الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي

كرياتينين السائل المهبلي لتحري انبثاق الأغشية الباكر

Vaginal fluid creatinine for the detection of premature rupture of membranes

بحث أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في التوليد وأمراض النساء وجراحتها

برئاسة و إشراف

الأستاذة الدكتـــورة سوزان طبراني

إعداد طالب الدراسات العليا

أحمد محمد راتب خليفة

دمشق– ٢٠١٧

بسم الله الرحمن الرحيم

كلمة شكر

إلى كل من أنار شمعة في دربي و أمدني من علمه وخبرته لكم أساتذتي الأفاضل كل شكري وتقديري.،

إلى أستاذتي القديرة التي تفضلت بالإشراف على هذا البحث الأستاذة الدكتورة سوزان طبراني خالص شكري وامتناني فقد كنت خير المعلم و السند ...

إلى من تعجز كلماتي عن شكرهم ...إلى من يغمرني فضلهم ومن هم سر نجاحي وسندي في الحياة ...والدي ووالدتي

إلى الحبيبة و الصديقة و رفيقة الدرب ...زوجتي الغالية

محتويات البحث

	رقم الصفحة
القسم النظري	٥
المصطلحات العلمية	٦
لمحة فيزيولوجية عن السائل الامنيوسي	٧
انبثاق الاغشية الباكر	
التصنيف و الاعراض و العلامات	٩
عوامل الخطورة	١٠
الآلية المرضية	١١
التشخيص	١٣
التدبير	١٧
المشاكل الجنينية و الوالدية	٢١
القسم العملي	٢٤
منهج البحث	٢٥
نتائج البحث	٢٩
المناقشة	٤٦
التوصيات	٤٩
الملحق	٥٠
المراجع	٥٢

القسم النظري

المصطلحات العلمية

انبثاق الاغشية الباكر (Prom) : premature rupture of membranes

انبثاق الاغشية الباكر قبل تمام الحمل (Pprom) : preterm premature rupture of membranes

الانترلوكين (interleukin) :IL

الحال البروتيني المعدني للمادة الخلالية (MMP) :matrix metalloproteinase

العامل المنخر للورم الفا (TNFa) : tumor necrosis factor alpha

البروتين الجنيني الفا (aFP) : alpha fetoprotein

تحت الوحدة بيتا للحاثة القندية المشيمائية البشرية (Bhcg) : beta human chorionic gonadotropin

مشعر السائل الامنيوسي (AFI) : amniotic fluid index

لمحة فيزيولوجية عن السائل الامنيوسي

يلعب السائل الامنيوسي عدة أدوار خلال الحمل فهو يخلق مساحة فيزيولوجية لحركة الجنين الضرورية للتطور الهيكلي العضلي الطبيعي كما يسمح بعملية البلع الجنيني الضرورية لتطور الأنبوب الهضمي ،التنفس الجنيني الضروري لتطور الرئة ،يحمي الحبل السري من الانضغاط و يحمي الجنين من الرضوض و كذلك له فاعلية مثبطة لنمو الجراثيم .

ان تغيرات السائل الأمنيوسي من الممكن ان تعكس مشكلة بإنتاج السائل أو تصريفه مثل خلل في الجنين أو المشيمة و التي قد تترافق مع زيادة خطورة على ناتج الحمل.

الحجم الطبيعي للسائل الأمنيوسي و تركيبه

يزداد السائل من ٣٠ مل في الأسبوع العاشر حتى ٢٠٠ مل في الأسبوع الحملي ١٦ و يصل الى ٨٠٠ مل في الثلث المتوسط للحمل و تقل كميته بعد الأسبوع الحملي ٤٠ .

يتألف السائل من حوالي ٩٨-٩٩% ماء و ١-٢ % مواد منحلة مثل الشوارد ، الغلوكوز ،البولة ،الكرياتينين ، حمض البول ، البروتين ، الدسم ، هرمونات و حاثات عديدة مثل (البرولاكتين ، الرينين ، الفا فيتو بروتين ، تحت الوحدة بيتا للحاثة المشيمائية القندية البشرية ، و غيرها) كما يحتوي خلايا جنينية و خلايا متوسفة .

فيزيولوجيا السائل الأمنيوسي

مبكرا بالحمل يمتلئ الجوف الامنيوسي بسائل مشابه بتركيبه للسائل خارج الخلوي و خلال النصف الأول للحمل يتم نقل الماء و الجزيئات الصغيرة عبر الدوران الغشائي الامنيوني خلال اوعية الجنين الموجودة على السطح المشيمي و عبر جلد الجنين .

يبدأ إنتاج البول الجنيني بين الأسبوع ٨-١١ من الحمل و لكنه لا يصبح المكون الاساسي للسائل حتى النصف الثاني للحمل و مع تقدم الحمل هنالك أربع وسائل تلعب دورا في تنظيم حجم السائل و هي أولا التبول الجنيني حيث يشكل المصدر الأساسي في النصف الثاني للحمل

و بتمام الحمل من الممكن ان يتجاوز إنتاج البول الجنيني ١ ل لذلك يعاد تدوير حجم السائل يوميا.

إن حلولية البول الجنيني منخفضة بالنسبة لبلازما الام و مشابه لحلولية السائل الأمنيوسي وتلك الحلولية المنخفضة تلعب دورا هاما في تبادل السائل مع أوعية الجنين على السطح المشيمي و ذلك التبادل يصل إلى ٤٠٠ مل يوميا و ذلك هو المنظم الثاني لحجم السائل.

المصدر الثالث الهام لتنظيم السائل الأمنيوسي هو السبيل التنفسي حيث ينتج يوميا حوالي ٣٥٠ مل من السائل الرئوي و نصف تلك الكمية تبتلع فورا و أخيرا البلع الجنيني هو آلية أساسية لامتصاص السائل حيث يبتلع الجنين حوالي ٥٠٠-١٠٠٠ مل يوميا (Williams ob 2016).

التقييم الصدوي للسائل الأمنيوسي

إن تقييم كمية السائل الأمنيوسي هو مكون أساسي لكل تصوير صدوي مجرى في الثلث الثاني و الثالث و يتم تقييم الحجم بشكل شبه كمي من خلال إما قياس الجيب المفرد الأعمق او قياس مشعر السائل الأمنيوسي .

الجيب المفرد الأعمق : يسمى الجيب الرأسي الأعظم حيث يتم قياس جيب السائل العمودي الأكثر عمقا و ذلك الجيب من الممكن أن يحتوي على أعضاء جنينية أو عرى من الحبل السري و ذلك لا يدخل في القياس .

المجال الطبيعي للجيب المفرد الاعمق هو من ٢-٨ سم .

مشعر السائل الأمنيوسي AFI : يتم تقسيم الرحم إلى ٤ أرباع متساوية و يكون مشعر السائل الأمنيوسي هو مجموع الجيب المفرد الأعمق لكل ربع .

المجال الطبيعي لل AFI هو ٥-٢٥ سم حيث ان القيمة الأقل من ٥سم تدل على شح السائل الأمنيوسي و القيمة التي تتجاوز ٢٥ سم تدل على استسقاء أمنيوسي (Williams ob 2016)

انبثاق الأغشية الباكر

يقصد بانبثاق الأغشية الباكر (PROM) التمزق العفوي للأغشية الجنينية قبل بدء المخاض بساعة أو أكثر (ACOG. 2013)، يصيب ٣-١٨,٥% من الحمول مع معدل حدوث وسطي ١٠%. أما تمزق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل فتحدث لدى ٢-٣,٥% من الحمول.

التصنيف

١:تمزق الأغشية الباكر prom هو تمزق الأغشية الجنينية قبل بدء المخاض بساعة على الأقل

٢:تمزق الأغشية الباكر المطول prolonged prom في هذه الحالة يكون قد مر أكثر من ٢٤ساعة بين حدوث التمزق و بدء المخاض.

٣:تمزق الاغشية الباكر قبل تمام الحمل pprom هو حدوث الإنبثاق قبل الأسبوع الحملي ٣٧

٤:تمزق الأغشية الباكر في الثلث المتوسط للحمل midtrimister pprom او إنبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل و قبل العيوشية previable pprom و هو حدوث الانبثاق قبل الأسبوع الحملي ٢٤ حيث أنه قبل هذا العمر لا يستطيع الجنين العيش خارج رحم الأم (Beckman-charles2014).

الاعراض و العلامات

معظم النسوة يذكرن قصة دفقة مفاجئة غير مؤلمة لسائل من المهبل و أحيانا تلاحظ السيدة سيلانا ثابتا" لكميات صغيرة من سائل مائي من المهبل .

هنالك أعراض أخرى تتضمن التغير في لون و قوام السائل الخارج من المهبل ، ملاحظة العقي الجنيني ضمن السائل ، او نقص في حجم الرحم (decherny , alan 2013) .

عوامل الخطورة

يحدث التمزق بسبب عدة عوامل و لكن يعتقد أن الانتان داخل الرحم هو الحدث المؤهب الأساسي (mercer 2003) و كذلك السيدات مع تمزق أغشية سابق لديهن استعداد أكبر للنكس في هذا الحمل (bloom 2001) ولا يمكن تحديد السبب في العديد من الحالات .

هناك عوامل خطورة تترافق مع انبثاق الاغشية الباكر و تتضمن :

١: الإنتان البولي و الإنتانات المنتقلة بالجنس و الإنتان التناسلي السفلي

٢: الحالة الاقتصادية و الاجتماعية المنخفضة

٣: مشعر كتلة الجسم المنخفض

٤: التدخين

٥: العوز الغذائي

٦: الاستسقاء الأمنيوسي

٧: قصور عنق الرحم

٨: قصة نزف تناسلي في أي وقت خلال الحمل

٩: استعمال بعض العقاقير و المواد المحظورة

١٠: الإجراءات الراضة مثل بزل السائل الامنيوسي

الآلية المرضية

أظهرت الدراسة النسيجية لمكان التمزق في تمام الحمل منطقة واضحة من التبدلات الشكلية تتميز بتثخن مكونات النسيج الضام للغشاء، وترقق طبقة الأرومة المغذية الخلوية والساقط، وتمزق الاتصالات بين الأمنيون والكوريون. ترافق هذه التبدلات بشكل طبيعي نضج عنق الرحم أثناء التحضير للمخاض في تمام الحمل، وتؤدي إلى ضعف بؤري في الأغشية الجنينية في منطقة فوهة العنق الداخلية والتي تؤهب للتمزق في هذه المنطقة.

التغيرات الجزيئية:

يمكن أن تربط إمراضية تمزق الأغشية مع ازدياد الموت الخلوي المبرمج apoptosis للمكونات الخلوية للغشاء وإلى ازدياد مستويات أنزيمات بروتياز نوعية في الأغشية والسائل الأمنيوسي.

يتم التزود بالقوة التوترية للأغشية بشكل أساسي من المادة الأمنيوسية خارج الخلوية، والكولاجينات الأمنيونية الخلالية "بشكل أساسي نمط I، III" التي تنتج في الخلايا الميزانشيمية، ولذلك كان تدرك الكولاجين موضع اهتمام وبحث (Casey. 1996).

تقوم عائلة matrix metalloproteinase (MMP) بإعادة تكيف الأنسجة وخاصة في حالة تدرك الكولاجين، ووجدت MMP1,2,3,9 منها بتراكيز مرتفعة في السائل الأمنيوسي في الحمول التي حدث لديها تمزق أغشية باكر قبل تمام الحمل (Romero.2004, Park.2003).

وضح Mogami (٢٠١٣) آلية أخرى حيث يقوم الذيفان الداخلي الجرثومي أو العامل المنخر الورمي ألفا (TNF-α) بتسهيل تحرّر الفيبرونكتين الجنيني من الخلايا الابتليالية الأمنيونية والذي بدوره يرتبط إلى مستقبلات في الخلايا الميزانشيمية الأمنيونية تؤدي إلى تفعيل شلال إشارات يؤدي في نهايته إلى ازدياد تكون بروستاغلاندين E2 وزيادة فعالية MMP1, MMP2, MMP9. يؤدي ازدياد البروستاغلاندين إلى بدء نضج عنق الرحم وتقلصات الرحم. وتؤدي زيادة MMP إلى تحطم الكولاجين في الأغشية مما يسهل تمزقها.

يظهر الأمنيون في الحمول مع PPROM درجة أعلى من الموت الخلوي المبرمج ووجود مشعرات موت خلوي مبرمج أكثر مقارنة بالأمنيون في تمام الحمل (Fortunato.2003)،

اقترحت الدراسات المخبرية أن الموت الخلوي المبرمج ينظَّم من قبل الذيفان الداخلي الجرثومي، والانترلوكين-١، و TNF-α.

أخيراً توجد بروتينات تتداخل بإنتاج الكولاجين المرتبط الناضج أو بروتينات اللحمة التي تربط الكولاجين وبالتالي تسّهل قوة الشد التوتري ، تضطرب هذه البروتينات في الأغشية مع تمزق باكر (Wang.2006).

الخمج: أجريت عدة دراسات لتحديد حدوث تمزق الأغشية الباكر المحرّض بالخمج، تدعم الزروعات الجرثومية للسائل الأمنيوسي دور الخمج بنسبة هامة. إن مراجعة لـ ١٨ دراسة تضم ١٥٠٠ سيدة مع PPROM وجدت أن الجراثيم تم عزلها في ثلث الحالات (Guncalves. 2002)، واعتماداً على ذلك يعطي البعض صادات وقائية لمنع تمزق الأغشية الباكر (Phupong. 2012).

التشخيص

إن التشخيص الصحيح لتمزق الأغشية الباكر هام للتداخلات التوليدية المرتبطة بالعمر الحملي، والتي تحدّد التداخل المناسب لتحسين النتاج الوليدي والوالدي. إن تشخيصه سهل في حالة التمزق الصريح، ولكن الصعوبة عند التمزق الخفي. يؤدي التشخيص الإيجابي الكاذب للتمزق إلى استشفاء غير ضروري وإعطاء صادات وستيروئيدات وتحريض مخاض باكر.

يوضع التشخيص تقليدياً اعتماداً على قصة المريضة بحدوث سيلان سائل من المهبل، ويؤكد بوجود تجمع من السائل الأمنيوسي في المهبل بالفحص بالسبيكيليوم، ويفيد في التشخيص كل من تحري باهاء قلوي للسائل بورق النترازين، ووجود التسرخس بعد الفحص المجهري للمفرزات المهبلية الجافة.

إن القصة السريرية يمكن التعويل عليها في ١٠-٥٠% لتشخيص الانبثاق (Esim E, 2005 Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizglu B)و رغم ذلك تبقى رؤية تسرب السائل من عنق الرحم هي المعيار التقليدي لتأكيد انبثاق الاغشية و في حالة فترة الكمون المديدة فإن تجمع السائل الأمنيوسي لا يمكن تحديده بالفحص بالسبيكليوم ولكن لا يستبعد هذا وجود التمزق وذلك يترافق مع ١٢-٣٠%نتائج سلبية كاذبة (Sucak A, Moroy P, Cakmakl P2005) و كذلك فإن اختبار النترازين يمكن ان يعطي نتائج إيجابية و سلبية كاذبة بسبب وجود بول قلوي أو سائل منوي أو دم أو عقي أو إلتهاب مهبل أو عنق أو استخدام الصادات فهو يعطي سلبية كاذبة في ٩,٤% وإيجابية كاذبة في ١٧,٤% (Tigga MP, Malik S. 2015)، و كذلك اختبار التسرخس يبدي ١٣-٣٠%سلبية كاذبة و ٥-٣٠%إيجابية كاذبة(Kim Y, park Y, kwon H . 2003).

إن تحديد مشعر السائل الأمنيوسي صدوياً ما يزال غير دقيق؛ لأن قلة السائل يمكن أن تحدث لأي سبب كان ولا يمكن تمييزها عن تمزق الأغشية ولذلك فإن الإيجابية الكاذبة والسلبية الكاذبة مرتفعة.

إن المحدّدات السابقة للطرق التقليدية حفّزت البحث عن بدائل كيماحيوية في السائل الأمنيوسي، ومنها البرولاكتين (Kariman N et al., 2012)، وألفا فيتو بروتين (Shahin M, Raslan H. 2006)، وتحت الوحدة بيتا للحاثة القندية المشيمائية البشرية (Kariman NS et al., 2007)، والفيبرونكتين الجنيني (Guibourdenche J et al., 1999)، وثنائية الأمين أوكسيداز (Gaucherand P et al., 1997)، واللاكتات (Wiberg-Itzel E et al., 2005)، والكرياتينين (Zanjani MS, Haghighi L. 2012)، واليوريا (Wiberg-Itzel E et al., 2005)، والبروتين الرابط لعامل نمو الأنسولين (Guibourdenche J et al., 1999). يعود استخدام هذه المشعرات إلى ارتفاع تركيزها في السائل الأمنيوسي مقارنة بالمفرزات المهبلية الطبيعية، وتقوم هذه الاختبارات على تحديد واحد أو أكثر من هذه المشعرات الحيوية ضمن غسالة مهبلية حيث تكون إيجابية في حالة التمزق وغائبة في حالة الأغشية السليمة.

ألفا فيتو بروتين هو غليكوبروتين وحيد السلسلة مع وزن جزيئي يتراوح بين ٦٦-٧٢ كيلو دالتون، ينتج مبدئياً من قبل الكيس المحي ثم من الكبد الجنيني، وبعد دخوله في بول الجنين يمكن تحريه في السائل الامنيوسي، إن مدروج التركيز بين البلازما الجنينية والوالدية حوالي ١٥٠-٢٠٠ ضعف، لذلك فإن التراكيز الأعلى في السائل الأمنيوسي يمكن أن تكون مشعر محتمل لتمزق الأغشية (Tigga MP, Malik S. 2015).

البرولاكتين وهو ببتيد متعدد وحيد السلسلة، وينتج من قبل النخامة الامامية تحت تأثير الهيبوتلاموس، وينتج خلال الحمل من النخامة الوالدية والجنينية والساقط. يكون التركيز الأعلى في السائل الأمنيوسي حيث أن فعالية البرولاكتين تتداخل في ضبط حجم السائل الامنيوسي والأوسمولية، ووجد أن مستوى البرولاكتين في السائل الأمنيوسي حوالي ٥-١٠ أضعاف مستواه في الدوران الوالدي (Tigga MP, Malik S. 2015).

الكرياتينين

الكرياتينين هو جزيء حيوي غير فعال يصطنع في الكلية و الكبد و البنكرياس و هو بلاماء الكرياتين الحلقي الناتج النهائي للتفكك الانزيمي لمركب الفوسفوكرياتين حيث ان الكرياتين

المصطنع ينتقل عن طريق الدم الى عدة أعضاء كالدماغ و العضلات حيث يتفسفر معطيا الفوسفوكرياتين الغني بالطاقة و يتعلق تشكله بالكتلة العضلية .

يبلغ الوزن الجزيئي للكرياتينين ١١٣ دالتون و هو يرتشح من النبيبات الكلوية ولا يعاد امتصاصه نظرا لصغر حجمه و هناك كمية صغيرة منه ناتجة عن الافراز النبيبي و تعد مقايسة معدل اطراحه مشعرا لوظيفة الكلية حيث يبلغ إطراحه عند الرجال ١٤-٢٦ مغ/كغ/اليوم و عند النساء ١١-٢٠ مغ/كغ/اليوم و يتعلق ذلك بالمدخول الغذائي من اللحوم و الكتلة العضلية لدى الشخص.

يأتي الكرياتينين في السائل الأمنيوسي من بول الجنين، ويبدأ الجنين بطرح البول في السائل حوالي الأسبوع ٨-١١ من الحمل، و إن الكرياتينين هو ناتج تحطم الكرياتين فوسفات في العضلات و هو ينتج بمعدل ثابت و تتم تصفيته من قبل كليتي الجنين (DelangheJ, 1990 Slypere JP, De Buyzere M, Robbrecht J, Wieme R, Vermeulen A)حيث أن تركيزه في السائل الامنيوسي في الاعمار الحملية المبكرة وسطيا حوالي(٠,٦ mg\dl)أي ما يعادل تركيزه وسطيا في دم الام و بعد ذلك يرتفع تركيزه تدريجيا بين ٢٠_٣٢ أسبوع حملي و بمعدل أسرع بعد ذلك ليصل تركيزه من ضعفين حتى اربع اضعاف تركيزه في مصل الام .و بما ان بول الجنين يشكل المصدر الأهم للسائل الأمنيوسي في الثلث الثاني للحمل لذلك يفترض أهمية معايرة الكرياتينين لتشخيص الانبثاق الباكر للأغشية (Kafali H, Oksuzler C 2007).

التشخيص التفريقي:

هنالك عدة تشاخيص تفريقية يجب ان تظل بالذهن عند مقاربة مريضة بقصة إنبثاق أغشية باكر(Charles-beckman 2014)

١:السلس البولي حيث أن تسريب كميات قليلة من البول شائع في الفترة الأخيرة من الحمل

٢:المفرزات الطبيعية في الحمل

٣:ازدياد التعرق و الرطوبة حول منطقة العجان

٤:ازدياد المفرزات العنقية و يحدث ذلك عند وجود إنتان تناسلي

٥:المني

٦:النواسير المثانية المهبلية

٧:نزول السدادة المخاطية

تدبير إنبثاق الأغشية الباكر

إن تدبير تمزق الاغشية الباكر يعتمد بشكل كبير على العمر الحملي و الاختلاطات و عوامل الخطورة المرافقة .

عند كل المرضى يجب تقييم العمر الحملي ووضعية الجنين ضمن الرحم و حيويته و ذلك عن طريق مراقبة دقات قلب الجنين و التقلصات الرحمية الي يدل وجودها بشدة و مدة معينة على بدء المخاض و كما يجب مراقبة أعراض و علامات الإنتان بشكل لصيق و من الممكن إجراء زروعات لتحري العقديات بيتا gbs .

وفي أي عمر حملي إذا كان الجنين في خطر أو تم الإشتباه بإنتان داخل الرحم يجب إنهاء الحمل بسرعة.

أولا: إنبثاق الأغشية الباكر بتمام الحمل prom

إن التدبير الترقبي المحافظ و حث المخاض يؤخذان بعين الإعتبار في هذه الحالة حيث أن ٩٠% من النساء يدخلن بالمخاض خلال ٢٤ ساعة لذلك فإنه من المقبول الانتظار ١٢-٢٤ ساعة طالما لا يوجد هناك خطر للإنتان (Beckman-charles 2014).

و في حال عدم حدوث المخاض العفوي فإن تحريض المخاض مستطب لأنه يخفض نسبة الإنتان و يقلل من احتياج الوليد لدخول العناية المشددة الوليدية .

لا يوجد بيانات كافية تظهر الفائدة من استخدام الصادات سواء بالنسبة للجنين او الام قرب نهاية الحمل (wajcieszek 2014) .

ثانيا: إنبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل pprom أكثر من ٣٤ أسبوع حملي

عندما يكون الجنين خديجا فإن الخطر مابين الولادة الباكرة يجب أن يوازن مع الخطر الحاصل نتيجة الإنبثاق المطول للأغشية .

بالنتيجة فإنه طالما أن العمر الحملي يعادل ٣٤ أسبوع حملي أو أكثر فإن الولادة مستطبة.

ثالثا: إنبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل pprom أقل من ٣٤ أسبوع حملي

إن الجنين بعمر حملي أقل من ٣٤ أسبوع حملي في خطر أعلى لاختلاطات الخداج و لذلك طالما أن وضع الجنين جيد و لا يوجد علامات لإنتان أو لانفكاك مشيمة فإن العلاج الترقبي الحذر هو المستطب و لذلك يستطب بقاء السيدة في المشفى من أجل المراقبة الحذرة و اللصيقة للإنتان ، انفكاك المشيمة، إنضغاط السرر أو أي حالة إسعافية تستدعي التدخل السريع و إنهاء الحمل .

التوصيات:

١-مراقبة الإنتان

تتضمن الموجودات السريرية الأساسية المرافقة للإنتان الأمنيوسي السريري: الحمى، ومضض الرحم، وتسرع نبض الأم (> ١٠٠ نبضة بالدقيقة)، وتسرع نبض الجنين (> ١٦٠ نبضة بالدقيقة)، ووجود سائل أمنيوسي قيحي أو مع رائحة كريهة (Gibbs RS, Duff P. 1991).

٢_الستيروئيدات القشرية

إن إعطء الستيروئيات يسرع النضج الرئوي و يخفض نسبة الوفيات ،الضائقة التنفسية، النزف الدماغي و التهاب الكولون النخري.

من الموصى به إعطاء الستيروئيدات للأم بين ٢٤-٣٤ أسبوع حملي عندما يكون هنالك خطر للولادة الباكرة و في حالة انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل دون زيادة خطر الإنتان .

٣_سلفات المغنزيوم

تعطى سلفات المغنزيوم وريديا للأم في حال الخطر للمخاض الباكر قبل الأسبوع الحملي ٣٢ و أظهر ذلك حماية لدماغ الجنين و انخفاضا بنسبة حدوث الشلل الدماغي.

٤-استخدام الصادات الحيوية

إن إعطاء الصادات الحيوية للأم تقي من حدوث الانتان كما تزيد من فترة بقاء الجنين داخل الرحم لذلك استخدام الصادات موصى به و كذلك إذا كانت السيدة مستعمرة بالعقديات بيتاGbs فإن استخدام الصادات خلال المخاض يقي من الانتقال الوالدي الجنيني و ذلك بغض النظر عن المعالجات السابقة للأم.

و من العلاجات الغير موصى بها حاليا أو التي هي مثار للنقاش و الجدل:

-حالات المخاض الوقائية :إن استخدام حالات المخاض لمنع التقلصات الرحمية مثار للجدل حيث انه من جهة يمكن ان يؤخر الولادة و يسمح للجنين بالاستفادة من الستيروئيدات ومن جهة أخرى فإنه يزيد الخطر للإنتان.

-حالات المخاض العلاجية : حالما يبدأ المخاض فإن استخدام حالات المخاض لإيقاف المخاض لا يفيد و هو غير مستطب.

_ تسريب السائل الامنيوسي : البيانات الحالية تقترح ان هذا العلاج يقي من الإنتان ، المشاكل الرئوية و موت الجنين و مع ذلك لا توجد دراسات كافية حول الاستعمال الروتيني له في حالة PPROM.

رابعا : انبثاق الأغشية الباكر قبل تمام الحمل وقبل العيوشية

إن الجنين قبل الأسبوع الحملي ٢٤ غير عيوش و في تلك الحالة فإن المراقبة و الانتظار الحذر ضمن المنزل او تحريض المخاض هما خيارا تدبير الحالة.

١-الانتظار و المراقبة :إن الانتظار منطقي طالما لا يوجد أي دليل على الإنتان و بسبب الخطورة المرتفعة للإنتان يجب على الأم أن تراقب حرارتها و تراجع المشفى فورا في حال طورت أي علامة من علامات الانتان أو المخاض أو النزف المهبلي .

و عندما يصل عمر الجنين إلى ٢٤ أسبوع يتم قبول هؤلاء الحوامل في المشفى و يدبرن بعدها حسب تدبير الانبثاق قبل الأسبوع الحملي ٣٤.

٢- تحريض المخاض: بسبب الخطر العالي للخداج الشديد ، الإعاقة الشديدة ، طول فترة الإقامة في العناية و احتمالية موت الجنين فإن اغلب النسوة مع هذا النوع من الانبثاق يخترن إنهاء الحمل.

المشاكل الجنينية و الوالدية المترافقة مع انبثاق الأغشية الباكر

١ :الخمج

هو خمج داخل الامنيون والتهاب حاد للأغشية والكوريون المشيمي، ويكون بشكل نموذجي بسبب خمج جرثومي متعدد العوامل صاعد في حال تمزق الأغشية، ولكن يمكن أن يحدث في حال الأغشية السليمة، يمكن في حالات نادرة أن يحدث الانتشار بالطريق الدموي كالذي يحدث في حالة الخمج بالليستريا المستوحدة (Tita ATN, Andrews WW. 2010).

عندما تكون الأعراض السريرية المميزة واضحة فإن الحالة تدعى إنتان أمنيوسي سريري، أو خمج داخل الأمنيون سريري، وعلى الرغم من وجود تداخل بين الإنتان الامنيوسي السريري والنسيجي فإن الأخير يوضع تشخيصه أكثر اعتماداً على موجودات تشريح مرضي بالفحص المجهري للمشيمة في الحالات التي لا تظهر إنتان أمنيوسي سريري أو تحت سريري.

تختلط حوالي ١-٤% من كل الحمول في الولايات المتحدة بإنتان أمنيوسي، وتختلف النسبة حسب معايير التشخيص (Tita ATN, Andrews WW. 2010). يحدث الإنتان الامنيوسي لدى ٤٠-٧٠% من حالة الولادة الباكرة مع تمزق أغشية، وفي ١-١٣% من حالات التمزق في تمام الحمل (Yoon BH et al., 2001). إن ١٢% من القيصريات البدئية تتضمن إنتان أمنيوسي سريري، ويكون أشيع استطباب للقيصرية في هذه الحالات هو فشل التقدم ويكون عادة بعد تمزق الأغشية (Rouse DJ et al., 2004).

سجلت الدراسات عدة عوامل خطر للإنتان الأمنيوسي وتتضمن المدة الطويلة لتمزق الأغشية، والمخاض المديد، والخروسات، والمناطرة الداخلية للمخاض، والفحوص المهبلية المتكررة، والسائل الامنيوسي المعقى، والتدخين، والحالة المناعية الضعيفة، والتخدير القطني، والاستعمار بالعقديات β، والتهاب المهبل الجرثومي، ووجود أخماج تناسلية منتقلة بالجنس، واستعمار المهبل باليوريابلازما (Tita ATN, Andrews WW. 2010; Seaward PG et al., 1997).

إن الإنتان الأمنيوسي هو خمج متعدد العوامل وفي أغلب الحالات يعزى لميكروبات تناسلية صاعدة (Gibbs RS, Duff P. 1991)، تتضمن أكثر من ٦٥% من زروع السائل الأمنيوسي

الإيجابية عضويتين ممرضتين أو أكثر. تشكل الميكوبلازما التناسلية "اليوريابلازما، والميكوبلازما البشرية" أكثر العضويات تواتراً وبنسب "٤٧% و ٣٠% على الترتيب" في حالات الإنتان الامنيوسي المثبت بالزرع، وإن دورها في إمراضية الإنتان الأمنيوسي واختلاطاته الوليدية آخذ بالانتشار والقبول (Waites KB et al., 2005). من العضويات المعزولة الشائعة الأخرى اللاهوائيات كالغاردنريلا المهبلية (٢٥%)، والباكتريوئيد (٣٠%)، والهوائيات كالعقديات B (١٥%)، والعصيات سلبية غرام بما فيها الإيشيرشيا الكولونية (٨%). إن هذه العضويات هي جزء من الفلورا المهبلية أو المعوية. يحدث الإنتان الأمنيوسي أحياناً بسبب الانتشار الدموي لخمج جرثومي أو فيروسي إلى المشيمة، ويكون الخمج بالليستريا المستوحدة، إن المعرفة الدقيقة للعضويات المسببة غير مفيدة في اتخاذ القرار السريري من قبل الطبيب للتدبير (Tita ATN, Andrews WW. 2010).

٢: داء الأغشية الهلامية

استنتجت دراسات عدة أن داء الأغشية الهلامية HMD هو المهدد الأكبر للجنين عندما يحدث pprom حيث توجد علاقة هامة بين العمر الحملي و تطور داء الأغشية الهلامية و الإنتان الأمنيوسي عند مريضات ال pprom.

يصيب داء الأغشية الهلامية ٢-٣% من الولدان لأمهات لديهن pprom بعمر حملي ٣٣-٣٤ أسبوع بينما يختلط ١٨% من هذه الحمول بالتهاب مشيمائي أمنيوسي ، و في الأسبوع ٣٢ يكون خطر ال HMD ١٤,٨% و خطر الخمج ٢٢,٢% .

و في العمر الحملي الأقل من ٣٢ أسبوع يكون خطر داء الأغشية الهلامية أكبر من خطر الخمج (mercev).

٣: نقص التنسج الرئوي

إن نقص التنسج الرئوي نتيجة تنفسية مميتة لانبثاق الأغشية الباكر حيث يحدث هذا الاختلاط بشكل متكرر عندما يحدث الإنبثاق بعمر حملي قبل الأسبوع ٢٦ و المدة الكامنة تكون اكثر من ٥ أسابيع .

يتميز نقص التنسج الرئوي بكرب تنفسي شديد يحدث بعد الولادة مباشرة و يحتاج دعما تنفسيا أعظميا حيث تكون الرئتان صغيرتان و نيرتان بالصورة الشعاعية البسيطة و يتميز السير السريري له بريح صدرية متعددة و نفاخ رئوي خلالي و النتيجة مميتة عادة و يعاني الباقون من عسر تنسج قصبي رئوي مزمن.

٤: انفكاك المشيمة الباكر

لدى مريضات انبثاق الاغشية الباكر تكون نسبة انفكاك المشيمة الباكر ٦% و هي أعلى بشكل هام ٢% التي توجد عند المريضات بأغشية سليمة و يحصل الإنفكاك الباكر خلال حالة من قلة السائل الأمنيوسي المديدة و الشديدة .

الصورة السريرية تكون عبارة عن نزف مهبلي خفيف إلى معتدل و مخاض باكر و لا يكون عادة شديدا بما يكفي حتى يسبب موتا جنينيا" أوتخثرا" منتشرا" ضمن الأوعية .

٥: الكرب الجنيني

تحدث نماذج نظم قلبي غير طبيعية عند ٧,٩% تقريبا" من مريضات prom بالمقارنة مع ١,٥% عند المريضات بأغشية سليمة و الشذوذ الأكثر شيوعا هو تسرعات متغيرة تعكس انضغاط الحبل السري بسبب قلة السائل و بالتالي نسبة ولادات قيصرية مرتفعة .

٦: التشوهات الجنينية

قد تحدث التشوهات الوجهية و الهيكلية كنتيجة لانبثاق الاغشية الباكر المديد بشكل مشابه لنقص التنسج الرئوي حيث تحدث معظم الحالات مع انبثاق قبل الأسبوع الحملي ٢٦ و بعد طور كامن أكثر من ٥ أسابيع .

القسم العملي

منهج البحث

عنوان البحث:

كرياتينين السائل المهبلي لتحري انبثاق الأغشية الباكر.

هدف البحث:

١. تقييم معولية كرياتينين السائل المهبلي لتشخيص انبثاق الأغشية الباكر.

٢. تحديد قيمة حدية تشخيصيةcut_off value .

مبررات البحث:

يعرّف انبثاق الأغشية الباكر بأنه تمزق الأغشية الجنينية المحيطة بالسائل الأمنيوسي ولم يحدث مخاض بعد ساعة أو أكثر من ذلك التمزق، وقد يكون في تمام الحمل أو قبل تمام الحمل، وقد يترافق مع إنتان أمنيوسي "إنتان السائل والأغشية الأمنيوسية والمشيمة والغشاء الساقط للرحم".

يعد انبثاق الأغشية الباكر من الاختلاطات التوليدية الشائعة، ويشكّل تقييمه ومقاربته تحدياً كبيراً للمولدين وخاصة عندما لا تكون الأعراض والعلامات السريرية واضحة.

يعتمد التشخيص التقليدي على وجود قصة دفقة مفاجئة من السائل الامنيوسي، ورؤية تجمع السائل في القبو الخلفي للمهبل. يساعد اختبار النترازين واختبار التسرخس في التشخيص ولكنها غير قادرة على حسم تشخيص انبثاق الأغشية المستمر منذ مدة طويلة ولكميات قليلة من السائل.

يحمل انبثاق الأغشية الباكر وخاصة قبل تمام الحمل إنذاراً سيئاً للجنين من حيث حصول إنتان الدم وذات الرئة والعديد من الاختلاطات الأخرى التي تؤدي بالمحصلة إلى زيادة الوفيات الجنينية والوليدية. تؤدي الاستجابة الالتهابية للجنين في حال وجود إنتان داخل الرحم إلى أذية في المادة البيضاء لقشرة المخ الجنيني مما ينتج عنه شلل وإصابات متعددة (Cornette L. 2004).

يؤدي انبثاق الأغشية الباكر إلى اختلاطات والدية ومن أهمها زيادة الحاجة لإجراء القيصرية ونزف الخلاص بسبب عطالة الرحم وإنتان الجرح وإنتان الدم واعتلالات التخثر والصدمة الإنتانية (Rouse DJ et al., 2004).

تزداد المراضة والوفيات بشكل هام لدى الأم والجنين في سياق انبثاق الأغشية الباكر المختلط بالإنتان الأمنيوسي.

يكون تشخيص انبثاق الأغشية سهلاً في الحالات التي يكون تمزق الأغشية واضحاً، ولكن في بعض الحالات قد يكون صعباً أو حتى مستحيلاً، ويؤدي قصور التشخيص إلى تأخير اتخاذ التدابير المناسبة، كما يؤدي التشخيص الكاذب لانبثاق الأغشية إلى تداخلات غير ضرورية كالاستشفاء وتحريض المخاض وإنهاء الحمل، لذلك كان جديراً أن يتم البحث عن وسيلة تشخيصية أكثر تأكيداً وموثوقية للتخلص من المعوقات السابقة، ومن هذه الوسائل التشخيصية غير الغازية تحري مستويات كل من ألفا فيتو بروتين، والبرولاكتين، والبروتين الرابط لعامل النمو الشبيه بالأنسولين-١، والغلوبولين الصغروي المشيمي ألفا، وتحت الوحدة بيتا من الحاثة القندية المشيمائية البشرية (β-hCG) (Esim E et al., 2003; Shahin M, Raslan H.2006).

إن الكرياتينين هو ناتج تحطم الكرياتين فوسفات في العضلات و هو ينتج بمعدل ثابت و تتم تصفيته من قبل كليتي الجنين و بما ان بول الجنين يشكل المصدر الأهم للسائل الأمنيوسي في الثلث الثاني للحمل لذلك يفترض أهمية معايرة الكرياتينين لتشخيص PROM.

طرائق ومواد البحث:

نوع البحث:

دراسة مسحية تشخيصية.

مكان البحث:

الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

فترة البحث:

الفترة من ٢٠١٦/٣/١ إلى ٢٠١٧/١/١

عينة البحث:

المريضات المقبولات في قسم المخاض العمومي بشكوى انبثاق اغشية باكر بعمر حملي ٢٠-٤٢ أسبوع.

مجموعة الحالات: وهي النساء المقبولات بشكوى انبثاق اغشية باكر.

مجموعة الشاهد :لا شكوى انبثاق اغشية.

معايير الإستبعاد:

١:تعقي سائل أمنيوسي

١:نزف مهبلي

٣:تشوهات جنينية أو موت محصول الحمل

٤:جماع في الليلة السابقة للقبول

٥:استخدام أي مستحضرات مهبلية

٦: وجود مخاض فعال لدى المريضة

٧:حمل متعدد

طريقة العمل:

- أخذت الموافقات التسلسلية اللازمة للبدء بالدراسة من مجلس قسم التوليد وأمراض النساء، وكلية الطب البشري، وجامعة دمشق.
- ملء استبيان لكل مريضة يشمل بيانات القصة السريرية والمرضية .
- إجراء تصوير صدوي للمريضة بالأجهزة المتوافرة ضمن المشفى لتحديد البيانات المتعلقة بالجنين وعمر الحمل وكمية السائل الأمنيوسي .
- إجراء فحص سريري من قبل نفس الطبيب بالمنظار العقيم و تجفيف المهبل من أي سوائل أو إفرازات بواسطة حامل قطني ثم إجراء غسالة بحقن ٣سم من محلول ملحي عقيم في الرتج الخلفي للمهبل ومن ثم سحب الغسالة بنفس السيرنغ و إرسالها الى المختبر لإجراء معايرة الكرياتينين حيث ستتم المعايرة من قبل نفس المخبري باستخدام جهاز AMS SAT 450 و باستخدام طريقة Jaffe للمعايرة .

- ترميز البيانات وإدخالها إلى الحاسب باستخدام برنامج إكسل Excel 2010 و برنامج **Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)** ضمن جداول ومخططات محدّدة.
- استخدام الاختبارات الإحصائية المناسبة للمقارنة بين عمر الام و العمر الحملي و عدد الولادات و كمية السائل الامنيوسي و تركيز الكرياتينين في السائل المهبلي بين المجموعات،**ROC curve** لتحديد القيمة الحدية التشخيصية بعد أخذ مجال قيم يتراوح بين أقل تركيز للكرياتينين في مجموعة الحالات المؤكدة و أعلى تركيز في مجموعة الشاهد و مقارنة القيم مع قيم الحالات المشتبهه.
- تحليل البيانات واستخلاص النتائج ومقارنتها بالتقارير المنشورة عالمياً.

الفوائد والمخاطر:

- إن المعلومات والبيانات المأخوذة من ملفات المريضات هي معلومات سرية لا يطلع عليها أحد سوى القائمين على البحث.
- لا يشكل البحث أي خطر على المريضة.

نتائج البحث

الدراسة الوصفية:

بلغ حجم العينة المدروسة ١٥٠ مريضة، وتم تقسيم عينة البحث إلى ثلاث مجموعات:

المجموعة الأولى: مجموعة الشاهد "٥٠ مريضة".

المجموعة الثانية: مجموعة الحالات، وتم تقسيمها إلى مجموعتين فرعيتين:

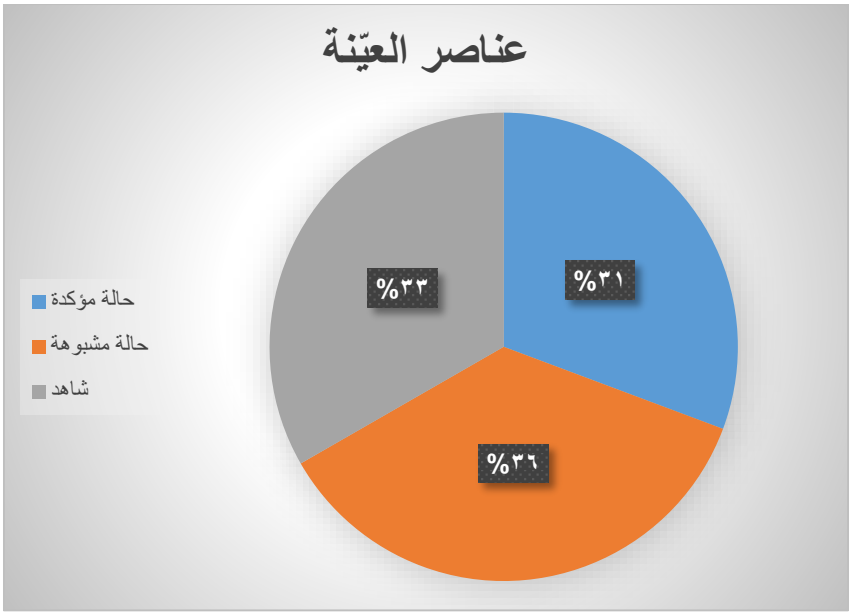
أولاً: الحالات المؤكدة و هي مجموعة السيدات مع انبثاق أغشية باكر مؤكد برؤية السائل الأمنيوسي يتدفق من عنق الرحم "٤٦ حالة ".

ثانياً: الحالات المشتبهة و هي مجموعة السيدات مع قصة انبثاق أغشية باكر و لم يظهر الفحص بالسبيكيلوم سيلانا صريحا "٥٤ حالة" .

الجدول (١) يظهر كيف توزعت العينة حسب الحالة و يوضحه المخطط (١).

جدول (١) يشرح كيف تجزّئت العيّنة (نوع الحالة).

تجزئة العيّنة	العدد	النسبة المئوية
حالة مؤكدة	٤٦	%٣٠,٧
حالة مشتبهة	٥٤	%٣٦
شاهد	٥٠	%٣٣,٣
المجموع	١٥٠	%١٠٠



المخطط رقم (١)

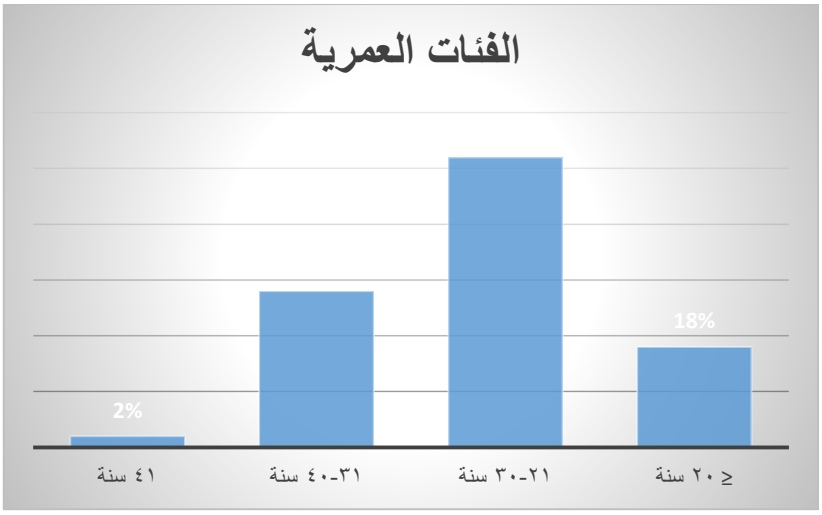
بيانات القصة المرضية:

العمر:

تبين الجداول التالية متوسط الأعمار لدى عينة الدراسة ، توزع العينة حسب الفئات العمرية ، و توزع العينة حسب نوع الحالة و الفئات العمرية و توضحها المخططات المرفقة .

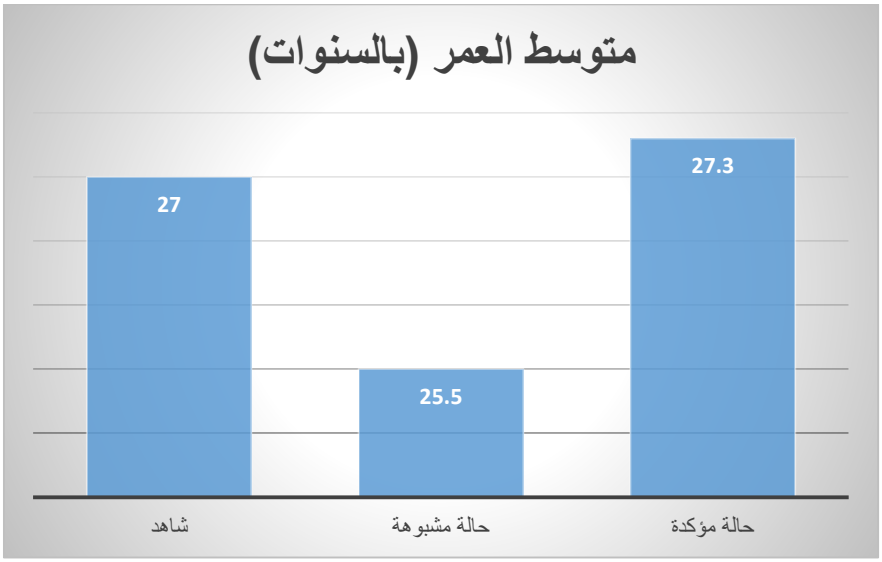
جدول (٢) يبيّن توزّع العينة حسب الفئات العمرية.

الفئات العمرية	العدد	النسبة المئوية
≥ ٢٠ سنة	٢٧	%١٨
٢١–٣٠ سنة	٧٨	%٥٢
٣١–٤٠ سنة	٤٢	%٢٨
< ٤٠ سنة	٣	%٢
المجموع	١٥٠	%١٠٠



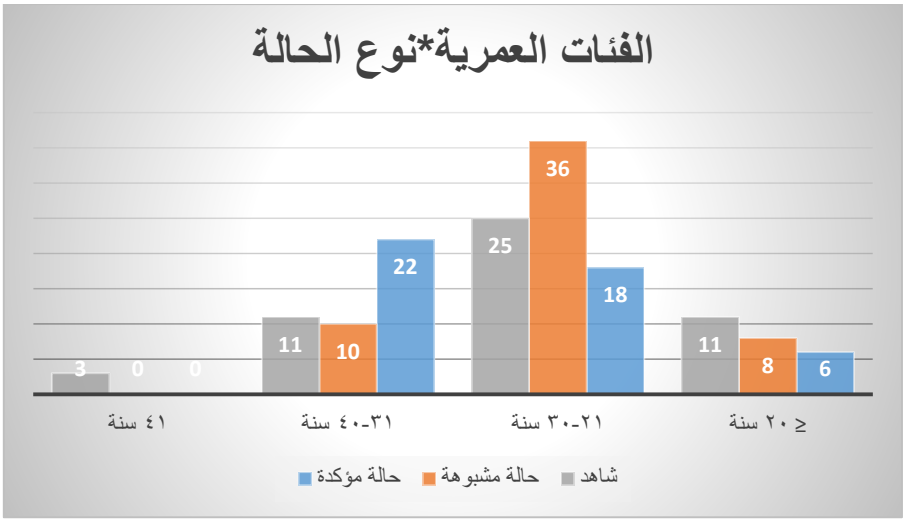
جدول (٣) يبيّن عدّة معاير إحصائية للعمر كالمتوسط والانحراف.

العمر	حالة مؤكدة	حالة مشتبهة	شاهد
المتوسط	٢٧,٣	٢٥,٥	٢٧
الانحراف المعياري	٥,٥	٤,٨	٦,٧
MIN	١٧	١٧	١٧
MAX	٣٧	٣٥	٤٢
P-value=0.262			



جدول (٤) يوّضح توزّع المرضى حسب نوع الحالة وحسب الفئات العمرية.

الفئات العمرية*مرضى العينة	حالة مؤكدة	حالة مشتبهة	شاهد
٢٠ سنة ≥	٦(%٤)	٨(%٥,٣)	١١(%٧,٣)
٢١–٣٠ سنة	١٨(%١٢)	٣٦(%٢٤)	٢٥(%١٦,٧)
٣١–٤٠ سنة	٢٢(%١٤,٧)	١٠(%٦,٧)	١١(%٧,٣)
٤٠< سنة	٠	٠	٣(%٢)
المجموع	٤٦(%٣٠,٧)	٥٤(%٣٦)	٥٠(%٣٣,٣)



- بالنسبة لعمر المرضى وحسب نتائج الاختبار الإحصائي **Anova T–Test** تبيّن أنّه لا يوجد فروق معنوية ما بين أعمار المرضى بحسب تنوّع حالة كل منهم وذلك بحسب قيمة احتمالية بلغت (٠,٢٦٢) وهي أكبر من /٠,٠٥/ أي الفروق غير معنوية.

علاقة كرياتينين الغسالة بالعمر

باستخدام اختبار بيرسون للترابط تبين انه لا يوجد علاقة فيما بين كرياتينين الغسالة وبين العمر وذلك بقيمة احتمالية (**P-Value=0.264**) و يوضح ذلك الجدول (٥).

Correlations		
		العمر
كرياتينين الغسالة	Pearson Correlation	-.100-
	Sig. (2-tailed)	0.222

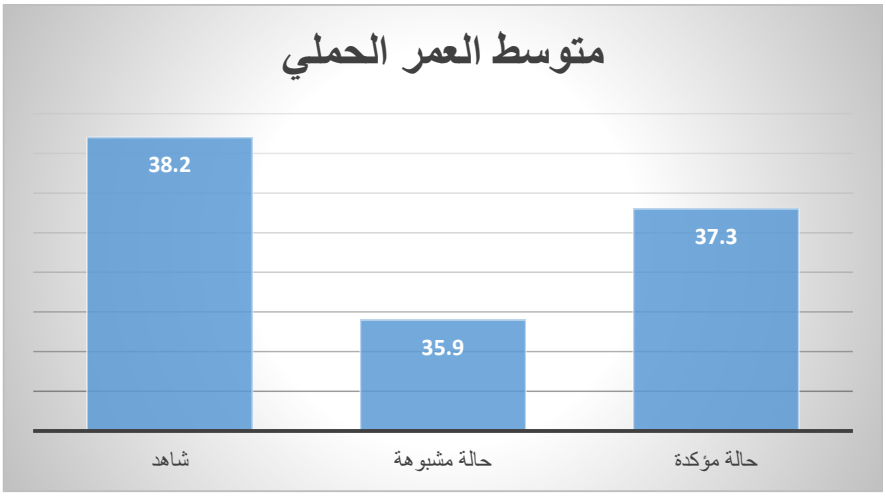
جدول (٥) :علاقة كرياتينين الغسالة بالعمر

العمر الحملي:

يبين الجدول (٦) نتائج الاستقصاء عن خصائص العمر الحملي لدى السيدات في عينة البحث و يوضحه المخطط (٦) .

جدول (٦) يبيّن عدّة معاير إحصائية للعمر الحملي(مقدرا بالاسابيع)كالمتوسط والانحراف.

العمر الحملي	حالة مؤكدة	حالة مشتبهة	شاهد
المتوسط	٣٧,٣	٣٥,٩	٣٨,٢
الانحراف المعياري	٢,٨٢	٣,٥٢	١,٣٦
MIN	٢٧,٢	٢٧,٢	٣٥
MAX	٤٠,٦	٣٩,٦	٤٠,٤
P-value=0.002			



- بالنسبة للعمر الحملي لوحظ أن متوسط العمر الحملي لدى الشواهد اعلى من المتوسط لدى الحالات المؤكدة و المشتبهة وحسب نتائج الاختبار الإحصائي Anova T-Test تبيّن وجود فروق معنوية هامّة ما بين أنواع المرضى وذلك بحسب قيمة احتمالية بلغت (٠,٠٠٢) وهي أصغر من /٠,٠٥/ أي الفروق معنوية وهامّة.

علاقة كرياتينين الغسالة بالعمر الحملي

تبيّن معنا من خلال قيمة احتمالية ناتجة عن اختبار بيرسون للارتباط أنّه يوجد علاقة بين كرياتينين الغسالة والعمر الحملي وهذه القيمة الاحتمالية (P–Value=0.048) وهي أصغر من مستوى المعنوية /٠,٠٥/ وبالتالي يوجد ارتباط متبادل بين كرياتينين الغسالة والعمر الحملي و هذا الارتباط إيجابي حيث أنه كلما ازداد العمر الحملي ازدادت قيمة الكرياتينين و يوضح ذلك الجدول (٧) .

Correlations		
		العمر.الحملي
كرياتينين الغسالة	Pearson Correlation	-.162-*
	Sig. (2-tailed)	.048

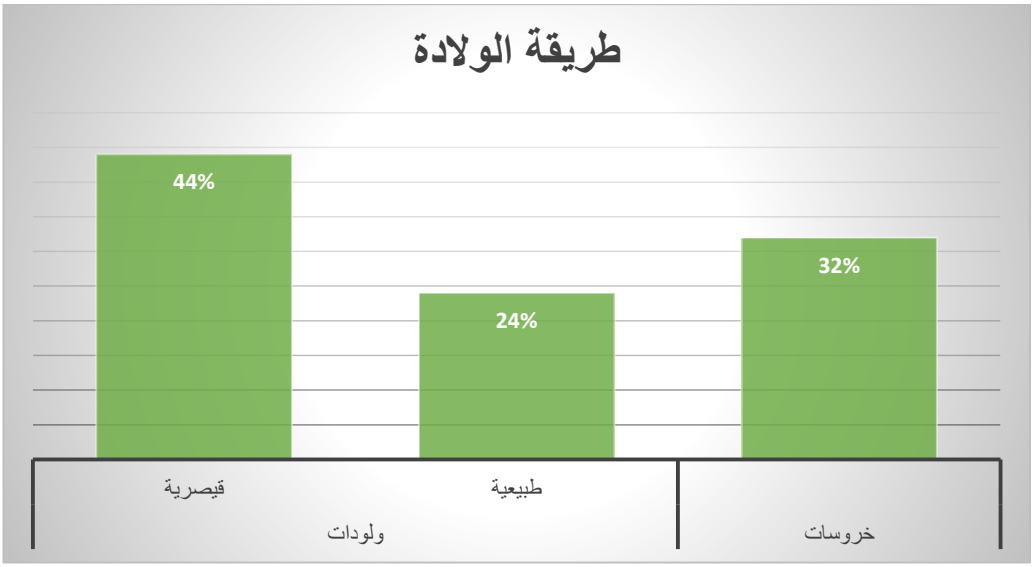
جدول (٧) : علاقة كرياتينين الغسالة بالعمر الحملي

عدد الولادات:

يبين الجدول (٨) نتائج الاستقصاء عن عدد الولادات لدى السيدات في عينة البحث، و يبين الجدول رقم (٩) توزع العينة حسب الولادات و نوع الحالة و توضحها المخططات المرفقة

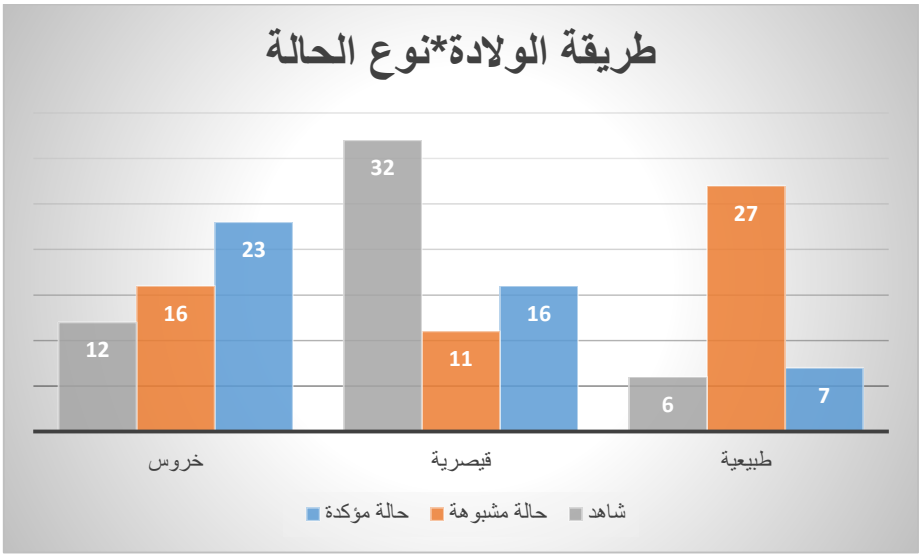
جدول (٨) يبيّن نسب طريقة الولادة.

طريقة الولادة		العدد	النسبة المئوية
خروسات		٤٨	%٣٢
ولودات	طبيعية	٣٦	%٢٤
	قيصرية	٦٦	%٤٤
المجموع		١٥٠	%١٠٠



جدول (٩) يبيّن توزّع العينة حسب طريقة الولادة ونوع الحالة.

نوع الحالة*طريقة الولادة	خروسات	ولودات	
		طبيعية	قيصرية
حالة مؤكدة	٢٣(%١٥,٣)	٧(%٤,٧)	١٦(%١٠,٧)
حالة مشتبهة	١٦(%١٠,٧)	٢٧(%١٨)	١١(%٧,٣)
شاهد	١٢(%٨)	٦(%٤)	٣٢(%٢١,٣)
المجموع	٥١(%٣٤)	٤٠(%٢٦,٧)	٥٩(%٣٩,٣)
P-Value=0.000062			



- بحسب الاختبار الذي طبّقناه (كاي مربع) فنتجت قيمة احتمالية (٠,٠٠٠٠٦٢) وهي قيمة هامّة إحصائياً وتدل على وجود علاقة ما بين نوع الحالة وما بين طريقة الولادة حيث وجدنا أن نسبة الخروسات كانت هي الأعلى بالحالات المؤكدة بينما كانت نسبة الولادات الطبيعية أعلى في الحالات المشتبهه و الولادات القيصرية أعلى في الشواهد.

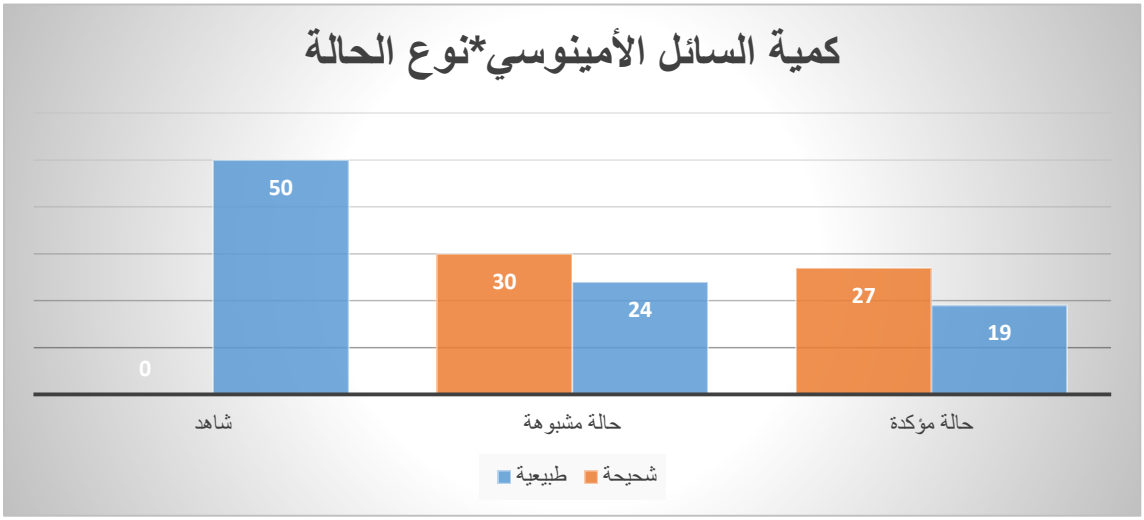
بيانات الفحص السريري و الصدوي و المخبري

كمية السائل الأمنيوسي:

تم اعتماد مشعر السائل الأمنيوسي AFI لتقييم كمية السائل الأمنيوسي حيث انه في حال AFI>5 cm يعتبر طبيعيا و أقل من٥ يعتبر شحيحا و يبين الجدول (١٠) توزع العينة حسب كمية السائل الأمنيوسي و نوع الحالة و يوضحه الجدول المرفق .

جدول (١٠) يبيّن توزّع العينة حسب نوع الحالة وكمية السائل الأمينوسي.

كمية السائل الأمينوسي	طبيعية	شحيحة
حالة مؤكدة	١٩(%١٢,٧)	٢٧(%١٨)
حالة مشتبهة	٢٤(%١٦)	٣٠(%٢٠)
شاهد	٥٠(%٣٣,٣)	٠(%٥)
P-Value=0.00091		



- **بحسب الاختبار الذي طبّقناه (كاي مربع) فنتجت قيمة احتمالية (٠,٠٠٠٩١) وهي قيمة هامّة إحصائياً وتدل على وجود علاقة ما بين نوع الحالة وما بين كمية السائل الأمينوسي حيث وجد أن نسبة شح**

السائل الامنيوسي بالحالات المؤكدة و المشتبهة اعلى منها في الشواهد السلبية.

علاقة كرياتينين الغسالة مع كمية السائل الأمنيوسي

يوجد فروق معنوية هامّة في كرياتينين الغسالة بالنسبة لكمية السائل الامينوسي عند افراد العينة وذلك عند (الكمية طبيعية) و(الكمية شحيحة) بقيمة احتمالية (**P-Value=0.000162**) حيث كانت قيمة الكرياتينين أعلى لدى المجموعة التي لديها كمية السائل الامنيوسي شحيحة و يوضح ذلك الجدول (١١) .

		t-test for Equality of Means			
		t	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
كرياتينين الغسالة	Equal variances assumed	-3.872-	**0.000162**	-.29053-	.07503

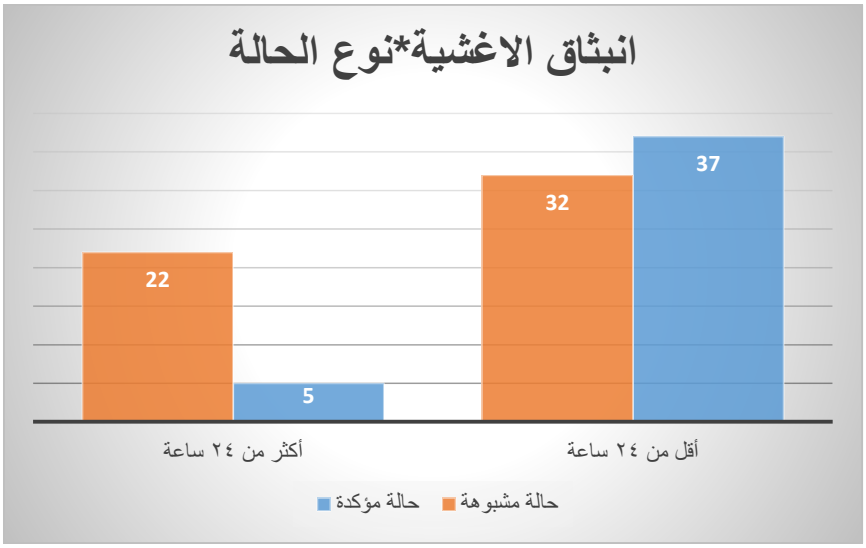
جدول (١١) : علاقة كرياتينين الغسالة بكمية السائل الأمنيوسي

نتائج الاستقصاء عن مدة الانبثاق:

تم تسجيل الفترة ما بين حدوث انبثاق الأغشية حتى وقت إجراء الغسالة و وقد تم تقديرها بأقل أو أكثر من ٢٤ ساعة ، ويبين الجدول (١٢) توزع العينة حسب الحالة و توقيت الانبثاق و يوضحه المخطط (١٢) .

جدول (١٢) يبيّن توزّع العينة حسب نوع الحالة ووقت انبثاق الاغشية.

وقت انبثاق الاغشية	أقل من ٢٤ ساعة	أكثر من ٢٤ ساعة
حالة مؤكدة	٣٩(%٣٩)	٧(%٧)
حالة مشتبهة	٣٢(%٣٢)	٢٢(%٢٢)
P-Value=0.003		



- بحسب الاختبار الذي طبّقناه (كاي مربع) فنتجت قيمة احتمالية (٠,٠٠٣) وهي قيمة هامّة إحصائياً حيث كانت النسبة الأكبر من الحالات المؤكدة و المشتبهه لديها انبثاق اغشية منذ أقل من ٢٤ ساعة .

علاقة كرياتينين الغسالة مع توقيت انبثاق الأغشية

يوجد فروق معنوية هامّة في كرياتينين الغسالة بالنسبة لتوقيت انبثاق الاغشية وذلك عند (أقل من ٢٤ ساعة) و(أكثر من ٢٤ ساعة) بقيمة احتمالية (**P-Value=0.014**) حيث كانت قيمة الكرياتينين الأعلى هي لمجموعة الانبثاق الحاصل منذ أقل من ٢٤ ساعة و يوضح ذلك الجدول (١٣) .

		t-test for Equality of Means			
		t	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
كرياتينين الغسالة	Equal variances assumed	2.501	**0.014**	.31491	.12594

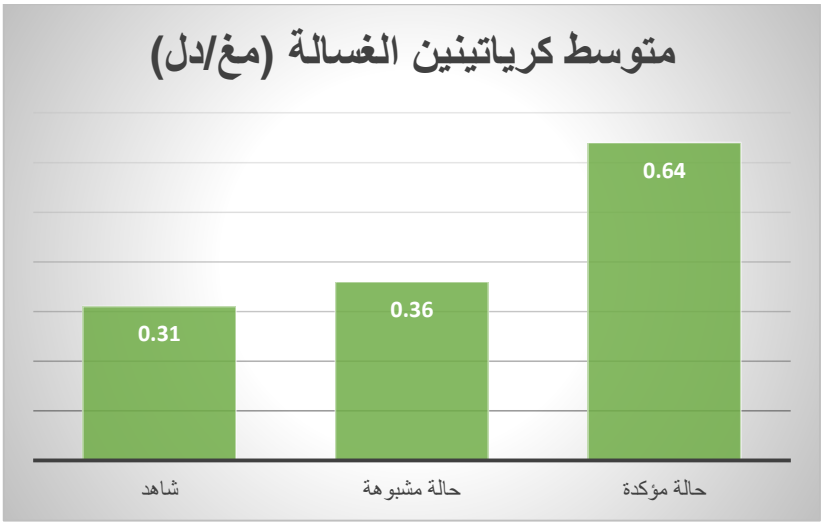
الجدول (١٣) : علاقة كرياتينين الغسالة مع توقيت انبثاق الاغشية

كرياتينين الغسالة المهبلية :

يبين الجدول (١٤) متوسط قيم الكرياتينين في العينة مقدرا" ب (مغ/ دل) و الانحراف المعياري و يوضحه المخطط (١٤) .

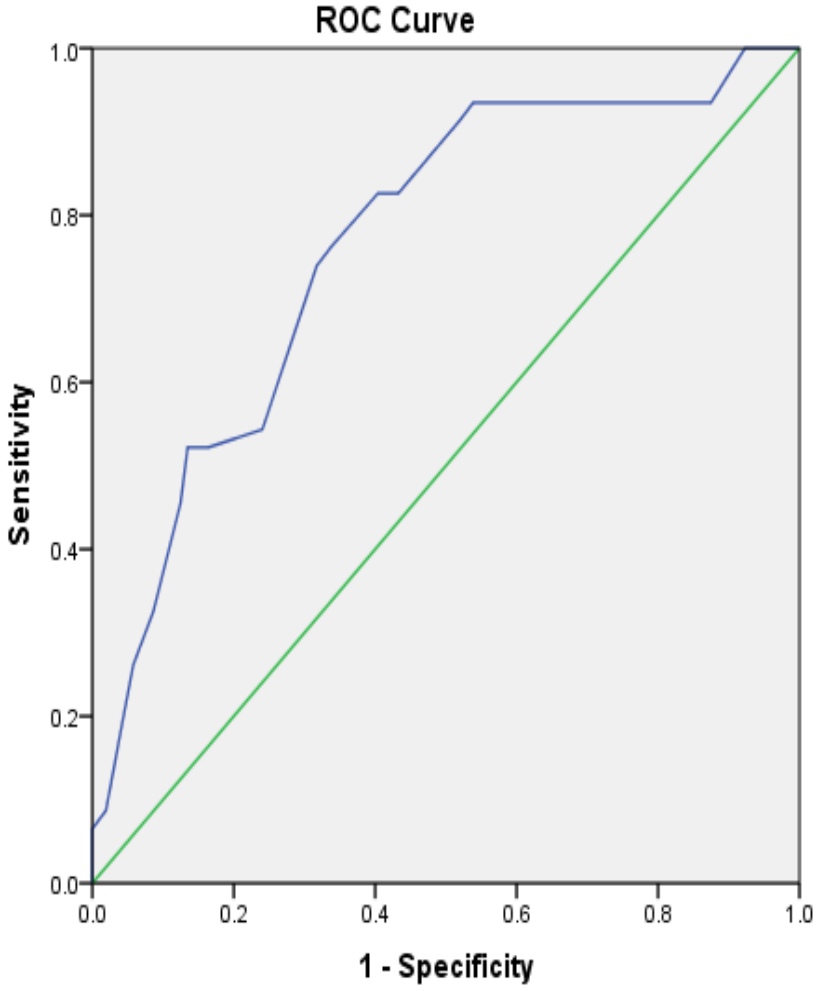
جدول (١٤) يبيّن عدّة معاير إحصائية لكرياتينين الغسالة كالمتوسط والانحراف.

كرياتينين الغسالة	حالة مؤكدة	حالة مشتبهة	شاهد
المتوسط	٠,٦٤	٠,٣٦	٠,٣١
الانحراف المعياري	٠,٦٨	٠,٣	٠,٠٩
MIN	٠,٣	٠,١	٠,٢
MAX	٣	٠,٥٢	٠,٦
P-value=0.000001			



- باستخدام الاختبار الإحصائي T-Test Anova تبيّن وجود فروق معنوية هامّة في كرياتينين الغسالة ما بين أنواع المرضى وذلك بحسب قيمة احتمالية بلغت (٠,٠٠٠٠٠١) وهي أصغر من /٠,٠٥/ أي الفروق معنوية وهامّة حيث أن متوسط قيم كرياتينين الغسالة في الحالات المؤكدة أعلى من الحالات المشتبهة و السلبية .

و باستخدام خصائص المستقبل التشغيلية (Receiver operating characteristic) (Roc curve) بخصوص كرياتينين الغسالة المخطط (١٥) استطعنا بنوعية بلغت ٦٠% وبحساسية بلغت ٩٠% أنّ نستنتج قيمة مستقبلية حدية تشخيصية تساوي Cut Off=0.27 mg\dl.



مخطط (١٥) مخطط ROC لتحديد القيم المستقبلية لكرياتينين الغسالة.

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): كرياتينين الغسالة

Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	1 - Specificity
.0000	1.000	1.000
.1250	1.000	.918
.1750	.912	.867
.2100	.912	.684
.2250	.912	.622
.2450	.912	.592
.2750	.912	.510
.2950	.882	.490
.3100	.765	.398
.3350	.765	.367
.3550	.676	.296
.3800	.647	.276
.4050	.382	.194
.4150	.353	.112
.4350	.353	.082
.4750	.265	.071
.5100	.088	.031
1.0000	.000	.000

الحكم الإحصائي:

كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى المعنوية /٠,٠٥/ حتّى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها أم وجود الفروق أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من /٠,٠٥/ فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائيّة معنويّة هامّة)، وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائيّة واضحة وذات دلالة معنويّة.

تم تحليل بيانات العيّنة باستخدام الاختبارات التالية:

١. Normality Tests
٢. Frequencies
٣. Descriptive
٤. CrossTab

٥. CHI Square

٦. Pearson Correlation

٧. Anova T-Test

٨. K Independent Samples

٩. Roc Curve

المناقشة

إن تمزق الأغشية الباكر و الإنتان الأمنيوسي كلاهما اختلاطان توليديان و يمتلكان نتائج هامة وخطرة على الأم والجنين، وتشمل تأثيراتهما المدى قصير الأمد بالإضافة إلى العقابيل المديدة (Tita, 2015).

تبلغ نسبة انتشار تمزق الأغشية الباكر ١-٣% من مجمل الحمول. و يعتبر تمزق الأغشية الباكر وحده مسؤولاً عن ثلث الولادات المبكرة (ACOG,1998; Mercer, 2003).

فلذلك للتشخيص الدقيق لتمزق الأغشية الباكر أهمية عظيمة، لما يفيد في اتخاذ التدابير العلاجية المناسبة للأم والجنين حسب العمر الحملي والحالة العامة (Tita, 2015)

أجري هذا البحث الرائد في مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي في دمشق لتحديد دور عيار الكرياتينين في السائل المهبلي في حالات تمزق الأغشية الباكر وتم أخذ العينات بالطريقة المثلى من حيث إجراء تجفيف المهبل من أي إفرزات قبل أخذ الغسالة لضمان التمديد المتساوي للعينات كما تمت الدراسة الإحصائية بالشكل المناسب من أجل تحديد القيمة الحدية التشخيصية حيث قمنا بأخذ مجال مابين أعلى قيمة في الشواهد السلبية و أقل قيمة في الحالات المؤكدة و دراسة الحالات المشتبهة ضمنه .

بلغ حجم عينة البحث ١٥٠ سيدة موزعة إلى ٣ مجموعات:

المجموعة الأولى: مجموعة الشاهد "٥٠ مريضة".

المجموعة الثانية: مجموعة الحالات، وتم تقسيمها إلى مجموعتين فرعيتين:

أولاً: الحالات المؤكدة و هي مجموعة السيدات مع انبثاق أغشية باكر مؤكد برؤية السائل الأمنيوسي يتدفق من عنق الرحم "٤٦ حالة ".

ثانياً: الحالات المشتبهة و هي مجموعة السيدات مع قصة انبثاق أغشية باكر و لم يظهر الفحص بالسبيكيلوم سيلانا صريحا "٥٤ حالة" .

وجدنا بالدراسة ان متوسط قيم كرياتينين الغسالة في الحالات المؤكدة أعلى من الحالات المشتبهة و السلبية بفارق هام إحصائيا و تم استنتاج قيمة حدية تشخيصية للكرياتينين بلغت ٠,٢٧ مغ/دل و يلاحظ وجود قيم في مجموعة الشاهد تفوق القيمة الحدية و هذا يفسر بان مجموعة الشواهد تحوي حالات انبثاق إيجابية قد تتوافق مع سيلان قليل الكمية غير ملاحظ من قبل السيدة و غير مرئي أثناء الفحص السريري من قبلنا .

كما وجدنا ان قيم الكرياتينين كانت أعلى في المجموعة التي كان لديها شح بالسائل الامنيوسي من المجموعة التي كانت لديها الكمية طبيعية و بفارق هام إحصائيا مما يدل على أهمية كمية السائل الامنيوسي في التوجه للتشخيص و خاصة عند الترافق مع قيمة كرياتينين مرتفعة للغسالة في الحالات المشتبهة .

و بالمقارنة مع الدراسات العالمية الموجودة حول هذا الموضوع مع الأخذ بالعلم الإختلاف بطريقة أخذ العينات و الطريقة المستخدمة لحساب القيمة الحدية التشخيصية بأخذ مجال للقيم تراوح بين أعلى قيمة لدى الشواهد السلبية و أقل قيمة لدى الحالات المؤكدة و دراسة قيم الحالات المشتبهة حسبه و التي هي الطريقة الصحيحة إحصائيا بعد التأكد من المراجع الإحصائية و الإستعانة بخبراء الإحصاء وجدنا مايلي .

دراسة hasan kafali و زملائه ٢٠٠٧

أجريت هذه الدراسة في جامعة حران في تركيا و اشتملت على ١٣٩ سيدة و قسمت العينة إلى ٤٧ حالة مؤكدة و ٣٦ حالة مشتبهة و ٥٦ حالة شاهد سلبي و تمت في هذه الدراسة معايرة البولة و الكرياتينين باستخدام ٥ سم من السيروم الملحي العقيم لإجراء الغسالة .

دراسة zanjani و زملائه ٢٠١٢

أجريت هذه الدراسة في مشفى طهران للعلوم في إيران و اشتملت على ١٨٠ سيدة و قسمت العينة إلى ٦٠ حالة مؤكدة و ٦٠ حالة مشتبهة و ٦٠ حالة شاهد سلبي و تمت في هذه الدراسة معايرة الكرياتينين باستخدام ٣سم من السيروم الملحي لاجراء الغسالة في حال وجود سيلان صريح و ٥سم من السيروم في حال عدم وجود السيلان و ثم ارسال ٣ سم من الغسالة للمعايرة .

دراسة Leila sekhavat و زملائها ٢٠١١

تمت هذه الدراسة في مشفى شاهد سيدوني في ايران و اشتملت على ١٦٠ سيدة و قسمت العينة إلى ٣٠ حالة مؤكدة و ٣٠ حالة مشتبهة و ١٠٠ حالة شاهد سلبي .

أجريت في هذه الدراسة معايرة الكرياتينين باستخدام ٥سم من السيروم الملحي لاجراء الغسالة.

دراسة nourossadat kariman ٢٠١٣

أجريت هذه الدراسة في مشفى شاهد تاليجاني في ايران و اشتملت على ١٧٩سيدة و قسمت العينة إلى ٦٠ حالة مؤكدة و ٦٣ حالة مشتبهة و ٥٣ حالة شاهد سلبي و تمت في هذه الدراسة معايرة البولة و الكرياتينين باستخدام ٥سم من السيروم الملحي لإجراء الغسالة.

دراسة دعاء عفت ٢٠١٢

أجريت هذه الدراسة في جامعة الأزهر بالقاهرة و اشتملت على ٧٥ مريضة و قسمت العينة إلى ٢٥ حالة مؤكدة و ٢٥حالة مشتبهة و ٢٥ حالة شاهد سلبي و تمت في هذه الدراسة معايرة الكرياتينين و Bhcg و تم استخدام ٦سم من السيروم الملحي لإجراء الغسالة. .

الجدول التالي يبين نتائج دراستنا و الدراسات العالمية :

الدراسة	القيمة الحدية التشخيصة	الحساسية	النوعية
دراستنا ٢٠١٧	٠,٢٧مغ/دل	%٩٠	%٦٠
دراسة kafali	٠,٦ مغ/ دل	%١٠٠	%١٠٠
دراسة zanjani	٠,٥ مغ/دل	%٩٦,٧	%١٠٠
دراسة sekhavat	٠,١٤مغ/دل	%٩٨,٧	%١٠٠
دراسة kariman	٠,٤٥مغ/دل	%١٠٠	%١٠٠
دراسة دعاء عفت	٠,٢١مغ/دل	%١٠٠	%١٠٠

إن هذه الدراسة الرائدة في مشفانا حددت الدور الهام لمعايرة كرياتينين السائل المهبلي لتحري انبثاق الأغشية الباكر و خاصة في الحالات المشتبهة حيث انه إجراء سهل التطبيق و منخفض التكلفة مما يفتح آفاق مستقبلية لإدخال هذه المعايرة في الممارسة السريرية لدينا .

التوصيات

- في حالات تمزق الأغشية الباكر المشتبهه و التي يكون قرار التدبير فيها حرجا" ومصيريا" وخاصة في الأعمار الحملية الحدية يكون استخدام عيار الكرياتينين في السائل المهبلي موجها" للتشخيص من أجل التدبير الأمثل للحالة بحيث نعتبر أي قيمة لكرياتينين الغسالة المهبلية أكبر او يساوي ٠,٢٧ مغ/دل مشخصا" لحدوث الإنبثاق بحساسية ٩٠% و نوعية ٦٠% .
- إجراء دراسات لاحقة واسعة على العوامل التشخيصية الأخرى و مقارنتها للوصول إلى المشعر الأفضل و الأعلى دقة و الأقل تكلفة .

الملحق

الموافقة المستنيرة

جامعة دمشق

كلية الطب البشري **رقم الحالة:**

قسم التوليد وأمراض النساء **التاريخ: / /٢٠١٦**

موافقة مستنيرة

عنوان الدراسة : كرياتينين السائل المهبلي لتحري انبثاق الأغشية الباكر.

سيدتي:

سنقوم بدراسةعند المريضات اللواتي يشتكين من قصة انبثاق الأغشية الباكر في مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق و ذلك من اجل شخيص تلك الحالات و تدبيرها.ولذلك يهمنا مشاركتك في الدراسة وإعطاؤنا بعض البيانات التي لن تشتمل على مايشير إلى هويتك بأي صورة كانت وسنحتفظ بها بسرية تامة ولن تستخدم إلا لأغراض بحثية فقط والتي قد تفيد في تشخيص مثل هذه الحالات لدى مراجعات المشفى،إن هذه الدراسة لاتشتمل على أي تداخل من شأنه التأثير في سير الحمل،ولايتطلب منك أي تكلفة مادية تأخذينها على عاتقك.

إن المشاركة في الدراسة غير ملزمة،ورفضك المشاركة لن يؤثر بشكل من الأشكال على حقوقك الطبية أو الخدمات المقدمة لك داخل المشفى،ولك كامل الحق في رفض الإجابة عن أي سؤال لاترغبين الإجابة عنه كما أننا سنرحب بأي استفسار لديك بخصوص الحالة التي تعانين منها.

نطمح لمشاركتك في هذه الدراسة.

أقر بأن هذه الموافقة تمت بعد الإطلاع على التفاصيل الواردة سابقاً،والإجابة على أسئلتي واستفساراتي حول الموضوع.

اسم وتوقيع السيدة الطبيب الباحث

أحمد خليفة

استبيان البحث

كرياتينين السائل المهبلي لتحري انبثاق الاغشية الباكر

الاسم : العمر: رقم الاضبارة:

عدد الحمول: الاسقاطات: طريقة الولادة:

العمر الحملي: كمية السائل الامنيوسي afi : ط ، شحيحة

الحالات

انبثاق الاغشية : اقل من ٢٤سا ، اكثر من ٢٤سا

السبيكيلوم: سيلان صريح ،لا سيلان صريح

التبدلات:

كرياتينين الغسالة :

الشواهد السلبية

كرياتينين الغسالة:

المراجع

1. AHMETAŠEVIĆ SG, GAŠPAROVIĆ VE, MAURAC I, JURICA SA, BELJAN P. Procalcitonin vs C-reactive protein in early detection of intrauterine infection in premature rupture of membranes and neonatal Infections. SIGNA VITAE 2014; 9 (Suppl 1): 54 - 57
2. Albanese C, Colin IM, Crowley WF, Ito M, Pestell RG, Weiss J, Jameson JL, The gonadotropin genes: evolution of distinct mechanisms for hormonal control, Recent ProgHorm Res 51:23, 1996.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 127, June 2012a
4. American College of Obstetricians and Gynecologists: Premature rupture of membranes. Practice Bulletin No. 139, October 2013
5. Aziz N, Cheng YW, Caughey AB. Neonatal outcomes in the setting of preterm premature rupture of membranes complicated by chorioamnionitis. J Matern Fetal Neonatal Med 2009:1.
6. Barnea ER, Ashkenazy R, Tal Y, Kol S, Sarne Y, Effect of ^{2}ج-endorphin on human chorionic gonadotrophin secretion by placental explants, Hum Reprod 6:1327, 1991.
7. Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. J Perinat Med 2006;34(1):5–12.
8. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, et al: Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. Obstet Gynecol 98:379, 2001
9. Buhimschi IA, Christner R, Buhimschi CS. Proteomic biomarker analysis of amniotic fluid for identification of intra-amniotic inflammation. BJOG 2005; 112:173.
10. Buhimschi IA, Zambrano E, Pettker CM, et al. Using proteomic analysis of the human amniotic fluid to identify histologic chorioamnionitis. Obstet Gynecol 2008; 111:403.
11. Carlan SJ,O'BrienWF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management.Obstet Gynecol 1993;81:61–4.
12. Casey ML and MacDonald PC: Interstitial collagen synthesis and processing in human amnion: a property of the mesenchynal cells. Biol Reprod 55: 1253-1260, 1996.
13. Casey ML, MacDonald PC: Transforming growth factor-beta inhibits progesterone-induced enkephalinase expression in human endometrial stromal cells. J Clin Endocrinol Metab 81:4022, 1996
14. Christian, L. M., & Porter, K. (2014). Longitudinal Changes in Serum Proinflammatory Markers across Pregnancy and Postpartum: Effects of Maternal Body Mass Index. Cytokine, 70(2), 134–140.

15. Cole, L. A. (2010). Biological functions of hCG and hCG-related molecules. Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E, 8, 102. http://doi.org/10.1186/1477-7827-8-102
16. Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. Semin Fetal Neonatal Med 2004; 9:459
17. Edwards RK, Duff P. Single additional dose postpartum therapy for women with chorioamniotis. Obstet Gynecol 2003;102:957.
18. Esim E, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizglu B. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of beta hCG in vaginal washing fluid. Eur J ObstetGynecolReprodBiol 2003; 107: 37–40.
19. Esim E, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizglu B. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of beta hCG in vaginal washing fluid. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 107: 37–40.
20. Fischbach FT, Dunning MB III, eds. (2009). Manual of Laboratory and Diagnostic Tests, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
21. Fortunato SJ, Menon R: IL-1 beta is a better inducer of apoptosis in human fetal membranes than IL- 6. Placenta 24:922, 2003
22. Gaucherand P, Salle B, Sergeant P, Guibaud S, Brun J, Bizollon CA, et al. Comparative study of three vaginal markers of the premature rupture of membranes. Insulin like growth factor binding protein1, diamine oxidase, and pH. Acta Obstet Gynecol Scand. 1997;76:536–40.
23. Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. Am J Obstet Gynecol 1991;164:1317.
24. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R: Intrauterine infection and prematurity. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 8:3, 2002
25. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, Espinoza J, Hassan SS. The fetal inflammatory response syndrome. Clin Obstet Gynecol 2007;50(3):652–83.
26. Gravett MG, Novy MJ, Rosenfeld RG, et al. Diagnosis of intra-amniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers. JAMA 2004; 292:462.
27. Guibourdenche J, Luton D, Andre E, Noel M, Pourquet D. Rapid detection of insulin like growth factor-binding protein-1 and foetal fibronectin in cervico-vaginal secretions to diagnose premature membrane rupture. Ann Clin Biochem. 1999;36:388-9.
28. Hitti J, Lapidus JA, Lu X, et al. Noninvasive diagnosis of intraamniotic infection: proteomic biomarkers in vaginal fluid. Am J Obstet Gynecol 2010; 203:32.e1.
29. Holcroft CJ, Askin FB, Patra A, Allen MC, Blakemore KJ, Graham EM. Are histopathologic chorioamnionitis and funisitis associated with metabolic acidosis in the preterm fetus? Am J Obstet Gynecol 2004 Dec;191(6):2010–5.
30. Holzman C, Lin X, Senagore P, Chung H. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery. Am J Epidemiol 2007;166(7):786–94. Epub 2007 Jul 11.
31. Hopkins L, Smaill F. Antibiotic regimens for management of intraamniotic infection. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD003254.
32. Howman RA, Charles AK, Jacques A, Doherty DA, Simmer K, Strunk T, et al. Inflammatory and haematological markers in the maternal, umbilical cord and infant circulation in histological chorioamnionitis. PLoS One. 2012; 7(12):e51836
33. Hwang HS, Kwon JY, Kim MA, et al: Maternal serum highly sensitive C-reactive protein in normal pregnancy and pre-eclampsia. Int J Gynecol Obstet 98:105, 2007

34. Impey LW, Greenwood CE, Black RS, et al. The relationship between intrapartum maternal fever and neonatal acidosis as risk factors for neonatal encephalopathy. Am J Obstet Gynecol 2008;198:49.
35. Jameson JL, Hollenberg AN, Regulation of chorionic gonadotropin gene expression, Endocr Rev 14:203, 1993
36. Kariman N, Hedayati M, AlaviMajd Sh. The diagnostic power of cervico-vaginal fluid prolactin in the diagnosis of premature rupture of membranes. Iran Red Crescent Med J. 2012;14(9):541-8.
37. Kariman NS, Jafari E, Amiri Moghadam HR, Alavi Majd H, Mortazavi M. Comparing the diagnostic power of qualitative and quantitative measurements of β-hCG in cervicovaginal washing-fluid for the diagnosis of PROM. J Repro Infertil. 2007;8(1):97.
38. Kim KW, Romero R, Park HS, Park CW, Shim SS, Jun JK, Yoon BH. A rapid matrix
39. Kim YH, Park YW, Kwon HS, Kwon JY, Kim BJ. Vaginal fluid beta-human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005;84:802–8.
40. Korevaar, T. I. M., Steegers, E. A. P., de Rijke, Y. B., Schalekamp-Timmermans, S., Visser, W. E., Hofman, A., Peeters, R. P. (2015). Reference ranges and determinants of total hCG levels during pregnancy: the Generation R Study. *European Journal of Epidemiology*, *30*(9), 1057–1066. http://doi.org/10.1007/s10654-015-0039-0
41. Lapthorn AJ, Harris DC, Littlejohn A, Lustbader JW, Canfield RE, Machin KJ, Mogan FJ, Isaacs NW, Crystal structure of human chorionic gonadotropin, Nature 369:455, 1994
42. Le J (ed): Obstetrics and Gynecology. 7th edition. Beijing People's Medical Publishing House, Beijing, pp137-138, 2008.
43. Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, Huang T, Association between second-trimester isolated high maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies, Am J ObstetGynecol 188:1354, 2003
44. Lewis DF, Major CA, Towers CV, Asrat T, Harding JA, Garoite TJ. Effects of digital vaginal examinations on latency period in preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 1992; 80: 630–634.
45. Li HX: Comparing serum β-hCG and CRP levels in predicting intrauterine infection and prognosis. Chin J Hosp Infect 22: 2016-2018, 2012.
46. Li HX: Comparing serum β-hCG and CRP levels in predicting intrauterine infection and prognosis. Chin J Hosp Infect 22: 2016-2018, 2012.
47. Li HY, Chang TS. Vaginal fluid creatinine, human chorionic gonadotropin and alpha fetoprotein levels for detecting premature rupture of membranes. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 2000;63:686–90.
48. Malak TM, Ockleford CD, Bell SC, et al: Confocal immunofluorescence localization of collagen types I, III, Ⅳ, Ⅵ and their ulrtastructural organization in term human fetal membranes.Placenta 14: 385-406, 1993.
49. Mark SP, Croughan-Minihane MS, Kilpatrick SJ. Chorioamnionitis and uterine function. Obstet Gynecol 2000;95:909.
50. Mazor M, Kassis A, Horowitz S, Wiznitzer A, Kuperman O, Meril C, Glezerman M. Relationship between C-reactive protein levels and intraamniotic infection in women with preterm labor. J Reprod Med. 1993 Oct;38(10):799-803.

51. Menon R and Fortunato SJ: The role of matrix degrading enzymes and apoptosis in rupture of membranes. J Soc Gynecol Investig 11: 427-437, 2004.
52. Mercer BM. Preterm rupture of membranes. Obstetrics Gynecology 2003; 101:178-193.
53. Mercer BM: Preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 101:178, 2003
54. metalloproteinase-8 bedside test for the detection of intraamniotic inflammation in women with preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2007;197(3):292.e1–5.
55. Mogami H, Kishore AH, Shi H, et al: Fetal fibronectin signaling induces matrix metalloproteases and cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion cells and preterm birth in mice. J Biol Chem 288(3):1953, 2013
56. Movahed F, Elmizadeh K, Javadi A, Choopani A. The value of qualitative detection of human chorionic gonadotropin in vaginal washing fluid for diagnosis of preterm premature rupture of membranes. Pak J Med Sci 2012;28(5):900-903
57. Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. Clin Obstet Gynecol 1993; 36:795.
58. NICE. (2010) Preterm Prelabour Rupture of Membranes. NICE clinical guidelines No.44. RCOG press. London.UK
59. Park KH, Chaiworapongsa T, Kim YM, et al: Matrix metalloproteinase 3 in parturition, premature rupture of the membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. J Perinat Med 31:12, 2003
60. Pettker CM, Buhimschi IA, Magloire LK, Sfakianaki AK, Hamar BD, Buhimschi CS. Value of placental microbial evaluation in diagnosing intra-amniotic infection. Obstet Gynecol 2007;109(3):739–49.
61. Phupong V, Kulmala L: Clinical course of preterm prelabor rupture of membranes in the era of prophylactic antibiotics. BMC Res Notes 5(1):515, 2012
62. Premature rupture of membranes. ACOG Technical Bulletin 115. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 1998.
63. Riggs JW, Blanco JD. Pathophysiology, diagnosis, and management of intraamniotic infection. Semin Perinatol 1998;22(4):251–9.
64. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al: The preterm parturition syndrome. BJOG 3:17, 2006
65. Rothman PA, Chao VA, Taylor MR, Kuhn RW, Jaffe RB, Taylor RN, Extraplacental human fetal tissues express mRNA transcripts encoding the human chorionic gonadotropin-²ζ subunit protein, Mol Reprod Dev 33:1, 1992
66. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. Am J Obstet Gynecol 2004;191:211.
67. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, Haque K, Weston JA, Hewson SA, Ohel G, Hodnett ED. International Multicentre Term Prelabor Rupture of Membranes Study: evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term. Am J Obstet Gynecol 1997;177(5):1024–9.
68. Shahin M, Raslan H. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: prolactin, beta subunit of human chorionic gonadotropin, and alpha-fetoprotein. GynecolObstet Invest. 2006;63:195–199.

69. Shahin M, Raslan H. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: prolactin, beta subunit of human chorionic gonadotropin, and alpha-fetoprotein. Gynecol Obstet Invest. 2006;63:195–199.
70. Smith EJ, Muller CL, Sartorius JA, White DR and Maslow AS: C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis. J Am Osteopath Assoc 112: 660-664, 2012.
71. Steele GL, Currie WD, Leung E, Ho Yuen B, Leung PCK, Rapid stimulation of human chorionic gonadotropin secretion by interleukin-1 from perifused first trimester trophoblast, J ClinEndocrinolMetab 75:783, 1992.
72. Stepan M, Cobo T, Musilova I, Hornychova H, Jacobsson B, Kacerovsky M (2016) Maternal Serum C-Reactive Protein in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes. PLoS ONE 11(3): e0150217
73. Tian CF, Lv FH, Wang M, Gu XS. Serum β-human chorionic gonadotropin and interleukin-1 as diagnostic biomarkers for the premature rupture of membranes and chorioamnionitis. 2014. BIOMEDICAL REPORTS 2: 905-909.
74. Tian CF, Lv FH, Wang M, Gu XS. Serum β-human chorionic gonadotropin and interleukin-1 as diagnostic biomarkers for the premature rupture of membranes and chorioamnionitis. 2014. BIOMEDICAL REPORTS 2: 905-909. DOI: 10.3892/br.2014.342
75. Tigga MP, Malik S. Comparative analysis of four biomarkers in diagnosing premature rupture of membranes and their correlation with onset of labour. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 2015;4:1070-5.
76. Tita TN. Intraamniotic infection (chorioamnionitis). Ramin SM, editor. UpToDate. 201٥.
77. Tita, A. T. N., & Andrews, W. W. (2010). Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. Clinics in Perinatology, 37(2), 339–354. Wiberg-Itzel E, Cnattingius S, Nordstrom L. Lactate determination in vaginal fluids: a new method in the diagnosis of prelabour rupture of membranes. Br J Obstet Gynaecol. 2005;112:754–8.
78. Van de Laar R., Van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, et al. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: A systematic review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 147 (2009) 124–129
79. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. Clin Microbiol Rev 2005;18(4):757–89.
80. Wang H, Parry S, Macones G, et al: A functional SNP in the promoter of the SERPINH1 gene increases risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans. PNAS 103:13463, 2006
81. Wu HC, Shen CM, Wu YY, Yuh YS, Kua KE. Subclinical histologic chorioamnionitis and related clinical and laboratory parameters in preterm deliveries. Pediatr Neonatol 2009;50(5):217–21.
82. Yang M, Lei ZM, Rao C, The central role of human chorionic gonadotropin in the formation of human placental syncytium, Endocrinology 144:1108, 2003
83. Yoon BH, Romero R, Moon JB, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol 2001;185:1130.
84. Yu L and Chen JH: The relationship among CRP, preterm premature rupture of membranes and subclinical chorionic amnionitis. J Pract Med Tech 15: 2889-2890, 2008

85. Zanjani MS, Haghighi L. Vaginal fluid creatinine for the detection of premature rupture of membranes. J Obstet Gynaecol Res. 2012;38(3):505-8.