

فراوانی عوامل خطر مادری و عوارض نوزادی پارگی طول کشیده کیسه آب

حسن بسکابادی (MD)^۱، مریم ذاکری حمیدی (PhD)^{۲*}، غلامعلی معموری (MD)^۱، علی نجفی (MD)^۳

۱- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۲- گروه مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن
۳- دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دریافت: ۹۵/۲/۹، اصلاح: ۹۵/۵/۶، پذیرش: ۹۵/۷/۵

خلاصه

سابقه و هدف: پارگی طول کشیده کیسه آب عارضه‌ای جدی در بارداری است که با عوارض پری‌ناتال، نوزادی و مادری شامل زایمان زودرس، عفونت و مرگ جنین همراه می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی فراوانی عوامل خطر و عوارض نوزادی پارگی طول کشیده کیسه آب انجام شد.
مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی طی سالهای ۹۴-۱۳۸۸ روی ۳۰۹ نوزاد با پارگی طول کشیده کیسه آب (بیشتر از ۱۸ ساعت قبل از زایمان) انجام شد. پس از تأیید پارگی طول کشیده کیسه آب براساس شرح حال و معاینه با اسپکولوم، پرسشنامه پژوهشگر ساخته حاوی اطلاعات بارداری و زایمان مادر و مشخصات نوزاد تکمیل و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: عوامل خطر مادری شامل دیابت (۲۳ نفر، ۱۲/۷٪)، فشار خون (۱۷ نفر، ۹/۵٪)، مصرف سیگار (۱۶ نفر، ۸/۹٪)، سابقه پارگی زودرس کیسه آب (۱۶ نفر، ۸/۹٪)، عفونت ادراری (۱۳ نفر، ۷/۲٪)، اختلالات تیروئید (۹ نفر، ۵٪)، سابقه زایمان زودرس (۸ نفر، ۴/۴٪) و سرکلاژ (۷ نفر، ۳/۸٪) بود. سزارین (۱۱۷ نفر، ۳۸/۱٪)، اولیگوهایدرامنیوس (۶۱ نفر، ۳۳/۹٪)، کوریوآمینونیت (۱۴ نفر، ۱۱/۶٪)، دکولمان (۱۷ نفر، ۹/۵٪)، دیسترس جنینی (۶ نفر، ۳/۳٪)، تب حین زایمان (۶ نفر، ۳/۳٪) و پلاستا پروپا (۵ نفر، ۲/۸٪) از عوارض حین زایمان بود. عوارض نوزادی عبارت از: نارس (۱۶۵ نفر، ۷۳٪)، زردی (۱۰۸ نفر، ۵۹٪)، عفونت نوزادی (۹۴ نفر، ۵۲٪)، سندرم دیسترس تنفسی (۶۵ نفر، ۲۰/۴٪) و آسفیکسی (۵۲ نفر، ۱۷٪) بود. در دو گروه از نوزادان با عفونت تشخیص داده شده و نوزادان فاقد عفونت، آپگار دقیقه اول و پنجم، سدیماتاسیون گلبولهای قرمز، پلاکت و سن حاملگی تفاوت آماری معنی داری داشت ($p=0/000$).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که دیابت و فشار خون بیشترین عوامل خطر مادری پارگی طول کشیده کیسه آب می‌باشند. نارس، مشکلات تنفسی، آسفیکسی و عفونت از جدی ترین مشکلات همراه می‌باشد که با اداره و اقدامات مناسب حین زایمان ممکن است بتوان از مشکلات نوزادی کاست.

واژه‌های کلیدی: پارگی زودرس کیسه آب، نوزادان، عوامل خطر، عفونت.

مقدمه

STD، خونریزی واژینال در هر زمانی از بارداری، نارسایی سرویکس، جفت سرراهی، نژاد سیاه پوست، مصرف سیگار و تنباکو، سابقه زایمان زودرس، ناهنجاریهای ژنتیکی و آنزیمی، عفونت دستگاه ادراری، عفونت ژنتیکال، کمبودهای تغذیه ای، وضعیت اجتماعی- اقتصادی پایین، سرکلاژ و آمنیوستنز می بشاد (۷-۴). در حاملگیهای پره ترم پارگی کیسه آب موجب زایمان زودرس، عوارض پری ناتال، نوزادی و مادری می شود (۸و۲). عوارض مادری PPRM شامل افزایش میزان سزارین، دکولمان، انعقاد منتشر داخل عروقی، سپسیس، سندرم آشرمین و تأخیر قاعدگی می باشد (۹و۱۰). پارگی طول کشیده کیسه آب بیشتر از ۱۸ ساعت خطر عفونت در نوزاد را ده برابر افزایش می دهد (۱۱). عوارض جنینی و نوزادی PPRM نیز شامل نارس، سپسیس نوزادی، سندرم زجر تنفسی نوزاد، خونریزی داخل بطنی، پرولاپس بند ناف، آسفیکسی و مرگ است. همچنین با

پارگی زودرس قبل از ترم کیسه آب (PPROM = Premature preterm rupture of membrane) به معنای از دست دادن مایع آمنیون قبل از شروع دردهای زایمانی در حاملگی های زیر ۳۷ هفته می باشد (۱). PPRM، در ۳ تا ۸ درصد از بارداریها رخ می دهد و علت یک سوم از زایمانهای زودرس می باشد (۲) وقوع PPRM، خودبخودی بوده و علت آن، چند عاملی می باشد. نقص ساختاری در پرده ها به دلیل کمبود کلاژن یا ناهنجاری، ضعیف شدن پرده های جنینی به علت تخریب آنزیمی در فرایندهای التهابی یا عفونی، بیرون زدگی پرده ها به علت نارسایی سرویکس- ایسم، فعال شدن آنزیم های کاتابولیک مانند کلاژیناز و فشارهای مکانیکی، از جمله علل PPRM می باشند (۳و۴). عوامل خطر PPRM عبارت از افزایش فشار داخل آمنیون، BMI پایین، چندقلویی، پلی هیدرامنیوس، تروما، دکولمان، سابقه

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۸۵۲۴۷ و ۹۲۰۰ دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد.

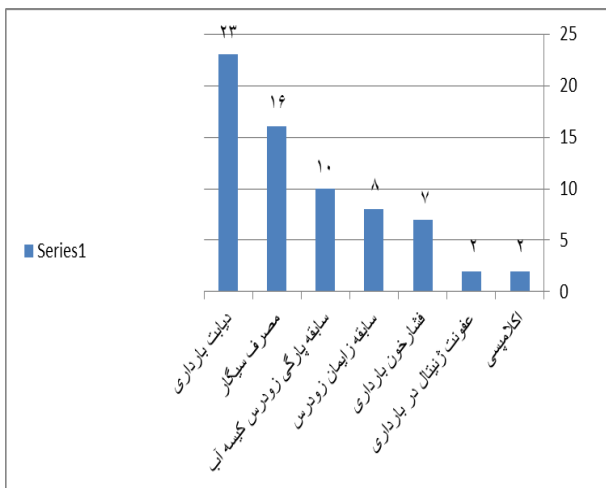
*مسئول مقاله: دکتر مریم ذاکری حمیدی

آدرس: تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه مامایی. تلفن: ۵۴۲۷۱۱۰۵ - ۱۱

اساس شرح حال و معاینه با اسپکولوم، پرسشنامه پژوهشگر ساخته حاوی اطلاعات مادر (تحصیلات، پاریتی، سقط، مصرف آنتی بیوتیک قبل از زایمان، بیماریهای مادر شامل دیابت بارداری، فشارخون، اکلامپسی، اختلالات تیروئید، عفونت ادراری، عفونت ژنیتال در بارداری و خونریزی، سابقه زایمان پرترم، مصرف سیگار، سرکلاژ، تب، کورتون تراپی، فاصله مصرف کورتون تا زمان زایمان، تعداد دفعات کورتون درمانی، نوع زایمان، نوبت بارداری)، وضعیت جفت (دکولمان، جفت سرراهی) و مشخصات نوزاد (دیسترس جنینی، الیگوهمیدرامنیوس، پلی هیدرامنیوس، جنس، بیماریهای نوزاد شامل قلبی، ریوی و سیستم عصبی، CRP، کشت خون، کشت مایع مغزی نخاعی، اکسیرن تراپی، عوارض نوزادی، نارسی، عفونت، WBC, PLT, ESR, IVH, آپگار دقیقه اول، آپگار دقیقه پنجم) تکمیل شد. برای تجزیه و تحلیل داده ها از آمار توصیفی و آزمون T-Test استفاده شد و $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در بررسی مادران نوزادان با پارگی کیسه آب مشخص گردید که اغلب مادران (۵۶/۷٪) تحصیلات دیپلم داشتند. ۶۹/۶٪ از مادران، سابقه یکبار زایمان داشتند. ۷۸/۵٪ از مادران، مولتی گراوید بودند. ۷۸/۵٪ از مادران، مولتی بار بودند. ۸۳/۹٪ از مادران سابقه دو بار سقط داشتند. ۵۴/۲٪ از نوزادان، سن حاملگی ۳۷-۳۲ هفته داشتند. عوامل خطر مادری شامل دیابت در ۲۳ نفر (۷/۱۲٪)، فشار خون در ۱۷ نفر (۵/۹٪)، مصرف سیگار در ۱۶ نفر (۹/۸٪)، عفونت ادراری در ۱۳ نفر (۲/۷٪)، اختلالات تیروئید در ۹ نفر (۵٪)، سرکلاژ در ۷ نفر (۸/۳٪)، سابقه PROM در ۱۶ نفر (۹/۸٪) و سابقه زایمان زودرس در ۸ نفر (۴/۴٪) بود. در مادران دچار PPRM آنتی بیوتیک تراپی و کورتون تراپی جهت کاهش عوارض PPRM انجام شد. آنتی بیوتیک تراپی در ۷۹/۷٪ از مادران انجام شده بود. استفاده از تک دوز آنتی بیوتیک شایع تر (۲۹/۴٪) بود. کورتون تراپی در ۵۷/۸٪ موارد وجود داشت. در ۶۶/۷٪ از موارد، فاصله زمانی مصرف کورتون تا زمان زایمان، ۲۴ ساعت بود. تعداد دفعات کورتون درمانی در ۶۷/۹٪ دو بار بود (نمودار ۱).



نمودار ۱. توزیع فراوانی عوامل خطر مادری پارگی طول کشیده کیسه آب در طی بارداری

الیگوهمیدرامنیوس طولانی مدت، خطر عمده ای برای تکامل غیر طبیعی ریوی (هیپوپلازی ریوی) مشابه سندرم Potter وجود دارد (۱۳ و ۱۰). خطرات PPRM از دو جنبه عفونت و زایمان زودرس مهم است و عوارض آن برای جنین و نوزاد بیشتر از مادر است. به طور کلی، عوارض PPRM به سن بارداری و وضعیت کوریوآمینیوت بستگی دارد (۱۴). نتایج یک مطالعه نشان داد که شایعترین عارضه پارگی طولانی مدت کیسه آب، نارسی و عوارض جانبی آن می باشد. ولی عفونت نیز مهمترین عارضه قابل پیشگیری بود (۱۱). در مطالعه Brumbaugh و همکاران عوارض نوزادی شامل هیپوپلازی ریوی (۴۴/۸۳٪)، هیپرتانسیون ریوی (۲۷/۵٪) و نشت هوا از ریه (۳۶/۲۱٪) بود (۱۵).

از آنجا که بیش تر عوارض نوزادی PPRM، ناشی از زایمان پیش از موعد می باشد؛ طولانی کردن مدت زمان بین پارگی پرده ها و وقوع زایمان با انجام مداخلات مناسب، ممکن است موجب کاهش مرگ و میر و موربیدیتی پرده ناتال گردد (۱۶). متا آنالیز Mercer و همکاران نشان داد که استفاده از آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک به صورت معنی داری حاملگی را طولانی نموده و مرگ و میر مادران و نوزادان را کاهش می دهد (۱۷).

در مطالعات مختلف، آنتی بیوتیک های مختلف در دوره های متفاوت زمانی برای کاهش عفونت های داخل رحمی استفاده شده اند. آنتی بیوتیک های بتا لاکتام، بعد از اریترومایسین، کلیندامیسین و مترونیدازول، شایع ترین آنتی بیوتیکهای استفاده شده میباشند (۱۸). در حال حاضر در حاملگی زیر ۳۴ هفته، درمان انتظاری همراه با آنتی بیوتیک و کورتون انجام می شود با توجه به خاصیت میکروب کشی مایع آمنیوتیک و نقش حفاظتی آن در مقابل عفونت، چنین به نظر می رسد که کاهش میزان مایع آمنیون پس از بروز پارگی پرده های جنینی توانایی فرد را در مقابل عفونت تحت تأثیر قرار داده و سبب افزایش خطر عفونت می گردد (۱۹).

با بروز PPRM دور از زمان ترم، خطرات مشخص موربیدیتی و مرگ و میر برای مادر و جنین وجود دارد و این مساله نقش پزشکان را در مراقبت از زن حامله و توجه به کلیه علائم خطر و تصمیم گیری جهت ختم به موقع حاملگی و یا ادامه حاملگی پررنگ تر می کند (۱۲). با توجه به ناشناخته بودن علت پارگی خودبخودی پرده های جنینی، هیچگونه اقدام مؤثری جهت پیشگیری از وقوع آن وجود ندارد. از اینرو شناسایی سریعتر عوامل خطر می تواند از وقوع پیامدهای مادری و نوزادی PPRM بکاهد و در صورت وقوع، با کنترل مناسب آن از عوارض نوزادی آن بکاهیم. مطالعه حاضر با هدف بررسی ریسک فاکتورهای مادری، مشکلات زایمانی و عوارض نوزادی پارگی طول کشیده کیسه آب انجام شده است.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی طی سالهای ۱۳۹۰-۴ بر روی ۳۰۹ نوزاد با سابقه پارگی طول کشیده کیسه آب در بیمارستان قائم (عج) مشهد انجام شد. این مطالعه توسط کمیته پژوهشی دانشگاه مشهد مورد تأیید قرار گرفت و از والدین بیماران قبل از ورود به مطالعه رضایت گرفته شد. فقط افراد با پارگی خودبخودی پرده های جنینی بیشتر از ۱۸ ساعت قبل از زایمان وارد مطالع شدند (۲۰). تمام موارد آمنیوتومی از مطالعه خارج شدند. پس از تأیید پارگی طول کشیده کیسه آب بر

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ۳۳ نوزاد (۱۱/۱٪) از نوزادان دچار PPROM دارای عفونت تشخیص داده شده (سپسیس، مننژیت، عفونت کلینیک) بودند و ۲۶۳ نفر دیگر (۸۸/۹٪) فاقد عفونت بودند. در دو گروه از نوزادان با عفونت تشخیص داده شده و نوزادان فاقد عفونت، نوع زایمان تفاوت آماری معنی داری نداشت ($p=0/563$). دو گروه از لحاظ کوریوآمینونیوت ($p=0/085$)، مورتالیته ($p=0/242$) و IVH ($p=0/62$) تفاوت آماری معنی داری نداشتند. متغیر CRP در دو گروه تفاوت آماری معنی داری داشت ($p=0/000$). بدین معنی که موارد CRP مثبت در گروه نوزادان با عفونت تشخیص داده شده بیشتر بود.

در دو گروه از نوزادان با عفونت تشخیص داده شده و نوزادان فاقد عفونت، آپگار دقیقه اول ($p=0/000$) و آپگار دقیقه پنجم ($p=0/000$) تفاوت آماری معنی داری داشت. بدین معنی که نوزادان در گروه عفونت تشخیص داده شده، آپگار دقیقه اول و آپگار دقیقه پنجم پایین تری داشتند. ESR ($p=0/000$) و PLT ($p=0/000$) در دو گروه، تفاوت آماری معنی داری داشت. بدین معنی که مقادیر این دو متغیر در گروه نوزادان با عفونت تشخیص داده شده، بالاتر بود. وزن نوزاد در گروه نوزادان با عفونت تشخیص داده شده به طور معنی داری پایین تر بود ($p=0/000$). بیلی روبین توتال اولیه در دو گروه، تفاوت آماری معنی داری نداشت ($p=0/008$). سن حاملگی در دو گروه تفاوت آماری معنی داری داشت ($p=0/000$). بدین معنی که سن حاملگی در گروه نوزادان با عفونت تشخیص داده شده، پایین تر بود. فاصله زمانی بین PROM و زایمان در گروه نوزادان با عفونت تشخیص داده شده به طور معنی داری بیشتر بود ($p=0/003$). (جدول ۱)

جدول ۱. مقایسه میانگین پارامترهای کلینیک و آزمایشگاهی نوزادی در گروه نوزادان با

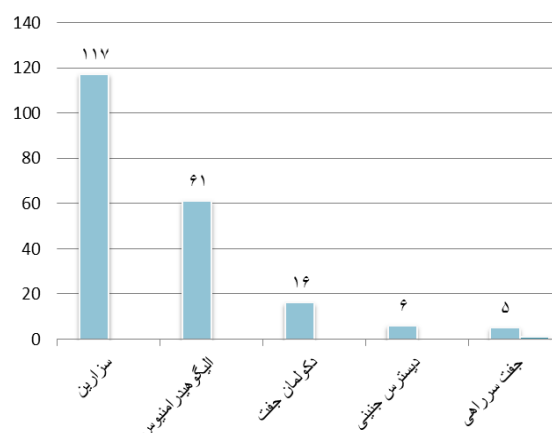
عفونت تشخیص داده شده و نوزادان بدون عفونت

متغیر	گروه	با عفونت تشخیصی Mean±SD	بدون عفونت Mean±SD	P-value
آپگار دقیقه اول		۶/۷۸±۱/۵۳	۸/۳۳±۰/۸۹	۰/۰۰۰
آپگار دقیقه پنجم		۷/۳۵±۱/۲۲	۹/۱۱±۰/۶۹	۰/۰۰۰
ESR		۷/۰۳±۶/۴۴	۱±۰/۰۰	۰/۰۰۰
PLT (گرم در دسی لیتر)		۱۶۱۵۶±۱۴۳۳	۳۳۰۰۰±۱۲۴	۰/۰۰۰
وزن نوزاد (گرم)		۱۳۹۶/۴۲±۴۲۷/۸۵	۲۶۴۷/۷۳±۵۰۰/۸	۰/۰۰۰
بیلی روبین توتال اولیه (میلی گرم در دسی لیتر)		۱۱/۳۵±۲/۱۹	۹/۹±۱/۹۹	۰/۰۰۸
سن حاملگی (هفته)		۳۰/۶۳±۳/۱۹	۳۶/۰۴±۲/۹۹	۰/۰۰۰
زمان PROM (روز)		۴/۹۸±۴/۴۰	۲/۵±۲/۵۲	۰/۰۰۳

بحث و نتیجه گیری

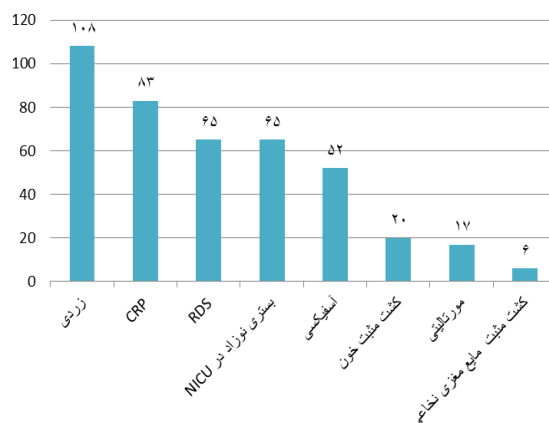
در این مطالعه، ۷۸/۵٪ از مادران، مولتی گراوید بودند. ۷۸/۵٪ از مادران، مولتی پار بودند. در مطالعه Okeke و همکاران نیز وقوع PPROM بارداری اول، بالاترین میزان را داشت (۲). در مطالعه Stuart و همکاران، ۶۷/۱٪ از مادران با PROM، مولتی گراوید و ۲۹/۱٪ بارداری اول داشتند (۲۱). در مطالعه Yang و همکاران ۴۱/۱٪ از مادران دچار PPROM، نولی پار بودند (۲۲). در این مطالعه ۸۲/۹٪ از مادران سابقه ۲ بار سقط داشتند. در

۵۴/۹٪ از نوزادان، پسر و ۴۵/۱٪ دختر بودند. ۳۸/۱٪ از نوزادان با روش سزارین متولد شده بودند. ۵۴/۹٪ از نوزادان، پسر و ۶۰/۹٪ از نوزادان، تک قلو بودند. عوارض حین زایمان عبارت از دکولمان در ۱۷ نفر (۵/۹٪)، اولیگوهایدرامنیوس در ۶۱ نفر (۹/۳۳٪)، پلاستنا پرویا در ۵ نفر (۸/۲٪)، دیسترس جنینی در ۶ نفر (۳/۳٪)، کوریوآمینونیوت (۱۴ نفر، ۱۱/۶٪)، تب حین زایمان در ۶ نفر (۳/۳٪) و سزارین در ۱۱۷ نفر (۳۸/۱٪) بود (نمودار ۲).



نمودار ۲. توزیع فراوانی عوامل خطر زایمانی در پارگی طول کشیده کیسه آب

علایم کلینیک در نوزادان شامل نارسی در ۱۶۵ نفر (۷۳٪)، علایم تنفسی در ۶۵ نفر (۳۶٪)، علایم CNS در ۳۵ نفر (۱۹/۴٪) و علایم قلبی در ۲۱ نفر (۱۱/۶٪) مشاهده شد. مشکل ریوی شایع (۴۲ نفر، ۶۴/۶٪) در اغلب نوزادان در NICU، تاکی پنه و ناله و رترکشن عضلات بین دنده ای بود. ۵۴/۷٪ از نوزادان دچار کاهش رفلکس های عصبی شده بودند. شایعترین مشکل قلبی (۷ نفر، ۱۰/۹٪) در نوزادان، سوفل های قلبی بود. عوارض نوزادی در این مطالعه عبارت بود از: زردی در ۱۰۸ نفر (۵۹٪)، عفونت نوزادی در ۹۴ نفر (۵۲٪)، RDS در ۶۵ نفر (۳۰/۴٪) و آسفیسی در ۵۲ نفر (۱۷٪). عفونتهای نوزادی شامل مننژیت در ۱۳ نفر (۴/۲٪)، سپسیس در ۱۸ نفر (۵/۸٪) و عفونت کلینیک در ۶۲ نفر (۲۰/۴٪) بود. CRP در ۴۳/۹٪ از نوزادان، و کشت خون در ۱۷/۷٪ از نوزادان، و کشت مایع مغزی نخاعی در ۶/۳٪ از نوزادان مثبت شده بود. ۲۳/۱٪ از نوزادان انتوباسیون شده بودند (نمودار ۳).



نمودار ۳. توزیع فراوانی عوارض نوزادی در پارگی طول کشیده کیسه آب

آمپی سیلین نشان داد (۳۰). نتایج یک مطالعه که به مقایسه دو روش آنتی بیوتیک تراپی با سفوتاکسیم و آمپی سیلین پرداخته بود، نشان داد که عفونت قطعی، ESR بالا، CRP مثبت، نیاز به بستری و مرگ نوزاد در گروه نوزادان دریافت کننده آمپی سیلین بیشتر بود (۳۱). کورتون تراپی در ۵۷/۸٪ موارد وجود داشت. در ۶۶/۷٪ از موارد، فاصله زمانی مصرف کورتون تا زمان زایمان، ۲۴ ساعت بود. تعداد دفعات کورتون درمانی در ۶۷/۹٪، دو بار بود. Harding و همکاران نشان دادند که مصرف کورتیکوستروئیدها در PPRM زیر ۳۴ هفته، موربیدیته و مورتالیتی پری ناتال را به واسطه کاهش خطر RDS، IVH، و انتروکولیت نکروران کاهش میدهد (۳۲). عوارض حین زایمان شامل دکولمان (۵/۹٪)، اولیگوهایدرامینوس (۹/۳۳٪)، پلاستتا پرویا (۸/۲٪)، دیسترس جنینی (۳/۳٪)، کوریوآمینوئیت (۱۹/۶٪)، تب حین زایمان (۳/۳٪) و سزارین (۳۸/۱٪) می باشد. یکی از عوارض حین زایمان در این مطالعه دکولمان بود که در ۹/۵٪ موارد، رخ داده بود. در مطالعه Caughey و همکاران، خونریزی های قبل از زایمان با PPRM همراه بود. به طوریکه دکولمان باعث ۱۵-۱۰٪ از موارد PROM می شود (۳). الیگوهایدرامینوس در ۳۳/۹٪ از موارد PPRM وجود داشت. با توجه به خاصیت میکروب کشی مایع آمنیون و نقش آن در حفاظت بر علیه عفونت، الیگوهایدرامینوس پس از PPRM توانایی بدن در مقابل عفونت را تحت تأثیر قرار می دهد و خطر عفونت را افزایش می دهد (۳۳). ۲/۳٪ از نوزادان مورد مطالعه ما دچار دیسترس جنینی شدند. در مطالعه Movahedi و همکاران، دیسترس جنینی در ۲۱٪ از نوزادان ۲۸ تا ۳۴ هفته با PPRM مشاهده شد (۳۴).

عارضه RDS در ۳۰/۴٪ از نوزادان ایجاد شد. در مطالعه Sims و همکاران، دیسترس تنفسی در ۱۷٪ از نوزادان با PPRM، مشاهده شد (۳۵). در حالیکه تمامی (۱۰۰٪) نوزادان مورد مطالعه توسط Yang و همکاران دچار دیسترس تنفسی شدند (۲۲). ۱۹/۶٪ مادران PROM، دچار کوریوآمینوئیت شدند. در مطالعه Yang و همکاران، کوریوآمینوئیت در ۳۷٪ از مادران وجود داشت. ضمن اینکه معاینات جفتی نشانگر کوریوآمینوئیت هیستولوژیک در ۶۷/۱٪ از موارد بود (۲۲). تب حین زایمان در ۳/۳٪ از مادران وجود داشت. در مطالعه Movahedi و همکاران، تب در ۹/۵٪ از مادران دچار PPRM وجود داشت (۳۴). شاید بتوان علت تفاوت در آمار تب حین زایمان را با مصرف صحیح و به موقع آنتی بیوتیک در مطالعه حاضر توجیه کرد. ۳۸/۱٪ از نوزادان با روش سزارین متولد شده بودند. در مطالعه Sirak و همکاران، آمار زایمان سزارین در PPRM، ۲۳/۲٪ بود (۳۶). در مطالعه Osmanagaoglu و همکاران، میزان سزارین در موارد PROM، ۲۱٪ گزارش شد (۳۷). این میزان در مطالعه Yang و همکاران، ۳۱/۵٪ بوده است (۲۲).

بر اساس نتایج مطالعه Movahedi و همکاران، میزان آمار زایمان سزارین، ۵۲/۷٪ بود (۳۴). علایم کلینیکی در نوزادان شامل نارسی (۷/۳٪)، علایم تنفسی در ۶۵ نفر (۳۶٪)، علایم CNS در ۳۵ نفر (۱۹/۴٪) و علایم قلبی در ۲۱ نفر (۱۱/۶٪) بود. مشکل ریوی شایع (۶۴/۴٪) در اغلب نوزادان در NICU، تاکی پنه و ناله و رترکشن عضلات بین دنده ای بود. ۵۴/۷٪ از نوزادان دچار کاهش رفلکس های عصبی شده بودند. شایعترین مشکل قلبی (۱۰/۹٪) در نوزادان، سופل های قلبی بود. نارسی، شایعترین (۷۳٪) علامت کلینیکی در نوزادان مورد مطالعه ما بود. نتایج یک مطالعه دیگر نیز نشان داد که نارسی، شایعترین (۶۷٪)

مطالعه Dadkhah و همکاران نشان داده شد که موارد تهدید به سقط با زایمان زودرس خودبخودی و PROM افزایش می یابد (۲۳). نتایج مطالعه Hackenhaar و همکاران نشان داد که موارد تهدید به سقط با PPRM ارتباط دارد (۲۴). عوامل خطر مادری در این مطالعه شامل دیابت (۱۲/۷٪)، فشار خون (۹/۵٪)، مصرف سیگار (۸/۹٪)، عفونت ادراری (۷/۲٪)، اختلالات تیروئید (۵٪)، سرکلاژ (۳/۸٪)، سابقه PROM (۸/۹٪) و سابقه زایمان زودرس (۴/۴٪) بود. در مطالعه Hackenhaar و همکاران نیز میزان موربیدیته مادر، ۲۰٪ بود (۲۴). در مطالعه Caughey و همکاران، سابقه PROM، مصرف سیگار، BMI، پایین، ترومای شکمی از جمله عوامل خطر مادری PPRM بودند (۳). در مطالعه Yang و همکاران، عوامل خطر مادری PPRM شامل سابقه PROM (۱۱٪)، سرکلاژ (۴/۱٪)، مصرف تنباکو (۱۷/۸٪)، سابقه زایمان زودرس (۹/۶٪) بود (۲۲). در مطالعه Boskabadi و همکاران، عوامل خطر مادری عبارت از: PROM قلبی (۱۰٪)، اعتیاد (۸٪)، عفونت دستگاه ادراری (۵/۳٪)، دیابت (۴/۷٪)، دکولمان (۴/۷٪)، پراکلامپسی (۳/۳٪) و سرکلاژ (۲٪) بود (۱۱). یکی از عوامل خطر مادری در این مطالعه، دیابت مادر بود که در ۱۲/۷٪ از موارد وجود داشت. نتایج مطالعه Al Riyami و همکاران نشان داد که دیابت مادر در ۱۱/۴٪ از موارد PPRM وجود دارد (۲۵). در این مطالعه، افزایش فشارخون مادر به عنوان عامل خطر PPRM در ۹/۵٪ از موارد بود.

نتایج مطالعه Kaya و همکاران، افزایش فشار خون مادر را به عنوان عامل خطر PPRM مورد تأیید قرار دادند (۲۶). یکی از مشکلات مادری در این مطالعه، مصرف سیگار بود که در ۸/۹٪ از مادران وجود داشت. در مطالعه Arnildo و همکاران (۲۰۱۴) نیز ارتباط بین مصرف سیگار توسط مادر و PPRM نشان داده شد (۲۴). میزان عفونت ادراری در مادران با PPRM، ۷/۲٪ بود. این میزان در مطالعه Emechebe و همکاران (۲۰۱۵)، ۳/۱٪ بود (۲۷). عمل سرکلاژ در ۳/۸٪ از مادران انجام شده بود. در مطالعه Yang و همکاران، ۴/۱٪ از مادران عمل سرکلاژ را انجام داده بودند (۲۲).

سابقه PPRM در ۸/۹٪ از نوزادان مورد مطالعه ما وجود داشت. بر اساس نتایج مطالعه Caughey و همکاران نیز خطر PPRM، در صورت وجود سابقه PPRM و شاخص توده بدنی (Body Mass = BMI Index) پایین، افزایش می یابد (۳). در مطالعه Yang و همکاران، سابقه زایمان زودرس ۱۱٪ بود (۲۲). سابقه زایمان زودرس در ۴/۴٪ از موارد وجود داشت. نتایج مطالعه Mercer و همکاران نشان داد که بین انقباضات رحمی در اوایل بارداری و PPRM ارتباط وجود دارد (۲۸).

در مطالعه Hackenhaar و همکاران، ارتباط بین PPRM و درمان بارداریهای در معرض خطر زایمان زودرس مورد تأیید قرار گرفت. وجود انقباضات رحمی در بارداریهای تهدید به زایمان زودرس باعث تضعیف پرده های آمنیون می شود (۲۴). در مطالعه Yang و همکاران، که پیامدهای مادری و جنینی PPRM مورد بررسی قرار گرفت، سابقه زایمان زودرس ۹/۶٪ بود (۲۲). آنتی بیوتیک تراپی در ۷/۷٪ از مادران انجام شده بود. استفاده از تک دوز آنتی بیوتیک شایع تر (۲۹/۴٪) بود. نتایج مطالعه Egarter و همکاران نشان داد که مصرف آنتی بیوتیک های پیشگیرانه، موربیدیته مادر را کاهش می دهد (۲۹). کارآزمایی Amon و همکاران با آمپی سیلین پروفیلاکتیک در PPRM، کمتر بودن خطر زایمان و عفونت نوزادی را در گروه دریافت کننده

همکاران، نشان داد که ۱/۷۵٪ از نوزادان با PPRom فوت شدند (۳۴). از کل نوزادان دچار PPRom، ۳۳ نوزاد (۱۱/۱٪) دارای عفونت تشخیص داده شده و ۲۶۳ نفر دیگر (۸۸/۹٪)، فاقد عفونت بودند. در یک مطالعه دیگر، ۱۲ نوزاد (۷/۷٪) عفونت شناخته شده (مننژیت، سپسیس و پنومونی) داشتند (۱۱).

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، عوامل خطر مادری در بارداری به ترتیب شامل دیابت، فشار خون، سابقه PROM، مصرف سیگار، عفونت ادراری، اختلالات تیروئید، سابقه نارسی و سرکلاژ بود. مشکلات حین زایمان نیز به ترتیب شامل سزارین، اولیگوهمیدرامینوس، کوریوآمینیوت، دکولمان، دیسترس جنینی، تب و پلاستتا پروپا بود. علائم کلینیکی در نوزادان به ترتیب شامل نارسی، علائم تنفسی، علائم CNS و علائم قلبی بود. مشکل ریوی شایع در اغلب نوزادان در NICU، تاکی پنه و ناله و رترکشن عضلات بین دنده ای بود. مشکل عصبی شایع، کاهش رفلکس های عصبی بود و شایعترین مشکل قلبی نوزادان نیز سوفل های قلبی بود. مشکلات نوزادی در این مطالعه به ترتیب شامل زردی، عفونت، RDS و آسفیکسی بود. مشکلات عفونی شایع نوزادان با PROM به ترتیب شامل عفونت کلینیکی، سپسیس و مننژیت بود.

به طور کلی، PPRom، عارضه جدی در بارداری بوده و در صورت وقوع آن، هیچگونه اقدام مؤثری جهت پیشگیری از آن وجود ندارد و باعث افزایش مورتالیتی و موربیدیتی پری ناتال بالاخص زایمان زودرس و عفونت می شود. بنابراین به دلیل قابل شناسایی بودن عوامل خطر PPRom، شناسایی نوزادان در معرض خطر از قبل تولد و پیگیری دقیق نوزادان مستعد جهت کاهش عوارض نوزادی پیشنهاد میگردد. شناسایی عوامل خطر مادری پارگی طول کشیده کیسه آب و در صورت امکان، پیشگیری از این عوامل یا اداره مناسب آنها مانند دیابت و فشار خون ممکن است بروز این مشکل را کاهش دهد، از طرفی اقدامات مناسب حین زایمان مانند آنتی بیوتیک و کورتون می تواند از مشکلات نوزادی بکاهد. گرچه شایعترین عارضه پارگی طول کشیده کیسه آب، نارسی می باشد ولی مشکلات تنفسی، آسفیکسی و عفونت از جدی ترین مشکلات همراه می باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد، کلیه افرادی که در انجام این تحقیق همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می گردد.

عارضه نوزادی می باشد (۱۱). یکی از علائم کلینیکی در نوزادان زنده مانده از PPRom، علائم تنفسی بود که در ۳۶٪ از نوزادان وجود داشت و شایعترین مشکل ریوی (۶۴/۶٪)، تاکی پنه و ناله و رترکشن عضلات بین دنده ای بود. در مطالعه Yang و همکاران، ۶۸/۴٪ از نوزادان زنده مانده به دنبال PROM، دچار عواقب طولانی مدت ریوی به صورت دیسپلازی برونکوپولمونی شدند (۲۲). عوارض نوزادی در این مطالعه عبارت از: زردی در ۱۰۸ نفر (۵۹٪)، عفونت نوزادی در ۹۴ نفر (۵۲٪)، RDS در ۶۵ نفر (۳۰/۴٪) و آسفیکسی در ۵۲ نفر (۱۷٪) بود. در مطالعه Al-Riyami و همکاران، عوارض نوزادی شامل نارسی (۴۶٪)، RDS (۷۹٪)، سپسیس (۵۰٪) و وزن پایین هنگام تولد (۴۶٪) بود (۳۸). در مطالعه Emechebe و همکاران، شایعترین عوارض نوزادی، شامل زردی (۲۳/۴٪)، آسفیکسی (۱۶/۲٪)، سپسیس (۱۳٪) و مرگ (۸/۳٪) بود (۲۷). در یک مطالعه دیگر، عوارض نوزادی مرتبط با PROM، شامل نارسی (۶۷/۳٪)، RDS (۲۲/۶٪)، آسفیکسی (۸/۶٪)، مننژیت (۵/۲٪)، سپسیس (۴٪)، پنومونی (۱/۳٪) و مرگ (۴/۶٪) بود (۱۱). در بررسی مشکلات عفونی نوزادان با PROM، مننژیت در ۱۳ نفر (۴/۲٪)، سپسیس در ۱۸ نفر (۸/۵٪) و عفونت کلینیکی در ۶۲ نفر (۲۰٪) وجود داشت. عفونت مادری و جنینی قبل از وقوع PPRom، ایجاد نمیشود. بلکه از پیامدهای آن می باشد. در مقایسه با حاملگی های ترم، خطر عفونت مادری و جنینی با طولانی شدن فاصله زمانی بین پارگی کیسه آب و زایمان (۳۴ تا ۳۷ هفته)، افزایش می یابد (۳۹). نتایج مطالعه Noor و همکاران نشان داد که ۱۶/۴۷٪ از مادران با PPRom دچار عفونت می شوند در حالیکه ۲۸/۲٪ از نوزادانشان دچار عفونت می شوند و نیاز به آنتی بیوتیک پیدا می کنند (۴۰). سپسیس نوزادی در ۵/۸٪ از نوزادان زنده باقی مانده وجود داشت. در حالیکه این میزان در مطالعه Yang و همکاران، (۴۲/۱٪) گزارش شد (۲۲).

در مطالعه Movahedi و همکاران، سپسیس در ۳٪ از نوزادان با PPRom وجود داشت (۳۴). در این مطالعه IVH در ۶/۵٪ از نوزادان وجود داشت. در مطالعه Yang و همکاران، IVH شدید (درجه ۳ یا ۴)، در ۷/۹٪ از نوزادان زنده باقی مانده وجود داشت (۲۲). بر اساس یافته های مطالعه حاضر، ۵/۵٪ از نوزادان فوت شدند. در مطالعه Okeke و همکاران، میزان مرگ پری ناتال، ۷٪ گزارش شد (۲). این میزان در مطالعه Moretti و همکاران، ۶۷/۷٪ بود (۴۱). در مطالعه Nihal و همکاران، از ۴۴ نوزاد پرترم که در بخش ICU بستری شده بودند، ۷ نوزاد (۱۶٪) فوت شدند (۳۸). نتایج مطالعه Movahedi و

Frequency of Maternal Risk Factors and Neonatal Complications of Premature Rupture of Membranes

H. Boskabadi (MD)¹, M. Zakeri Hamidi (PhD)^{*2}, G. Maamouri (MD)¹, A. Najafi (MD)³

1. Department of Pediatrics, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran

2. Department of Midwifery, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, I.R.Iran

3. Mashhad University of Medical Sciences (MUMS), Mashhad, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 18(10); Oct 2016; PP: 32-9

Received: May 29th 2016, Revised: Jul 27th 2016, Accepted: Sep 26th 2016

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Premature rupture of membranes (PROM) is a serious complication during pregnancy, which is accompanied by prenatal, neonatal and maternal complications including premature delivery, infection and fetal death. The Purpose of this research is to study the frequency of maternal risk factors and neonatal complications of premature rupture of membranes.

METHODS: This cross-sectional study was conducted on 309 infants with premature rupture of membranes (more than 18 hours before delivery) from 2009 to 2015. After confirming premature rupture of membranes based on history and speculum examination, a questionnaire containing pregnancy information, delivery information and infant profile was completed and assessed.

FINDINGS: Maternal risk factors included diabetes (23 cases, 12.7%), hypertension (17 cases, 9.5%), smoking (16 cases, 8.9%), history of premature rupture of membrane (16 cases, 8.9%), urinary tract infection (13 cases, 7.2%), thyroid disorders (9 cases, 5%), previous premature birth (8 cases, 4.4%) and cerclage (7 cases, 3.8%). Delivery complications included cesarean (117 cases, 38.1%), oligohydramnios (61 cases, 33.9%), chorioamnionitis (14 cases, 11.6%), placental abruption (17 cases, 9.5%), fetal distress (6 cases, 3.3%), intrapartum fever (6 cases, 3.3%) and placenta praevia (5 cases, 2.8%). Neonatal complications included immaturity (165 cases, 73%), jaundice (108 cases, 59%), neonatal infection (94 cases, 52%), respiratory distress syndrome (65 case, 30.4%) and asphyxia (52 cases, 17%). There was a significant difference between infants with infection and without infection in terms of first and fifth minute Apgar scores, erythrocyte sedimentation, platelet and gestational age ($p=0.000$).

CONCLUSION: Results of the study demonstrated that diabetes and hypertension are the most frequent maternal risk factors of premature rupture of membranes. Immaturity, respiratory disorders, asphyxia and infection are the most serious associated problems. It may be possible to reduce neonatal problems with proper measures and management.

KEY WORDS: *Premature rupture of membranes, Infants, Risk factors, Infection.*

Please cite this article as follows:

Boskabadi H, Zakeri Hamidi M, Maamouri G, Najafi A. Frequency of Maternal Risk Factors and Neonatal Complications of Premature Rupture of Membranes. J Babol Univ Med Sci. 2016;18(10):32-9.

*Corresponding author: M. Zakeri Hamidi (PhD)

Address: Department of Midwifery, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, I.R.Iran

Tel: +98 11 54271105

E-mail: maryamzakerihamidi@yahoo.co.nz

References

1. Modena AB, Kaihura C, Fieni S. Prelabour rupture of the membranes: recent evidence. *Biowebspin*. 2003;75:5-10.
2. Okeke TC, Enwereji J, Okoro O, Adiri C, Ezugwu E, Agu P. The Incidence and Management Outcome of Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) in a Tertiary Hospital in Nigeria. *A J Clin Med Res*. 2014;2(1):14-7.
3. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(1):11-22.
4. Mercer B, Milluzzi C, Collin M. Perivable birth at 20 to 26 weeks of gestation: proximate causes, previous obstetric history and recurrence risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3):1175-80.
5. Alger LS, Pupkin MJ. Etiology of preterm premature rupture of the membranes. *Clin obstet gynecol*. 1986;29(4):758-70.
6. Lonky NM, Hayashi RH. A proposed mechanism for premature rupture of membranes. *Obstet gynecol surv*. 1988;43(1):22-8.
7. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2006;73(4):659-64.
8. Buyukbayrak E, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizoglu B. Diagnostic power of the vaginal washing-fluid prolactin assay as an alternative method for the diagnosis of premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;15(2):120-5.
9. Shahin M, Raslan H. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: prolactin, beta subunit of human chorionic gonadotropin, and alpha-fetoprotein. *Gynecol obstet invest*. 2007;63(4):195-9.
10. Borna S, Borna H, khazardoost S, Hantoushzadeh S. Perinatal outcome in preterm premature rupture of membranes with Amniotic fluid index <5 (AFI <5). *BMC pregnancy childbirth*. 2004;4(1):15.
11. Boskabadi H, Maamouri G, Mafinejad S. Neonatal complications related with prolonged rupture of membranes. *Macedonian J Med Sci*. 2011;4(1):93-8.
12. Weissmann-Brenner A, O'Reilly-Green C, Ferber A, Divon MY. Values of amniotic fluid index in cases of preterm premature rupture of membranes. *J Perinat Med*. 2009;37(3):232-5.
13. Evans, AT *Manual of Obstetrics*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2007;p.141-5.
14. Danforth DN, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF. *Danforth's obstetrics and gynecology*: 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
15. Brumbaugh JE, Colaizy TT, Nuangchamnong N, O'Brien EA, Fleener DK, Rijhsinghani A, et al. Neonatal survival after prolonged preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2014;124(5):992-8.
16. Magwali T, Chipato T, Majoko F, Rusakaniko S, Mujaji C. Prophylactic augmentin in prelabor preterm rupture of the membranes. *Inter J Gynecol Obstet*. 1999;65(3):261-5.
17. Mercer B, Arheart K. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet*. 1995;346(8985):1271-9.
18. Bahasadri S, Nateghi K. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membrane. *Razi J Med Sci*. 2006;13(52):59-65.
19. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ. Degree of oligohydramnios and pregnancy outcome in patients with premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol*. 1985;66(2):162-7.
20. Mercer B, Goldenberg R, Meis P, Moawad A, Shellhaas C, Das A. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):738-45.
21. Stuart EL, Evans GS, Lin YS, Powers HJ. Reduced collagen and ascorbic acid concentrations and increased proteolytic susceptibility with prelabor fetal membrane rupture in women. *Biol Reproduct*. 2005;72(1):230-5.

22. Yang LC, Taylor DR, Kaufman HH, Hume R, Calhoun B. Maternal and fetal outcomes of spontaneous preterm premature rupture of membranes. *J Am Osteopath Associat.* 2004;104(12):537-42.
23. Dadkhah F, Kashanian M, Eliasi G. A comparison between the pregnancy outcome in women both with or without threatened abortion. *Early Hum Dev.* 2010;86(3):193-6.
24. Hackenhaar AA, Albernaz EP, da Fonseca TM. Preterm premature rupture of the fetal membranes: association with sociodemographic factors and maternal genitourinary infections. *J pediatr.* 2014;90(2):197-202.
25. Al Riyami N, Al-Ruheili I, Al-Shezaw F, Al-Khabori M. Extreme preterm premature rupture of membranes: risk factors and feto maternal outcomes. *Oman Med J.* 2013;28(2):108-111.
26. Kaya D. Risk factors of preterm premature rupture of membranes at Mulago hospital Kampala. *East Afr Med J.* 2001;78(2):65-9.
27. Emechebe C. Determinates and Complications of pre-labour rupture of membranes (PROM) at the university of calabar teaching hospital (UCTH), calabar, nigeria. *Scholar J App Med Sci.* 2015;3(5):1912-7.
28. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, et al. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):738-45.
29. Egarter C, Leitich H, Karas H, Wieser F, Husslein P, Kaiderb A, et al. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(2):589-97.
30. Amon E, Lewis SV, Sibai BM, Villar MA, Arheart KL. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159(3):539-43.
31. Boskabadi H, Saghafi N, Najafi A. Comparing the efficacy of cefotaxime and ampicillin on neonatal infection after premature rupture of membranes. *Iran J Obstet, Gynecol Infertil.* 2014;17(93):1-9.
32. Harding JE, Pang J-M, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes?. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(2):131-9.
33. Park JS, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Oh S-Y, Kim JC, et al. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(3):459-62.
34. Movahedi M, Rezaie M, Taefnia AM. Maternal and fetal outcomes of preterm premature rupture of membrane. *J Isfahan Med School.* 2013;30(216):134-9.[In Persian].
35. Sims EJ, Vermillion ST, Soper DE. Preterm premature rupture of the membranes is associated with a reduction in neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(2):268-72.
36. Sirak B, Mesfin E. Maternal and perinatal outcome of pregnancies with preterm premature rupture of membrane of membranes (PROM) at Tikur Anbessa specialized teaching hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J.* 2014;52(4):165-72.
37. Osmanağaoğlu MA, Ünal S, Bozkaya H. Chorioamnionitis risk and neonatal outcome in preterm premature rupture of membranes. *Arch gynecol obstet.* 2005;271(1):33-9.
38. Al-Riyami N, Al-Shezawi F, Al-Ruheili I, Al-Dughaisi T, Al-Khabori M. Perinatal outcome in pregnancies with extreme preterm premature rupture of membranes (Mid-Trimester PROM). *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013;13(1):51-56.
39. Araújo BFd, Zatti H, Madi JM, Coelho MB, Olmi FB, Canabarro CT. Analysis of neonatal morbidity and mortality in late-preterm newborn infants. *J pediatr.* 2012;88(3):259-66.
40. Noor S, Nazar AF, Bashir R, Sultana R. Prevalance of PPRM and its outcome. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007;19(4):14-7.
41. Moretti M, Sibai BM. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159(2):390-6.