

BÖLÜM 34

PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ

Alaattin KARABULUT ¹

GİRİŞ

Erken membran rüptürü; gebeliğin 37. haftasından sonra doğum eylemi ve dolayısıyla uterin kontraksiyonlar başlamadan önce membranların rüptüre olmasıdır. Membran rüptürü 37. gebelik haftasından önce gerçekleşti ise buna preterm erken membran rüptürü (Preterm Premature Rupture of Membranes - PPRM) denilmektedir. PPRM, gebeliklerin yüzde 3'ünde ortaya çıkar(1, 2).

PATOGENEZ

Spontan membran rüptürünün tam anlamıyla açıklanabilen bir patogenezi yoktur. Fetal membranlarda yer alan kollajenler, laminin ve fibronektin gibi hücre dışı membran proteinleri membranların gücünü ve bütünlüğünü sağlar. Matriks metalloproteazlar(MMP) ise kollajen yıkımını artırıp membranların gücünü azaltırlar(3). Bu dengenin bozulması halinde membran rüptürü ile sonuçlanacak bir süreç başlar.

RİSK FAKTÖRLERİ

Maternal fizyolojik, genetik ve çevresel faktörler PPRM gelişimine zemin hazırlamaktadır. Hastaların önemli bir kısmının ise belirgin bir risk faktörünün olmadığı bilinmektedir, etyoloji en sık idiopatik faktörlerdir.

- **Genital Sistem Enfeksiyonları**

Preterm erken membran rüptürü için genital sistem enfeksiyonları en sık rastlanılan risk faktörüdür. Bu bölgede kolonize olan mikroorganizmaların önemli bir kısmı, prostaglandin sentezini tetikleyen ve bu nedenle uterin kasılmaların oluşmasına yol açabilecek enzimleri üretme yetisine sahiptir. Ayrıca endoserviks ve/veya fetal membranların bakteriyel invazyona verdiği immün yanıt, fetal membranların lokalize zayıflamasına ve PPRM ile sonuçlanabilecek çoklu inflamatuvar mediatörlerin üretimine yol açar(4).

¹ Op. Dr., İzmir Aliğa Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, alaattin_karabulut@hotmail.com

- **Geçirilmiş PPROM**

Geçirilmiş prematür erken membran rüptürü öyküsü nüks için kuvvetli bir risk faktörüdür. Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü (NICHD) Maternal-Fetal Tıp Birimleri (MFMU) Ağı tarafından yürütülen geniş bir prospektif çalışma olan Preterm Tahmin Çalışmasında, preterm eyleme neden olan PPROM hikayesi bulunan olgularda böyle bir geçmişi bulunmayanlara göre bir sonraki gebelikte üç kat daha yüksek PPROM sıklığı (yüzde 13,5'e karşı yüzde 4,1, bağıl risk [RR] 3,3, %95 GA 2,1-5,2) tespit edilmiştir(5).

- **Antepartum Kanama**

Birinci trimesterdeki vajinal hemorajiler, PPROM riskinde ufak ama istatistiksel olarak anlamlı olan bir artış ile ilişkilidir(6). PPROM riski, iki veya üç trimesterde birden antepartum hemoraji olması durumunda üç ile yedi kat artmaktadır(7, 8).

- **Sigara**

Sigara kullanımı, PPROM riskini iki ile dört kat artırır(8, 9).

- **Polihidramnion**

- **Akut Travma**

KLİNİK BULGULAR

Preterm erken membran rüptüründe çoğu hasta giysilerden sızacak şekilde vajinadan aniden berrak veya soluk sarı sıvının fışkırır tarzda gelmesini veya sürekli devam eden bir sızıntı şeklinde ıslaklık hissettiğini tarifleyerek başvurur.

Aktif eylemde olmayan hastalarda steril spekulum kullanılarak serviks ve vajina muayenesi yapılmalıdır. Dijital muayeneden; latent süreyi (PPROM'dan doğuma kadar geçen süre) kısaltabileceği ve koryoamniyonit riskini artırabileceği için olabildiğince uzak durulmalıdır(10–12). Serviksten gelen amniyon sıvısının direk görülmesi veyahut amniyon sıvısının posterior fornikte birikmiş olarak görülmesi PPROM için tanısaldır. Drenajdan emin olunamadığında, hastadan ıkınması veya öksürmesi istenebilir.

Ultrasonografik incelemede hastaların önemli bir kısmında oligohidramnion saptanır(13).

TANI

Tanı amniyotik drenajın doğrudan gözle görülmesi ile konur. Lakin eğer drenaj tarifleyen hastada göz ile görülemediyse ultrasonografik inceleme yapılır. Eğer oligohidramnion tespit edilirse (amniyon sıvı indeksi (AFI) \leq 5cm ya da en derin cepte (DVP) $<$ 2 cm) PPROM teşhisi konulur.

Eğer amniyon sıvı indeksi düşük normal ya da normal ise PPRM tanısını dışlamak için bazı testler kullanılır. Nitrazin kağıdı vajinal akıntının pH'sını belirlemek için kullanılabilir. Vajinal sekresyonlar genelde asidik iken amniyon sıvısının pH değeri 7.0-7.3 aralığındadır, PPRM varlığında nitrazin kağıdı maviye döner(14, 15). Mikroskopik ferning paterni ise kurutulan amniyotik sıvının kristalize görüntüsüdür; posterior forniksten lam üzerine alınan sıvı örneği 10 dakika kurumaya bırakıldıktan sonra mikroskop altında incelendiğinde eğrelti otu modeli oluşturuyorsa PPRM lehinedir. Ayrıca plasental alfa mikroglobulin-1 protein (PAMG-1 [AmniSure]) ve insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP-1 [Actim PROM]) saptayan bazı ticari testler de bulunmaktadır(16, 17). Bunların dışında pratikte kullanımı olmasa da amniyotik kaviteye verilen indigo karmen boyasının seviksten gelişini görmek de tanısaldır(18).

Eğer amniyon sıvı indeksi fazla ise (AFI>24 cm ya da DVP≥8 cm) PPRM tanısı dışlanır, hasta bilgilendirip semptomların tekrarında başvurusu önerilir.

KOMPLİKASYONLAR

Latent periyodun uzunluğu gebelik yaşı ile ters orantılıdır ve oligohidramnioz varlığında daha kısadır. Bununla birlikte genellikle membran rüptüründen sonraki ilk bir hafta içinde doğum gerçekleşir(19, 20). Neonatal komplikasyonlar genellikle prematürite ile ilintilidir. Respiratuvar distres sendromu, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, sepsis, kord prolapsusu, plasenta dekolmanı, pulmoner hipoplazi (özellikle 23. gebelik haftasından önce gerçekleşen olgular-da), ekstremitte deformiteleri(oligohidramnioza bağlı) başlıca fetal komplikasyonlar arasında sayılabilir(20, 21).

Maternal komplikasyonlar ise koryoamniyonit ile postpartum endometrittir. Koryoamniyonit bulguları ise şunlardır(22, 23):

- 38°C üzerinde ateş
- Maternal lökositoz
- Uterin hassasiyet
- Pürülan ve/veya kötü kokulu vajinal akıntı
- Maternal ve/veya fetal taşikardi

TEDAVİ

Tedavide ana karar doğum başlatılıp başlatılmayacağı veya gebeliğin devamı/bekleme ile yönetilip yönetilemeyeceğidir. Erken preterm fetuslar(<34+0) için fetal durum stabil seyrettiği sürece uterusu kaldığı süreyi uzatmak fayda sağlar(24-26). Geç preterm fetus (34+0 ila 36+6 hafta) da fayda görebilir, ancak bu haftalar için daha az fikir birliği vardır. Ancak bu yararın, erken membran rüptürünün komp-

like olması ile gelişebilecek koryoamniyonit, kord prolapsusu, plasental dekolman ve bunların sekellerinin riskleri ile kar-zarar dengesi gözetilerek değerlendirilmesi doğru olacaktır. PPROM'lu kadınların acil doğumu; intrauterin enfeksiyon, plasenta dekolmanı veya güven verici olmayan fetal testler durumunda uygundur. Bu komplikasyonlar geliştiğinde doğum endikedir ve tek terapötik yöntemdir; aksi takdirde ekspektan yaklaşım ile fetal durum hızla bozulur(27). Komplikasyon olmaması durumunda, 34+0'dan önce PPROM olan hastaların yakından izlenmesi ve en az 34+0'a kadar beklenerek tedavi edilmesi gerektiği konusunda fikir birliği vardır. Çoğu klinisyen ekspektan yaklaşım uygulanarak tedavi edilen PPROM'lu gebeliklerde 34. hafta tamamlandığında doğurtulması gerektiğini düşünse de 37. haftaya kadar bekleme yönetimine devam etmek de makul bir yaklaşımdır.

EKSPEKTAN YAKLAŞIMDA BAZI KONULARIN YÖNETİMİ

• Antenatal Kortikosteroidler:

23+0 ile 33+6 gebelik haftaları arasında PPROM ile başvuran gebeliklerde kortikosteroid uygulanmalıdır. Neonatal ölüm, respiratuar distres sendromu, int-raventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve neonatal solunum desteği süresinin antenatal kortikosteroid tedavisi ile maternal veya neonatal enfeksiyonda bir artış olmaksızın önemli ölçüde azaldığını gösteren randomize çalışmaların sistematik incelemeleri mevcuttur(28, 29). Gebeliğin 22. haftasında PPROM ile başvuran gebelikler için antenatal steroid uygulaması, sonraki yedi gün içinde doğum bekleniyorsa ve aile, maternal-fetal tıp ve neonatoloji uzmanlarıyla kapsamlı konsültasyondan sonra agresif neonatal müdahale istiyorsa mantıklıdır.

• Enfeksiyon Taraması:

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), cinsel yolla bulaşan hastalık kapma risk faktörleri olan kadınlarda üçüncü trimesterde bunların (örn. HIV, sifiliz, klamidya, gonore) taramasının yapılmasını önerir(30). PPROM'lu kadınlarda, bu gebelikler yüksek erken doğum riski taşıdığından, bu taramanın yanı sıra grup B Streptokok (GBS) taraması başvuru esnasında yapılır ve pozitif sonuçları olan kadınlar uygun şekilde tedavi edilir. Latent periyodu uzatma amaçlı profilaktik antibiyoterapi genellikle yeterli tedaviyi sağlar. Bakteriyel vajinozis ve trichomonas vaginalis için tarama ise tartışmalıdır(31).

• Profilaktik Antibiyoterapi:

Enfeksiyon, PPROM'un bir nedeni de bir sonucu da olabilir. Hedef, antibiyotik tedavisi ile maternal ve fetal enfeksiyon oluşum riskini azaltıp latent süreyi

uzatarak preterm eylemin başlamasını olabildiğince geciktirmektir. ACOG, gebelik haftası <34+0 olan PPRM olgularında latent süreyi uzatmak için antibiyotik profilaksisini tavsiye etmektedir(32). Antibiyoterapinin önemi; koryoamniyonit, membran rüptürü süresi ve serebral palsi veya nörogelişimsel bozukluk gelişimi arasında bir ilişki olduğunu öne süren çalışmalarla vurgulanmaktadır(33). Antibiyotik seçimi tam netlik kazanmamakla beraber ACOG'a göre 1 gram oral azitromisin + ilk 48 saatte 4x2 gram intravenöz ampisilin tedavisinin ardından 5 gün 2x1 875 mg oral amoksisilin veya 5 gün 3x1 500 mg oral amoksisilin önerilmektedir. Penisilin alerjisi olan olgularda ise azitromisin+klindamisin+gentamisin kombinasyonu önerilmektedir.

- **Tokoliz Endikasyonları:**

Tokolizin preterm erken membran rüptüründeki yeri fetal akciğer matürasyonunu sağlayabilmek amacıyla uygulanacak bir kortikosteroid kürüne 48 saatlik zaman kazandırmak amacıyla doğumu geciktirmektir. Bununla birlikte, hasta daha yüksek düzeyde yenidoğan bakımı olan bir merkeze transfer edilirken doğum riskini azaltmak için de kullanılabilirler. Tokoliz uygulamasının kontrendike olduğu başlıca durumlar; ileri doğum eyleminde (>4 cm dilatasyon) olan olgular ve subklinik ya da belirgin koryoamniyoniti bulguları olan hastalardır. Ayrıca tokoliz uygulaması 48 saati aşmamalıdır. Tokolize diğer potansiyel kontrendikasyonlar arasında güven vermeyen fetal testler (örn. Nonreaktif non stres test [NST]), ablasyo plalanta ve önemli kord prolapsusu riski (örn. dilate serviks ve fetal malprezentasyon) yer alır(34).

- **Hospitalizasyon Kararı:**

Pratik uygulamada preterm erken membran rüptürü tanısı alan gebeler hastanede izlenmekte olup mobilizasyonları kısıtlanmış durumdadırlar. Sedanter hastanede yatan hastalarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli potansiyeli nedeniyle tromboprofilaksi uygulaması akılda bulundurulmalıdır. Yapılan çalışmalarda ise takibin evde veya hastanede yapılması arasında neonatal sonuçlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır ancak bu çalışmalar yeterli büyüklükte değildir(35, 36). Hastaların ayaktan yönetiminin güvenliğini destekleyen kesin kanıtlar elde edilene kadar şu an genel pratikte olduğu gibi hospitalizasyon daha az riskli bir karar olarak ele alınabilir.

KAYNAKLAR

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2005;32(3):411-428.
2. Smith GN, Rafuse C, Anand N, Brennan B, Connors G, Crane J, et al. Prevalence, management, and outcomes of preterm prelabor rupture of the membranes of women in Canada. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2005;27(6):547-553.
3. Birkedal-Hansen H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1995;7(5):728-735.
4. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. Epstein FH, ed. *N. Engl. J. Med.* 1998;338(10):663-670.
5. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Ianis JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999;181(5 Pt 1):1216-1221.
6. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2010;115(5):935-944.
7. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990;163(1 Pt 1):130-137.
8. Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, Moawad A. Risks for premature rupture of amniotic membranes. *Int. J. Epidemiol.* 1993;22(3):495-503.
9. Spinillo A, Nicola S, Piazzi G, Ghazal K, Colonna L, Baltaro F. Epidemiological correlates of preterm premature rupture of membranes. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1994;47(1):7-15.
10. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;183(4):1003-1007.
11. Schutte MF, Treffers PE, Kloosterman GJ, Soepatmi S. Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983;146(4):395-400.
12. Inseis HM, Trout WC, Gabbe SG. The microbiologic effect of digital cervical examination. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):578-580.
13. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, Miodovnik M, Goldenberg RL, Das AF, et al. The NI-CHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006;194(2):438-445.
14. Davidson KM. Detection of premature rupture of the membranes. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1991;34(4):715-722.
15. Seeds AE, Hellegers AE. Acid-base determinations in human amniotic fluid throughout pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1968;101(2):257-260.
16. Liang DK, Qi HB, Luo X, Xiao XQ, Jia XY. Comparative study of placental α -microglobulin-1, insulin-like growth factor binding protein-1 and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014;40(6):1555-1560.
17. Ramsauer B, Vidaeff AC, Hosli I, Park JS, Strauss A, Khodjaeva Z, et al. The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): a meta-analysis. *J. Perinat. Med.* 2013;41(3):233-240.
18. Ireland KE, Rodriguez EI, Acosta OM, Ramsey PS. Intra-amniotic Dye Alternatives for the Diagnosis of Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet. Gynecol.* 2017;129(6):1040-1045.
19. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogeve Y. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2009;22(11):1051-1056.
20. Pergialiotis V, Bellos I, Fanaki M, Antsaklis A, Loutradis D, Daskalakis G. The impact of residual oligohydramnios following preterm premature rupture of membranes on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;222(6):628-630.

21. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009;200(4):372.e1-372.e6.
22. Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: conservative management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986;155(3):471-479.
23. Heine RP, Puopolo KM, Beigi R, Silverman NS, El-Sayed YY. Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstet. Gynecol.* 2017;130(2):E95-E101.
24. Lorth E, Ancel PY, Torchin H, Kaminski M, Langer B, Subtil D, et al. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J. Pediatr.* 2017;182:47-52.e2.
25. Manuck TA, Maclean CC, Silver RM, Varner MW. Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009;201(4):414.e1-414.e6.
26. Frenette P, Dodds L, Armson BA, Jangaard K. Preterm prelabour rupture of membranes: effect of latency on neonatal and maternal outcomes. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2013;35(8):710-717.
27. Roos C, Schuit E, Scheepers H, Bloemenkamp K, Bolte A, Duvekot H, et al. Predictive Factors for Delivery within 7 Days after Successful 48-Hour Treatment of Threatened Preterm Labor. *AJP Rep.* 2015;5(2):e141-e149.
28. Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal Corticosteroid Therapy Before 24 Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2016;127(4):715-725.
29. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane database Syst. Rev.* 2017;3(3). doi:10.1002/14651858.CD004454.PUB3.
30. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR. Recomm. reports Morb. Mortal. Wkly. report. Recomm. reports* 2021;70(4):1-187.
31. Core La BQ, Mastrobattista JM, Bishop K, Newton ER. Gram-stain diagnosis of bacterial vaginosis after rupture of membranes. *Am. J. Perinatol.* 2000;17(6):315-318.
32. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet. Gynecol.* 2020;135(3):e80-e97.
33. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane database Syst. Rev.* 2013;2013(12). doi:10.1002/14651858.CD001058.PUB3.
34. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane database Syst. Rev.* 2014;2014(2). doi:10.1002/14651858.CD007062.PUB3.
35. Turnbull DA, Wilkinson C, Gerard K, Shanahan M, Ryan P, Griffith EC, et al. Clinical, psychosocial, and economic effects of antenatal day care for three medical complications of pregnancy: a randomised controlled trial of 395 women. *Lancet (London, England)* 2004;363(9415):1104-1109.
36. Abou El Senoun G, Dowswell T, Mousa HA. Planned home versus hospital care for preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation. *Cochrane database Syst. Rev.* 2014;2014(4). doi:10.1002/14651858.CD008053.PUB3.