

مقایسه پیامدهای ختم حاملگی در مبتلایان پارگی کیسه آب در حاملگی طی هفته‌های ۳۴-۳۶ در مادران و نوزادان

چکیده

زمینه: علیرغم پیشرفت‌های زیادی در زمینه‌ی مراقبت‌های دوره‌ی پره‌ناتال، بروز PPROM عوارض ناگواری بر سلامت مادر و جنین دارد و به دلیل اینکه شواهد کمی برای توجیه القای لیبر یا مدیریت انتظاری PPROM وجود دارد، مطالعه‌ی حاضر یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده است که با هدف مقایسه پیامدهای ختم حاملگی در مبتلایان پارگی کیسه آب در حاملگی طی هفته‌های ۳۴-۳۶ در مادران و نوزادان طراحی شده است.

روش کار: در مطالعه حاضر تعداد ۶۰ نفر از زنان مراجعه‌کننده به علت PPROM و واجد شرایط با توجه به معیارهای ورود و خروج مطالعه، با روش تخصیص تصادفی ساده در یکی از گروه‌های مدیریت انتظاری PPROM (گروه ۱، یا همان گروه کنترل) یا القای لیبر (گروه ۲، یا همان گروه مداخله) قرار گرفتند. زنان گروه دوم پس از بستری به مدت ۲۴ ساعت، کورتیکواستروئید دریافت نمودند و سپس ختم حاملگی داده شدند. زنان گروه اول تا ۳۶ هفته مدیریت انتظاری شدند و کورتیکواستروئید به همراه آنتی‌بیوتیک را به مدت ۷ روز دریافت نمودند. هنگامی که شرکت‌کنندگان به سن حاملگی ۳۶ هفته و ۰ روز رسیدند، لیبر القا شد. و زایمان تا قبل از این سن حاملگی زمانی انجام شد که علائم بالینی عفونت و یا هر گونه اندیکاسیون مادری یا جنینی برای القای لیبر وجود داشت. در نهایت مادران و نوزادانشان تا ۴۰ روز پس از زایمان تحت نظر قرار گرفتند.

یافته‌ها: از لحاظ سن مادر، گراویتی، سن بارداری، وزن نوزاد، آپگار دقیقه اول، آپگار دقیقه پنجم، نوع زایمان، سندم زجر تنفسی، هایپوگلاسمی، هایپر بیلی روبینمی، کوریوآمینیوت بالینی و عوارض دوران نفاس اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه مداخله و کنترل مشاهده نشد. تنها در میزان مدت بستری نوزاد در NICU بین دو گروه اختلاف آماری مرزی مشاهده شد. ($P.value = 0.05$)

نتیجه‌گیری: مدیریت انتظاری در زنانی که دچار PPROM شدند خطر قابل توجهی را نسبت به زنانی که بلافاصله القا لیبر برایشان انجام شد، ایجاد نکرده و می‌تواند جهت جلوگیری از عوارض زایمان زودرس مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: PPROM، القای لیبر، عوارض مادری و جنینی، پارگی کیسه آب



دکتر پراشی شایسته ۱

دکتر بدخش محمدحسین ۲*

دکتر محمدی مرضیه ۳

۱- استادیار گروه زنان و زایمان،

دانشگاه علوم پزشکی ایران

۲- استاد گروه زنان و زایمان،

دانشگاه علوم پزشکی ایران

۳- دستیار گروه زنان و زایمان،

دانشگاه علوم پزشکی ایران

* نشانی نویسنده مسؤول: تهران،

مرکز آموزشی و درمانی، شهید اکبر

آبادی

تلفن: ۰۲۱۸۸۳۰۶۱۹۰

نشانی الکترونیکی:

shayesteh.parashi@gmail.com

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۵/۸/۴

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۵/۱۱/۱۰

تاریخ دریافت مقاله: ۹۵/۲/۹



مقدمه

پارگی پیش از موعد و پره ترم پرده‌ها (PPROM) به صورت پارگی پرده‌ها قبل از لیبر و پیش از هفته ۳۷ حاملگی تعریف می‌شود [۱]. PPRM در ۲-۱٪ حاملگی‌ها اتفاق می‌افتد، اما در حدود ۳۰-۴۰٪ تولدهای پره ترم مربوط به پارگی پیش از موعد و پره ترم پرده‌های جنینی می‌باشد [۲]. علیرغم پیشرفت‌های مراقبت پره ناتال، PPRM عواض ناگواری بر سلامت مادر و جنین دارد [۵] و موریبیدیتیه و مورتالیتیه مادری با PPRM مرتبط است [۶-۹]. اتیولوژی PPRM چند عاملی (مولتی فاکتوریال) است. تضعیف غشای کوریوآمینیون در اثر کشش پرده‌ها یا degradation ماتریکس خارج سلولی از علل فرضی می‌باشند [۱۰]. در بررسی‌های متعدد گذشته‌نگر، عوامل خطر پارگی زود هنگام پرده‌ها را شامل موارد زیر می‌دانند: سابقه‌ی نارسایی سرویکس، خونریزی، سابقه زایمان پره ترم، سرکلاژ، سابقه PROM، حاملگی متعدد، آمنیوسنتز و مصرف تنباکو.

در غیاب لیبر یا عوارضی که هشداردهنده زایمان باشند، اغلب مراقبت انتظاری تا زمانی که سن حاملگی در حدی باشد که مشاهدات علمی بیشتر نشان‌دهنده کاهش قابل توجه عوارض پره مجعوریتیه نباشد، انجام می‌شود. اما به طور بالقوه جنین را در معرض عفونت و التهاب قرار می‌دهد که مربوط به پیامدهای منفی مراقبت طولانی مدت است. مدیریت همزمان با PPRM شامل تجویز گلوکوکورتیکوئیدها، آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف و ارزیابی بلوغ ریه جنین می‌باشد. پیامدهای پری ناتال که مربوط به این مراقبت می‌شوند، پیشنهاد می‌کند که مراقبت انتظاری در سنین پایین‌تر حاملگی نسبت به ملاحظات قبل باید کنار گذاشته شود [۱۵-۱۲]. کالج زنان و مامایی آمریکا در سال ۲۰۰۷ یک بولتن عملکرد بازنگری شده را منتشر کردند که از مدیریت فعال‌تر PPRM در سنین پایین‌تر حاملگی حمایت می‌کرد [۱۶]. اما ۲/۳ توصیه‌های مربوط به زمان زایمان بر اساس محدودیت و شواهد علمی با ثبات (سطح B) پایه‌گذاری شده بود و شامل زایمان در هفته‌های ۳۲-۳۳ حاملگی به همراه بلوغ اثبات شده ریه جنین یا زمانی که PPRM در سن ۳۴ هفته حاملگی و بالاتر اتفاق می‌افتد، بود. توصیه دیگر در نظر گرفتن دوز منفرد کورتیکواستروئید در هفته‌های ۳۲-۳۳ حاملگی بود، خصوصاً تحت شرایطی که بلوغ ریه اثبات شده باشد (سطح C). علاوه بر آن مطالعات متعددی نشان می‌دهد بلوغ ریه نوزادان در زنان آمریکایی آفریقایی در مقایسه با زنان سفید

پوست بیشتر است. در نتیجه پیش‌بینی فواید راهنمای عملکرد جدید خصوصاً در جمعیت سفید پوستان نامشخص باقی مانده است [۱۷]. مدیریت مطلوب حاملگی عارضه‌دار شده با PPRM، بحث برانگیزترین موضوع را در مامایی به خود اختصاص داده است [۱۸ و ۱۹]. موضوعاتی نظیر مصرف کورتیکواستروئیدها، نقش تست بلوغ ریه جنین، استراتژی‌های آنته ناتال حداکثر و زایمان فوری در مقایسه با مدیریت انتظاری PPRM به شکل یک موضوع مورد بحث باقی مانده است. همچنین مدیریت زنانی که دچار PPRM می‌شوند در میان ارائه‌دهندگان مراقبت مامایی در ایالات متحده و خارج از آن به طور قابل توجهی متفاوت می‌باشد. بررسی‌های اخیر دیدگاه‌های مهمی را برای مدیریت بهینه زنان دچار PPRM فراهم نموده است [۲۰]. اما اثر این مطالعات و تأثیر آن بر عملکرد بالینی به خوبی ارزیابی نشده است [۱۹]. به نظر می‌رسد در بیشتر مطالعاتی که مدیریت انتظاری PPRM به همراه مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و کورتیکواستروئیدها می‌باشد، پیامدهای ناگوار نوزادی مانند سندرم دیسترس تنفسی و خونریزی داخل مغزی کمتر است. عموماً جنین‌ها قبل از سن حاملگی ۲۳ هفته، بالقوه قابل حیات در نظر گرفته نمی‌شوند [۲۱]. بنابراین در اکثر مراکز درمانی مدیریت انتظاری به عنوان استاندارد مراقبت برای PPRM از ۲۳ هفته حاملگی در نظر گرفته می‌شود. در بیشتر موارد PPRM قبل از هفته ۱۸ حاملگی منجر به زایمان جنین غیر قابل حیات می‌شود [۲۲].

طبق راهنمای بین‌المللی مدیریت PPRM در هفته‌های ۳۷-۳۴ حاملگی توصیه واضحی داده نشده است [۲۵-۲۳]. بر اساس مرور کوکران اخیر برای مدیریت PPRM وقوع یافته در کمتر از هفته ۳۷ حاملگی، شواهد ناکافی برای مدیریت PPRM در عملکرد بالینی وجود دارد [۶]. در نتیجه به دلایل فوق مدیریت بهینه حاملگی‌هایی که توسط PPRM دچار عارضه می‌شوند، به شکل یک موضوع بحث برانگیز گسترده در مامایی در آمده است [۲۶]. به دلیل اینکه شواهد کمی برای توجیه القای لیبر یا مدیریت انتظاری PPRM وجود دارد [۲۷]، کارآزمایی تصادفی کنترل شده حاضر با هدف مقایسه پیامدهای ختم حاملگی در مبتلایان پارگی کیسه آب در حاملگی طی هفته‌های ۳۴-۳۶ در مادران و نوزادان، صورت پذیرفت.

روش کار

مطالعه حاضر کارآزمایی بالینی تصادفی است که به بررسی مدیریت

انتظاری پارگی پیش از موعد پرده‌ها در مقایسه با القای لیبر در زنان باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید اکبرآبادی، پرداخته است. در مطالعه حاضر تعداد ۶۰ نفر از زنان مراجعه‌کننده به علت PPRom و واجد شرایط با توجه به معیارهای ورود و خروج مطالعه و پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی و به طور آگاهانه، با روش تخصیص تصادفی ساده در یکی از گروه‌های مدیریت انتظاری PPRom (گروه ۱، گروه کنترل) یا القای لیبر (گروه ۲، گروه مداخله) قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل زنان دچار PPRom با سن حاملگی حداقل ۳۴ هفته است که تا ۲۴ ساعت پس از پارگی پرده‌ها دچار لیبر نشده باشند و PPRom آنها در سن حاملگی ۳۴ هفته تشخیص داده شده باشد. برای تشخیص پارگی کیسه آب ابتدا اسپکولوم گذاشته و در صورت عدم آبریزش واضح با تست فرن و یا امینوشور و یا سونوگرافی تأیید می‌شد. زنان با حاملگی چند قلولی مونو کوریون، کاردیوتو کوگرام غیر مطمئن، مایع آمنیوتیک آلوده به مکنونیوم، آنومالی‌های مژور جنین، سندرم HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) یا پره اکلامپسی شدید و علائم عفونت داخل رحمی، میزان مایع آمنیوتیک کمتر از ۵ سانتی‌متر از مطالعه خارج می‌شوند. زنان گروه دوم پس از بستری به مدت ۲۴ ساعت، دوره منفرد کورتیکواستروئید دریافت نمودند و آنتی‌بیوتیک بعد از ۶ ساعت از پارگی پرده‌ها شروع شده و بعد تکمیل دوز کورتن ختم حاملگی داده شدند. زنان گروه اول تا ۳۶ هفته مدیریت انتظاری شدند و طبق پروتکل بیمارستان اکبر آبادی کورتیکواستروئید به همراه آنتی‌بیوتیک را به مدت ۷ روز دریافت نمودند. در صورتی که در ۳۶ هفته وارد فاز زایمان نمی‌شدند، القای لیبر برایشان انجام شد. تجویز بتامتازون بر اساس پروتکل بیمارستان شهید اکبرآبادی، که شامل بتامتازون ۱۲ میلی گرم state و تکرار آن برای ۲۴ ساعت بعد، تجویز آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین ۲ گرم داخل وریدی هر ۶ ساعت به مدت ۴۸ ساعت (و سپس تبدیل آن به آمپی‌سیلین خوراکی ۵۰۰ میلی گرم خوراکی هر ۶ ساعت به مدت ۵ روز)، و اریتر و مایسین ۴۰۰ میلی گرم خوراکی هر ۶ ساعت به مدت ۷ روز بود. طی بستری در بیمارستان یک روز در میان CBC diff ESR، و CRP چک شد و جهت بررسی میزان مایع آمنیوتیک و کنترل BPP برای بیماران سونوگرافی انجام شد. بیماران در طول مدت بستری به هیچ عنوان معاینه واژینال نمی‌شدند. در صورتی که ترخیص می‌شدند یک روز در میان جهت چکاپ کنترل تب و (PR) انجام آزمایشات CBC-diff ESR و CRP به درمانگاه

بیمارستان مراجعه کردند. ضمناً بیماران برای اندازه‌گیری دمای بدن در منزل آموزش داده شدند. هنگامی که شرکت‌کنندگان به سن حاملگی ۳۶ هفته و ۰ روز رسیدند، لیبر القا شد و در مواردی که به دلیل پوزیشن بریج جنین زایمان سزارین اندیکاسیون یافت. همچنین زنان گروه ۱ تا زمان شروع زایمان خودبه‌خود طبق پروتکل بیمارستان شهید اکبرآبادی، مانیتور شدند و در شرایطی که هر یک از علائم بالینی عفونت (تغییرات WBC یا تب یا تائیکاردی یا تندرینس رحمی و یا لوشیای بدبو) و سایر اندیکاسیون‌های مادری (خونریزی- درد) یا جنینی (تائیکاردی و کاهش، BPP NSTNON REACTIV)، برای القای لیبر وجود داشت، زایمان تا قبل از این سن حاملگی انجام شد. پس از زایمان نوزاد متخصص اطفال در جریان قرار می‌گرفت. تمام نوزادان طبق پروتکل بیمارستان اکبرآبادی work up سپیس شدند. و در صورت شک به سپیس (کوریو آمینویت و اپگار پایین- دیسترس تنفسی- grunting- لتارژی- اپنه- ایکتر طول کشیده) بیمار به NICU منتقل می‌شود و آنتی‌بیوتیک شروع شده و تا آماده شدن جواب کشت خون و CBC ادامه می‌یابد و در صورت منفی شدن نتیجه کشت، آنتی‌بیوتیک قطع می‌شد. پروتکل بیمارستان اکبرآبادی، تهیه نمونه‌های CBCdiff و کشت خون در بدو تولد و ۴۸ ساعت بعد از تولد می‌باشد. در مورد اسفیکسی اپگار زیر ۴ معیار قرار گرفته است. در نهایت مادران و نوزادانشان تا ۴۰ روز پس از زایمان تحت نظر قرار گرفتند. پیامد اولیه PPRom بر نوزاد، سپیس نوزادی است که به عنوان نتیجه مثبت کشت خون در زمان تولد یا طی ۷۲ ساعت پس از تولد می‌باشد. دومین سری از موارد پیامدهای نوزادی شامل سندرم دیسترس تنفس، اسفیکسی، هایپوگلاسمی، هایپر بیلی روبینمی، طول مدت بستری در بیمارستان، طول مدت اقامت در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادی (Neonatal Invasive Care Unit=NICU) و مرگ پری ناتال می‌باشد. بررسی پیامدهای مادری شامل خونریزی آنته پارتوم، علائم کوریو آمینویت (بافتی یا بالینی)، مدت اقامت در بیمارستان و پذیرش در بخش مراقبت ویژه (Intensive Care Unit=ICU) می‌باشد. همچنین نوع زایمان و نیاز به بیهوشی نیز بررسی شده است [۱۱].

جهت بررسی متغیرهای مربوط به مطالعه و نیز متغیرهای مربوط به پیامدهای مادر و نوزاد، چک لیست‌های مورد نظر توسط محقق از کلیه زنان تکمیل شد. کلیه نوزادان از نظر پیامدهای مورد نظر در مطالعه مورد پیگیری قرار گرفتند. در نهایت زنان و نوزادان دو



T test و در صورت عدم پیروی از میانگین نرمال از تست‌های نان پارامتریک استفاده شد. برای مقایسه نسبت‌ها از تست مجذور کای استفاده شد. برای بررسی عامل دو متغیره درون و بین گروهی از آنالیز repeated measurement و ANOVA استفاده شد. P value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مطالعه‌ی حاضر که با هدف مقایسه پیامدهای ختم حاملگی در مبتلایان پارگی کیسه آب در حاملگی طی هفته‌های ۳۶-۳۴ در مادران و نوزادان انجام شد، تعداد ۶۰ مادر به طور تصادفی در یکی از دو گروه ۳۰ نفره مداخله و کنترل وارد مطالعه شدند. میانگین سنی مادران در این مطالعه $26/49 \pm 5/5$ سال (۱۶-۴۱ سال) بوده است. میانگین سنی مادران در گروه مداخله $26/23 \pm 5/94$ سال (۱۶-۳۸ سال) و در گروه کنترل $26/76 \pm 5/09$ سال (۲۰-۴۱ سال) بود. دو گروه از لحاظ سن مادر، گراویتی، سن بارداری، همسان بوده و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین آنها مشاهده نشد ($P < 0/05$). همچنین مقادیر مربوط به وزن نوزاد، آپگار دقیقه اول، آپگار دقیقه پنجم در جدول ۱ آمده است و مقایسه دو گروه نشان می‌دهد این مقادیر در بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری ندارند ($P < 0/05$) (جدول ۱).

گروه از نظر پیامدهای مورد نظر، با هم مقایسه شدند. لازم به ذکر استکار آزمایشی بالینی حاضر در IRCT با کد به ثبت رسیده است. ابزار گردآوری اطلاعات شامل نمونه خون تهیه شده از نوزادان زنان حامله دچار PPRM بود. همچنین جهت بررسی متغیرهای موجود در مطالعه و پیامدهای مادری و نوزادی، چک لیست تهیه شده، توسط پژوهشگر برای زنان حامله و نوزادان آنها تکمیل شد. با در نظر گرفتن قدرت مطالعه ۸۰٪ و خطای نوع اول ۵٪، $SD = \gamma = 2/5$ از مطالعات قبلی به دست آمده است. بر این اساس حجم نمونه برابر با ۳۰ مورد در هر یک از گروه‌های مداخله و کنترل، در نظر گرفته شد.

روش‌های تجزیه و تحلیل داده‌ها (Data analyses):

داده‌های ثبت شده بر مبنای اهداف مطالعه آنالیز شدند. آمار توصیفی برای متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی به صورت فراوانی مطلق و نسبی استخراج گردید. اطلاعات حاصل از نتایج آزمایش‌های خون نوزادان و نیز چک لیست‌ها، وارد نرم‌افزار آماری SPSS ۱۶ گردید و آنالیز انجام شد. شاخص مرکزی میانگین و شاخص پراکندگی انحراف معیار نیز محاسبه می‌گردد. جهت مقایسه نسبت‌های کیفی میان دو گروه از آنالیز مجذور کای و جهت مقایسه میانگین‌ها از Independent

جدول ۱- مقایسه برخی اطلاعات کمی محاسبه شده در افراد مورد مطالعه به تفکیک گروه

مداخله (۳۰ نفر) std±mean	کنترل (۳۰ نفر) std±mean	P.value	OR / (۹۵٪CI)	سن مادر (سال)
۲۶/۲۳ ± ۵/۹۴	۲۶/۷۶ ± ۵/۰۹	P= ۰/۷۱۲	OR = ۱/۰۱۸ ۹۵٪CI = (۰/۹۲۷-۱/۱۱۸)	
۱/۳۷ ۰/۷۶۵	۱/۸۳ ۱/۵۳	P= ۰/۱۶۶	OR = ۱/۴۶۷ ۹۵٪CI = (۰/۸۵۳-۲/۵۲۲)	گراویتی
۲۴۲/۱۷ ۳/۵۹	۲۴۲/۴۰ ۲/۹۶	P= ۰/۷۸۰	OR = ۱/۰۲۲ ۹۵٪CI = (۰/۸۷۵-۱/۱۹۵)	سن بارداری (روز)
۲۵۱۱/۷۲ ۴۲۹/۹۳	۲۵۹۶/۴۳ ۳۷۳/۱۵	P= ۰/۴۲۵	OR = ۱/۰۰۱ ۹۵٪CI = (۰/۹۹۲-۱/۰۰۲)	وزن نوزاد (گرم)
۸/۷۶ ۰/۵۱	۸/۶۷ ۰/۸۴	P= ۰/۶۱۳	OR = ۰/۸۲۰ ۹۵٪CI = (۰/۳۸۰-۱/۷۶۹)	آپگار دقیقه اول
۹/۷۹ ۰/۴۹	۹/۷۷ ۰/۵۰	P= ۰/۸۳۶	OR = ۰/۸۹۵ ۹۵٪CI = (۰/۳۱۴-۲/۵۴۴)	آپگار دقیقه پنجم
۶۸/۹۶±۷۲/۸۵	۵۶/۹۴±۳۸/۸۶	P= ۰/۰۵۲	RR = ۰/۹۹۱ ۹۵٪CI = (۰/۹۸۳-۱/۰۰۰)	مدت بستری در NICU

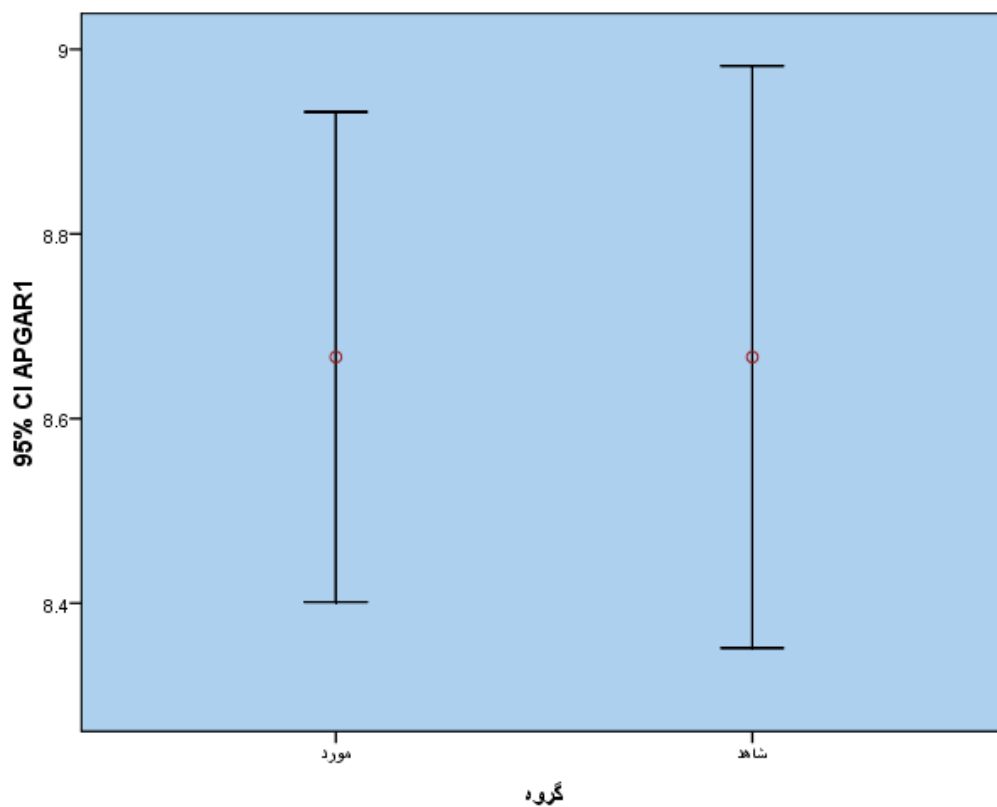
جدول ۲-مقایسه برخی اطلاعات کیفی محاسبه شده در افراد مورد مطالعه به تفکیک گروه

مداخله (۳۰ نفر) std±mean	کنترل (۳۰ نفر) std±mean	سطح اختلاف معنی داری (P.value)	(RR)/(۹۵%CI)
کمتر از ۷	۱(۵۰/۰٪)	P= ۱/۰۰۰	RR = ۱/۰۰۰
بیشتر از ۷	۲۹(۵۰/۰٪)		۹۵%CI = (۰/۲۴۴-۴/۰۹۴)
کمتر از ۷	۰(۰/۰٪)	P= NA	RR = NA
بیشتر از ۷	۳۰(۵۰/۰٪)		۹۵%CI = NA
بلی	۱(۱۰۰/۰٪)	P= ۱/۰۰۰	RR = NA
خیر	۲۹(۴۹/۲٪)		۹۵%CI = NA
بلی	۲(۲۲/۲٪)	P= ۰/۱۴۵	RR = ۰/۴۰۵
خیر	۲۸(۵۴/۹٪)		۹۵%CI = (۰/۱۱۶-۱/۴۰۹)
بلی	۰(۰/۰٪)	P= NA	RR = NA
خیر	۳۰(۵۰/۰٪)		۹۵%CI = NA
بلی	۰(۰/۰٪)	P= NA	RR = NA
خیر	۳۰(۵۰/۰٪)		۹۵%CI = NA
بلی	۱۱(۵۵/۰٪)	P= ۰/۷۸۵	RR = ۰/۸۵۷
خیر	۲۱(۵۲/۵٪)		۹۵%CI = (۰/۴۸۶-۱/۵۱۱)
بلی	۴(۸۳/۳٪)	P= ۰/۱۹۵	RR = ۱/۸۰۰
خیر	۲۵(۴۶/۳٪)		۹۵%CI = (۱/۱۳۸-۲/۱۴۸)
بلی	۲(۱۰۰٪)	P= ۰/۴۹۲	RR = NA
خیر	۲۸(۴۸/۳٪)		۹۵%CI = NA
بلی	۱۰(۵۰/۰٪)	P= ۰/۷۹۶	RR = ۱/۰۷۱
خیر	۱۵(۵۰/۰٪)		۹۵%CI = (۰/۶۳-۱/۸۰)
بلی	۱(۳۳٪)	P= ۰/۵۶۲	RR = ۲/۰۰۰
خیر	۲۸(۴۹/۱۳٪)		۹۵%CI = (۰/۱۹-۲۰/۸۹)
بلی	۲(۶۶٪)	P= ۰/۴۹۲	RR = NA
خیر	۲۸(۴۸/۳٪)		۹۵%CI = NA

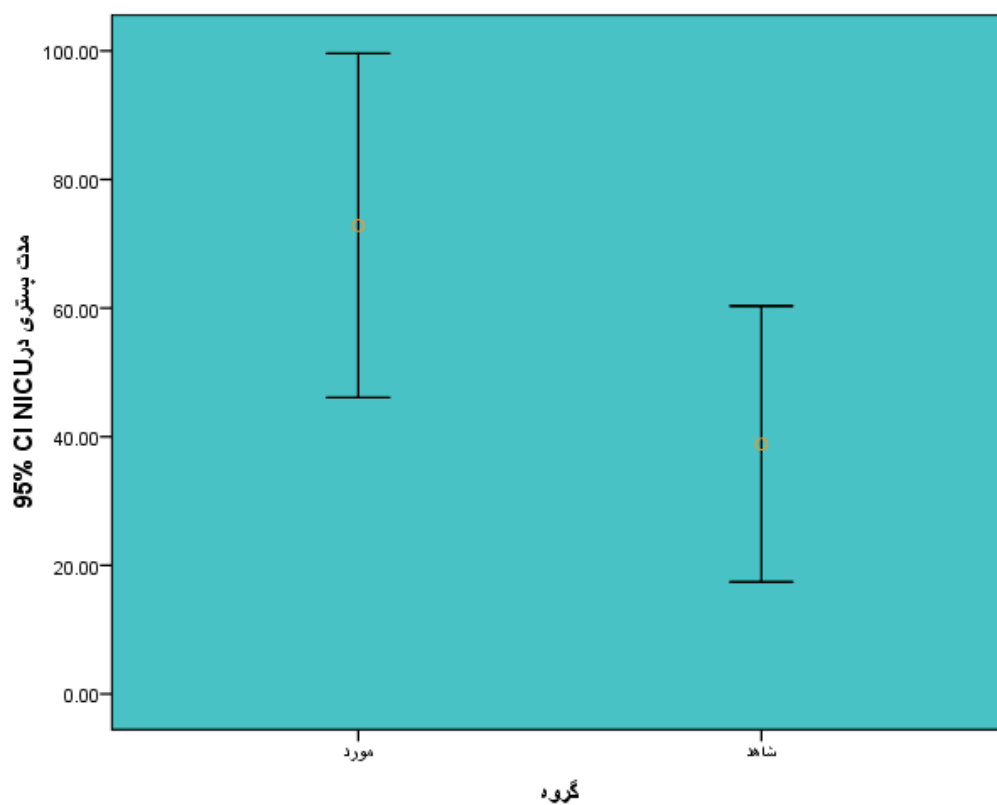
تمام نوزادان هر دو گروه آپگار دقیقه پنجم شان بالاتر از ۷ بود (۳۰ نفر در هر گروه) و دو گروه از این لحاظ تفاوت معنی داری نداشتند ($P < ۰/۰۵$). هاپیوگلیسمی در یک نوزاد از گروه کنترل مشاهده شد در حالی که هیچ یک از نوزادان گروه مداخله دچار هاپیوگلیسمی نشدند. سندرم زجر تنفسی در ۲۲/۲٪ از نوزادان گروه مداخله و در ۷۷/۸٪ از نوزادان گروه کنترل مشاهده شد اما در نهایت دو گروه از نظر بروز سندرم زجر تنفسی تفاوت آماری معنی داری نداشتند

سایر موارد از لحاظ تقسیم بندی آپگار دقیقه اول، آپگار دقیقه پنجم، نوع زایمان، سندرم زجر تنفسی، هاپیر بیلی روبینمی، کوریوآمونیوت بالینی و عوارض دوران نفاس و خونریزی بعد از زایمان اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه مداخله و کنترل مشاهده نشد ($P < ۰/۰۵$) (جدول ۲). آپگار دقیقه اول کمتر از ۷، به تعداد ۱ نوزاد در هر یک از گروه های مداخله و کنترل مشاهده شد در حالی که آپگار دقیقه پنجم کمتر از ۷، در هیچ یک از نوزادان دیده نشد و





نمودار ۱- مقایسه میانگین آپگار دقیقه اول نوزادان بین دو گروه



نمودار ۲- مقایسه میانگین مدت بستری نوزادان در بین دو گروه NICU

($P = 0.145$, $RR = 0.405$, $CI = 0.116 - 0.409$). موارد سپسیس نوزادی، IVH در هیچ یک از نوزادان دیده نشد. هاپیر بیلی روبینمی در ۴۵٪ از نوزادان گروه مداخله و ۵۵٪ از نوزادان گروه کنترل مشاهده شد اما دو گروه از نظر بروز هاپیر بیلی روبینمی تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ($P = 0.758$, $RR = 0.857$, $CI = 0.486 - 1.511$). کوریوآمونیوت بالینی در ۸۳/۳٪ از نوزادان گروه مداخله مشاهده شد در حالی که تنها ۱۶/۷٪ از نوزادان گروه کنترل دچار کوریوآمونیوت بالینی شدند. با وجود این نتایج آنالیز نشان داد دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری ندارند ($P = 0.195$). عوارض دوران نفاس تنها در دو نفر از زنان گروه مداخله مشاهده شد. پذیرش در NICU نیز در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت ($P = 0.796$). اما مدت زمان بستری در NICU در نوزادان گروه مداخله بیشتر از نوزاد گروه کنترل بود (۸۵/۷۲٪ نوزاد در مقایسه با ۸۶/۳۸٪ نوزاد به ترتیب) و دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری داشتند ($P = 0.052$, $RR = 0.991$, $CI = 0.983 - 1.000$). نوزادان از نظر عوارض نوزادی در ۴۰ روز بعد زایمان تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ($P = 0.492$).

بحث

PPROM در ۱-۲٪ حاملگی‌ها اتفاق می‌افتد، اما در حدود ۳۰-۴۰٪ تولدهای پره ترم مربوط به پارگی پیش از موعد و پره ترم پرده‌های جنینی می‌باشد [۲]. طبق راهنمای بین‌المللی برای مدیریت PPRM وقوع یافته در هفته‌های ۳۴-۳۷ حاملگی توصیه واضحی داده نشده است [۲۳-۲۵]. بر اساس مرور کوکران اخیر برای مدیریت PPRM وقوع یافته در کمتر از هفته ۳۷ حاملگی، شواهد ناکافی برای مدیریت PPRM در عملکرد بالینی وجود دارد [۶]. در نتیجه به دلایل فوق مدیریت بهینه حاملگی‌هایی که توسط PPRM دچار عارضه می‌شوند، به شکل یک موضوع بحث برانگیز در آمده است [۲۶]. شواهد بسیار کمی برای توجیه القای لیبر یا مدیریت انتظاری PPRM وجود دارد [۲۷].

در مطالعه Buchanan و همکاران [۲] میزان موربیدیت با IVH یا RDS و همچنین مرگ داخل رحمی، نوزادی و پری ناتال در گروه‌ها اختلاف معنی‌داری نداشت. شیوع کوریوآمونیوت، نتیجه کشت مثبت خون نوزادان و پنومونی نیز در گروه‌ها اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد. محققین این پژوهش‌ها نتیجه گرفتند

شواهد کافی برای در نظر گرفتن یک تصمیم‌گیری بالینی در مقایسه بین زایمان فوری در مقابل مدیریت انتظاری PPRM وجود ندارد [۲]. در مطالعه متآنالیزی که اخیراً بر روی ۱۴۰ نوزاد به انجام رسید، محققین دریافتند مدیریت انتظاری، یک استراتژی سالم در ارتباط با سپسیس نوزادان، RDS و میزان سزارین می‌باشد. در حالی که تعدادی از مطالعات گذشته نشان دادند میزان بروز سپسیس نوزاد با القای زایمان در مقایسه با مدیریت انتظاری، کاهش بیشتری می‌یابد (۲/۶٪ در مقایسه با ۴/۱٪) [۱۱ و ۳۳]. HURET et al [۴۷] در مطالعه خود مراجعه‌کننده‌ای با پارگی کیسه اب، تا ۳۷ هفته را بعد از ۵ روز بستری در بیمارستان ترخیص و در منزل expectant کردند. بیماران را هر روز از نظر علائم حیاتی چک می‌کردند و به طور هفتگی سونوگرافی می‌شدند و آزمایش نیز گرفته می‌شد. نتایج نشان داد شانس عفونت مادر و نوزاد افزایش نمی‌یابد عوارض پره ماچوریتی کم می‌شود.

در یک کوهورت آینده‌نگر، پیامد نوزادان پس از مدیریت انتظاری در مقابل زایمان زایمان الکتیو در زنان دچار PPRM با سن حاملگی ۳۳-۲۴ هفته مقایسه شد. میزان بروز RDS نیز در این مطالعه در دو گروه از لحاظ آماری مشابه بود. اما میزان سپسیس زایمان الکتیو کمتر بود. همچنین میزان بروز IVH درجه ۳ و ۴ کاهش داشت که سبب کاهش موربیدیت شدید در گروه نوزادان با زایمان الکتیو شد. میزان سزارین نیز در این گروه بیشتر بود [۱۲]. در مطالعه‌ای که توسط Van der Ham و همکاران در سال ۲۰۱۲ در هلند به منظور مقایسه مدیریت انتظاری PPRM با القای لیبر بر روی ۱۹۵ زن دچار PPRM به انجام رسید، محققین دریافتند القای لیبر سبب کاهش سپسیس نوزاد نمی‌شود و همچنین اثری بر کاهش میزان سزارین و RDS ندارد. در نهایت دو گروه از نظر این متغیرها اختلاف معنی‌داری نداشتند که این نتیجه می‌تواند ناشی از این باشد که در این پژوهش تمام موارد سپسیس نوزادی توسط پانل متخصصین نوزادان مورد داوری قرار گرفتند و بروز سپسیس نوزادی به میزان بیش از مقدار واقعی خود تخمین زده نشده است. همچنین پژوهش Faksh و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان داد در زنانی که در سن حاملگی ۳۲ هفته به بالا دچار PPRM می‌شوند، اجرای راهنمای مدیریت PPRM، بدون اینکه سبب افزایش موربیدیت نوزادان شود، به طور قابل توجهی سبب کاهش پیامدهای سپسیس نوزادی و پنومونی خواهد شد، اما به طور قابل توجهی سبب تکرار بیشتر اینداکشن لیبر مادران، خونریزی پست پارتوم و افزایش استفاده از NICU می‌شود. آنها همچنین بیان



برنامه‌ریزی شده در آنها انجام شد، نشان داد زایمان برنامه‌ریزی شده سبب افزایش القای لیبر، زایمان سزارین و اندومتریت در زنان می‌شود اما بروز عفونت مشکوک نوزادان و درمان آنتی‌بیوتیکی در آنها را کاهش می‌دهد [۱۵-۱۳].

Van der hal et al میزان کوریوآمنیونیت بالینی یا بافتی بین گروه‌های مدیریت انتظاری و فعال PPRM اختلاف معنی‌داری ندارد [۱۵-۱۳]. با این وجود در برخی مطالعات انجام شده محققین دریافتند القای لیبر سبب کاهش کوریوآمنیونیت می‌شود [۲۸] همچنین نتایج مربوط به مطالعات گذشته نشان می‌دهد بروز کوریوآمنیونیت منجر به فلج مغزی در نوزادان بسیار زودرس می‌شود [۳۲-۲۹] در حالی که در مطالعه Van der Ham دو گروه مورد مقایسه از نظر بروز کوریوآمنیونیت تفاوت معنی‌داری نداشتند، [۲۷] در مطالعه ما نیز میزان کوریوآمنیونیت بین دو گروه از اختلاف معناداری برخوردار نبود.

مراقبت‌های همزمان مادری و نوزادی شامل تجویز استروئیدها، آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف، مصرف انتخابی توکولیتیک و مراقبت NICU می‌شود. [۱۵-۱۳] برخی مطالعات نشان داده‌اند مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها قبل از لیبر یا در طی آن، در مقایسه با کارآزمایی‌هایی که در آن آنتی‌بیوتیک‌ها به طور پروفیلاکسی تجویز نمی‌شوند، ممکن است از علل کاهش سپسیس نوزادی باشد [۴۰-۳۴]. این کاهش بروز سپسیس نوزادی سبب بهبود سیستم مراقبت سلامت در دهه‌های اخیر شده است. تجویز یک دوره منفرد بتامتازون در زمان آنته‌ناتال برای زنانی که دچار PPRM شده‌اند سبب کاهش موریبیدته‌های عفونت نوزادی می‌شود بدون اینکه موریبیدته عفونت پری‌ناتال را افزایش دهد [۴۵]. در مطالعه broun et al گفته شده دوز منفرد بتامتازون شانس سپسیس را زیاد نمی‌کند و دوز تکراری را نیز به دلیل افزایش عوارض نوزادی، توصیه نمی‌کند. ضمناً در نوزادان ترم اپکار را بهبود می‌بخشد [۴۹]. مصرف آنته‌ناتال بتامتازون در زنان دچار PPRM مورد بحث می‌باشد چرا که سبب افزایش خطر سپسیس نوزاد با شروع زودرس می‌شود [۴۳]. در مطالعه ما نیز که مصرف آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکتیک برای مادران باردار انجام شد هیچ موردی از سپسیس نوزادی در دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. تنها یک مورد ابتلا به اندومتریت در گروه مداخله مشاهده گردید که پس از بستری در بیمارستان و دریافت آنتی‌بیوتیک بهبودی کامل حاصل شد. REMER et al آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده شامل آمپی‌سیلین و اریتروماکسین می‌باشد که اخیراً سبب به تأخیر

نمودند القای لیبر سبب افزایش میزان سزارین نمی‌شود [۴۱]. در حالی که Lim و همکاران [۲۸] بیان کردند که در حاملگی‌هایی که توسط PPRM دچار عوارض می‌شوند، میزان پیامدهای ناگوار مادری و پری‌ناتال در سن ۳۶ هفته حاملگی در مقایسه با افرادی که در سن ۳۵-۳۴ هفته حاملگی زایمان می‌کنند، به میزان معناداری بیشتر است. همچنین نتایج یک مطالعه گذشته‌نگر نشان داد موریبیدته‌ی نوزادان در زنان با سن حاملگی ۳۴ هفته افزایش داشته است. پژوهشگران فایده مدیریت انتظاری PPRM را در سن حاملگی ۳۴ هفته و بیشتر را مورد سوال قرار دادند [۴۲]. Tanir و همکاران نیز در یک مطالعه گذشته‌نگر طی سال‌های ۲۰۰۱-۱۹۹۶ بررسی و مقایسه پیامد نوزادان در ۱۸۰ زن دچار PPRM و ۱۰۰ زن بدون پارگی پرده‌ها، پرداختند. در این مطالعه سن حاملگی، آپگار دقیقه اول و PH شریان نافی از عوامل مستقل مؤثر بر پیامد نوزاد بودند. در نهایت Tanir و همکارانش نتیجه گرفتند پیامد نوزادان عمدتاً تحت تأثیر پره مچوریته است تا PPRM [۴۳].

در مطالعه‌ای Allen و همکاران [۴۵] توصیه کردند در زنانی که تا قبل از هفته ۳۲ حاملگی دچار PPRM می‌شوند از رویکرد محافظه کارانه شامل پروتکل مدیریت فعال (تجویز توکولیتیک کوتاه مدت، کورتیکواستروئیدها و آنتی‌بیوتیک‌ها) استفاده شود و در مواردی که PPRM طی هفته‌های ۳۴-۳۲ حاملگی اتفاق افتد خصوصاً در زنانی که دچار عفونت داخل رحمی شده‌اند، القای لیبر سودمندتر است [۴۵].

در مجموع نتایج حاصل از کارآزمایی‌های مقایسه مدیریت انتظاری در مقایسه با القای لیبر در پارگی پره مچور پره ترم دیر هنگام پرده‌ها و همچنین سایر متاآنالیزها نشان می‌دهد، محققین مدیریت انتظاری را در زنان PPRM نزدیک به ترم، ترجیح می‌دهند. در مطالعه CILVIA LC et al [۴۶] بیان شد القا لیبر ریسک سپسیس، هیپربیلیروبینمی و هیپوگلیسمی را نسبت به نوزادان پره مچور کاهش می‌دهد. پره مچوریتی بار مالی زیادی را به جامعه وارد می‌کند. در بلند مدت بچه‌های ترم پروگنوز بهتری داشتند.

در مطالعه Van der Ham [۱۱] بر خلاف نتایج سایر مطالعات، دو گروه مورد مقایسه از نظر هاپیوگلاسمی و هاپیربیلی روبینمی تفاوت معنی‌داری نداشتند. در مطالعه ما نیز نتایج مشابهی به دست آمد. نتایج متا آنالیز حاصل از ۷ کارآزمایی بالینی که بر ۶۹۰ زن حامله دچار PPRM، که به منظور مقایسه مدیریت انتظاری و زایمان

بیماران برای ورود به مطالعه، هزینه بالای انجام آزمایشات و عدم امکان پیگیری دقیق بیماران به علت عدم مراجعه منظم اشاره نمود.

نتیجه‌گیری

در پایان مطالعه و به عنوان نتیجه‌گیری نهایی می‌توان بیان کرد با توجه به یافته‌های مطالعه ما و یافته‌هایی که در سایر مطالعات مشابه اخیر به دست آمده است، مدیریت انتظاری در زنانی که دچار PPROM شدند خطر قابل توجهی را نسبت به زنانی که بلافاصله القا لیبر برایشان انجام شد، ایجاد نکرده و می‌تواند جهت جلوگیری از عوارض زایمان زودرس مورد استفاده قرار گیرد. البته با توجه به محدودیت‌های مطالعه ما و حجم نمونه کم پیشنهاد می‌گردد مطالعاتی در همین زمینه با افزایش حجم نمونه نسبت به مطالعه ما جهت بررسی دقیق‌تر صلاحیت این روش صورت پذیرد.

انداختن زایمان و بهبود عوارض عفونی و عوارض مرتبط با پره منجور می‌شود و باعث به تأخیر افتادن زایمان می‌شود [۴۴]. در مطالعه ما نیز از این دو نوع آنتی‌بیوتیک جهت پیشگیری استفاده شد. تجویز توکولیتیک‌های پروفیلاکتیک قبل از لیبر منجر به تأخیر لیبر به مدت ۱-۲ روز می‌شود. در مطالعه Tanir و همکاران [۴۳] مصرف آنتی‌بیوتیک مادر، مصرف توکولیتیک کوتاه مدت و کوریوآمنونیت در گروه PPROM در مقایسه با گروه بدون پارگی پرده‌ها بیشتر بود و ما در مطالعه خود از توکولیتیک استفاده نکردیم. در مطالعه کوهورت سال ۲۰۱۵ که توسط allen et al انجام شد، AFI زیر ۵ سانتی‌متر و سن پایین حاملگی ریسک عوارض را افزایش می‌دهد. همچنین کوریوآمنیونیت شانس عوارض نوزادی را افزایش می‌دهد. [۴۵]

محدودیت‌های مطالعه:

از محدودیت اجرایی طرح می‌توان به عدم رضایت برخی

مراجع

- 1- Cunningham, F., Leveno, K., Bloom, S., Spong, C. Y., & Dashe, J. (2014). Williams Obstetrics, 24e. McGraw-Hill.
- 2- Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM, Middleton P, Morris J. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. Cochrane Database Syst Rev 2010;3:CD004735.
- 3- American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists; 1998. ACOG Practice Bulletin Number 1.
- 4- Garite TJ. Management of premature rupture of membranes. Clin Perinatol 2001;28:837-4.
- 5- Naylor CS, Gregory K, Hobel C. Premature rupture of membranes: an evidencebased approach to clinical care. Am J Perinatol 2001;18:397-413.
- 6- Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM, Middleton P, Morris J. Planned early birth versus expectant

management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. Cochrane Database Syst Rev 2010: CD004735.

- 7- Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazor M. Clinical significance and outcome of preterm prelabor rupture of membranes: population-based study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;92:209-16.

- 8- Goldenberg RL, Nelson KG, Davis RO, Koski J. Delay in delivery: influence of gestational age and the duration of delay on perinatal outcome. Obstet Gynecol 1984;64:480-4.

- 9- Mateus J, Fox K, Jain S, Latta R, Cohen J. Preterm premature rupture of membranes: clinical outcomes of late-preterm infants. Clin Pediatr (Phila) 2010;49:60-5.

- 10- French JJ, McGregor JA. The pathobiology of premature rupture of membranes. Semin Perinatol 1996;20:344-68.



- 11- Van der Ham D.P, Van der Heyden J.L and et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012;207:276.e1-10.
- 12- Pasquier JC, Picaud JC, Rabilloud M, et al. Neonatal outcomes after elective delivery management of preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks' gestation (DOMINOS study). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:18-23.
- 13- Mercer BM, Crocker LB, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:775.
- 14- Naef RW, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:126-30.
- 15- Cox SM, Leveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1995;86:875-9.
- 16- American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes: ACOG practice bulletin no. 80. *Obstet Gynecol* 2007;109:1007-19.
- 17- Waters T.P, Mercer B.M. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2009.06.049;230-240.
- 18- Ohlsson A. Treatment of preterm premature rupture of the membranes: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:890-906.
- 19- Capeless EL, Mead PB. Management of preterm premature rupture of membranes: lack of a national consensus. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:11-2.
- 20- Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178-93.
- 21- Hoekstra RE, Ferrara TB, Couser RJ, Payne NR, Connett JE. Survival and longterm neurodevelopmental outcome of extremely premature infants born at 23–26 weeks' gestational age at a tertiary center. *Pediatrics* 2004;113:e1–6.
- 22- Verma U, Goharkhay N, Beydoun S. Conservative management of preterm premature rupture of membranes between 18 and 23 weeks of gestation—Maternal and neonatal outcome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 128 (2006) 119–124.
- 23- American College of Obstetricians and Gynecology. ACOG practice bulletin no. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007;109:1007-19.
- 24- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie [Rupture of membranes before onset of labor]. 2002. Available at: http://nvogdocumenten.nl/index.php?pagina_richtlijn/item_pagina.php&richtlijn_id_564. Accessed Sept. 1, 2011.
- 25- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Preterm prelabour rupture of membranes. Guideline no. 44; 2006. Available at: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT44PretermPrelabourRupture2006.pfd>. Accessed Sept. 1, 2011.
- 26- Ramsey P.S, Nuthalapaty F.S and et al. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes (PPROM): A survey of maternal-fetal medicine providers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2004) 191, 1497–502.
- 27- Van der Ham DP, Nijhuis JG, Mol BW, Van Beek JJ, Opmeer BC. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34-37 weeks: a randomized

- controlled trial. PLoS Med 2011;9:e1001208.
- 28- Lim JJY, Allen V.M and et al. Late Preterm Delivery in Women With Preterm Prelabour Rupture of Membranes. J Obstet Gynaecol Can 2010;32(6):555-560.
- 29- Alexander JM, McIntire DM, Leveno KJ. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. Obstet Gynecol 1999;94:274-8.
- 30- Lau J, Magee F, Qiu Z, Hoube J, Von Dadelszen P, Lee SK. Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. Am J Obstet Gynecol 2005;193(3 Pt 1):708-13.
- 31- Leviton A, Allred EN, Kuban KC, et al. Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. the ELGAN study. Pediatr Res 2010;67:95-101.
- 32- O'Shea TM, Allred EN, Dammann O, et al. The ELGAN study of the brain and related disorders in extremely low gestational age newborns. Early Hum Dev 2009;85:719-25.
- 33- van der Ham DP, Nijhuis JG, et al. Induction of labour versus expectant management in women with preterm prelabour rupture of membranes between 34 and 37 weeks (the PPRMEXIL-trial). BMC Pregnancy Childbirth 2007;7:11.
- 34- Cox SM, Leveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. Obstet Gynecol 1995;86:875-9.
- 35- Garite TJ, Freeman RK, Linzey EM, Braly PS, Dorchester WL. Prospective randomized study of corticosteroids in the management of premature rupture of the membranes and the premature gestation. Am J Obstet Gynecol 1981;141:508-15.
- 36- Iams JD, Talbert ML, Barrows H, Sachs L. Management of preterm prematurely ruptured membranes: a prospective randomized comparison of observation versus use of steroids and timed delivery. Am J Obstet Gynecol 1985;151:32-8.
- 37- Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. Am J Obstet Gynecol 1993;169:775-82.
- 38- Naef RW 3rd, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. Am J Obstet Gynecol 1998;178(1 Pt1):126-30.
- 39- Nelson LH, Meis PJ, Hatjis CG, Ernest JM, Dillard R, Schey HM. Premature rupture of membranes: a prospective, randomized evaluation of steroids, latent phase, and expectant management. Obstet Gynecol 1985;66:55-8.
- 40- Spinnato JA, Shaver DC, Bray EM, Lipshitz J. Preterm premature rupture of the membranes with fetal pulmonary maturity present: a prospective study. Obstet Gynecol 1987;69: 196-201.
- 41- Faksh A, Wax JR., et al. Preterm premature rupture of membranes >32 weeks' gestation: impact of revised practice guidelines. Am J Obstet Gynecol 2011;205:340.e1-5.
- 42- Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery? Obstet Gynecol 2005;105:12-7.
- 43- Tanir H.M, Sener T and et al. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. International Journal of Gynecology and Obstetrics 82 (2003) 167-172.
- 44- Reimer T, Ulfing N, Fries K. Antibiotics: treatment of preterm labor. J Perinat Med 1999;27:35-40.
- 45- Allen R. Tocolytic therapy in preterm PROM. Clin Obstet Gynecol 1998;41:842-848.

