

Erken membran rüptürü olan 36-42 haftalık gebelerde maternal ve fetal sonuçlar

Aydın Köşüş*, Nermin Köşüş*, Metin Çapar**

*Gözde Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Malatya

**Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Konya

Özet

Amaç: Erken membran rüptürü (EMR) perinatal sonuçları etkileyen önemli bir obstetrik durumdur. Bu çalışmada EMR nedeniyle takip edilen 36-42 haftalık gebelerde maternal ve fetal sonuçlar incelendi. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 36-42 haftalar arasında EMR gelişen 42 hasta dahil edildi. Hastaların ultrason, lökosit, ateş, CRP, sedimentasyon takipleri yapıldı. Maternal ve fetal faktörler değerlendirilerek hastalar sezaryen yada vajinal yolla doğurtuldu. **Bulgular:** 36-42 haftalık gebelerde EMR oranı %38,1 olarak tespit edildi. Ortalama yaş 28,2 yıl olarak bulundu. Etiyolojide hastalarda birden fazla neden tesbit edildi. Hastalarda tesbit edilen nedenlerden en belirgin olanları vakaların 19 (%45,2)'unda farkedilmemiş doğum başlangıcı, 4 (%9,5)'ünde makat geliş, 3 (%7,1)'ünde ikiz gebelik, 3 (%7,1)'ünde enfeksiyon bulguları şeklinde idi. 3 hastada intrauterin gelişme geriliği (IUGG), 2 hastada geçirilmiş sezaryen, 2 hastada fetal anomali, birer hastada polihidramnios, grandmultiparite, plasenta dekolmanı öne çıkan nedenler olarak tesbit edildi. 3 hastada neden tesbit edilemedi. Hastaların ortalama doğum süresi 37,5 hafta idi. Hastaların 22 (%52,3)'si ilk 12 saat içinde, 13 (%30,9)'ü ilk 24 saatte, 7 (%16,6)'si ilk 1 hafta içinde doğumunu yaptı. 28 (%66,6) hasta vajinal yolla doğurtuldu. Bu hastaların 16 (%57,1) tanesine induksiyon uygulandı. 14 (%33,4) hastaya sezaryen uygulandı. Hiçbir annede ciddi morbidite yada mortalite gelişmedi. Bebeklerin ortalama doğum kilosu 2509 gr idi. En küçük bebek 1800 gr, en büyük bebek 4300 gr idi. Spontan takip edilen hastalardan birinde bebek mekonyum aspirasyonuna bağlı olarak inutero eks oldu. Bebek 39 haftalık olup 3700 gr ağırlığındaydı. **Sonuç:** Termde EMR'si olan gebelerde spontan takip esnasında bebekle ilgili morbidite ve mortalite riski artabilir. Bu riskleri engellemek amacıyla hastaların travayda dikkatli bir şekilde takip edilmesi ve beklemeden doğum induksiyonuna başlanması önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Term Gebelik, Erken Membran Rüptürü, Etiyoloji, Tedavi, Perinatal sonuçlar

Abstract

Maternal and fetal outcomes in premature rupture of membranes between 36-42 weeks

Objectives: Premature rupture of membranes (PROM) effect neonatal mortality and morbidity. Maternal and perinatal outcomes of women with PROM between 36-42 weeks were examined in this study. **Material-Methods:** Fourty-two women with PROM between 36-42 weeks were taken into the study. Patients were followed by ultrasound, leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), presence of fever, C-Reactive Protein (CRP). Patients were delivered vaginally or by C-section after evaluation of maternal and fetal factors. **Results:** Percentage of PROM between 36-42 weeks was found 38.1 %. Mean age was 28.2 years. More than one cause were detected in etiology. The most frequent causes were; unexpected beginning of labour in 19 (45.2%) cases, breech presentation in 4 (9.5%), twin pregnancy in 3 (7.1%) and infection in 3 (7.1%) cases. Three cases had intrauterine growth retardation, 2 had previous C-section, 2 had fetal abnormality, 1 had polyhydramnios, 1 case with grandmultiparity and 1 had decolman placenta. There wasn't any cause in three cases. Mean delivery week was 37.5 weeks. Delivery was occurred in 12 hours in 22 (52.3%) cases, in 24 hours in 13 (30.9%) and in a week in 7 (16.6%) patients. 28 (%66,6) patients were delivered vaginally. Induction of labour with oxytocin was applied to 16 (%57.1) cases. Fourteen (%33.4) patients were delivered by cesarean section. PROM related any maternal morbidity and mortality weren't seen .Mean birthweight was 2509 grams. Minimum and maximum birthweight were 1800 g and 4300 g respectively. During

Yazışma Adresi: Aydın Köşüş, Nermin Köşüş
Fırat Mah. İpek Cad. Albayrak apt. No: 56/2 Malatya/ Türkiye
Tel: 0 422 3261926
e-mail: aydinkosus@turkei.net

spontaneous follow-up one baby was died in utero due to meconium aspiration. The baby was at 39 weeks gestational age and 3700 g. Conclusion: Expectant management in term pregnant having PROM can increase fetal morbidity and mortality. To prevent these, careful follow up of patients during labor and induction of labor without any delay is important.

Key words: Term pregnancy, Premature rupture of membranes, Etiology, Treatment, Perinatal outcomes.

Giriş

Erken membran rüptürü (EMR), fetal membranların doğum eylemi başlamadan açılmasıdır. Membranların rüptürü ile travayın başlangıcı arasındaki süre 24 saati geçerse bu uzamış EMR adını alır. Fetal membranlardan ince ve içte olanı amnion, kalın ve dışta olanı ise koryondur. Her ikisi arasında kollajenden zengin bağ dokusu vardır. Membranlardaki aktivite mitotik büyüme ile 28. gebelik haftasına kadar devam eder ve sonra gerilemeye başlar. Amnion koryona göre daha fazla gerilme kuvvetine sahiptir. Ancak gebelik ilerledikçe, biyokimyasal ve biyofiziksel değişikliklere bağlı olarak membranlarda zayıflama meydana gelir. Kollajen miktarı azalır. Membranların rüptüründe temel mekanizma membranların yapısındaki kollajen miktarının azalması ve kompozisyonunun değişmesidir.

Membran rüptürüne neden olan pek çok etken vardır. Termde en sık neden, uterin kontraksiyonlara bağlı olarak membranlarda meydana gelen fizyolojik değişikliklerdir (farkedilmemiş doğum başlangıcı) (1,2).

Pek çok çalışmada gebelik haftasının, yenidoğanın morbidite ve mortalitesini önemli derecede etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle neonatolojistler ve obstetrisyenler beraber çalışarak anne ve fetus için en uygun tedavi yöntemini belirlemelidir.

Bu çalışmada kliniğimizde EMR nedeniyle takip edilen 36-42 haftalık gebeliklerde, maternal ve fetal sonuçlar incelendi.

Gereç Ve Yöntem

Bu çalışma kesitsel tanımlayıcı tipte bir araştırma olarak planlandı. Kliniğimize 1 yıl içerisinde suyunun geldiğini ifade ederek gelen ve muayenesi sonucunda EMR olduğu tesbit edilen 110 hastadan 36-42 haftalar arasındaki 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, gebelik sayıları, meslekleri, daha önceki düşük ve erken doğum hikayesi sorgulandı. Öncelikle hastalar ultrasonografi ile değerlendirildi. Amnion mayisinin miktarı, bebeğin pozisyonu ve kilosu incelendi. Steril ve kuru spekulum ile yapılan vajinal muayenelerinde amnion mayisinin gelip gelmediğine

bakıldı. Valsalva manevrası uygulandı. Şüpheli olan vakalar nitrazin testi ile değerlendirildi. Hastalar yatak istirahati ve pet takibi amacıyla kliniğe yatırıldı. Tüm hastaların ultrason, lökosit sayısı, sedimentasyon hızı, ateş, CRP düzeyi takipleri yapıldı. Tüm hastalara profilaktik antibiyotik tedavisi başlandı. Hastalardan 'bilgilendirilmiş olur' belgesi alındı.

Hastalar kliniğimizde takip altına alındı. On iki saatlik takip sonucunda kontraksiyonları başlayan, baş-pelvis uygunsuzluğu olmayan hastalar vajinal doğum amacıyla spontan takibe alındı. Ultrason takibinde amnion mayisi kalmayanlar, enfeksiyon bulguları tesbit edilenler yada 12 saatlik takip sonucunda kontraksiyonları başlamayan hastalara indüksiyon başlandı. Takip esnasında problem çıkan hastalar sezaryene alındı. Tüm bebekler doğum sonrası pediatrist tarafından değerlendirildi. Bebeklerin bir kısmı yenidoğan servisinde takip altına alındı.

İstatistiksel değerlendirme amacıyla SPSS 10.0 programı kullanıldı. Gruplara göre parametrelerin aritmetik ortalamaları standart sapmaları ile birlikte hesaplandı.

Bulgular

Kliniğimize 1 yıl içerisinde 110 hasta EMR nedeniyle başvurdu. Bu hastalardan 36-42 haftalar arasında başvurarak EMR tanısı konan 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu haftalar arasındaki EMR oranı %38,1 olarak tesbit edildi. Hastaların ortalama yaş, gebelik sayısı, doğum sayısı, düşük sayıları, bebeklerin doğum ağırlıkları, latent periyod, CRP, sedimentasyon hızı, ateş, lökosit sayısı Tablo 1'de görülmektedir. Hastaların %85,7'si ev hanımı, %11,9'u öğretmen olup, %26,1'inin kırsal kesimden geldiği tesbit edildi.

Tablo 1. EMR olan 36-42 haftalık gebelerde değerlendirilen parametrelerin ortalamaları.

Yaş (yıl)	28.2 ± 4.1
Gebelik	2.8 ± 1.5
Parite	1.1 ± 0.7
Önceki düşük	0.6 ± 0.6
Bebek doğum kiloları (gr)	2509 ± 433
Latent period (saat)	14 ± 5.1
CRP (mg/l)	16.8 ± 7.5
Sedimentasyon (mm/saat)	39.2 ± 9.02
Ateş (° C)	37.1 ± 7.7
Lökosit sayısı (/mm ³)	10600 ± 3228

Hastalarda etiolojide birden fazla neden tesbit edildi (ikiz gebelik ve makat geliş, fetal anomali ve polihidramnios, geçirilmiş sezeryan ve makat geliş gibi) Bu nedenlerden en belirgin olanları vakaların 19 (%45,2)'unda etiolojide farkedilmemiş doğum başlangıcı, 4 (%9,5)'ünde makat geliş, 3 (%7,1)'ünde ikiz gebelik, 3 (%7,1)'ünde enfeksiyon bulguları şeklinde idi. 3 hastada IUGG, 2 hastada geçirilmiş sezeryan, 2 hastada fetal anomali, birer hastada polihidramniyoz, grandmultiparite, plasenta dekolmanı öne çıkan nedenler olarak tesbit edildi. 3 hastada neden tesbit edilemedi.

Tüm hastalara profilaktik olarak ampisilin 1 gr. günde 3 doz şeklinde başlandı. Hastaların 3'ünde enfeksiyon bulguları görüldü. Bir hastada koltuk altından ölçülen ateş 38 °C'nin üzerinde idi. Takipte ateşleri normale döndü. Bir hastada idrar yolu enfeksiyonu bulguları tesbit edildi.

Hastalar ilk başvurduğunda yapılan ultrasonda 23 (%54,7) hastada amnion mayisi 50 mm'nin üzerinde, 19 (%45,3) hastada 50 mm'nin altında tesbit edildi. Hastaların ortalama doğum süresi 37,5 hafta idi. Hastaların 22 (%52,3)'si ilk 12 saat içinde, 13 (%30,9)'ü ilk 24 saatte, 7 (%16,6)'si ilk 1 hafta içinde doğumunu yaptı. 28 (%66,6) hasta vajinal yolla doğurtuldu. Vajinal doğum yapan hastaların 16 (%57,1) tanesine induksiyon uygulandı. 14 (%33,4) hasta sezaryen ile doğurtuldu. Annelerin hiçbirinde ciddi morbidite ve mortalite gelişmedi. Sezaryen endikasyonları Tablo 2'de gösterilmektedir. Bebeklerin sadece 2 tanesinde fetal anomali tesbit edildi. 1 bebekte hafif hidrosefali tesbit edilirken bir bebekte de duodonal atrezi tesbit edildi. Hidrosefali olan bebek beyin cerrahisi tarafından takip altına alındı. Duodenal atrezisi olan bebek ise doğum sonrası çocuk cerrahisi servisinde opere edildi.

Tablo 2. EMR olan 36-42 haftalık gebelerde sezaryen endikasyonları.

Endikasyon	Sayı
İlerlemeyen Eylem	4
Akut Fetal Distress	3
Mükerrer Sezaryen	1
İkiz Gebelik	1
Makat Geliş	1
İsteğe Bağlı	1
Hidrosefali	1
Baş pelvis uygunsuzluğu	1
Polihidramnios (Duodenal Atrezi)	1
Toplam	14

Bebeklerin ortalama doğum kilosu 2509 gr idi. En küçük bebek 1800 gr, en büyük bebek 4300 gr idi. Bebeklerden bir tanesi inutero ölü fetüs idi. 40 haftalık gebelik olup 3400 gr ağırlığı vardı. Bir bebek ise

mekonyum aspirasyonuna bağlı olarak eksitus oldu. 39 haftalık gebelik olup 3700 gr ağırlığı mevcuttu.

Tartışma

EMR tüm gebeliklerin %10'unda görülmekle birlikte %80'i termde meydana gelmektedir. Gebeliklerin %2-3'ünde 37. haftadan önce oluşmaktadır. Bu çalışmada 36-42 hafta arasında EMR oranı %38,1 olup literatürle kıyaslandığında düşük olarak tespit edildi. Hastanemiz referans hastanesi olduğundan daha çok prematür gebeler kabul edilmektedir. Bundan dolayı bu çalışmada elde edilen termde EMR oranı tüm popülasyona genellenemez.

EMR'nin patofizyolojisinin multifaktöriyel olduğu bugün kabul edilen bir gerçektir. Termde EMR'nin en önemli nedeni membranlarda meydana gelen fizyolojik değişikliklerdir (3,4). EMR ile ilişkili olduğu düşünülen diğer faktörler arasında düşük sosyoekonomik düzey, sigara içimi, seksüel geçişli hastalıklar, konizasyon öyküsü, erken doğum yada EMR öyküsü, uterin distansiyon (çoğul gebelikler, polihidramniyoz), servikal serklaj, amniosentez, gebelikte kanama, koitus, bazı vitamin ve mineral eksiklikleri sayılabilir (5,6). Bu çalışmada da hastalarda birden fazla neden mevcuttu. Etiolojide en belirgin nedenler fark edilmemiş doğum başlangıcı, prezentasyon anomalileri, enfeksiyon ve çoğul gebelikler olarak tesbit edildi.

EMR vakalarında sıklıkla karşılaşılan durum aniden oluşan devamlı yada aralıklı, az yada çok miktarda vajenden sıvı gelmesidir. Sadece anamnez ile tanı koymak çok kolay değildir. Hastanın steril spekulum ile muayene, valsalva manevrası ve nitrazin testi uygulamaları yapılarak teşhise yardımcı olunabilir. Mümkün olduğunca digital muayeneden kaçınılmalıdır.(7,8,9)

Membran yırtılması ile doğumun başlaması arasında latent bir periyod vardır. Bu periyod term EMR'de 0-12 saat arasında iken gebelik yaşı küçüldükçe bu süre de gittikçe artar. Termde doğum membran rüptürünü takiben ilk 24 saat içinde %90 oranında başlar (6,10). Bu çalışmada hastaların 22 (%52,3)'si ilk 12 saat içinde, 13 (%30,9)'ü ilk 24 saatte, 7 (%16,6)'si ilk 1 hafta içinde doğumunu yaptı. EMR'de perinatal komplikasyonların artmasına neden olan en önemli faktör gebelik haftası olması nedeniyle tedavi yaklaşımı gebelik haftasına göre belirlenir. Tedavi yaklaşımında diğer önemli bir faktör ise enfeksiyon varlığıdır. Tüm hastalar muhakkak yatak istirahati ve pet takibine alınmalıdır. Takip esnasında özellikle koryoamniyonit gelişimi açısından dikkatli

olunmalıdır. Bu amaçla olgular lökosit sayıları, sedimentasyon, CRP gibi laboratuvar testleriyle enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Maternal ve fetal taşikardi, uterin hassasiyet ve kötü kokulu akıntı gibi bulgular koryoamnionit açısından şüphe uyandırmalıdır.

EMR tanısı kesinleştikten sonra acil doğum endikasyonu gerektiren maternal ve fetal nedenler araştırılmalıdır. Gebelik haftası, latent periyodun uzunluğu, eşlik eden maternal ve obstetrik komplikasyonlar, enfeksiyon ve mekonyum mevcudiyeti, pozitif vajen kültürü, nonreaktif NST, variable deselerasyonlar, serviks olgunluğu ve prezentasyon şekli gibi faktörler değerlendirilerek acil doğum yada takip kararı verilmelidir (10). 36. gebelik haftasından sonra gelişen EMR'de açıklık 3 cm'nin üzerindeyse, koryoamnionit bulguları varsa, nonreaktif NST veya kötü biyofizik profil, oligohidramnios, mekonyumlu amniyon mayisi, IUGG ve preeklampsi gibi durumlar söz konusu ise derhal doğum gerçekleştirilmelidir. Bunun dışındaki hastalarda 12 saat beklenmesi, 12 saatten sonra doğum eylemi kendiliğinden başlamazsa doğumun indüklenmesi önerilmektedir (11). Alcalay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada termde EMR olan hastalarda spontan takip ile erken indüksiyonu kıyaslamışlar. Erken indüksiyonun fetal distres ve buna bağlı operatif vajinal doğum oranının arttığını tesbit etmişler. Sezeryan oranlarında, neonatal ve maternal morbidite açısından gruplar arasında fark tesbit etmemişler (12). Akyol ve arkadaşları yaptıkları çalışmada erken indüksiyon ile spontan takip tedavisini perinatal sonuçlar açısından kıyaslamışlar. Spontan takip tedavisi alan grupta fetal distres gelişimi, yoğun bakım ünitesinde kalma, bebeğin antibiyotik ihtiyacı oranlarında belirgin artış tesbit etmişler. Bu nedenle konservatif tedavi yerine erken doğum indüksiyonunu önermişlerdir (13). Bu çalışmada termde EMR olan gebelerde perinatal mortalite oranı %0,24 olarak tesbit edilmiş olup bu oldukça yüksek bir orandır. Bu nedenle spontan takip tedavisinin bu hastalarda riskli olduğu görünmektedir. EMR'de antibiyotik kullanılması neonatal enfeksiyonu azaltır (14). Yapılan bir çalışmada EMR'de antibiyotik alan grupta postpartum endometrit, koryoamnionit, neonatal sepsis, neonatal pnömoni ve intraventriküler kanama antibiyotik almayan gruba göre daha az görüldü (15). Pek çok antibiyotik rejimi kullanılabilir. Ulusal Çocuk Sağlığı Enstitüsü tarafından tavsiye edilen tedavi rejimi 2 gr ampisilin veya 250 mg eritromisin 6 saatte bir 48 saat, devamında 250 mg

amoksisilin veya 250 mg eritromisin 8 saatte bir 5 gün şeklindedir (16). Bu çalışmada ampisilin 1 gr 8 saatte bir uygulandı. Hastalarda ciddi bir enfeksiyon tesbit edilmedi. Sadece 1 hastada ateş 38 °C'nin üzerine çıktı. Takipte ateşleri normale döndü. Anne ve bebekle ilgili problem yaşanmadı.

Term EMR'de en önemli fetal riskler azalan amnion mayisine bağlı olarak gelişebilecek umbilikal kord basısı ile koryoamnionite bağlı bebekte oluşabilecek çeşitli derecelerde enfeksiyondur. Bunlara bağlı yenidoğan mortalitesi ve morbiditesi artar (17). Yapılan bir çalışmada termde EMR olan gebeler neonatal problemler açısından incelenmiş. EMR olan grupta septisemi, pnömoni, omfalit, deri enfeksiyonu ve mekonyum aspirasyonu sendromunun kontrol grubundan daha sık görüldüğü ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tesbit edilmiş. Ancak her iki grupta fetal mortalite gelişmemiş (18). Bu çalışmada bir hastada kliniğimize başvurduğunda bebek inutero eksitus olmuştu. Bir hastada ise spontan takip esnasında bir bebek mekonyum aspirasyonuna bağlı olarak inutero eks oldu. Bu vakadaki bebek ölümünün travay esnasındaki yetersiz monitörizasyon ve yetersiz takip nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Ancak EMR'nin bebek ile ilgili riskleri arttırdığı da bir gerçektir.

Sonuç olarak termde EMR'si olan gebelerde spontan takip tedavisinin pek akılcı bir yaklaşım olmadığı kanısındayız. Fetal mortalite ve morbiditeyi engellemek amacıyla bu hastaların travayda dikkatli bir şekilde takip edilmesi ve beklemeden doğum indüksiyonuna başlanması önemlidir.

Kaynaklar

- 1- French JI, McGregor JA. The pathobiology of premature rupture of membranes. *Semin Perinatol* 1996; 20: 344-368
- 2- Lavery JP, Miller CE, Knight RD. The effect of labor on the rheologic response of chorioamniotic membranes. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 87-92
- 3- Bendon RW, Faye-Petersen O, Pavlova Z, Qureshi F, Mercer B, Miodovnik M, et al. Fetal membrane histology in preterm premature rupture of membranes: Comparison to controls and between antibiotic and placebo treatment. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 552-8.
- 4- Seo K, McGregor JA, French JI. Infection and premature rupture of membranes. *Fetal Med Rev* 1990; 2:1-15
- 5- Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL *Obstetrics; Normal and problem pregnancies. Third Edition, 1996; 743-*

820.

- 6- Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. Danforth's Obstetrics and Gynecology. Seventy Edition, 1994;305-316.
- 7- Thomas J. Garite, MD. Premature rupture of membranes: The enigma of the obstetrician. Am J Obstet Gynecol 1985;151:1001-1006.
- 8- Eeva MR, Tytti HK, Johanna L, Jukka TU, Marianne KH, Anna LH. Evaluation of a rapid striptest for insülin- like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes, Clinica Chimica Acta 1996; 253:91-101.
- 9- Schutte MF, Treffers PE, Klooterman GJ and Soepatmi S. Management of Premature rupture of membranes. The risk of vaginal examination to the infant. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 395- 400.
- 10- Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. BJOG 2005 ;112(1):32-7.
- 11- Ghidini A, Romero R. PROM at term:induction versus expectant management. Contemp Obstet Gynecol 1993; 38: 79-85
- 12- Alcalay M, Hourvitz A, Reichman B, Luski A, Quint J, Barkai G, et al. Prelabour rupture of membranes at term: early induction of labour versus expectant management. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 70(2): 129-33
- 13- Akyol D, Mungan T, Unsal A, Yüksel K. Prelabour rupture of the membranes at term--no advantage of delaying induction for 24 hours. 1999;39(3):291-5.
- 14- Yang LC, Taylor DR, Kaufman HH, Hume R, Calhoun B. Maternal and fetal outcomes of spontaneous preterm premature rupture of membranes. 2004 ;104(12):537-42.
- 15- Egarter C, Leitich H, Karas H, Wieser F, Husslein P, Kaider A, et al. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 1996;174:589-97.
- 16- Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenburg RL, Das AF, Ramsey RD, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. JAMA 1997;278:989-95.
- 17- von Dadelszen P, Kives S, Delisle MF, Wilson RD, Joy R, Ainsworth L, et al. The association between early membrane rupture, latency, clinical chorioamnionitis, neonatal infection, and adverse perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by preterm prelabour rupture of membranes. Twin Res 2003; 6(4):257-62.
- 18- Malik AS. Prelabour rupture of membranes and neonatal morbidity in level II nursery in Kelantan. 1994;49(1):12-6.