مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۳۴، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۵: ۳۲۰-۳۳۰

● **مقاله تحقیقی** **کد مقاله: ۲۷**

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

چکیده

زمینه: علیرغم پیشـــرفت‌های زیادی در زمینه‌ی مراقبت‌های دوره‌ی پره‌ناتال، بروز PPROM عوارض ناگواری بر سلامت مادر و جنین دارد و به دلیل اینکه شواهد کمی برای توجیه القـــای لیبر یا مدیریت انتظاری PPROM وجود دارد، مطالعه‌ی حاضر یک کارآزمایی تصادفی کنترل شـــده است که با هدف مقایسه پیامدهای ختم حاملگی در مبتلایان پارگی کیســـه آب در حاملگی طی هفته‌های ۳۶-۳۴ 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) یـــا القای لیبر (گـــروه ۲، یا همان گروه مداخله) قرار گرفتنـــد. زنان گروه دوم پس از بستری به مدت ۲۴ ســـاعت، کورتیکواستروئید دریافت نمودند و سپس ختم حاملگی داده شـــدند. زنان گروه اول تا ۳۶ هفته مدیریت انتظاری شـــدند و کورتیکواستروئید بـــه همراه آنتی‌بیوتیک را به مدت ۷ روز دریافت نمودند. هنگامی که شـــرکت‌کنندگان به ســـن حاملگی ۳۶ هفته و ۰ روز رســـیدند، لیبر القا شد. و زایمان تا قبل از این سن حاملگی زمانی انجام شد که علایم بالینی عفونت و یا هر گونه اندیکاسیون مادری یا جنینی برای القای لیبر وجود داشـــت. در نهایت مادران و نوزادانشان تا ۴۰ روز پس از زایمان تحت نظر قرار گرفتند.

یافته‌ها: از لحاظ ســـن مادر، گراویتی، ســـن بارداری، وزن نوزاد، آپگار دقیقه اول، آپگار دقیقه پنجم، نوع زایمان، سندم زجر تنفسی، هایپوگلایسمی، هایپر بیلی روبینمی، کوریوآمیونیـــت بالینی و عـــوارض دوران نفاس اختلاف آمـــاری 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 = ۰/۰۵۱)

نتیجه‌گیری: مدیریت انتظاری در زنانی که دچار PPROM شدند خطر قابل توجهی را نســـبت به زنانی که بلافاصله القا لیبر برایشـــان 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- اســـتادیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی ایران
۲- اســـتاد گـــروه زنـــان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی ایران
۳- دســـتیار گروه زنـــان 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 دریافت مقاله: ۹۵/۲/۹ تاریخ اصلاح نهایی: ۹۵/۱۱/۱۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۵/۸/۴

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]. PPROM در ۲-۱٪ حاملگی‌ها اتفاق می‌افتد، اما در حدود ۴۰-۳۰٪ تولدهای پره ترم مربوط به پارگی پیش از موعد و پره ترم پرده‌های جنینی می‌باشد [۲]. علیرغم پیشرفت‌های مراقبت پره ناتال، PPROM عواض ناگواری بر سلامت مادر و جنین دارد [۵] و موربیدیته و مورتالیته مادری با PPROM مرتبط است [۹-۶]. اتیولوژی PPROM چند عاملی (مولتی فاکتوریال) است. تضعیف غشای کوریوآمنیون در اثر کشش پرده‌ها یا degradation ماتریکس خارج سلولی از علل فرضی می‌باشند [۱۰]. در بررسی‌های متعدد گذشته‌نگر، عوامل خطر پارگی زودهنگام 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 مچوریته 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 PPROM 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 امریکا در سال ۲۰۰۷ یک بولتن عملکرد بازنگری شده را منتشر کردند که از مدیریت فعال‌تر PPROM 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 ۳۳-۳۲ حاملگی به همراه بلوغ اثبات شده ریه جنین یا زمانی که PPROM در سن ۳۴ هفته حاملگی و بالاتر اتفاق می‌افتد، بود. توصیه دیگر در نظر گرفتن دوز منفرد کورتیکواستروئید در هفته‌های ۳۳-۳۲ 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 امریکایی افریقایی 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 PPROM، بحث برانگیزترین موضوع را در مامایی به خود اختصاص داده است [۴و۱۸و۱۹]. موضوعاتی نظیر مصرف کورتیکواستروئیدها، نقش تست بلوغ ریه جنین، استراتژی‌های آنته ناتال حداکثر و زایمان فوری در مقایسه با مدیریت انتظاری PPROM به شکل یک موضوع مورد بحث باقی مانده است. همچنین مدیریت زنانی که دچار PPROM 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 PPROM 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 PPROM 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 PPROM از ۲۳ هفته حاملگی در نظر گرفته می‌شود. در بیشتر موارد PPROM قبل از هفته ۱۸ حاملگی منجر به زایمان جنین غیر قابل حیات می‌شود [۲۲].

طبق راهنمای بین‌المللی مدیریت PPROM در هفته‌های ۳۷-۳۴ حاملگی توصیه واضحی داده نشده است [۲۵-۲۳]. بر اساس مرور کوکران اخیر برای مدیریت PPROM وقوع یافته در کمتر از هفته ۳۷ حاملگی، شواهد ناکافی برای مدیریت PPROM در عملکرد بالینی وجود دارد [۶]. در نتیجه به دلایل فوق مدیریت بهینه حاملگی‌هایی که توسط PPROM 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 PPROM وجود دارد [۲۷]، کارآزمایی تصادفی کنترل شده حاضر با هدف مقایسه پیامدهای ختم حاملگی در مبتلایان پارگی کیسه آب در حاملگی طی هفته‌های ۳۶-۳۴ در مادران و نوزادان، صورت پذیرفت.

روش کار

مطالعه حاضر کارآزمایی بالینی تصادفی است که به بررسی مدیریت

انتظاری پارگی پیش از موعد پرده‌ها درمقایسه 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 شـرایط 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، گـروه کنترل) یا القای لیبر (گروه ۲، گروه مداخله) قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شـامل زنان دچار PPROM با سـن حاملگـی حداقل ۳۴ هفته اسـت که تا ۲۴ سـاعت پس از پارگی پرده‌ها دچار لیبر نشـده 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 امنیوشـور و یا سـونوگرافی تأیید می‌شد. زنان با حاملگی چند قلوی مونوکوریون، کاردیوتوکوگـرام غیر مطمئن، مایع آمنیوتیک آلـوده به مکونیوم، آنومالی‌های ماژور جنین، سـندرم HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) یا پره اکلامپسی شدید و علایم عفونت داخل رحمی، میزان مایع امنیوتیک کمتر از ۵ سانتی‌متر از مطالعه خارج می‌شوند. زنان گروه دوم پس از بسـتری به مدت ۲۴ سـاعت، دوره منفرد کورتیکواسـتروئید دریافت نمودند و آنتی‌بیوتیک بعد از ۶ ساعت از پارگی پرده‌ها شروع شـده و بعد تکمیل دوز کورتن ختم حاملگی داده شـدند. زنان گـروه اول تا ۳۶ هفته مدیریت انتظاری شـدند و طبق پروتکل بیمارسـتان اکبر ابادی کورتیکواستروئید به همراه آنتی‌بیوتیـک را به مدت ۷ روز دریافـت نمودند. در صورتی که در ۳۶ هفته وارد فاز زایمان نمی‌شـدند، القای لیبر برایشان انجام شد. تجویز بتامتازون بر اساس پروتکل بیمارستان شهید اکبرآبادی، که شـامل بتامتازون۱۲ میلی‌گرم state و تکرار آن برای ۲۴ ساعت بعد، تجویز آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سـیلین ۲ گرم داخل وریدی هر ۶ سـاعت به مدت ۴۸ ساعت (و سـپس تبدیل آن به آمپی‌سیلین خوراکـی ۵۰۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۶ سـاعت به مدت ۵ روز،) و اریترو مایسین ۴۰۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۶ ساعت به مدت ۷ روز بود. طی بسـتری در بیمارسـتان یک روز در میان CBC diff ESR، و CRP چک شد و جهت بررسی میزان مایع آمینوتیک و کنترل BPP برای بیماران سونوگرافی انجام شد. بیماران در طول مدت بسـتری به هیچ عنوان معاینه واژینال نمی‌شدند. در صورتی که ترخیص می‌شـدند یک روز در میان جهت چکاپ کنترل تب و (PR) انجام آزمایشات CBC-diffESR و CRP به درمانگاه بیمارسـتان مراجعه کردند. ضمناً بیمـاران برای اندازه‌گیری دمای بدن در منزل آموزش داده شـدند. هنگامی که شرکت‌کنندگان به سـن حاملگی ۳۶ هفته و ۰ روز رسیدند، لیبر القا شد و در مواردی که به دلیل پوزیشن بریچ 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 علایـم بالینی عفونت (تغییرات WBC یـا تب یا تاکیکاردی یا تندرس رحمیی و یا لوشـیای بدبو)و سـایر اندیکاسـیون‌های مـادری (خونریزی- درد) یا جنینـی (تاکیکاردی وکاهش، BPP NSTNON REACTIV)، برای القای لیبر وجود داشـت، زایمان تا قبل از این سـن حاملگی انجام شد. پس از زایمان نوزاد متخصـص اطفال در جریـان قرار می‌گرفت. تمـام نوزادان طبق پروتکل بیمارسـتان اکبرآبادی work up سپسیس شدند. و در صورت شک به سپسـیس (کوریوامنیوتیت واپگار پایین-دیسترس تنفسـی- grunting- لتارژی- اپنه- ایکتر طول کشیده) بیمار به NICU منتقل می‌شـود و آنتی‌بیوتیک شـروع شده و تا آماده شدن جواب کشت خون و CBC ادامه می‌یابد و در صورت منفی شدن نتیجه کشـت، آنتی‌بیوتیک قطع می‌شد. پروتکل بیمارستان اکبرآبادی، تهیه نمونه‌های CBCdiff وکشـت خون در بدو تولد و ۴۸ سـاعت بعد از تولد می‌باشـد. در مورد اسفیکسی اپگار زیر ۴ معیار قرار گرفته اسـت. در نهایت مادران و نوزادانشـان تا ۴۰ روز پس از زایمان تحت نظـر قرار گرفتند. پیامد اولیه PPROM بر نوزاد، سپسیس نوزادی است که به عنوان نتیجه مثبت کشت خون در زمان تولد یا طی ۷۲ ساعت پس از تولد می‌باشد.

دومین سـری از موارد پیامدهای نوزادی شـامل سندرم دیسترس تنفس، آسفیکسی، هایپوگلایسمی، هایپربیلی روبینمی، طول مدت بستری در بیمارستان، طول مدت اقامت در بخش مراقبت‌های ویژه نـوزادی (Neonatal Invasive Care Unit=NICU) و مرگ پری ناتال می‌باشد. بررسی پیامدهای مادری شامل خونریزی آنته پارتوم، علایم کوریوآمنیونیت (بافتی یا بالینی)، مدت اقامت در بیمارستان و پذیرش در بخش مراقبت ویژه (Intensive Care Unit= ICU) می‌باشـد. همچنین نوع زایمان و نیاز به بیهوشی نیز بررسی شده است [۱۱].

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

گروه از نظر پیامدهای مورد نظر، با هم مقایسه شدند. لازم به ذکر استکار آزمایی بالینی حاضر در IRCT با کد به ثبت رسیده است. ابزار گردآوری اطلاعات شامل نمونه خون تهیه شده از نوزادان زنان حامله دچار PPROM 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 = ۲/۵=γ 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 T test و در صورت عدم پیروی از میانگین نرمال از تست‌های نان پارامتر یک 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

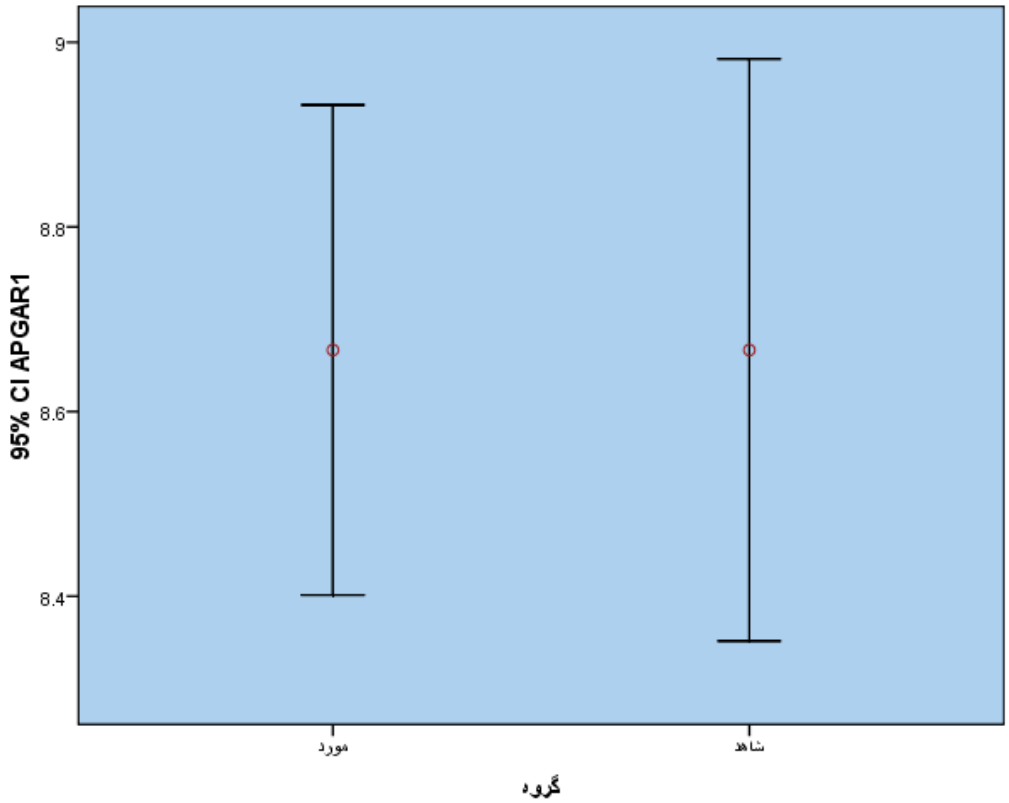
مطالعه‌ی حاضر که با هدف مقایسه پیامدهای ختم حاملگی در مبتلایان پارگی کیسه آب درحاملگی طی هفته‌های ۳۶-۳۴ در مادران و نوزادان انجام شد، تعداد ۶۰ مادر به طور تصادفی در یکی از دو گروه ۳۰ نفره مداخله و کنترل وارد مطالعه شدند. میانگین سنی مادران در این مطالعه ۵/۵ ± ۲۶/۴۹ سال (۱۶-۴۱ سال) بوده است. میانگین سنی مادران در گروه مداخله ۵/۹۴ ± ۲۶/۲۳ سال (۱۶-۳۸ سال) و در گروه کنترل ۵/۰۹ ± ۲۶/۷۶ 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> ۰/۰۵). 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 گرو اختلاف آماری معنی‌داری ندارند (P> ۰/۰۵) (جدول ۱).

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

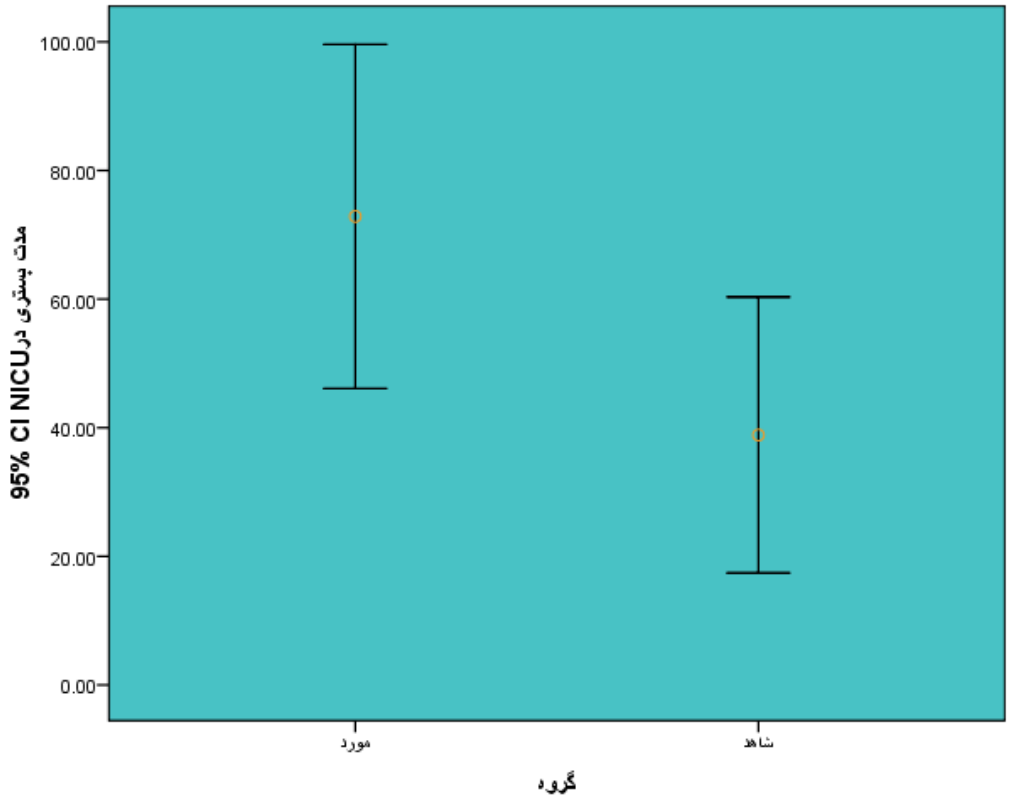
	مداخله (۳۰ نفر) std±mean	کنترل (۳۰ نفر) std±mean	P.value	OR / (۹۵٪CI)
سن مادر (سال)	۲۶/۲۳ ± ۵/۹۴	۲۶/۷۶ ± ۵/۰۹	P= ۰/۷۱۲	OR = ۱/۰۱۸ ۹۵٪CI = (۰/۹۲۷-۱/۱۱۸)
گراویتی	۱/۳۷ ۰/۷۶۵	۱/۸۳ ۱/۵۳	P= ۰/۱۶۶	OR = ۱/۴۶۷ ۹۵٪CI = (۰/۸۵۳-۲/۵۲۲)
سن بارداری (روز)	۲۴۲/۱۷ ۳/۵۹	۲۴۲/۴۰ ۲/۹۶	P= ۰/۷۸۰	OR = ۱/۰۲۲ ۹۵٪CI = (۰/۸۷۵-۱/۱۹۵)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

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)
آپگار دقیقه اول	کمتر از ۷	۱(۵۰/۰٪)	۱(۵۰/۰٪)	P= ۱/۰۰۰	RR = ۱/۰۰۰
	بیشتر از ۷	۲۹(۵۰/۰٪)	۲۹(۵۰/۰٪)		۹۵٪CI = (۰/۲۴۴-۴/۰۹۴)
آپگار دقیقه پنجم	کمتر از ۷	۰(۰/۰٪)	۰(۰/۰٪)	P= NA	RR = NA
	بیشتر از ۷	۳۰(۵۰/۰٪)	۳۰(۵۰/۰٪)		۹۵٪CI = NA
هایپو گلایسمی	بلی	۰(۰/۰٪)	۱(۱۰۰/۰٪)	P= ۱/۰۰۰	RR = NA
	خیر	۳۰(۵۰/۸٪)	۲۹(۴۹/۲٪)		۹۵٪CI = NA
سندرم زجر تنفسی (RDS)	بلی	۲(۲۲/۲٪)	۷(۷۷/۸٪)	P= ۰/۱۴۵	RR = ۰/۴۰۵
	خیر	۲۸(۵۴/۹٪)	۲۳(۴۵/۱٪)		۹۵٪CI = (۰/۱۱۶-۱/۴۰۹)
سپسیس	بلی	۰(۰/۰٪)	۰(۰/۰٪)	P= NA	RR = NA
	خیر	۳۰(۵۰/۰٪)	۳۰(۵۰/۰٪)		۹۵٪CI = NA
IVH	بلی	۰(۰/۰٪)	۰(۰/۰٪)	P= NA	RR = NA
	خیر	۳۰(۵۰/۰٪)	۳۰(۵۰/۰٪)		۹۵٪CI = NA
هایپر بیلی روبینمی	بلی	۹(۴۵/۰٪)	۱۱(۵۵/۰٪)	P= ۰/۷۸۵	RR = ۰/۸۵۷
	خیر	۲۱(۵۲/۵٪)	۱۹(۴۷/۵٪)		۹۵٪CI = (۰/۴۸۶-۱.۵۱۱)
کوریوآمیونیت بالینی	بلی	۴(۸۳/۳٪)	۱(۱۶/۷٪)	P= ۰/۱۹۵	RR = ۱/۸۰۰
	خیر	۲۵(۴۶/۳٪)	۲۹(۵۳/۷٪)		۹۵٪CI = (۱/۱۳۸-۲/۱۴۸)
عوارض دوران نفاس	بلی	۲ (۱۰۰٪)	۰(۰/۰٪)	P= ۰/۴۹۲	RR = NA
	خیر	۲۸(۴۸/۳٪)	۳۰(۵۱/۷٪)		۹۵٪CI = NA
پذیرش در NICU	بلی	۱۰(۵۰/۰٪)	۱۱(۴۶/۶٪)	P= ۰/۷۹۶	RR = ۱/۰۷۱
	خیر	۱۵(۵۰/۰٪)	۱۶(۵۳/۴٪)		۹۵٪CI = (۰/۶۳-۱.۸۰)
خونریزی پس از زایمان	بلی	۱(۳۳٪)	۶۶٪ (۲)	P= ۰/۵۶۲	RR = ۲/۰۰۰
	خیر	۲۸(۴۹/۱۲٪)	۲۹(۵۰/۸۸٪)		۹۵٪CI = (۰/۱۹-۲۰/۸۹)
عوارض نوزادی ۴۰روز بعد زایمان	بلی	(۶۶٪)۲	۱(۳۳/۰٪)	P= ۰/۴۹۲	RR = NA
	خیر	۲۸(۴۸/۳٪)	۳۰(۵۱/۷٪)		۹۵٪CI = NA

سایر موارد از لحاظ تقسیم‌بندی آپگار دقیقه اول، آپگار دقیقه پنجم، نوع زایمان، سندم زجر تنفسی، هایپر بیلی روبینمی، کوریوآمیونیت بالینی و عوارض دوران نفـاس و خونریزی بعد از زایمان اختلاف آمـاری معنی‌داری بین دو گروه مداخله و کنترل مشـاهده نشـد (P<۰/۰۵) (جدول ۲). آپگار دقیقه اول کمتر از ۷، به تعداد ۱ نوزاد در هر یک از گروه‌های مداخله و کنترل مشـاهده شد در حالی که آپـگار دقیقه پنجم کمتر از ۷، در هیچ یک از نوزادان دیده نشـد و 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 معنی‌داری نداشـتند (P<۰/۰۵). هایپوگلیسمی در یک نوزاد از گروه کنترل مشاهده شد در حالی که هیچ یک از نوزادان گروه مداخله دچار هایپوگلیسـمی نشدند. سندرم زجر تنفسی در ۲۲/۲٪ از نوزادان گروه مداخله و در ۷۷/۸٪ از نوزادن گروه کنترل مشـاهده شد اما در نهایت دو گروه از نظر بروز سندرم زجر تنفسـی تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند



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



نمودار۲- مقایسه میانگین مدت بستری نوزادان دربین دوگروه NICU

(P= ۰/۱۴۵، RR=۰/۴۰۵، ۹۵٪ CI=۰/۱۱۶-۱/۴۰۹). موارد سپسیس نوزادی، IVH در هیچ یک از نوزادان دیده نشد. هایپر بیلی روبینمی در ۴۵٪ از نوزادان گروه مداخله و ۵۵٪ از نوزادان گروه کنترل مشاهده شد اما دو گروه از نظر بروز هایپر بیلی روبینمی تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند (P = ۰/۷۵۸، RR = ۰/۸۵۷، ۹۵٪ CI = ۰/۴۸۶-۱/۵۱۱). کوریوآمیونیت بالینی در ۸۳/۳٪ از نوزادان گروه مداخله مشاهده شد در حالی که تنها ۱۶/۷٪ از نوزادان گروه کنترل دچار کوریوآمیونیت بالینی شدند. با وجود این نتایج آنالیز نشان داد دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری ندارند (P = ۰/۱۹۵). 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 = ۰/۷۹۶). 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 = ۰/۰۵۲، RR = ۰/۹۹۱، ۹۵٪ CI = ۹۸۳/۰-۱/۰۰۰). نوزادان از نظر عوارض نوزادی در ۴۰ روز بعد زایمان تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند (P = ۰/۴۹۲).

بحث

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

در مطالعه Buchanan و همکاران [۲] میزان موربیدیته با IVH یا RDS و همچنین مرگ داخل رحمی، نوزادی و پری ناتال در گروه‌ها اختلاف معنی‌داری نداشت. شیوع کوریوآمنیونیت، 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 PPROM وجود ندارد [۲]. در مطالعه متاآنالیزی 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 ٪) [۱۱و۳۳].

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 علایم حیاتی چک می‌کردند و به طور هفتگی سونوگرافی می‌شدند و آزمایش نیز گرفته می‌شد. نتایج نشان داد شانس عفونت مادر و نوزاد افزایش نمیابد عوارض پره ماچوریتی کم می‌شود.

در یک کوهورت آینده‌نگر، پیامد نوزادان پس از مدیریت انتظاری در مقابل زایمان زایمان الکتیو در زنان دچار PPROM 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 در زایمان الکتیو کمتر بود. همچنین میزان بروز IVH درجه ۳ و ۴ کاهش داشت که سبب کاهش موربیدیته 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 PPROM با القای لیبر بر روی ۱۹۵ زن دچار PPROM 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 PPROM می‌شوند، اجرای راهنمای مدیریت PPROM، بدون اینکه سبب افزایش موربیدیته 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

نمودند القای لیبر سبب افزایش میزان سزارین نمی‌شود [۴۱]. در حالی که Lim و همکاران [۲۸] بیان کردند که در حاملگی‌هایی که توسط PPROM دچار عوارض می‌شوند، میزان پیامدهای ناگوار مادری و پری ناتال 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 موربیدیته‌ی نوزادان در زنان با سن حاملگی ۳۴ هفته افزایش داشته است. پژوهشگران فایده مدیریت انتظاری PPROM 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 به بررسی و مقایسه پیامد نوزادان در ۱۸۰ زن دچار PPROM 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 PPROM [۴۳].

در مطالعه‌ای Allen و همکاران [۴۵] توصیه کردند در زنانی که تا قبل از هفته ۳۲ حاملگی دچار PPROM می‌شوند از رویکرد محافظه کارانه شامل پروتکل مدیریت فعال (تجویز توکولیتیک کوتاه مدت، کورتیکواستروئیدها و آنتی‌بیوتیک‌ها) استفاده شود و در مواردی که PPROM 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 دیرهنگام پردهها و همچنین سایر متاآنالیزها نشان میدهد، محققین مدیریت انتظاری را در زنان PPROM 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 هایپوگلایسمی و هایپربیلی روبینمی تفاوت معنی‌داری نداشتند. در مطالعه ما نیز نتایج مشابهی به دست آمد.

نتایج متا آنالیز حاصل از ۷ کارآزمایی بالینی که بر ۶۹۰ از زنان حامله دچار PPROM، که به منظور مقایسه مدیریت انتظاری و زایمان 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 کوریوآمنونیت بالینی یا بافتی بین گروه‌های مدیریت انتظاری و فعال PPROM 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 آنته ناتال برای زنانی که دچار PPROM شده‌اند سبب کاهش موربیدیته‌های عفونت نوزادی می‌شود بدون اینکه موربیدیته عفونت پری ناتال 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 آنته ناتال بتامتازون در زنان دچار PPROM 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 اریترومایسین می‌باشد که اخیراً سبب به تأخیر

انداختـــن زایمان و بهبود عوارض عفونـــی و عوارض مرتبط با پره مچوریته می‌شود و باعث به تأخیر افتادن زایمان می‌شود [۴۴]. در مطالعه ما نیز از این دو نوع آنتی‌بیوتیک جهت پیشـــگیری استفاده شد. تجویز توکولیتیک‌های پروفیلاکتیک قبل از لیبر منجر به تأخیر لیبر به مدت ۲-۱ روز می‌شـــود. در مطالعـــه Tanir و همکاران [۴۳] مصرف آنتی‌بیوتیـــک 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 ســـال ۲۰۱۵ که توســـط allen et al انجام شـــد، 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 محدودیـــت اجرایی طـــرح می‌توان به عـــدم رضایت برخی بیماران برای ورود به مطالعه، هزینه بالای انجام آزمایشـــات و عدم امـــکان پیگری دقیق بیماران به علـــت 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 ســـایر مطالعات مشـــابه اخیر به دست آمده اســـت، مدیریت انتظاری در زنانی که دچار PPROM شـــدند خطر قابل توجهی را نســـبت به زنانی که بلافاصله القا لیبر برایشـــان انجام شد، ایجاد نکرده و می‌تواند جهت جلوگیـــری از عوارض زایمان زودرس مورد اســـتفاده قرار گیـــرد. البته با توجه به محدودیت‌هـــای مطالعه ما و حجم نمونه کم پیشـــنهاد می‌گردد مطالعاتی در همین زمینه با افزایش حجم نمونه نســـبت به مطالعه ما جهت بررســـی دقیق‌تر صلاحیت این روش صورت پذیرد.

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: clinicaloutcomes of late-preterm infants. Clin Pediatr (Phila) 2010;49:60-5.

10- French JI, 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/GT44
PretermPrelabourRupture2006.pfd. AccessedSept. 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 dis-orders 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 PPROMEXIL-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, ErnestJM, 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, Ulfig N, Friese 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.