة الولادية:</u>		
عدد الحمل:	الولادات:	الإسقاطات:
<u>سن الحمل عند القبول للمشفى:</u>		
<u>سبب القبول للمشفى:</u>		
مخاض مبكر	تمزق أغشية باكر	أمارات مخاض
مخاض في تمام الحمل		
<u>نتيجة الزرع لمفرزات المهبل عند</u>		
<u>القبول:</u>		
سلبية:		
ايجابية للعقديات الحالة للدم ونوعها:		
ايجابية لغير العقديات ونوعها:		
<u>ملاحظات :</u>		

طريقة أخذ المسحة المهبلية:

١. تم أخذ العينات بواسطة ماسحات معقمة خاصة تتألف من الحامل الذي تؤخذ به المسحة من المهبل والأنبوب المعقم الذي يحتوي في ثلثه السفلي على مادة هلامية، حيث يغمس الجزء من الحامل ضمنها وبذلك نحمل هذه المسحة من الجفاف، وقد مكّنا هذا من أخذ العينات في أي وقت من اليوم (نهاراً أو ليلاً) أو حتى في أيام الإجازات.
٢. تم أخذ عينات من المهبل فقط وذلك بتباعد الأشجار باليد اليسرى ثم إدخال الماسحة لداخل المهبل وأخذ مسحة منه.

٣. لم تؤخذ مسحة من المستقيم لأن ما يهمنا هو التلوث ضمن المهبل و الذي قد يؤدي لإنتان صاعد إلى الرحم و الأغشية. و ليس من نقاط البحث دراسة التلوث الذي يصيب الجنين أثناء عملية الولادة أو دراسة الإنتان عند الوليد.

زراع العينات وتمييطها:

١. تم زرع كل العينات المأخوذة في مخبر مشفى التوليد الجامعي بجامعة دمشق في وسط خاص (ANP) Columbia Agar لا تنمو عليه إلا الجراثيم إيجابية الغرام وهو يتصف بالصفات التالية:
- وسط زرع انتقائي لنمو الجراثيم إيجابية الغرام.
- يحتوي على صادات (Colimycin-Nalidixic Acid) تثبّط نمو كل الجراثيم سلبية الغرام مع العصيات Bacillus.
- إن ٢١ من أصل ٢٥ من الجراثيم إيجابية الغرام تنمو خلال ٢٤ ساعة، بينما كل الجراثيم إيجابية الغرام ماعدا زمرة العصيات (Bacillus) تنمو خلال ٤٨ ساعة.
- إن ١١ من أصل ١٢ من الزمر الجرثومية سلبية الغرام يتم تثبيطها خلال ٤٨ ساعة.

٢. يتم تحديد نوع الزمر الجرثومية الإيجابية (عقديات أو عنقوديات) من صفات المزرعة الشكلية، حيث تتصف مزرعة العقديات مقارنة بمزرعة العنقوديات بأنها صغيرة الحجم ولونها أبيض شفاف إلى رمادي كما يبدو سطحها مقعر قليلاً وأملس، وتبدو مكورة العقديات تحت المجهر أصغر من المكورة العنقودية كما تبدي هذه المزرعة في المخبر وبعد إضافة الكاتالاز إليها (H_2O_2) ينطلق غاز مع حدوث فوران من المستعمرة خلافاً للعنقوديات.
٣. يتم تحديد النوع من العقديات ونمط الانحلال بالعين المجردة بعد الزرع على الآغار الدمى حيث يظهر نمطين للانحلال الدموي:
- العقديات الفا: وجود هالة خضراء حول المزرعة الجرثومية.
- العقديات بيتا: وجود هالة رائقة حول المزرعة الجرثومية.
٤. بعد تحديد نوع المزرعة التي تهمنا وهي العقديات الحالة للدم من النوع بيتا (GBS) نصل أخيراً لتحديد نمط هذا النوع من العقديات (A,B,C,D,E,F) حيث يتم ذلك بأخذ عينة من المزرعة ومعاملتها مع وسط خاص لتنميط العقديات بيتا وهو: SLIDEX- Strepto Plus B والمبدأ الذي يعمل عليه هذا الوسط هو أن كل نوع من أنواع العقديات يفرز مولد للضد (Antigen) يمكن تحديده بأضداد نوعية موجودة على حبيبات اللاتكس التي ترتص في حال وجود مولدات ضد مناسبة وبالتالي يتحدد النوع (A,B,C,D).
- إن الوسط المذكور والذي استخدمناه في الدراسة للتنميط هو خاص لكشف الزمرة B فقط.

ملخص يوضح مراحل العمل منذ أخذ المسحة وحتى نهاية عملية التنميط:

١. إبعاد الشفرين وإدخال الماسح لجوف المهبل وأخذ المسحة وإرسالها للمخبر.
٢. تحضير وسط الزرع الخاص ANP وذلك بإذابته عن طريق وضعه في محمّ خاص وبدرجة حرارة معينة.
٣. سكب ٢٠ مل من وسط الزرع في كل طبق من أطباق بتري وتركه ليبرد.
٤. إمرار الماسح على وسط الزرع غي طبق بتري وتغطية الطبق ووضعه في حاضنة خاصة للزرع ولمدة ٤٨ ساعة .
٥. بعد ٤٨ ساعة يتم كشف طبق بتري ودراسة الصفات الظاهرية للمستعمرات التي نمت على سطح الطبق لتحديد نوعها.
٦. قد تتم إضافة نقطة من الكتالاز (H2O2) للتأكد من نوع المستعمرة.
٧. تؤخذ مسحة من مستعمرة العقديات وتزرع على وسط الآغار المدمى الذي تم تحضيره وسكبه في أطباق بتري الجديدة.
٨. يكشف على الطبق بعد ٢٤ ساعة وتلاحظ صفات الهالة التي تشكلت حول المستعمرة والتي تشكلت بسبب قدرة العقديات على حل الكريات الحمر الموجودة في وسط الزرع:
 - ✓ فإذا كانت خضراء فالعقديات من النوع ألفا.
 - ✓ أما إذا كانت الهالة بيضاء شفافة فالعقديات من النوع بيتا الحالة للدم.
 - ✓ وإذا لم تلاحظ أي هالة فالعقديات من النوع غير الحال للدم.
٩. تؤخذ عينة من العقديات الحالة للدم بيتا وتوضع على قرص اللاتكس الخاص للتنميط ثم تضاف لها نقطة من وسط التنميط الخاص لكشف العقديات الحالة للدم بيتا من الزمرة B ويتم مزجها بحامل خاص ثم ننتظر خمس دقائق:
- ✓ فإن شاهدنا التحوصب يحدث فهذا يدل على أن العقديات هي من الزمرة B.
- ✓ وإن لم يلاحظ التحوصب فهذا يدل على أن العقديات من النوع الحال للدم من الزمر الأخرى (A,C,D).
١٠. بعد ذلك تتم كتابة النتيجة على السجل الخاص في المخبر لتتقل بعدها لاستمارة المريضة.
١١. أخيراً وفي نهاية الدوام يتم إتلاف أطباق بتري التي استخدمت بالكامل بالطريقة المتبعة في المخبر.

السجل الخاص بتدوين النتائج في المخبر:

تم فتح سجل دونت فيه المعلومات التالية:

- اسم المريضة.
- رقم العينة.
- النتائج التي صنفتم على الشكل التالي:
 ١. سلبية: (أي سلبية لكل الجراثيم سلبية وإيجابية الغرام).
 ٢. ايجابية للعقديات: (أي ايجابية للجراثيم إيجابية الغرام فقط من نوع العقديات الحالة للدم بيتا).
 ٣. نوع العقديات الحالة للدم بعد التنميط: ايجابية أو سلبية للزمرة B (GBS) من العقديات الحالة للدم بيتا.
 ٤. ايجابية لغير العقديات: (أي للجراثيم إيجابية الغرام غير العقديات مع تحديد الزمرة).

النتائج:

تم كتابة النتائج على مرحلتين:

الأولى

حسب مراحل الزرع على الأوساط سابقة الذكر

الثانية

حسب توزيع نتائج المسحات على المجموعات الثلاث بشكلٍ منفرد

أولاً: حسب مراحل الزرع على الأوساط سابقة الذكر حسب المراحل التالية:

١. عدد ونسبة الجراثيم إيجابية الغرام (بعد الزرع على وسط ANP والذي لا تنمو عليه إلا الجراثيم إيجابية الغرام).

٢. عدد ونسبة العقديات من الجراثيم إيجابية الغرام (وذلك اعتماداً على الشكل الظاهري للمستعمرة الذي ذكر سابقاً للتمييز بين العقنوديات والعقديات وغيرها من الجراثيم إيجابية الغرام).

٣. تحديد عدد ونسبة العقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B (GBS) وذلك بعد الزرع على الآغار المدمى وفصل العقديات الحالة للدم بيتا ومن ثم التتميط بكواشف اللاتكس لتحديد الزمرة B.

٤. تحديد عدد ونسبة العقديات الحالة للدم من غير الزمرة B.

عدد ونسبة الجراثيم إيجابية الغرام بعد الزرع على وسط

ANP

يظهر الجدول والمخطط البياني رقم ١ التاليين عدد المسحات إيجابية الغرام وسلبية الغرام بعد زرعها على وسط ANP وتوزعها على المجموعات.

الجدول رقم ١

نتيجة الزرع	المخاض المبكر	PROM	الشاهد
مسحة ايجابية	٣٥٧	٤٠٧	٤١٩
مسحة سلبية	٢٠	١٨	٤١
نسبة الإيجابية	%٩٤,٧	%٩٥,٨	%٩١,١
مجموع المرضى	٣٧٧	٤٢٥	٤٦٠

نتائج المسحات الإيجابية الغرام والسلبية الغرام بعد الزرع على وسط ANP في المجموعات الثلاث

ولمعرفة وجود معنى إحصائي بين النتائج الإيجابية السابقة يمكن متابعة الجدول التالي:

المجموعة	مخاض مبكر	PROM	مخاض + PROM
الشاهد	*	*	*
PROM	-	-	-

*) (يوجد فرق ذو معنى إحصائي، PV أقل من ٠,٠٥)

عدد ونسبة مستعمرات العقديات من الجراثيم إيجابية الغرام بعد
دراسة الصفات الظاهرية للمستعمرة

يظهر الجدول رقم ٢ التالي توزيع المسحات إيجابية الغرام من عقديات وغيرها بعد دراسة الصفات الشكلية للمستعمرات الجرثومية الإيجابية.

الجدول رقم ٢

الشاهد		PROM		مخاض مبكر		نوع الجرثوم
٢٥,٦%	١٠٧	٤٣,٢%	١٧٦	٥٠,٧%	١٨١	العقديات
٧٢,٣%	٣٠٣	٥٠,٤%	٢٠٥	٤٦%	١٦٤	غير العقديات
٢,١%	٩	٦,٤%	٢٦	٣,٣%	١٢	مشترك
١٠٠%	٤١٩	١٠٠%	٤٠٧	١٠٠%	٣٥٧	المجموع

جدول توزيع الجراثيم إيجابية الغرام حسب الشكل الظاهري للمستعمرة

الشاهد	مخاض مبكر	PROM	+PROM مخاض مبكر
*	*	*	*
PROM	--	--	--

*يوجد فرق ذو معنى إحصائي $PV < 0.05$

عدد ونسبة العقديات الحالة للدم بعد التنميط بكاشف
اللاتكس

- تمّ حساب العدد النهائي للعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B بعد الزرع على وسط الأغار المدمى ودراسة شكل الانحلال الدموي حول المزرعة
 - ومن ثم أخذ عينات من النوع بيتا الحال للدم وإجراء عملية التتميط لها بكاشف اللاتكس لتحديد الزمرة (GBS).
- يوضح الجدول والمخطط البياني رقم ٣-١ التاليين أنواع العقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B ونسبتها للعدد العام للعقديات:

الجدول رقم ٣-١

نوع العقديات		مخاض مبكر		PROM		الشاهد	
العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
١٩٣		٢٠٢		١١٦			
١٧٣	%٨٩,٦	١٦٩	%٨٣,٧	٩٩	%٨٥,٣		
٢٠	%١٠,٤	٣٣	%١٦,٣	١٧	%١٤,٧		

جدول يبين GBS ونسبتها من العدد العام للعقديات

ويوضح الجدول والمخطط البياني الرقم ٣- ٢ التاليين توزيع (GBS) ونسبتها من العدد الكامل لمجموعات الدراسة وهي النسبة التي تهم الدراسة التي نقوم بها:

الجدول رقم ٢-٣

نوع العقديات		مخاض مبكر		PROM		الشاهد	
العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
عدد أفراد المجموعات	٣٧٧	٤٢٥	٤٦٠				
عقديات B	١٧٣	٤٥,٩%	١٦٩	٣٩,٨%	٩٩	٢١,٥%	

جدول يبين نسبة توزّع العقديات بيتا من الزمرة B بين المجموع الثلاث

يظهر الجدول التالي إمكانية وجود فرق ذو معنى إحصائي في انتشار العقديات بيتا الحالة للدم من المجموعة B بين المجموعات الثلاث:

	مخاض مبكر 45.9%	PROM 39.8%	مخاض مبكر + PROM 42.6%
الشاهد 21.5%	*	*	*

*فرق ذو معنى احصائي PV أقل من 0.05

تحديد عدد ونسبة العقديات الحالة للدم من غير الزمرة B

الجدول رقم ٤ التالي يبين عدد العقديات الحالة للدم من غير الزمرة B (GBS) في المجموعات الثلاث:

الجدول رقم ٤:

المجموعة	المخاض المبكر	PROM	الشاهد
عدد العقديات غير B	٢٠	٣٣	١٦
	%٥,٣	%٧,٨	%٣,٥

عدد العقديات الحالة للدم من غير الزمرة B (GBS) في المجموعات الثلاث

ولمعرفة وجود أي فرق ذو معنى إحصائي:

المجموعة	مخاض مبكر ٥,٣	PROM (٧,٨)	مخاض + PROM (٦,٦) %
الشاهد (٣,٥) %	*	*	*

* الفرق ذو معنى احصائي حيث PV أقل من ٠.٠٠٥.

ثانياً: حسب توزع نتائج المسحات على المجموعات الثلاث بشكلٍ منفرد:

وهذا الجزء يتضمن نتائج دراسة توزع المسحات الإيجابية للعقديات الحالة للدم بيتا – الزمرة B ضمن كل مجموعة لوحدها من مجموعات البحث الثلاث:

- مجموعة المخاض المبكر.

- مجموعة تمزق الأغشية الباكر.

- مجموعة الشاهد.

وذلك حسب العمر وسن الحمل وعدد الولادات ومن ثم مقارنة هذه النتائج بين المجموعات الثلاث لمعرفة عوامل الخطورة.

توزع العقديات الحالة للدم بيتا - B في مجموعة المخاض المبكر

بلغ عدد المسحات الإيجابية للعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B (GBS) في هذه المجموعة ١٧٣ مسحة من أصل ٣٧٧ مسحة أي بنسبة ٤٥,٩ %.

وقد تمّت دراسة توزع هذه المجموعة الجرثومية حسب:

١. عمر المريضة.

٢. عدد الحمل.

٣. سن الحمل عند حدوث المخاض المبكر.

(١) التوزع حسب عمر المريضة:

يلاحظ من الجدول والمخطط البياني رقم ٥ أن أعلى نسبة من الإيجابية للعقديات الحالة للدم الزمرة B كانت عند السيدات بأعمار بين ٢١ - ٣٠ سنة.

المخطط البياني رقم ٥

النسبة	العدد	العمر
٢٨,٩ %	٥٠	٢٠ - ١٥
٥٠,٣ %	٨٧	٣٠ - ٢١
١٩,١ %	٣٣	٤٠ - ٣١
١,٧ %	٣	٤١ - ----

جدول يبين توزع GBS حسب العمر في مجموعة المخاض المبكر

(٢) التوزع حسب عدد الحمل:

يلاحظ من الجدول والمخطط البياني رقم ٦ المرفقين أن أعلى نسبة من GBS وجدت عند السيدات اللواتي لديهنّ عدد من الأولاد يتراوح بين ٣-١:

الجدول رقم ٦

عدد الأولاد	GBS	النسبة
الخروسات	٤٣	%٢٤,٩
٣—١	٧٩	%٤٥,٧
٥—٤	٣٠	%١٧,٤
---٦	٢١	%١٢,١
المجموع	١٧٣	%١٠٠

(٣) حسب سن الحمل:

يلاحظ من الجدول والمخطط البياني رقم ٧ المرفقين أن المسحات الإيجابية GBS توافقت مع سن الحمل بين ٣٤ و 37 أسبوع.

الجدول رقم ٧

سن الحمل	العدد	النسبة
أقل من ٢٨ اسبوع	٢٣	%١٣,٣
٢٨ -- ٣٣	٧٠	%٤٠,٥
٣٤ — ٣٧	٨٠	%٤٦,٢
٣٨ ----	٠	%٠
المجموع	١٧٣	%١٠٠

توزع GBS حسب سن الحمل في مجموعة المخاض المبكر

توزع العقديات الحالة للدم بيتا B في مجموعة تمزق الأغشية الباكر
(PROM)

بلغ العدد الإجمالي للمسحات الإيجابية للعقديات الحالة للدم بيتا - B في هذه المجموعة ١٦٩ مسحة من أصل ٤٢٥ مسحة أي بنسبة ٣٩,٨%.

وقد تمت دراسة توزيع هذه المجموعة الجرثومية حسب:

١. عمر المريضة.

٢. عدد الحمل.

٣. سن الحمل عند حدوث تمزق الأغشية الباكر.

١- التوزيع حسب عمر المريضة:

يلاحظ من الجدول والمخطط البياني رقم ٨ التاليين أن الأعمار بين ٢١ — ٣٠ سنة كانت تملك أعلى نسبة للمسحات الإيجابية للعقديات GBS:

الجدول رقم ٨

النسبة	العدد	العمر
١٧,٢%	٢٩	٢٠ — ١٥
٦٥,١%	١١٠	٣٠ — ٢١
١٦,٥%	٢٨	٤٠ — ٣١
١,١%	٢	٤١ ---
١٠٠%	١٦٩	المجموع

توزيع GBS حسب عمر المريضة في مجموعة PROM

٢- التوزيع حسب عدد الولادات:

يلاحظ من الجدول والمخطط البياني رقم ٩ المرفقين أن أعلى نسبة للمسحات الإيجابية للعقديات الحالة للدم الزمرة B هنّ السيدات اللواتي لديهن حمل بين ١-٣
الجدول رقم ٩

عدد الحمول	عدد المسحات الإيجابية	النسبة
خروسات	٦٠	٣٥,٥%
١-٣	٦١	٣٦,١%
٤-٥	٢٦	١٥,٤%
٦----	٢٢	١٣,١%
المجموع	١٦٩	١٠٠%

٤. التوزيع حسب سن الحمل:

يلاحظ من الجدول والمخطط البياني رقم ١٠ التاليين أن السيدات بسن حمل أكثر من ٣٨ أسبوع لديهنّ أكبر نسبة من المسحات الإيجابية للعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B.
الجدول رقم ١٠

سن الحمل	العدد	النسبة
أقل من ٢٨ اسبوع	٥	٣%
٢٨-٣٣	١٧	١٠,١%
٣٤-٣٧	٤١	٢٤,٣%
٣٨ و أكثر	١٠٦	٦٢,٦%
المجموع	١٦٩	١٠٠%

توزيع GBS حسب سن الحمل في مجموعة PROM

توزع العقديات الحالة للدم بيتا مجموعة B بين مجموعة

الشاهد

- بلغ مجموع المسحات الإيجابية للعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B في هذه المجموعة ٩٩ مسحة من أصل ٤٦٠ مسحة أي بنسبة ٢١,٥% توزعت كما يلي:
١. حسب عمر المريضة.
 ٢. حسب عدد الولادات.

١- توزع العقديات B حسب عمر المريضة :

يلاحظ من الجدول والمخطط البياني رقم ١١ التاليين أن السيدات بأعمار بين ٢١ — ٣٠ كنّ يملكن أعلى نسبة من المسحات الإيجابية للعقديات GBS. الجدول رقم ١١ توزع GBS حسب عمر المريضة في مجموعة الشاهد

النسبة	العدد	العمر
١٧,٢%	١٧	٢٠ — ١٥
٦٤,٦%	٦٤	٣٠ — ٢١
١٨,٢%	١٨	٤٠ — ٣١
.	.	٤١ — ----
١٠٠%	٩٩	المجموع

٢-التوزع حسب عدد الولادات:

يلاحظ من الجدول والمخطط البياني رقم ١٢ المرفقين أن السيدات اللواتي لديهنّ أولاد بين ٣-١ لديهنّ النسبة الأعلى من المسحات الإيجابية للعقديات GBS .

الجدول رقم ١٢

عدد الحمل	عدد المسحات الإيجابية	النسبة
الخروسات	٣٠	٣٠,٣%
٣—١	٣٤	٣٤,٣%
٥—٤	٢٤	٢٤,٢%
٦---	١١	١١,٢%
المجموع	٩٩	

توزع GBS حسب عدد الولادات في مجموعة الشاهد

المخطط البياني رقم ١٢

المناقشة

❖ أولاً: من استعراض النتائج السابقة التي حصلنا عليها من مقارنة الفئتين نلاحظ:

١ - أن نسبة الجراثيم إيجابية الغرام والتي كان أغلبها من غير العقديات (العنقوديات غالباً) كانت متقاربة بين الفئة الثانية (مجموعة الشاهد) والفئة الأولى (مجموعتي الدراسة) المخاض المبكر وتمزق الأغشية الباكر (٩١,١% ، ٩٤,٧% ، ٩٥,٨%) على التوالي، وهذا يدل على أن الجراثيم إيجابية الغرام هي من الزمر الجرثومية الطبيعية في مهبل المرأة الحامل^٤ بدليل أنه لم يحدث أي تغيير في انتشارها بين تلك المجموعات وإنما التغيير حصل في رجحان العقديات على حساب الزمر الأخرى إيجابية الغرام وبالتالي فلا علاقة للزمر الأخرى بالمخاض المبكر أو تمزق الأغشية الباكر^{٣٥}

٢ - هناك زيادة واضحة مع فرق ذو معنى إحصائي في نسبة العقديات الحالة للدم بيتا من الزمرة B بين الفئة الأولى (مجموعتي الدراسة) المخاض المبكر (٤٥,٩%) وتمزق الأغشية الباكر (٣٩,٨%) من جهة وبين الفئة الثانية (مجموعة الشاهد) (٢١,٥%) من جهة أخرى، بينما لم يلاحظ أي فرق ذو معنى إحصائي بين مجموعتي الدراسة فيما بينهما أي مجموعة المخاض المبكر ومجموعة تمزق الأغشية الباكر (٤٥,٩% ، ٣٩,٨%)، مما يشير لوجود علاقة واضحة تربط تلوث المهبل بالعقديات الحالة للدم بيتا والأسباب الأساسية المحدثة للولادة المبكرة وهي المخاض المبكر وتمزق الأغشية الباكر، مما يضع هذه الزمرة الجرثومية ضمن عوامل الخطورة الهامة لحدوث هذه الإختلاطات.

● هذه النتائج جاءت متوافقة مع مجموعة دراسات ٣٣ بينت وجود علاقة بين المخاض المبكر وبين التلوث المهبلي بالعقديات بيتا الحالة للدم من الزمرة B وكذلك مع دراسات أخرى ٣٤,35,36

● كما جاءت من جهة أخرى متوافقة مع الدراسات التي ربطت بين التلوث المهبلي بالعقديات B وبين ظهور الواسمات الخاصة التي تفرز ارتكاساً للتلوث GBS السابق الذكر مثل السيتوكينات والبروستاغلاندينات والتي تسبق حدوث المخاض المبكر 28,41.

- بينما جاءت مخالفة لبعض الدراسات العالمية التي لم تلاحظ وجود مثل هذه العلاقة فمثلاً دراسة 2009 REGAN 38 الذي أظهر أن هذه العلاقة لوحظت فقط مع الأجنة ذات الوزن الصغير، بينما دراسة أخرى 37 أظهرت عدم وجود أي علاقة بين تلوث المهبل بالعقديات الحالة للدم بيتا من النمط B و حدوث المخاض المبكر وذلك من خلال مراجعة ١٦ دراسة وإنما لوحظ في نفس تلك الدراسة 37 وجود نسبة عالية من حالات المخاض المبكر عند السيدات اللواتي كان لديهنّ تلوث بهذه الزمرة الجرثومية في المسحات المأخوذة في مراحل الحمل المبكر فقط بالرغم من سلبية هذه المسحات عند حدوث المخاض المبكر.
- بالرغم من عدم دراسة فائدة تطبيق الصادات على السيدات إيجابيات الزرع للعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B على تخفيض نسبة المخاض المبكر فإن هناك دراسات أظهرت أن تطبيق الصادات للقضاء على التلوث المهلي بالعقديات GBS أدت لخفض عدد حالات المخاض المبكر، حيث أكدت دراسة 39 أن تطبيق الصادات للواتي لديهنّ تلوث مهلي بالعقديات GBS أدى لإنقاص عدد حالات المخاض المبكر، بينما كانت معاكسة لدراسة أخرى 40 حيث لم يلاحظ أي تأثير لتطبيق الصادات كمعالجة للسيدات اللواتي لديهنّ تلوث مهلي بالعقديات الحالة للدم بيتا من الزمرة B في الوقاية من المخاض المبكر. ويمكن تفسير هذه النتيجة بأن المعالجة قد تم تطبيقها بوقت متأخر من الحمل أي بعد بدء الآلية الإمراضية للعقديات المحدث للمخاض المبكر، لأن هذه الآلية التي ينتج عنها زيادة في إفراز كل من السيتوكينات والبروستاغلاندينات في الدم وكما أظهرتها دراسة 28 تحدث بعد التلوث المحدث تجريبياً لعنق الرحم عند القرود بهذا النوع من الجراثيم بحوالي ١٦-٣٤ ساعة وبالتالي فإن أي تطبيق للصادات بعد هذا الوقت لن يفيد في الوقاية من المخاض المبكر، وقد أتت دراسة 41 لتؤكد على صحة هذا التفسير، حيث أظهرت أن تطبيق الصادات خلال ساعتين من إحداث التلوث بالعقديات لعنق الرحم قد يفيد في الوقاية من المخاض المبكر.

• من خلال استعراض العديد من الدراسات السابقة 28,33,34,35,36,39,41 والتي أتت دراستنا متوافقة معها، يلاحظ أنه لا يوجد الكثير من الدراسات العالمية التي أكدت على العلاقة المباشرة والنهائية بين التلوث بالعقديات الحالة للدم بيتا من الزمرة B وبين المخاض المبكر أو تمزق الأغشية الباكر 37، ولعل السبب في قدم وقلة تلك الدراسات هو التركيز على الوقاية من الإنتانات عند الوليد للأم التي لديها تلوث بهذا النوع من الجراثيم ومن ثم وضع خطط المسح للحوامل في نهاية الحمل لتحقيق ذاك الهدف.

• من جهة أخرى فإن إجراء المسح في مراحل الحمل المبكرة أو المتوسطة يعطي نتائج غير ثابتة وتتغير مع تقدم الحمل من الإيجابية إلى السلبية.

• وقد خلصنا لنتيجة واضحة من العلاقة النهائية لهذا التلوث بإحداث المخاض المبكر وتمزق الأغشية الباكر خلافاً للعديد من بعض الدراسات العالمية التي ذكرت سابقاً، وقد يعزى السبب في هذا الخلاف لاختلاف البيئة الاجتماعية والصحية لمرضانا حيث كل المريضات هنّ من بيئة اجتماعية فقيرة وقليلة الوعي الصحي والذي يظهر جلياً من عدم المتابعة الدورية والمراقبة أثناء الحمل مما يؤدي لاستمرار وجود هذه الزمرة الجرثومية في المهبل مؤدية لحدوث الولادة المبكرة، إضافة لزيادة عدد الولادات في الحالات المدروسة والتي تعتبر من عوامل الخطورة لهذا التلوث GBS وللمخاض المبكر بين مرضانا وكل تلك النقاط تحتاج لدراسات لإثباتها.

٣ - أظهرت دراستنا العلاقة الواضحة كما ذكر سابقاً للعقديات الحالة للدم بيتا من الزمرة B (GBS) فقط من بين كل أنواع العقديات الأخرى وبين حدوث المخاض المبكر وتمزق الأغشية الباكر، بينما لم تظهر أية علاقة للعقديات من غير الزمرة B مع حدوث الولادة المبكرة.

❖ **ثانياً:** من مناقشة النتائج الخاصة بكل مجموعة لوحظ أن عوامل الخطورة لهذا التلوث ضمن كل مجموعة هي التالية:

١ - إن العمر بين ٢١-٣٠ سنة هو عامل خطورة للتلوث بـ GBS في مجموعة المخاض المبكر (٥٠,٣%) وفي مجموعة تمزق الأغشية الباكر (٦٥,١%) وجاء هذا متطابقاً مع نتائج دراسة أجريت في المشفى ٢٠١٠ 62 أظهرت أن عامل الخطورة للمخاض المبكر (٥٣,٩%) وتمزق الأغشية الباكر (61%) في مشفانا هو نفس العمر السابق الذكر وهذا يعني التطابق الكامل لسن الحمل كعامل خطورة للمخاض المبكر وتمزق الأغشية الباكر من جهة والتلوث بالعقديات الحالة للدم بيتا الزمرة B من جهة أخرى دون وجود فارق إحصائي بينهما، مما يقترح وجود علاقة سببية بينهما.

٢ - إن عدد الولادات بين ١-٣ بالدرجة الأولى يشكل أيضاً عامل خطورة للتلوث بـ GBS وبنسبة (٤٥,٧%) ثم الخروسات بالدرجة الثانية (٢٤,٩%) وكذلك الحال في مجموعة تمزق الأغشية الباكر (٣٦,١%) وهذا أيضاً يتوافق مع عدد الأولاد ١-٣ الذي يشكل عامل خطورة للمخاض المبكر وبنسبة (٥٦,٧%) ثم الخروسات وبنسبة (٣٧,٨%) في دراسة مشفى التوليد (٢٠١٠) 62 مما يدل على التطابق في عامل الخطورة المتعلق بعدد الولادات بين مجموعتي المخاض المبكر وتمزق الأغشية الباكر من جهة والتلوث بـ GBS من جهة أخرى وبالتالي يقترح وجود علاقة سببية بينهما.

٣ - إن سن الحمل بين ٣٤—٣٧ أسبوع هو أكثر الفترات المترافقة بإيجابية للمسحات الملوثة بالعقديات الحالة للدم بيتا من النمط B في مجموعة المخاض المبكر (٤٦,٢%)، وهذا هو سن الحمل المسيطر والمترافق بحالات المخاض المبكر أيضاً بين مريضات مشفانا كما أكدته دراسة أجريت في مشفى التوليد الجامعي ٢٠٠٩ 63 مما يقترح وجود هذه العلاقة بين التلوث بالعقديات الحالة للدم بيتا من النمط B في مجموعة المخاض المبكر والمخاض المبكر بشكل عام.

لخلاصة :

مما سبق نخلص للنتائج التالية :

وجود علاقة واضحة بين تلوث المهبل بالعقديات الحالة للدم من الزمرة B والأسباب المسؤولة عن الولادة المبكرة الحقيقية وهي المخاض المبكر وتمزق الأغشية المبكر.

شكّلت الأعمار بين ٢١-٣٠ والولادات بين ١-٣ وسن الحمل بين (٣٤-تمام ٣٧) عوامل خطورة لتلوث المهبل بالعقديات الحالة للدم من النمط B في حالات المخاض المبكر وتمزق الأغشية الباكر.

لا تتوافق هذه الدراسة مع بعض الدراسات العالمية والتي تناولت بحث العلاقة بين تلوث المهبل بالعقديات الحالة للدم بيتا من الزمرة B والولادة المبكرة، مما يستدعي القيام بالمزيد من الدراسات.

المقترحات والتوصيات

١. تحتاج هذه الدراسة لدراسات أخرى تبين العلاقة بين تطبيق الصادات للحالات إيجابية الزرع من GBS وبين الوقاية من المخاض المبكر وتمزق الأغشية الباكر.
 ٢. يجب وضع برنامج مسح عن طريق أخذ مسحات مهبلية لتحري العقديات الحالة للدم بيتا من الزمر B عند الحوامل اللواتي يحملن عوامل خطورة للمخاض المبكر أو تمزق الأغشية الباكر وبسن حمل مبكر وبدءاً من سن الحمل ٢٠ أسبوع والمتابعة شهرياً.
-

المراجع

1-Andrews WW et al. Am J Obstet Gynecol .2006; 195:803-8.
2- Alger LS,Lovchik JC.Am J Obstet Gynecol 1988; 159:397-404 .
3-American Sociaty for Microbiology, Clinical Microbiology Review, Jan, 2005;p-102-127, Volu 18. No1.
4- Acta Obstet, & Gyne. Scandnavica ,Vol.88,2009 8-8) Aharoni A et al Postpartum maternal GBS meningitis. Rev Infect Dis ;12:2273-6. 1990.
5-(CDC)Center for Disease Control and prevention(Prevention of perinatal GBS disease: A Public Health Presepective. MMWR, 1996, 45 (RR7):1-24.
6 -Bourbeam PP. et al. Use of Ge Probe Accu Probe GBS Test. J Clin Microbiology ;35(1):144-147. 1997.
7- Boulvain M,Stan C .Membrane sweeping for induction of labor(Cochrane Review)In: Cochrane Library, Issue 4. Oxford:2
8-Bland ML, Vermillion ST. Antibiotic resistance pattern of GBS .Am J Obstet Gynecol ;184:1125-6.2001
9-Carvallo MHB, Bittar RE,Obstet. Gynecol. 2005: 105:532-6.
10-Cox SM .MacDonald PC. Abstract Presented at the 36 th , annual meeting of the society of Gynaecolgic investigation. San Diego,March 1989.
11- Cox SM: J Clin Endocrinol Metab 77:805,1993.
12-Complication,including prematurelabor) WWW.gynob.Com/complication.htm-Cached-Similar. last adapted 1-2007
13-Eickh TC, et al. Neonatal Sepsis and other infection due to GBS. N Engl J Med ; 271:1221. 1964.
14-Frensh JI. Et al. Am J Obstet Gynecol . 2006:194; 1717-27.
15- Facklam R . What happened to the Streptococcuse: Overview of Taxonomic chanb ; Cli Microbiology Rev 15(4): 613-30. 2002.
16-Goffinet F. BJOG.2005Mar:112 suppl 1:38-47.
17-Gilbert ES,Manual of High Risk Pregnancy& Delivery. 4 th edition,MosbyElsevie4r.
18-Goldenberg RL.et al. Am J Obstet Gynecol. 2006: 195;1533-7.
19-Goldenberg RL.et al .Am J Obstet Gynecol.2005; 192:536-46.
20- Gravett MG.Am J Obstet Gynecol.171:1660,1994.
21-Gravett MG, et al, Am J Obst Gyne ,2003;189 (suppl);s 56.

22-Garland SM, et al. GBS and neonatal infection... Aust NZ J Obstet Gynecol ;31:119-22. 1991.
23-Heather Comer Yun, San antonion Military Centre .(Medscape`s Contnually Updated Clinical referenc.(Bacterial infection and pregnancy) updated Feb 11- 2010 .
24-Haddad R. et al. Am J Obst &Gynecol.2006:195 394-405.
25- Hager WD, Schuchat A. Prevention of perinatal GBS ..Obstet Gynecol ;96:141-5.2000.
26-Hoog kamp-Korstange JAA, Maternal Carriage and neonatal acquisition of GBS infection . J Infect Dis; 145: 800 . 1982.
27- Jamie WE.et al. Am J Obstet Gynecol .2005:192; 1023-
28-James Allan Mc Gregore. Department of Obs & Gyn. Denver Health Medical Center. OB Link.Com@ 2002-2010
29-Kenyon SL,et al. Broad spectrum antibiotic for preterm.PROM.Lancet ; 357:979-88.2001.
30-Klebanoff MA, Am J Obstet gynecol 1995;172-1540-1545.
31-Karinen I,MD, Pouta A,et al.Obstet.Gynecol. 2005; 106:73-80.
32-Kenyon SL. Et al . Broad- spectrum antibiotic for preterm prelabour rupture of fetal membranas. The ORACLE randomized trial. Lancet; 357:979-980. 2001.
33– Lancefield RC: A Serological differentiation of human and other groups of hemolytic Str. J. Exp Med : 570-57
34-Lancefield RC: The serological differenc of pathogenic and non pathogenic strains of hemolytic Str. J. Exp Med : 61: 335. 1933.
35-Liebeman .E.et al.Pediatrics 2000; 105:8.
36-Luesley DM. Baker PN.An evidence- based text for MRCOG Obstetrics and Gynaecology/ Amold 2004.
37-Midwifery Today E-News PROM, Jun 12, 2002. Volume 4 ,Issue 24.
38-Mercer BM,Macbhreson CA.Am J Obstet Gynecol 2006;194:1176-85.
39-Morgan MA,Goldenberg RL.Obstet. Gynecol.2008:112;35-41.
40-Medicine Net.Com, Feb 8,2011 WWW.medterms.Com/script/main/art.asp%3Farticlekey%3D835 .
41-Murtha AP.Nieves A. Am J Obstet Gynecol.2006; 195:1249-53.
42-Murtha AP. Sinclair T . et al.Obstet Gynecol.2007: 109: 121-7.
43-Michael G . Gravett, et al, Department Of obs and gyne. University of Washington ,Seatte, WA. Nov.2008 WWW.ncbi.nlm.nih.gov/Pme/artecales/PMC2128777/ .
44-Narahara H, Johuston JM , Am J Obstet &Gynecol. 1993: 169;531.
45-NCCLS. Performance Standaed for Antimicrobial Suceptipilty Testing , M100-S12,

PA, USA:NCCLS, 2002
46- Patteron MJ . Streptococcus In : Baron`s Medical Microbiology (1996),
47-Persson K ,et al . Asymptomatic bacteriuria during pregnancy with reference to GBS . Scand J Infect Dis ; 17: 195-199. 1985.
48-Ramus RM, et al. Antibiotic chemoprophylaxis for GBS...Am J Obstet Gynecol ;180:S85. 1999.
49- Ruoff KL . Recent Toxonomic chang in the genuse Enterococcus. Eu (2) 75.9. 1990
50-Rodney K.et al . Obstet and Gynecol .Vol . 111, No. 6. June : 1335-1339. 2008.
51- Regan JA , NO 9 , pages 958-967, 2009
52-Reron A, et al. Neuro Endocrinol Lett. 2004 Aug, 25:302-6.
53-Ryan KJ; Ray CG. Sherris Medical Microbiology, 4th ed. , MeG; 8529-9 . 2004
54- Regan J A .Am J Obstet Gynecol 1981;141:184-186.
55-Sadowsky DW. Et al, Am J Obstet Gynecol 2006: 195;1578-89
56- Stiller RJ . et al. Rapid detiction of vaginal colonization with GBS by mean of Latex Agglutination. Am J Obstet Gynecol 160(3): 566-568. 1989.
57-Schrag SJ, et al . GBS disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl Med ; 342: 15-20. 2000.
58-Schrage SJ,etal. Apopulation based comparison of strategice to prevent early onset GBS disease in neonate. N Engl J Med ; 347: 233-239. 2002
59- Schuchat A, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early –onset neonatal sepsis: Amulticenter case-control study.Pediatrics ; 105:21-26. 2000.
60- Yancey MR. et al. The accuracy of late antenatal screening cultures in pregnancy genital GBS. Obstet Gynecol; 88: 811-815. 1996.
61-Villar j,MD,et al. Obstet&Gynecol, 2004;104:78-87.
٦٢- الدكتور أيمن حمشو المخاض المبكر في مشفى التوليد الجامعي ٢٠١٠، موافقة على النشر في مجلة جامعة دمشق ٢٠١١.
63- الدكتورة ريما الهندي، المخاض المبكر في مشفى التوليد الجامعي ٢٠٠٩.