

Uso dell'aminofillina nel management della rottura pretermine prematura delle membrane

G.C. DI RENZO, E. RIBIANI, L. CRUCIANI, S. GERLI, A. MATTEI¹,
G. LUZI, L. BURNELLI

RIASSUNTO: Uso dell'aminofillina nel management della rottura pretermine prematura delle membrane.

G.C. DI RENZO, E. RIBIANI, L. CRUCIANI, S. GERLI, A. MATTEI,
G. LUZI, L. BURNELLI

La rottura delle membrane si definisce prematura (PROM) quando si verifica prima dell'inizio del travaglio di parto. Se la rottura avviene prima della 37^a settimana si parla di rottura pretermine prematura delle membrane (P-PPROM). La P-PPROM si presenta in circa il 3% di tutte le gravidanze e rappresenta la causa di circa un terzo dei parti pretermine spontanei. È estremamente importante cercare di procrastinare il parto, soprattutto se l'età gestazionale è molto bassa (<30 settimane): le probabilità di sopravvivenza del feto, infatti, si riducono quanto più precoce è l'epoca gestazionale in cui si verifica la rottura ed aumentano di pari passo il rischio di complicanze materno-fetali, così come la morbosità e mortalità perinatale. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'outcome perinatale nei casi di P-PPROM avvenuta prima delle 30 settimane trattate con aminofillina in aggiunta alla terapia standard con tocolitici, antibiotici e corticosteroidi, mettendoli a confronto con i casi in cui non è stata utilizzata l'aminofillina. Per ognuna delle 54 gestanti incluse nello studio sono stati raccolti dati relativi a: epoca gestazionale al momento della P-PPROM ed al momento del parto, esito dei tamponi uretrocervicovaginali, insorgenza di complicanze materno-fetali, terapia effettuata, modalità del parto. Per quanto riguarda i 61 neonati sono stati raccolti i dati relativi a: sesso, peso alla nascita, Apgar score al primo e quinto minuto, giorni di degenza nel reparto di terapia intensiva neonatale, insorgenza di complicanze, eventuale intubazione e somministrazione di surfactante. La mortalità neonatale è stata calcolata entro i primi 28 giorni di vita. Il risultato più significativo di questo studio è rappresentato dalla conferma che l'aggiunta di aminofillina, almeno per 48 ore, alla terapia di profilassi della maturazione polmonare ed a quella tocolitica, è in grado di migliorare l'outcome neonatale in modo significativo, soprattutto per quanto riguarda l'incidenza di emorragia intraventricolare grave.

SUMMARY: Use of aminophylline in the management of preterm premature rupture of membranes.

G.C. DI RENZO, E. RIBIANI, L. CRUCIANI, S. GERLI, A. MATTEI,
G. LUZI, L. BURNELLI

Premature rupture of membranes is defined as the rupture of membranes before the beginning of labor. Preterm premature rupture of membranes (P-PPROM) happens before the 37th gestational week. The incidence of P-PPROM is around 3% of all pregnancies. If gestational age is <30 weeks, it is extremely important to try to prolong pregnancy, improve the chances of survival of the fetus and reduce neonatal morbidity and mortality. The aim of the present study is to evaluate the perinatal outcome in pregnant women with P-PPROM occurring before 30 weeks. Patients were divided into two groups: the first included women treated with aminophylline in addition to tocolytics, corticosteroids and antibiotics and the second included women with the same therapy as the first group, except aminophylline. In 54 women included in the study, the gestational age at time of P-PPROM have been assessed and at delivery, urethral-cervical-vaginal infections, maternal and fetal complications, therapy, obstetrical outcome have been assessed. In 61 babies of the study population, the gender, birth weight, Apgar score at first and fifth minutes, days of hospitalization at in the Intensive Care Unit, neonatal complications, intubation and surfactant administration have been assessed. Neonatal mortality was considered within 28 days. The most important result of this study is the confirmation that addition of aminophylline, at least for 48 hours, to prophylactic corticosteroids therapy and tocolytics, can significantly improve neonatal outcome, in particular reducing incidence of severe intraventricular hemorrhage.

KEY WORDS: Rottura pretermine prematura delle membrane - Aminofillina - Emorragia intraventricolare neonatale grave.
Preterm premature rupture of membranes - Aminophylline - Severe neonatal intraventricular hemorrhage.

Introduzione

La rottura delle membrane si definisce prematura (PROM) quando si verifica prima dell'inizio del tra-

vaglio di parto. Se la rottura avviene prima della 37^a settimana si parla di rottura pretermine prematura delle membrane (P-PPROM). La P-PPROM si presenta in circa il 3% di tutte le gravidanze; e rappresenta la causa di circa un terzo dei parti pretermine spontanei. Viene definito intervallo o tempo di latenza il periodo che intercorre tra la rottura delle membrane e il parto. In circa il 50% dei casi il travaglio di parto inizia entro 24 ore dalla rottura, nel 75-90% dei casi inizia entro 7 giorni.

Università degli Studi di Perugia
S.C. di Clinica Ostetrica e Ginecologica
Centro di Medicina Perinatale e della Riproduzione
¹Casa di Cura "S. Chiara", Firenze
U.O. di Ginecologia e Ostetricia

Pervenuto in Redazione: gennaio 2006
© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

TABELLA 1 - EPOCA GESTAZIONALE.

	Totale (54 pz)	Aminofillina	Non aminofillina
P-PROM			
<i>RANGE (sett)</i>	21+0 / 30+6gg	22+4 / 30+0gg	21+0 / 30+6gg
<i>MEDIA (±DS)</i>	27+2gg (±2sett+5gg)	26+5gg (±2sett+2gg)	27+5gg (±2sett+5gg)
PARTO			
<i>RANGE (sett)</i>	22+6 / 36+0gg	23+1 / 33+1gg	22+6 / 36+0gg
<i>MEDIA (±DS)</i>	29+4gg (±3sett+0gg)	29+4gg (±3sett+0gg)	29+4gg (±3sett+0gg)
Durata P-PROM			
<i>RANGE (sett)</i>	-	5 / 50gg	2 / 51gg
<i>MEDIA (±DS)</i>	-	24gg (±15gg)	8.5gg (±13gg)

È estremamente importante cercare di procrastinare il parto, soprattutto se l'età gestazionale è molto bassa (<32 settimane): le probabilità di sopravvivenza del feto, infatti, si riducono quanto più precoce è l'epoca gestazionale in cui si verifica la rottura ed aumentano di pari passo il rischio di menomazioni e complicanze materno-fetali, così come la morbilità e mortalità perinatale.

Le complicanze più frequenti sono rappresentate dalla prematurità che si può associare all'insorgenza di sindrome da distress respiratorio, enterocolite necrotizzante, emorragia intraventricolare, retinopatia del prematuro, pervietà del dotto arterioso di Botallo

e dalla morte fetale; dalle infezioni materne, fetali, neonatali che rappresentano uno dei fattori eziologici principali di paralisi cerebrale infantile e di danno neurologico del neonato; dall'oligo-anidramnios che può essere complicato da prolasso del funicolo o dalla sua compressione, da distacco di placenta normalmente inserita, ipoplasia polmonare e deformazioni fetali, soprattutto se la rottura avviene prima delle 28 settimane. I rischi aumentano con il protrarsi del periodo di latenza tra la rottura delle membrane ed il parto.

Il *management* e la terapia della P-PROM dipendono dall'epoca gestazionale, principale fattore con-

TABELLA 2 - TAMPONI VAGINALI-CERVICALI-URETRALI. (POSITIVITÀ VARIAMENTE ASSOCIATE).

	Totale (54 pz) (%)	Aminofillina (%)	Non aminofillina (%)
NEGATIVI	35 (64.8%)		
POSITIVI	19 (35.2%)		
<i>Candida albicans (V, U)</i>	29.2%	30.8%	27.3%
<i>Gardnerella vaginalis (V, U)</i>	8.3%	7.7%	9.1%
<i>Mycoplasma hominis (C)</i>	8.3%	7.7%	9.1%
<i>Ureaplasma urealiticum (C, U)</i>	41.7%	53.8%	27.3%
<i>Streptococcus aemoliticus gruppo B (V, U)</i>	8.3%	-	18.1%
<i>Trichomonas vaginalis (V)</i>	4.2%	-	9.1%

V: vaginali; U: uretrali; C: cervicali

TABELLA 3 - COMPLICANZE (VARIAMENTE ASSOCIATE).

	Totale (54 pz) (%)	Aminofillina (20 pz) (%)	Non aminofillina (34 pz) (%)
Infezione endoamniotica	14 (25.9%)	7 (35%)	7 (20.6%)
Oligoidramnios/anidramnios	22 (40.7%)	11 (55%)	11 (32.3%)
Distacco (parziale) intempestivo di placenta	3(5.5%)	2 (10%)	1 (2.9%)
Distress fetale	6 (11.1%)	2 (10%)	4 (11.7%)
No complicanze	22 (40.7%)	9 (45%)	13 (38.2%)

dizionante la prognosi fetale e neonatale. Nelle P-PROM che si verificano ad epoche gestazionali molto precoci il trattamento è in genere conservativo e prevede la somministrazione di tocolitici per bloccare o non far insorgere attività contrattile uterina, corticosteroidi per favorire la maturità polmonare e ridurre il rischio di sindrome respiratoria idiopatica del neonato, ed antibiotici somministrati spesso a scopo profilattico. Recentemente è stato introdotto come agente tocolitico l'atosiban, antagonista dell'ossitocina, che ha dimostrato pari se non superiore efficacia rispetto agli altri tocolitici (particolarmente betasimpaticomimetici) con una incidenza di effetti collaterali di gran lunga inferiore. In studi recenti, inoltre, la somministrazione di aminofillina, combinata al solfato di magnesio, è stata associata ad una significativa riduzione dell'incidenza di emorragia intraventricolare nei neonati nati prima delle 30 settimane.

Il presente studio ha avuto come scopo quello di valutare l'outcome perinatale nei casi di P-PROM avvenuta prima delle 30 settimane, in particolare utilizzando queste due nuove proposte terapeutiche per determinarne l'efficacia, gli effetti collaterali e le complicanze.

Materiali e metodi

Nel presente studio sono state incluse le pazienti ricoverate presso le SS.CC. di Clinica Ostetrica e Ginecologica e di Ostetricia e Ginecologia del Policlinico di Perugia nel periodo intercorso tra l'1 gennaio 2003 ed il 30 settembre 2005 per rottura pretermine prematura delle membrane (P-PROM), ed i loro neonati ricoverati presso l'Unità di Terapia Intensiva Neonatale dello stesso Policlinico.

Si tratta di uno studio prospettico caso-controllo

che comprende 54 gestanti che hanno presentato una P-PROM tra le 20 e le 30 settimane di gestazione e che hanno partorito un feto vivo. Sono stati esclusi i casi di morte endouterina fetale (MEF), di aborto sia spontaneo sia volontario.

La diagnosi di rottura delle membrane è stata fatta documentando sempre la presenza di scolo di liquido amniotico dai genitali esterni all'esame con speculum

TABELLA 4 - CARATTERISTICHE DEI NEONATI.

	Aminofillina	Non aminofillina
SESSO DEI NEONATI		
Maschi	13 (62%)	25 (62.5%)
Femmine	8 (38%)	15 (37.5%)
PESO ALLA NASCITA		
Range (gr)	680 / 2250	470 / 2080
Media (\pm DS)	1399 gr (\pm 422 gr)	1248 gr (\pm 484 gr)
APGAR SCORE 1 min.		
Range	1 / 9	0 / 9
Media (\pm DS)	5.4 (\pm 2.4)	5.6 (\pm 2.8)
APGAR SCORE 5 min.		
Range	2 / 9	2 / 10
Media (\pm DS)	7.2 (\pm 2.4)	7.6 (\pm 2.1)
GIORNI DI DEGENZA (U.T.I.N.)		
Range (gg)	1 / 135	1 / 120
Media (\pm DS)	46 gg (\pm 36 gg)	44 gg (\pm 37 gg)

TABELLA 5 - COMPLICANZE (VARIAMENTE ASSOCIATE).

	Aminofillina	Non aminofillina
Decesso (prima della 28 ^a giornata)	1 (4.7%)	6 (15%)
Emorragia cerebrale (grado III e IV)	1 (4.7%)	8 (20%)
Retinopatia del prematuro (ROP)	1 (4.7%)	9 (22.5%)
Dotto arterioso pervio	0	10 (25%)
Distress respiratorio (ARDS)	13 (62%)	25 (62.5%)
<i>surfactante</i>	11/13 (84.6%)	21/25 (84%)
<i>intubazione</i>	13/13 (100%)	22/25 (88%)
<i>durata intubazione (media±DS)</i>	156 ore (±394 ore)	305 ore (±385 ore)
No complicanze	8 (38%)	14 (35%)

sterile e nei casi dubbi è stata confermata dal PROM test (*actimTMPROM Medix Biochemica*).

Le pazienti sono state suddivise in due gruppi in base alla terapia aggiuntiva effettuata: un primo gruppo costituito da 20 gestanti (37% del totale) che hanno ricevuto trattamento con aminofillina (240 mg x 2 volte/die per almeno 48 ore), un secondo gruppo di 34 gestanti (63% del totale) non trattate con tale farmaco. Alle pazienti di entrambi i gruppi sono stati somministrati: antibiotici (antibioticoterapia specifica in base ai germi responsabili delle infezioni uretrocervicovaginali), tocolitici (è stato impiegato l'atosiban secondo lo schema classico), corticosteroidi (betametasona, 12 mg ev ripetuti dopo 24 ore, con una sola eventuale ripetizione a 7 giorni dalla prima somministrazione).

Per ogni gestante sono stati raccolti dati relativi a: epoca gestazionale al momento della P-PROM ed al momento del parto; esito dei tamponi uretrocervicovaginali; insorgenza di complicanze materno-fetali; terapia effettuata; modalità del parto.

Per quanto riguarda i neonati sono stati raccolti i dati relativi a: sesso, peso alla nascita, Apgar score al primo e quinto minuto, giorni di degenza nel reparto di Terapia Intensiva Neonatale, insorgenza di complicanze, eventuale intubazione e somministrazione di surfactante. La mortalità neonatale è stata calcolata entro i primi 28 giorni di vita.

Risultati

L'epoca gestazionale media della P-PROM era di 27+2 gg settimane. La rottura delle membrane nel primo gruppo si è verificata in media una settimana prima rispetto al secondo gruppo. Il parto è avvenuto tra le 22+6gg settimane e le 36 settimane, con una media di 29+4gg settimane.

L'intervallo intercorso tra la P-PROM ed il parto è stato di 24 giorni nel primo gruppo e di 8.5 giorni nel secondo (Tab. 1).

I tamponi uretrocervicovaginali effettuati durante il ricovero sono risultati positivi nel 35,2% dei casi, i germi più rappresentati erano *Ureaplasma urealiticum* (41,7% delle positività) e *Candida albicans* (29,2%), *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus aemoliticus* gruppo B e *Trichomonas vaginalis* erano presenti in percentuali minori (Tab. 2).

La complicanza materno-fetale più frequente era rappresentata dall'oligoidramnios o anidramnios (40,7% dei casi), seguita in ordine di frequenza da: infezione endoamniotica (25,9%), distress fetale (11,1%), distacco di placenta e febbre materna (5,5% e 3,7%). Il confronto tra i due gruppi di pazienti (Tab. 3) mette in evidenza una maggiore incidenza di oligo/anidramnios, di infezione endoamniotica e di distacco intempestivo di placenta nelle gestanti trattate con aminofillina.

Per quanto riguarda la modalità del parto, i parti spontanei sono stati il 57,4% dei casi, i tagli cesarei il 42,6%.

TABELLA 6 - ALTRE COMPLICANZE (VARIAMENTE ASSOCIATE).

	Aminofillina	Non aminofillina
Anemia	4 (19%)	9 (22.5%)
<i>trasfusioni e/o eritropoietina, ferro, ac. folico</i>	4 (19%)	9 (22.5%)
Ittero	6 (28.5%)	17 (42.5%)
<i>fitoterapia</i>	6 (28.5%)	17 (42.5%)
Sepsi	1 (4.7%)	5 (12.5%)
Ipoglicemia	2 (9.5%)	1 (2.5%)
Altro*	3 (14.3%)	9 (22.5%)

*Iperglicemia, meningite, crisi convulsive, polmonite, pneumotorace, infezione vie urinarie

I neonati delle gestanti incluse nello studio sono stati in totale 61 per la presenza di due gravidanze trigemine e di tre gravidanze bigemine.

Nell'analisi dell'*outcome* neonatale sono stati mantenuti gli stessi due gruppi di casi e controlli in base alla somministrazione o meno di aminofillina alla madre durante la gravidanza.

La distribuzione in base al sesso è quasi sovrapponibile nei due gruppi, con una maggiore percentuale di maschi. I neonati di madri trattate con aminofillina risultavano avere un peso alla nascita superiore rispetto ai neonati inclusi nel secondo gruppo; il punteggio Apgar al primo ed al quinto minuto ed i giorni di degenza nell'Unità di Terapia Intensiva Neonatale sono risultati sovrapponibili nei due gruppi (Tab. 4).

La complicanza maggiormente rappresentata in entrambi i gruppi di neonati è stata la sindrome da distress respiratorio, con un'incidenza pressoché identica nei due gruppi; la pervietà del dotto arterioso di Botallo, l'emorragia cerebrale e la retinopatia del prematuro si sono verificate in percentuali significativamente inferiori nel gruppo trattato con aminofillina. In nessun caso è stata riportata l'insorgenza di enterocolite necrotizzante. Se si pone l'attenzione sui dati relativi al distress respiratorio è interessante notare che la durata media dell'intubazione nel primo gruppo di neonati, cioè quelli le cui madri erano state trattate con aminofillina, è stata inferiore a quella del secondo gruppo (Tab. 5).

L'incidenza di tutte le altre complicanze risultava più elevata tra i nati da madri non trattate con aminofillina, con la sola eccezione dell'ipoglicemia. Tutti i casi di anemia sono stati trattati con emotrasfusioni e/o eritropoietina, acido folico e ferro, in base alla gravità; tutti i casi di ittero neonatale sono stati trattati con fototerapia (Tab. 6).

Commento

Dall'analisi dei dati raccolti si evince che, nel gruppo di pazienti trattate con aminofillina, la rottura pretermine prematura delle membrane si era verificata più precocemente rispetto al gruppo dei controlli, in media 7 giorni prima, con un intervallo tra la rottura ed il parto più lungo di 15 giorni.

Inoltre era presente una maggiore incidenza di infezioni uretrocervicovaginali diagnosticate al ricovero,

ed una maggiore incidenza di infezioni endoamniotiche. Anche l'oligo/anidramnios era più frequente in queste pazienti.

I neonati delle gestanti trattate con aminofillina, sebbene esposti in utero a condizioni più ostili rispetto ai neonati delle donne che non avevano assunto aminofillina in gravidanza, presentavano, a parità di epoca gestazionale, un peso alla nascita superiore, un punteggio Apgar al primo ed al quinto minuto sovrapponibile, una degenza presso il centro immaturi pressoché identica.

La complicanza neonatale più frequente era rappresentata dalla sindrome respiratoria idiopatica del neonato, con la stessa incidenza nei due gruppi di neonati, ma quelli appartenenti al primo gruppo sono stati estubati dopo un periodo più breve rispetto ai neonati delle gestanti non trattate con aminofillina (156 vs 305 ore). Le altre complicanze legate alla prematurità, in particolare l'emorragia intraventricolare, sono insorte molto più frequentemente nei neonati le cui madri non avevano ricevuto aminofillina. Per quanto riguarda la mortalità questa è risultata tripla nei neonati le cui madri non avevano assunto aminofillina rispetto ai neonati del primo gruppo.

Conclusioni

Nel presente studio l'aggiunta di aminofillina, almeno per 48 ore, alla terapia di profilassi della maturazione polmonare ed a quella tocolitica, ha migliorato l'*outcome* neonatale in modo significativo soprattutto per quanto riguarda l'incidenza di emorragia intraventricolare grave. Questo dato conferma lo studio già pubblicato dal nostro gruppo che ha dimostrato come l'aminofillina associata al solfato di magnesio possa diminuire il rischio neurologico in neonati estremamente pretermine. I meccanismi per cui l'aminofillina può migliorare l'*outcome* perinatale sono verosimilmente dovuti alla sua azione sui centri respiratori bulbari (è noto l'effetto della sostanza nella prevenzione dell'apnea della prematurità) e quale stabilizzatore dell'emodinamica cerebrale nel feto e nel neonato.

In definitiva questo studio conferma che il farmaco, poco costoso, di facile maneggevolezza e con scarsissimi effetti collaterali, può dare un contributo significativo alla riduzione della morbilità perinatale nelle gravidanze estremamente pretermine.

Bibliografia

1. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. ACOG practice bulletin: *Premature rupture of membranes: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists* (no. 1). Int J Gynaecol Obstet, 63: 75-84, 1998.
2. ANANTH C.V., SAVITZ D.A., WILLIAMS M.A.: *Placental abruption an its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol 1996; 8:309-18.
3. ANANTH C.V., SAVITZ D.A.: *Vaginal bleeding and adverse reproductive outcomes: a meta-analysis*. Paediatr Perinat Epide-

- miol, 8:62-78, 1994.
4. BEYDOUN S.N., YASIN S.Y.: *Premature rupture of membranes before 28 weeks: conservative management*. Am J Obstet Gynecol, 155: 471-9, 1986.
 5. COSMI E.V., SAIITTO C., BARBATI A., DEL BOLGIA F., DI RENZO G.C., GROSSMANN G., LACHMANN B., ROBERTSON B.: *Effect of aminophylline on lung maturation in preterm rabbit fetuses*. Am J Obstet Gynecol, 154(2):436-9, 1986.
 6. COX S.M., WILLIAMS M.L., LEVENO K.J.: *The natural history of preterm ruptured membranes: what to expect of expectant management*. Obstet Gynecol, 71: 558-62, 1988.
 7. DI RENZO G.C., DE DOMENICO P., IACOBELLI P., CHIANTERA A.: *Management della minaccia di parto pretermine*. Ginecologia e Ostetricia (G. C. Di Renzo ed) Verduci, Roma, 1197-206, 2005.
 8. DI RENZO G.C., MIGNOSA M., GERLI S., BURNELLI L., LUZI G., CLERICI G., TADDEI F., MARINELLI D., BRAGETTI P., MEZZETTI D., DELLA TORRE B., FANTAUZZI A., LUNGAROTTI M.S.: *The combined maternal administration of magnesium sulfate and aminophylline reduces intraventricular hemorrhage in very preterm neonates*. Am J Obstet Gynecol, 192(2):433-8, 2005.
 9. EVANS D.J., LEVENE M.I.: *Evidence of selection bias in preterm survival studies: a systematic review*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 84:F79-84, 2001.
 10. GARITE T.J.: *Management of premature rupture of membranes*. Clin Perinatal, 28:837-47, 2001.
 11. GONEN R., HANNAH M.E.W., MILLIGAN J.E.: *Does prolonged preterm premature rupture of membranes predispose to abruptio placentae?* Obstet Gynecol, 74:347-50, 1989.
 12. GRANT A., GLAZENER C.M.: *Elective versus selective caesarean section for delivery of the small baby*. Cochrane Database Syst Rev, (1): CD000078, 2001.
 13. HNAT M.D., MERCER B.M., et al.: *Perinatal outcomes in women with preterm rupture of membranes between 24 and 32 weeks of gestation and a history of vaginal bleeding*. Am J Obstet Gynecol, 193:164-8, 2005.
 14. HOLMGREN P.A., OLOFSSON J.I.: *Preterm premature rupture of membranes and the associated risk for placental abruption. Inverse correlation to gestational length*. Acta Obstet Gynecol Scand, 76:743-7, 1997.
 15. LARROQUE B., BRART G., KAMINSKI M., et al.: *Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 89:F139-44, 2004.
 16. LOCATELLI A., GHIDINI A., PATERLINI G., PATANÈ L., DORIA V., ZORLONI C., PEZZULLO J.C.: *Gestational age at preterm premature rupture of membranes: a risk factor for neonatal white matter damage*. Am J Obstet Gynecol, 193:947-51, 2005.
 17. MAJOR C.A., DE VECIANA M., LEWIS D.F., MORGAN M.A.: *Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae: Is there an association between these pregnancy complications?* Am J Obstet Gynecol, 172:672-6, 1995.
 18. MARTIN J.N. JR, MCCOLGIN S.W., MARTIN R.W., ROACH H., MORRISON J.C.: *Uterine activity among a diverse group of patients at high risk for preterm delivery*. Obstet Gynecol, 76:47S-51S, 1990.
 19. MERCER B.M., MODOVNIK M., THURNAU G.R., GOLDENBERG R.L., DAS A.F., RAMSEY R.D., et al.: *Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial*. JAMA 1997; 278:989-95.
 20. MERCER B.M.: *Management of premature rupture of membranes before 26 weeks' gestation*. Obstet Gynecol Clin North Am, 19:339-51, 1992.
 21. MERCER B.M.: *Preterm premature rupture of membranes*. Obstet Gynecol, 101: 178-93, 2003.
 22. NELSON D.M., STEMPEL L.E., ZUSPAN F.P.: *Association of prolonged, preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae*. J Reprod Med, 31:249-53, 1986.
 23. NELSON L.H., ANDERSON R.L., O'SHEA T.M., SWAIN M.: *Expectant management of preterm premature rupture of membranes*. Am J Obstet Gynecol, 171: 350-8, 1994.
 24. PARER J.T.: *Obstetric technologies: what determines clinical acceptance or rejection of results of randomized controlled trials?* Am J Obstet Gynecol, 188:1622-5, 2003.
 25. PESCIOTTO G., DE CECCO L., PECORARI D., RAGNI N.: *Manuale di Ginecologia ed Ostetricia*. Società Editrice Universo, 1908-22, 2001.
 26. SIPILA P., HARTIKAINEN-SORRI A.L., OJA H., VON WENDT L.: *Perinatal outcome of pregnancies complicated by vaginal bleeding*. BJOG, 99:959-63, 1992.
 27. VIDAEF A.C., RAMIN S.M., GILSTRAP III L.C.: *Antenatal corticosteroids in women with preterm premature rupture of membranes*. Clin Perinatal, 28:797-805, 2001.
 28. VINTZILEOS A.M., CAMPBELL W.A., NOCHIMSON D.J., WEINBAUM P.J.: *Preterm premature rupture of membranes: a risk factor for the development of abruptio placentae*. Am J Obstet Gynecol, 156:1235-8, 1987.