

Beratíðni β -hemólýtískra streptókokka af flokki B meðal þungaðra kvenna á Íslandi og smitun nýbura

Ágrip

Ingibjörg Bjarnadóttir¹

Karl G. Kristinsson²

Arnar Hauksson³

Guðjón Vilbergsson⁴

Gestur Pálsson¹

Atli Dagbjartsson¹

Inngangur: Blóðsýkingar hjá nýburum eru enn alvarlegt sjúkdómsástand með hárrí dánartíðni. Í rannsókn á faraldsfræði blóðsýkinga meðal nýbura á Íslandi á árunum 1976 til 1995 voru blóðsýkingar staðfestar hjá tveimur af hverjum 1000 lifandi fæddum börnum og dánartíðni var 17%. Nýgengi blóðsýkinga af völdum β -hemólýtískra streptókokka af flokki B (GBS) fór verulega vaxandi á rannsóknartímabilinu og var orðið 0,9/1000 á síðustu fimm árunum. Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna beratiðni GBS meðal þungaðra kvenna á Íslandi og smitun nýbura í fæðingu þess vegna.

Efniviður og aðferðir: Gerð var framsýn rannsókn þar sem tekin voru stök frá neðri hluta legganga og endaparmi þungaðra kvenna á 23. og 36. viku meðgöngu svo og í fæðingu. Einnig voru tekin stök frá holhönd, nafla og koki nýburanna þegar eftir fæðingu. Úrtakið voru þungaðar konur sem fæddar voru fjórða hvern dag hvers mánaðar og komu til mæðraeftirlits á Kvennadeild Landspítalans eða Heilsuverndarstöð Reykjavíkur á tímabilinu frá október 1994 til október 1997. Ekki voru gefin sýklalyf til að uppræta berastig á meðgöngu, en hins vegar var Penicillin G gefið í æð í fæðingunni ef síðasta ræktun fyrir fæðingu var jákvæð fyrir GBS og jafnframt einu eða fleiri af eftirtöldum skilyrðum fullnægt: Meðgöngulengd <37 vikur, legvatn farið >12 klukkustundum fyrir fæðingu eða hiti >38°C.

Niðurstöður: Sýni voru tekin frá 280 konum. Beratiðni þungaðra kvenna hérlendis reyndist vera 24,3%. Tólf börn reyndust hafa GBS í ræktunarsýnum sem tekin voru þegar eftir fæðingu. Ekkert barn í rannsókninni fékk staðfesta blóðsýkingu. Fjórðungur (25%) barna þeirra kvenna, sem enn voru GBS berar í fæðingunni, smitaðist.

Jákvætt forspárgildi GBS sýnatöku við 23 vikna meðgöngu er 64% en 78% við 36 vikna meðgöngu. Neikvætt forspárgildi er samsvarandi 95% og 99%.

Ályktun: Fjórðungur þungaðra kvenna á Íslandi ber GBS í leggöngum eða endaparmi. Tuttugu og fimm prósent barna þeirra smitast af sýklinum við fæðingu. Þannig má reikna með að 5% allra nýbura á Íslandi á umræddu tímabili hafi smitast af GBS við fæðingu.

Ef verðandi móðir er ekki GBS beri samkvæmt ræktunum frá leggöngum og endaparmi á meðgöngunni, eru hverfandi líkur á að barn hennar smitist af GBS í fæðingunni.

ENGLISH SUMMARY

Bjarnadóttir I, Hauksson A, Kristinsson KG, Vilbergsson G, Pálsson G, Dagbjartsson A

Carriage of group B β -haemolytic streptococci among pregnant women in Iceland and colonisation of their newborn infants

Læknablaðið 2003; 89: 111-5

Objective: To determine the carrier rate of group B β -haemolytic streptococci (GBS) of pregnant women in Iceland and the colonisation of their newborns.

Material and methods: A prospective study was conducted from October 1994 until October 1997, where culture specimens for GBS were taken from vagina and rectum of pregnant women attending the prenatal clinics at the Department of Obstetrics and Gynecology, Landspítali University Hospital and the Reykjavik Health Centre. The samples were taken at 23 and 36 weeks gestation and at delivery. Culture samples were also taken from axilla, umbilical area and pharynx of their newborn infants immediately after birth. Included in the study were pregnant women born on every fourth day of each month. Carrier state was not treated during pregnancy, but Penicillin G was given i.v. at delivery if the last culture before delivery was positive and gestational age was <37 weeks, rupture of membranes was >12 hours before delivery or the mother had a fever >38°C.

Results: Cultures were taken from 280 women and their children. GBS carrier rate of pregnant women in Iceland was 24.3%. Twelve newborns had GBS positive cultures. No newborn had a confirmed septicemia. Cultures from 25% of newborns, who's mothers were still GBS carriers at birth, were positive for GBS.

Positive predictive value of cultures taken at 23 weeks gestation was 64% and 78% at 36 weeks. Negative predictive value was 95% and 99% respectively.

Conclusion: One out of every four pregnant women in Iceland is a GBS carrier. Twentyfive percent of newborns become colonised with GBS if the mother is a GBS carrier at delivery. When screening for GBS carrier state is done cultures from both vagina and rectum is more sensitive than cultures from vagina only. At least five percent of all newborns in Iceland are therefore expected to have positive skin cultures at birth. If the mother does not have positive GBS cultures during pregnancy, the likelihood that she will give birth to a GBS colonised child is almost none.

Keywords: Group B streptococcus, pregnancy, carrier rate, neonatal colonisation.

Correspondence: Atli Dagbjartsson, atlid@landspitali.is

¹Barnspítala Hringins,
²Sýklafræðideild og
³Kvennadeild Landspítala
Hringbraut ⁴Miðstöð
mæðraverndar,
Heilsuverndarstöð
Reykjavíkur.
Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Atli Dagbjartsson,
Barnspítala Hringins,
Landspítala Hringbraut, 101
Reykjavík. Sími 5431000.
atlid@landspitali.is

Lykilorð: β -hemólýtískur streptókokkus af flokki B (GBS), beratiðni, þungun, nýburi.

Inngangur

Blóðsýkingar hjá nýburum (sepsis neonatorum) eru enn í dag mjög alvarlegt sjúkdómsástand með hárrí dánartíðni (1-4, 6, 8, 10, 14, 18, 20). Í nýlegri rannsókn sem gerð var á faraldsfræði blóðsýkinga meðal nýbura á Íslandi á tímabilinu frá 1976 til 1995 kom í ljós að blóðsýking var staðfest hjá tveimur börnum af hverjum 1000 lifandi fæddum. Í 23% tilvika var um að ræða *Streptococcus agalactiae* (β -hemólýtískir streptókokkar af flokki B, GBS), sem var algengasta bakteríutegundin. Þar á eftir komu kóagúlása neikvæðir stafýlókókkar í 21% tilfella, *Staphylococcus aureus* í 15%, *E. coli* í 13% og *Listeria monocytogenes* í 4% tilfella (1). Nýgengi blóðsýkinga af völdum GBS fór verulega vaxandi á þessu 20 ára tímabili. Fyrstu fimm árin var það 0,1/1000 lifandi fædd börn, eða 7% af öllum sýkingunum á því tímabili, en á síðasta fimm ára tímabilinu hafði nýgengið aukist í 0,9/1000, eða 37% af öllum sýkingum á því tímabili. Dánartíðni var 17% í heildina en 26% ef um var að ræða heilahimnubólgu. Á síðustu þremur árum rannsóknartímabilsins ollu GBS helmingi allra dauðsfalla vegna blóðsýkinga meðal nýbura á Íslandi (1).

Rannsóknir, bæði austanhafs og vestan, hafa sýnt sömu þróun og hér á landi sem virtist þó vera þar að minnsta kosti áratug fyrr á ferðinni en hér á landi (1-6, 15, 20). Sænsk rannsókn á árunum 1975 til 1980 sýndi að GBS var þá þegar orðinn algengasti orsakavaldur nýburablóðsýkinga þar í landi (2) og finnsk rannsókn á árunum 1981 til 1985 leiddi það sama í ljós (3). Í Mið-Evrópu, Bandaríkjum Norður-Ameríku og Ástralíu var GBS orðinn algengasta orsök blóðsýkinga hjá nýburum á árunum 1970 til 1975 (4-6, 15, 20).

Algengasta smitleið GBS til nýbura er smit í fæðingu frá móður sem er GBS beri (4, 5, 7-9, 12, 18-20). Erlendar rannsóknir hafa sýnt mismunandi bera-tíðni mæðra á meðgöngu, eða frá 10 til 40%. Rösklega helmingur (50-70%) barnanna sem þær ólu virtist smitast, þannig að bakterían ræktaðist frá yfirborði þeirra. Eitt til tvö prósent barnanna fengu síðan snemmkomna, lífshættulega blóðsýkingu. Meðal áhættuþátta sem juku líkur á hættulegri sýkingu hjá nýburanum voru: Fyrirburafæðing (meðgöngulengd <37 vikur), farið legvatn >12 klukkustundum fyrir fæðingu og sótthiti hjá móður. Aðrir áhættuþættir voru: GBS vöxtur í þvagi á meðgöngunni, mikið magn GBS í leggöngum og að konan hafði áður fætt barn sem sýktist af GBS.

Samt sem áður voru 23 til 70% sýktu barnanna fullburða börn með enga þekkta áhættuþætti (4, 5, 7, 10, 20).

Með tilliti til niðurstaðna ofangreindra rannsókna var ákveðið að gera framsýna rannsókn á GBS bera-tíðni þungaðra kvenna á Íslandi og tíðni smitunar í fæðingu meðal nýfæddra barna þeirra.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknarþýði

Gerð var framsýn rannsókn á úrtaki þungaðra kvenna sem fæddar voru fjórða hvern dag hvers mánaðar og komu til mæðraeftirlits á Kvennadeild Landspítalans eða Heilsuverndarstöð Reykjavíkur frá október 1994 til október 1997.

Ræktanir

Tekin voru stök til ræktunar frá neðri hluta legganga og endaparmi kvennanna á 23. og 36. viku meðgöngu (við mæðraskoðun) og í þriðja skiptið þegar konan kom til fæðingar á fæðingadeild Kvennadeildar Landspítalans. Ef sýklalyf voru gefin í fæðingunni voru ræktunarsýni tekin fyrir fyrstu sýklalyfjagjöfina. Einnig voru tekin stök frá hólhönd, nafla og koki nýfæddu barnanna þegar eftir fæðingu. Ræktanir voru teknar með Culturette® (Becton Dickinson Europe, Meylan cedex, France) stropinnum og flutningsæti, send samdægurs eða að morgni næsta dags á Sýklafræðideild Landspítalans. Öllum sýnum var sáð á á blóðagar og Islam's agar (Oxoid® Hampshire, England) innan 24 klukkustunda frá sýnatökunni og auk þess var sýnum frá leggöngum, nafla og endaparmi sáð fyrst í sérstakt valbroð (Todd Hewitt broð með 5% kindablóðkornum, 15mg/l nalidixín sýru og 4mg/l gentamísín sulfati). Sáð var úr valbroðinu á blóðagar og Islam's agar næsta dag. Eftir ræktun á skálum í 24 klukkustundir voru dæmigerðar sýklapýrpingar greindar sem GBS með greiningu yfirborðsmótefnavaka (Streptex® latex kekkjunarpróf).

Skilgreiningar

Punguð kona taldist vera GBS beri ef bakterían ræktaðist úr einhverju þeirra sýna sem tekin voru frá henni. Á sama hátt taldist barn smitað ef bakterían ræktaðist frá einhverju af sýnunum sem tekin voru frá því.

Fjöldi einstaklinga, bæði kvenna og barna með jákvæðar ræktanir, var skráður.

Forspárgildi um beraástand við fæðingu var skilgreint sem jákvætt ef bakterían ræktaðist frá sömu konu bæði úr sýni á meðgöngu og í fæðingu og á sama hátt neikvætt ef bakterían ræktaðist ekki úr sýnunum.

Tölfræðiútreikningar voru gerðir með kí-kvaðrat (ChiSquare) prófi.

Forvarnarsýklalyfjameðferð

Ekki voru gefin sýklalyf til að uppræta berastig á meðgöngu en hins vegar var Penisillín G gefið í æð í fæðingunni, ef síðasta ræktun fyrir fæðingu var jákvæð fyrir GBS og jafnframt einn eða fleiri af eftirtöldum áhættuþáttum til staðar: Meðgöngulengd <37 vikur, legvatn farið >12 klukkustundum fyrir fæðingu eða konan með hita >38°C.

Gefnar voru fimm milljón einingar fyrst og eftir það tvær milljón einingar á fjögurra klukkustunda fresti þar til barnið fæddist. Ef um staðfest penisillínofnæmi var að ræða hjá konunni var sýkla-lyfjagjöf sleppt. Ef grunur um ofnæmi var óstaðfestur var gefið cefradín (Velocef®), 1 g, á fjögurra klukkustunda fresti, í stað penisillíns, þar til barnið fæddist.

Eftirlit

Nýfæddu börnin voru skoðuð nákvæmlega af barnalækni og fylgst með lífsmörkum þeirra fyrstu einn til tvo sólarhringana eftir fæðingu.

Rannsóknin var samþykkt af siðanefnd Landspítalans (26.01.1994).

Niðurstöður

GBS beratiðni á meðgöngu

Alls voru tekin stök frá 280 konum og reyndust 68 þeirra (24,3%) hafa að minnsta kosti eina jákvæða ræktun fyrir GBS. Við 23 vikna meðgöngu voru tekin ræktunarsýni frá 270 konum og var ræktun jákvæð fyrir GBS hjá 53 (19,6%) kvennanna. Við 36 vikna meðgöngu fengust jákvæð sýni hjá 53 konum af 259 (20,5%) og í fæðingu hjá 40 konum af 250 (16%) (sjá mynd 1).

Samtals voru tekin 779 ræktunarsýni frá hvorum stað, leggöngum og endaparmi.

Í 72 tilvikum reyndust sýni frá báðum stöðum jákvæð fyrir GBS, í 49 tilvikum eingöngu endaparmsýni og einungis leggangasýni í 18 tilvikum. Frá þeim 68 konum sem voru GBS berar reyndust þannig 90 sýni frá leggöngum jákvæð fyrir GBS en 121 sýni jákvætt frá endaparmi og er það staðtölulega marktækur munur ($p=0,0021$).

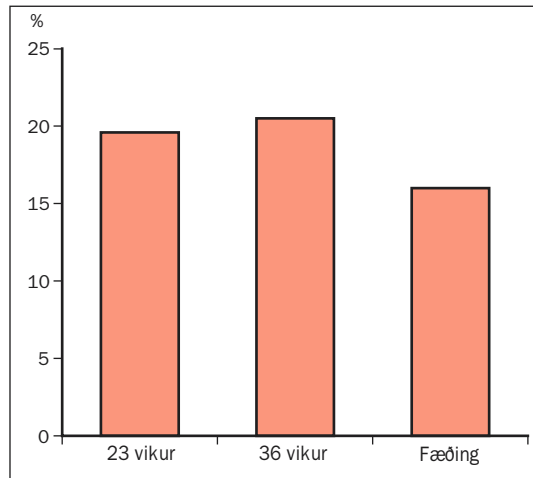
Jákvætt forspárgildi reyndist 64% þegar sýni var tekið við 23 vikna meðgöngu sem þýðir að 64% þeirra kvenna sem höfðu jákvæða GBS ræktun við 23 vikna meðgöngu voru GBS berar í fæðingunni. Jákvætt forspárgildi var 78% þegar sýni var tekið við 36 vikna meðgöngu.

Neikvætt forspárgildi við 23 vikna meðgöngu var 95%. Þannig reyndust fáar konur sem höfðu neikvæða GBS ræktun við 23 vikna meðgöngu, vera GBS berar í fæðingunni.

Neikvætt forspárgildi við 36 vikna meðgöngu var 99% (tafla 1).

GBS smitun frá móður til barns

Teknar voru yfirborðsræktanir frá 234 barnanna og reyndust 12 þeirra hafa jákvæða ræktun í að minnsta kosti einu sýni. Mæður flestra þessara barna, eða samtals 10, höfðu jákvæða GBS ræktun í fæðingunni en ekki áhættuþátt. Hinar tvær höfðu jákvæða GBS ræktun við 36 vikna meðgöngu en neikvæðar GBS ræktanir í fæðingunni.



Mynd 1. Hlutfall kvenna með jákvæð ræktunarsýni var 19,6% við 23 vikna meðgöngu, 20,5% við 36 vikna meðgöngu og 16% þegar konurnar komu til að fæða á Kvennadeild Landspítalans.

Tafla 1. Forspárgildi um jákvæða GBS ræktun við fæðingu reyndist vera 64% þegar konan var GBS jákvæð við 23 vikna meðgöngu en 78% við 36 vikna meðgöngu. Á sama máta var forspárgildi um neikvæða GBS ræktun við fæðingu 95% við 23 vikna meðgöngu og 99% við 36 vikna meðgöngu.

Meðgöngulengd	Jákvætt	Neikvætt
23 vikur	64%	95%
36 vikur	78%	99%

Þannig reyndust 5% allra barnanna í rannsókninni hafa jákvæða GBS ræktun. Ef móðirin var GBS beri þegar kom að fæðingunni, smituðust tíu börn af 40 (25%). Eitt barn í rannsókninni var grunað um blóðsýkingu, en blóðræktanir voru neikvæðar. Ekkert hinna barnanna í rannsókninni veiktist og því var ekki tekið blóð til ræktunar frá neinu þeirra.

Umræða

Beratiðni meðal þungaðra kvenna á Íslandi reyndist vera 24,3%, sem er svipað og fundist hefur í erlendum rannsóknum þar sem tíðnin í hinum vestræna heimi er á bilinu 10 til 30% (4, 7, 21-23).

Þekkt er að konur geta borið GBS í meltingarvegi og leggöngum án þess að hafa einkenni og geta enn fremur haft einkennalaus sýkingu í þvagi (4, 5, 7). Við leit að slíkum GBS berum hefir reynst árangursríkast að rækta sýni bæði frá leggöngum og endaparmi (4, 18-20). Í þessari rannsókn voru eingöngu endaparmssýni jákvæð fyrir GBS í 49 tilvikum sem sýnir vel þýðingu ræktunar frá endaparmi.

Hafa ber í huga að í sumum tilvikum er ekki mögulegt að sýna fram á tilvist GBS í leggöngum samfelldt alla meðgönguna, heldur einungis á ákveðnum tímabilum (4, 20, 22).

Því er álitamál hvenær á meðgöngunni er best að taka sýni til ræktunar. Sýnt hefur verið fram á að sýnataka á 26. til 28. viku meðgöngu er góð aðferð til að finna GBS bera (4, 5, 12, 16-18). Með sýnatöku á 23. til 24. viku meðgöngu má finna GBS bera á þeim

tíma, sem fóstrið verður lífvænlegt. Gera má ráð fyrir að um það bil 60% til 75% þeirra kvenna sem þá hafa jákvæða GBS ræktun verði berar í fæðingu eftir fulla meðgöngu. Sýnataka síðar á meðgöngunni, á 35. til 37. viku, er af öðrum talin heppilegri þar eð þá finnst eingöngu þeir GBS berar, sem koma til álíta fyrir meðhöndlun í fæðingu eftir fulla meðgöngu, það er að segja í um það bil 95% allra fæðinga (20). Í þessari rannsókn var ákveðið að taka ræktunarsýni bæði við 23 vikna og 36 vikna meðgöngu til að greina með meiri vissu allar þær þunguðu konur sem bæru GBS í leggöngum, og ennfremur til þess að geta borið saman forspárgildi um beraástand við fæðingu.

Jákvætt forspárgildi í þessari rannsókn reyndist 78% við 36 vikna meðgöngu, sem er sambærilegt við rannsókn Easmon og félaga (84%) (22). Neikvætt forspárgildi var hins vegar 99%, eins og aðrir hafa fundið (24), sem þýðir að nánast engin kona, sem var neikvæð fyrir GBS við 36 vikna meðgöngu, var jákvæð í fæðingunni.

Smittíðni barnanna (vertical transmission rate) í þessari rannsókn var 25% sem er tvisvar sinnum lægri en í rannsókn Boyer og félaga (51%) (12) en nánast sama hlutfall og í rannsókn Easmon og félaga (26%) (22). Lægri smittíðni barna gæti verið vegna þess að sjö konur, sem reyndust vera GBS berar, fengu fyrirbyggjandi meðferð í fæðingunni samkvæmt fyrirfram ákveðnum skilyrðum en sýking nýbura af GBS getur verið lífshættuleg og er því mikilvægt að koma í veg fyrir smitun barns í fæðingu.

Sýnt hefir verið fram á að sýklalyfjagjöf á meðgöngu upprætir ekki beraástand verðandi móður þar sem 60% mæðranna endursmitast fyrir fæðingu (4, 18, 20). Hins vegar hefur penisillíngjöf í fæðingunni sjálfri gefið góða raun til að koma í veg fyrir sýkingu hjá nýburanum. eru þá gefnir stórir penisillínskammtar á sex klukkustunda fresti frá byrjun fæðingar og þar til fæðingu er lokið (4, 11, 13). Nýfædda barnið er hins vegar ekki meðhöndlað. Heilbrigðisyrivöld í Norður-Ameríku hafa mælt með samskonar sýklalyfjameðferð í öllum fyrirburafæðingum liggja neikvætt GBS ræktunarsvar ekki fyrir í fæðingunni (20).

Bólusetningar gegn GBS hafa verið reyndar enda áætlað að koma megi í veg fyrir allt að 90% GBS sýkinga á nýburaskeiði með slíkum aðgerðum (26). Mót-efnamyndun af þeim bóluefnum sem reynd hafa verið hefir hins vegar ekki verið fullnægjandi (63%) (27). Sýklalyfjameðferð móður við burðarmál minnkar aftur á móti marktækt hættu á að börnin smitist í fæðingunni (5, 11-15, 17-19) og eru allt að 90% nýburanna smitfrír eftir þá meðferð (4, 16, 20). Skiptar skoðanir eru á því hvernig haga beri þeirri meðferð. Sumir hafa mælt með meðferð allra GBS bera (4), en aðrir mæla einungis með meðferð ákveðins áhættuhóps þeirra (5).

Heilbrigðisyrivöld í Bandaríkjum Norður-Ameríku mæla með beraleit í 35. til 37. viku meðgöngu og meðhöndlun í fæðingu sé ræktunin jákvæð. Enda

þótt ræktun sé neikvæð, er einnig mælt með sýklalyfjagjöf í fæðingu, sé einhver af eftirtöldum áhættuþáttum til staðar: Meðgöngulengd <37 vikur, legvatn farið >18 klukkustundum fyrir fæðingu eða ef konan hefur hita >38°C (20, 25).

Í Ástralíu hefur leit að GBS berum meðal þungaðra kvenna verið gerð við 28 vikna meðgöngu og allar GBS jákvæðar konur síðan meðhöndlaðar í fæðingunni (4).

Vert er að benda á að eins og í erlendum rannsóknum um sama efni (4, 5, 7, 10, 20) voru flest smit-uðu börnin í þessari rannsókn (10 af 12) án þekktra áhættuþátta fyrir sýkingu.

Ályktun

Fjórðungur þungaðra kvenna á Íslandi bera β-hemólýfíska streptókokka af flokki B í leggöngum eða endaparmi. Reikna má með að í það minnsta 5% allra nýbura á Íslandi hafi jákvæða GBS yfirborðsræktun við fæðingu, sé fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð ekki gefin í fæðingunni.

Ef verðandi móðir er ekki beri samkvæmt ræktun-um frá leggöngum og endaparmi á meðgöngunni, eru hverfandi líkur á að hún eignist GBS smitað barn.

Við leit að GBS berum meðal þungaðra kvenna finnast fleiri berar, séu ræktunarsýni tekin bæði frá leggöngum og endaparmi, heldur en ef sýni er aðeins tekið frá leggöngum.

Höfundar telja að hér á Íslandi sé tvímælalaus ávinningur í að leita að GBS berum á meðgöngu, meðhöndla síðan í fæðingunni alla bera og allar konur með áhættuþætti.

Samkvæmt niðurstöðum þessarar rannsóknar ætti GBS beraskimun að fara fram með ræktun á sýnum frá leggöngum og endaparmi við 36 vikna meðgöngu.

Þakkir

Höfundar færa ljósmæðrum á Miðstöð mæðraverndar, Heilsuverndarstöð Reykjavíkur og ljósmæðrum á Kvinnadeild Landspítala Hringbraut þakkir fyrir aðstoð við töku og meðferð ræktunarsýna.

Rannsóknin var styrkt af Vísindasjóði Landspítalans.

Heimildaskrá

1. Pálsson G, Dagbjartsson A, Jónsdóttir KE, Bergsteinsson H, Friðgeirsson G, Biering G. Breytingar á faraldsfræði alvarlegra nýburasýkinga á Íslandi 1976-1995. *Læknablaðið* 1996; 82; fylgirit 34: 52-3.
2. Tessin I, Trollfors B, Thiringer K. Incidence and etiology of neonatal septicaemia and meningitis in Western Sweden 1975-1986. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1023-30.
3. Vesikari T, Isolauri E, Tuppurainen N, Renlund M, Koivisto M, Janas M, et al. Neonatal septicaemia in Finland 1981-85. Predominance of group B streptococcal infections with very early onset. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 44-50.
4. Jeffery HE. Perinatal group B streptococcal infection: a significant public health problem. *Semin Neonatol* 1996; 1: 77-89.

5. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1995: 980-1054.
6. Spiegelblatt L, Saintonge J, Chicoine R, Laverdière M. Changing pattern of neonatal *streptococcal septicemia*. *Pediatric Infectious Disease* 1985; 4: 56-8.
7. Dillon HC, Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease: A 6-year prospective study. *J Pediatr* 1987; 110: 31-6.
8. Pyati SP, Pildes RS, Jacobs NM, Ramamurthy RS, Yeh TF, Raval DS, et al. Penicillin in infants weighing two kilograms or less with early-onset group B streptococcal infection. *J Infect Dis* 1983; 148: 163-6.
9. Katz V, Boves WA. Perinatal group B streptococcal infections across intact amniotic membranes. *J Reprod Med* 1988; 33: 445-9.
10. Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, Hall RT, Merenstein GB, Hemming VG, et al. Early-onset group B streptococcal sepsis: A current assessment. *J Pediatr* 1992; 121: 428-33.
11. Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. III. Interruption of mother-to-infant transmission. *J Infect Disease* 1983; 148: 810-6.
12. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1665-69.
13. Easmon CSF, Hastings MJG, Deeley J, Bloxham B, Rivers RPA, Marwood R. The effect of intrapartum chemoprophylaxis on the vertical transmission of group B streptococci. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 633-5.
14. Morales WJ, Lim DV, Walsh AF. Prevention of neonatal group B streptococcal sepsis by the use of a rapid screening test and selective intrapartum chemoprophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 979-83.
15. Tuppurainen B, Hallman M. Prevention of neonatal group B streptococcal disease; intrapartum detection and chemoprophylaxis of heavily colonised parturients. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 583-7.
16. Jeffery HE, Moses LM. Eight-year outcome of universal screening and intrapartum antibiotics for maternal group B streptococcal carriers. *Pediatrics* 1998; 101: E2.
17. Jeffery HE, McIntosh EDG. Antepartum screening and non-selective intrapartum chemoprophylaxis for group B streptococcus. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1994; 34: 14-9.
18. Boyer KM. Neonatal group B streptococcal infections. *Curr Opin Pediatrics* 1995; 7: 13-8.
19. ACOG Technical Bulletin No 170 – July 1992 Group B streptococcal infections in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 42: 55-9.
20. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: A public health perspective. *MMWR- Morbidity & Mortality Weekly Report* 1996; 45: 1-24.
21. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. VIP Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1354-60.
22. Easmon CSF, Hastings MJG, Neill J, Bloxham B, Rivers RPA. Is group B streptococcal screening during pregnancy justified? *Brit J Obst Gynaecol* 1985; 92: 197-201.
23. Anthony BF. Epidemiology of GBS in Man. *Antibiot Chemother* 1985; 35: 10-6.
24. Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Burd LI, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis* 1983; 148: 802-9.
25. Baker CJ. Group B streptococcal infections. *Clin Perinatol* 1997; 24: 59-70.
26. Coleman RT, Sherer DM, Maniscalco WM. Prevention of neonatal group B streptococcal infections: advances in maternal vaccine development. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 301-9.
27. Baker CJ, Rensch MA, Edwards MS, Carpenter RJ, Hays BM, Kasperet DL. Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B streptococcus. *N Engl J Med* 1988; 319: 1180-5.