

Erken Membran Rüptürüne Güncel Yaklaşım

Current Management of Premature Rupture of Membranes

Kazım Gezginç, Refika Selimoğlu, Fatma Yazıcı

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.

Özet

Erken membran rüptürü (EMR) obstetri pratiğinde sık karşılaştığımız bir problem olup, perinatal sonuçları önemli ölçüde etkilemektedir. Tüm preterm doğumların %20-30'u erken membran rüptürü ile ilişkilendirilmiştir. İlk başvuru sırasındaki ve doğumdaki gebelik haftası prognozunu primer belirleyicisidir. Hastalar özellikle enfeksiyon varlığı ve gebelik haftası açısından dikkatlice değerlendirildikten sonra uygun tedavi planlanmalıdır. Preterm erken membran rüptürü (PEMR) perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi ve obstetrisyenler için büyük bir problemdir. Bu sebeple PEMR tanısı, tedavi ve yönetimi daha da önem kazanmaktadır. PEMR tanısı, tedavi ve yönetimi çok sık tartışılmasına rağmen hala belirlenmiş bir konsensus bulunmamaktadır. Biz bu derlememizde EMR yönetiminde karşımıza çıkan problemlere literatür ışığında güncel nasıl yaklaşacağımızı tartışmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Erken Membran Rüptürü, Perinatal Morbidite ve Mortalite.

Abstract

Premature rupture of membranes (PROM) is frequently encountered problems in obstetric practice and PROM is effecting perinatal outcomes. Premature rupture of membranes is associated with 20% to 30% of all preterm births. The prognosis is related primarily to gestational age at presentation and delivery. Appropriate treatment must be applied after patients were evaluated carefully, especially about gestational age and presence of infection. Preterm premature rupture of membranes (PPROM) is a major cause of perinatal morbidity and mortality and the most difficult problem for obstetricians. This reason, diagnosis, treatment and management of PPRM is very important. Diagnosis, treatment and management of PPRM is often discussed, but still no consensus. In this review, we aimed to discuss how to approach with the support of current literature to problems we faced on PROM management.

Key words: Premature rupture of membranes (PROM), Perinatal Morbidity and Mortality.

GİRİŞ

Erken membran rüptürü (EMR) veya Premature Rupture Of Membranes (PROM), fetal membranların doğum eylemi başlamadan açılmasıdır. Eğer membranlardaki açılma 37. gestasyonel haftadan önce olursa Preterm EMR (PEMR) veya Preterm Premature Rupture Of Membranes (PPROM) olarak tanımlanır (1,6). EMR tüm gebeliklerin %10'unda görülmekle birlikte %80'i termde meydana gelmektedir (2,3). PEMR ise tüm gebeliklerin yaklaşık olarak %3-5'ini komplike eder ve preterm doğumların %30-40'ından sorumludur (4). 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; içeriğindeki kollajen miktarında azalma olması ve kompozisyonunun değişmesidir (5). Normalde erken gebelikte fetal membranlar rüptür açısından daha dayanıklıdır, terme doğru yaklaşıldıkça membranlar giderek zayıflamaya başlar ve büyüyen fetusla birlikte uterin gerginliğin artması, uterin kontraksiyonlar ve fetal hareketler membran bütünlüğünün bozulmasını kolaylaştırır (6). Membran rüptüründen kontraksiyonların başlamasına kadar geçen süreye "Latent Dönem" denir. Doğum eylemindeki latent faz ile karıştırılmamalıdır (1). Bu periyodu 24 saatten daha uzun sürmesine ise uzamış EMR adı verilir (7). PEMR sonrası

latent dönemin uzatılabilmesi ve rekürrenlerin önlenmesine ilişkin bazı gelişmelere rağmen (örneğin progesteron kullanımı, bakteriyel vajinoz tedavisi gibi), PEMR halen genel anlamda prematür doğum problemine yol açan nedenler arasında başı çekmektedir (1).

Tanı ve Klinik Semptomlar

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 (8). Hemen doğum yaptırılması düşünülmüyorsa, bakterilerin uterusu ilerlemesini kolaylaştırabileceğinden ve latent fazı kısaltabileceğinden dolayı dijital muayene ertelenmelidir. Steril spekulum muayenesinde posterior vajinal fornikste sıvı göllenmesi görülebilir. Servikal ostian sıvı gelişinin direkt olarak izlenmesi EMR'yi kesinleştirir. Steril spekulum muayenesinde ayrıca servikal dilatasyon değerlendirilebilir ve fetal ekstremiteler veya umbilikal kordun serviksten sarkma ihtimali ekarte edilebilir (1). Bazı durumlarda valsava manevrası, öksürtme veya fundal bası yapılarak amnion mayisinin servikal kanaldan gelişi kolaylaştırılabilir (9). Nitrazin kağıdı sarıdan koyu maviye dönüşerek vajende amnion varlığını %93 oranında tespit edilebilirken; semen, kan, alkali idrar, bakteriyel vajinoz ve trikomonas enfeksiyonunda yalancı pozitiflik verebilir. Lam üzerinde kurutulan amniyon sıvısında mikroskop altında eğrelti otu manzarası (arborizasyon-ferning) görülmesi ile EMR yi %96 oranında tesbit eder ancak semen veya servikal mukus ile kontaminasyon yalancı pozitifliğe yol açabilir. Oligohidroamniyosun EMR'ye işaret etmesinden

dolayı ultrasonografik inceleme yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak sensitivite ve spesifitesi değerlendirilmemiştir. Özellikle fetal ürün sistem anomalileri ve intrauterin gelişme geriliği olmayan bir olguda izole bir oligohidroamnios tesbit edilmesi EMR açısından kuvvetle ilişkili bir bulgudur. Servikovajinal sekresyonlarda fetal fibronektin tespiti son derece yüksek spesifite (%98,2) fakat düşük sensitivite ile membran rüptürü olmasa dahi doğum eyleminin habercisi olarak yorumlanmıştır (1). Bir diğer tanı yöntemi ise immunokromatografik yöntemler olan Protein-1'e bağlanan insulin benzeri büyüme faktörü'nün (IGFBP-1) (10-12) ve plasental alfa mikroglobulin-1 proteini'nin servikovajinal sıvılarda tesbitidir (13,14). IGFBP-1 proteini desidual ve plasental hücrelerden salgılanır ve vücudun diğer sıvı kompartmanlarına kıyasla amniyon mayinde çok yüksek konsantrasyonda bulunur. IGFBP-1'in vajinal sekresyonlarda tespiti için immunokromatografik dipstik yöntemi (ör. actim™Prom) %95-100 sensitivite, %93-98 spesifite ve %98 pozitif prediktif değer ile kullanımı kolay bir testtir. Dipstik üzerinde 2 tane mavi çizgi oluşması testin pozitif olduğunu gösterir. Test enfekte vajinal akıntı ve az miktarda kan varlığından, idrar ve semenden etkilenmez. Test membranların yırtılmasından sonra en kısa zamanda yapılmalıdır. [11,12]. Diğer bir immunokromatografik yöntem olan plasental alfa mikroglobulin-1 protein'in (AmniSure®) servikovajinal sıvılarda tesbitidir. Semen ve az miktarda kandan etkilenmez. EMR şüphesi olan 203 hastanın dahil edildiği bir çalışmada spesifite ve sensitivite %98,9 olarak tespit edilmiş olup [13], 184 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise sensitivite %98,7 ve spesifite % 87,5 olarak bulunmuştur [14]. EMR tanısında vajinal sekresyonlarda tespit edilen diğer spesifik ve sensitif biyomarkırlar arasında amniyon mayii içinde bulunan sICAM-1 ve Axl proteinleri de yer alır (15).

Membran rüptürünün tanısı bu testlerle konulamazsa transabdominal boya enjeksiyonu yöntemine başvurulabilir. 9ml steril salin solusyonuna 1 ml indigo karmin- mavi katılarak dilüe edilerek amniyon içerisine enjekte edilir. 30 dk süre ile vajene yerleştirilen spança boya gelişi olup olmadığı izlenir (1,10). Transvajinal ultrasonografi PEMR olgularında güvenle kullanılabilir (1).

ETYOLOJİ

PEMR etyolojisini açıklamak üzere pek çok teori öne sürülmüştür. Bu teorilerin çoğu membranların mekanik bütünlüğünün bozulması esasına dayanır (16). Preterm EMR'nin etyolojisinde en önemli faktör koriodesidual enfeksiyon ve inflamasyondur (17). Vajenden assendan yolla bulaşan lokal enfeksiyonların (18), maternal askorbik asit, bakır ve çinko düzeylerinin az olmasının (19) membran rüptürüne yol açabileceği bildirilmiştir. Subklinik enfeksiyonların sadece EMR'nin bir sonucu olmayıp, nedeni olabileceğini gösteren sağlam kanıtlar mevcuttur. Bazı genital bakteriler proteaz, fosfolipaz ve kollejenaz gibi membranlarda zayıflamaya yol açan enzimler salgırlar. PEMR olgularında amniyosentez ile amniyotik sıvı örneği alındığında ve örnekler aerob, anaerob ve genital mikozmalar için uygun olarak ekildiğinde %30 oranında kültür pozitifliği izlenir (1). Serum prolaktin düzeylerinin membranların mekanik bütünlüğüyle ilgili fonksiyonları vardır. PEMR vakalarında maternal prolaktin düzeylerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu rapor edilmiştir (20). Sigaranın protein metabolizmasını bozduğu ve aminoasit, vitamin B12 ve askorbik asit düzeylerini azalttığı bilinmektedir (21). Ayrıca sigara fetal membranlarda tip III kollajen miktarını azaltarak ta etki gösterebilir (22), maternal immün cevabı bozarak ve proteaz inhibitörlerinin fonksiyonel yetersizliğine sebep olarak da fetal membranların enfeksiyona karşı daha hassas olmalarına yol açar (23). Bir çalışmada sigara içen hasta grubunda,

içmeyenlere göre 3 kat daha fazla PEMR olduğu gösterilmiştir (21). Koitusun PEMR insidansını arttırdığını (24) veya tersine arttırmadığını (25) öne süren çalışmalar da mevcuttur. Erken gebelik kanamaları (26), uterin distansiyon (multiple gebelikler, polihidramnios) servikal serklaj, amniyosentez, konizasyon öyküsü, düşük sosyoekonomik düzey, seksüel geçişli hastalıklar, erken doğum yada EMR öyküsü (1), servikal yetmezlik, karına veya uterusu künt travma (27), fundal plasental lokalizasyon (membranların en güçsüz ve zayıf kısmının servikal os civarında olmasına sebep olarak) (28), kordonun plasentaya marjinal girişi (battledore plasenta) (29) PEMR etyolojisinde suçlanan diğer faktörler arasında yer almaktadır. Maternal Fetal Tıp Üniteleri Ağı (MFMU -Maternal-Fetal Medicine Units Network.) PEMR için risk faktörlerini; PEMR öyküsü, 23. haftada pozitif fetal fibronektin ve 23. haftada kısa serviks (<25mm) olarak tespit etmiştir (30).

EMR etyolojisinde genetik faktörlerinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada Hp1 aleli PEMR 'li kadınlarda kaydedeğer yüksek bulunmuş ve Hp1 aleli taşıyan kadınlarda Hp2 aleli taşıyan kadınlara göre PEMR insidansının daha fazla olduğu tespit edilmiş (31). İnsan amniyon mayiinde de üretilen Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve reseptörlerinin (VEGFR-1 ve -2) (32,33) tam olarak görevi bilinmese de amniyon mayiini regüle ettikleri düşünülmektedir (34) Son zamanlarda VEGF ve VEGFR-1'in PEMR etyolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir (32). VEGF reseptörlerinin suda çözünen şekli olan sVEGFR-1 ve 2'nin amniyon mayinin fizyolojik bileşeni oldukları, konsantrasyonlarının gestasyonel yaş ile değiştikleri fakat intra amniyotik enfeksiyon varlığında ve term veya preterm doğum esnasında konsantrasyonlarının relatif olarak stabil kaldığı ve PEMR ile amniyon mayiinde sVEGFR-1 konsantrasyonlarının azalması arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (35). Bunlarla birlikte pek çok vakada neden tesbit edilemez. Küçük bir randomize çalışmada vitamin C desteğinin PEMR riskinin azaltabileceği vurgulanmış olup (36) daha büyük bir randomize çalışmada ise vitamin C ve E verilmesinin bu iddiayı çürüttüğü hatta antioksidan destek ile PEMR riskinin daha da artabileceği vurgulanmıştır (37). PEMR olgularında plesenta histolojisine yönelik araştırmalar klinik sonuçlar ile korelasyon ortaya koymuştur. Genel olarak %43 oranında akut inflamasyon, %20 oranında vasküler lezyonlar, %20 oranında inflamasyon ve vasküler lezyonlar, % 14 oranında normal bulgular, %3 oranında diğer bulgular tespit edilmiştir (38). EMR' nin en önemli nedeni enfeksiyonlardır. EMR' de sorumlu tutulan mikroorganizmalar; grup B streptokoklar (GBS), neisseria gonorhea, bakteroides türleri, trichomonas vaginalis, chlamidia trachomatis ve mikoplazmadır. Grup B streptokok saptanan kadınlarda, bu mikroorganizmanın rastlanmadığı kadınlara oranla EMR insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. EMR değerlendirmesi yapılan tüm kadınlarda vajinal kültür alınmalıdır (27).

Maternal ve Fetal Etkileri

A. Maternal Etkileri

1. Doğum Eyleminin Başlaması

Membranların preterm rüptürü ile doğum arasında geçen süre, membranların rüptüre olduğu gestasyonel hafta ile ters orantılıdır (39). Termde, olguların %80-90'ında membran rüptürünü takiben 24 saat içinde doğum eylemi başlar. PEMR'de latent dönem daha uzun sürer. Olguların %57-83'ünde 24 saatten uzun, %15-26'sında 72 saatten uzun, %19-41'nde 7 gün veya daha uzun latent dönem izlenir. 25-32 haftalar arası gebeliklerin %33'nde, 33-34 haftalar arası gebeliklerin %16'nda, 35-36 haftalar arası gebeliklerin %4.5'unda latent dönem 3 günden uzundur (1).

2. Maternal enfeksiyon

Koryoamniyotit, endometrit, sepsis şeklinde ortaya çıkabilir. Membranların uzun süre rüptüre kalmasının en büyük riski maternal veya fetal enfeksiyondur. Koryoamniyotit fetal membranların inflamasyonudur ve genellikle uzamış erken membran rüptürü sonucu görülebileceği gibi uzamış eyleme bağlı olarak da görülebilir. Geniş bir mikroorganizma grubu koryoamniyotite sebep olabilir. Son zamanlarda oskült (sessiz) koryoamniyotit şu ana kadar açıklanamamış membran rüptürü ve preterm eylem vakaları için olası bir neden olarak ortaya konmaktadır. Spesifik olarak yenidoğan sepsisi, respiratuvar distress, intraventriküler kanama ve serebral palsy; koryoamniyotiti olan annelerin bebeklerinde daha yaygın olarak görülmektedir (39). Klinik olarak koryoamniyotit tanısı; uterin hassasiyet ve iritabilite, kötü kokulu ve pürülan vajinal akıntı, 20.000/mm³'ün üzerinde lökositoz, 38°C ve üstünde maternal ateş, dakikada 120 atım ve üzerinde maternal taşikardi ve 160 atım/dk'nın üzerinde fetal taşikardi bulgularından iki veya daha fazlasının varlığı ile konulur (40). Eylem sırasında veya membran rüptürünü takiben görülen maternal ateş genel olarak aksi ispat edilene kadar koryoamniyotite bağlanır. Sadece maternal lökositoz varlığı koryoamniyotit tanısı için güvenilir bulunmamıştır.

3. Rekürrens

Önceki gebeliklerinde PEMR öyküsü olan gebelerde bunun tekrarlamaya oranının %32'lere kadar çıkabildiği bildirilmektedir. Bazı çalışmalar, bakteriyel vajinozisin tedavi edilmesi ile PEMR nedenli tekrarlayan preterm doğumlarda azalma olduğunu göstermişlerdir (1).

B. Fetal Etkileri

Özellikle gestasyonel yaşın küçük olduğu gebelerde meydana gelen Preterm EMR bir çok problemi beraberinde getirmektedir. Bunlar arasında en önemileri; prematürite, perinatal enfeksiyonlar, oligohidramnios neticesinde gelişen umbilikal kord basısı, fetal pulmoner hipoplazi ve bunların sonucunda oluşan perinatal morbitide ve mortalite artışı şeklinde özetlenebilir (41-43). Metabolik komplikasyonlar ise sarılık, hipoglisemi, hipotermiyi içerir (44). Yapılan bir çalışmada hastalar amniyon mayii indeksine göre iki gruba ayrılmışlar (AFI<5 ve AFI≥5). Oligohidroamniyos'lu PEMR olgularının daha kısa latent süresi, daha yüksek sezeryan oranları, erken neonatal ölüm oranları ve düşük Apgar skorları ile ilişkili olduğu izlenmiştir (45). Pulmoner hipoplazi PEMR'de izlenen ciddi bir fetal komplikasyondur. 23. gebelik haftası öncesinde PEMR gelişirse ve şiddetli oligohidroamniyos mevcutsa pulmoner hipoplazi olasılığı neredeyse %100'dür. PEMR'nin izlendiği gebelik haftası büyüdükçe pulmoner hipoplazi olasılığı azalır. PEMR 24-26 haftalardan geç olursa, oligohidroamniyos gelişse dahi pulmoner hipoplazi nadirdir. 25 haftanın altındaki PEMR'lerde 14 günden uzun süren şiddetli oligohidroamniyos varlığında ölümcül pulmoner hipoplazi olasılığının %80 civarında olduğu tahmin edilmektedir. 25 haftadan sonra gelişen PEMR'lerde şiddetli oligohidroamniyos yoksa veya 5 günden az şiddetli oligohidroamniyos izlenmişse bu olasılık yalnızca %2'dir (1).

Prematüritenin sonucu olarak oluşan yenidoğan komplikasyonları; respiratuvar distress sendromu %56 (RDS), intraventriküler kanama %9 (İVK), nekrotizan enterokolit %4.5 (NEK), patent duktus arteriosus %11 (PDA) (44,46), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), yenidoğan yoğun bakım birimlerinde uzun kalış süreleri ve neonatal sepsis olarak sıralanabilir. Gestasyonel yaş küçüldükçe bu tür komplikasyonların görülme olasılığı artmaktadır (46). EMR tanısı alan hastalarda gestasyonel yaşın doğru bir şekilde tesbiti çok önemlidir çünkü özellikle doğum eyleminin başlamamış olduğu olgularda EMR takip ve tedavisi başlıca gebelik yaşına göre planlanmaktadır. Son adet tarihi, prenatal muayeneler, gebelik testlerinin zamanlaması

ve önceden çekilmiş; özellikle 1. trimester ultrasonografisinin varlığı iyice incelenmelidir. Zarların yırtıldığı zamanda çekilen ultrasonografi ile gebelik yaşı tayini yapılabildiğinde, oligohidroamniosun bazı biyometrik parametreleri etkileyebileceğinden, biparyetal çapın yanlış bilgi verebileceği akılda tutulmalıdır. Sebebi ne olursa olsun, oligohidroamniyos varlığında, femur uzunluğu ve abdomen çevresi, biparyetal çaptan daha doğru bilgi verir (41). Vajenden elde edilen amniyon sıvısında PG (Prostaglandin) varlığı veya Lesitin/Sfingomyelin oranının 2'nin üzerinde olması akciğer maturasyonunun iyi bir göstergesi olarak rapor edilmiştir. Ancak PG saptanmaması RDS gelişebileceğini kesin olarak ifade etmemiştir. Yapılan bir çalışmada vajenden elde edilen örneklerde PG saptanmayan hastaların %62'sinde RDS gözlenmemiştir. Ayrıca bazı genital traktus bakterileri de PG testinde yalancı pozitifliğe yol açabilir (1). Perinatal dönemde preterm bebekler, ölmeye devam ediyor veya yüksek oranda nörogelişimsel bozukluklara ve sensoriyel defisite eğilimli ciddi neonatal komplikasyonlara sahipler. Son üç yılda erken dönem yönetimde annelere glukokortikoidlerin verilmesi ve yenidoğan bakımında etkileyici ilerlemeler giderek yenidoğan sağkalım oranlarını arttırmıştır (47).

Ayırıcı Tanı

Membran rüptürünün ayırıcı tanısında mukus tıkaçının atılması, enfeksiyona bağlı vajinal akıntı ve idrar kaçırma yer alır (1). Ayırıcı tanıda hidrorea gravidarum da unutulmamalıdır. Hidrorea gravidarum gebelikte kadınlarda görülen şeffaf, kokusuz, kaşıntısız fizyolojik akıntının artması ile karakterize normal bir durumdur, hormonal değişikliklere bağlı olarak gelişir.

Tedavi

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 koryoamniyotit gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. GBS için rektovajinal kültür alınmalı ve kültür sonuçlarını beklerken GBS enfeksiyonunun önlenmesi için uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (1). Olgular eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, lökosit sayıları gibi laboratuvar testleriyle enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Maternal ve fetal taşikardi, uterin hassasiyet ve kötü kokulu akıntı gibi bulgular koryoamniyotit 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 (48). Özellikle makat prezentasyonunda, gebelik yaşının 32 haftanın altında olduğu durumlarda ve tahmini fetal ağırlığın 1500 gramın altında olduğunda sezaryen ile doğum yaptırılması daha uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir (49). EMR yönetimine genel yaklaşımda, rüptür esnasındaki gebelik yaşına göre neonatal yaşam şansı dikkate alınır. Yönetim gebeliğin dört farklı fazına göre ayrılabilir. İkinci trimesterin erken dönemlerinde neonatal yaşam şansı sıfırdır; çok sayıda araştırmacı bekleme yada indüksiyon yönünde bir politika izlemiştir. Üçüncü trimesterin başlarında neonatal yaşam şansı belirgin olarak artar, fakat bu haftalardaki doğumlarda da kaydadeğer ölçüde morbidite söz konusudur. Üçüncü trimesterin ortalarında neonatal yaşam şansı yüksektir, ancak halen kaydadeğer ölçüde morbidite söz konusudur. Üçüncü trimesterin sonlarında neonatal mortalite ve morbidite düşüktür (1).

A. Hospitalizasyon

Yaşam sınırında fetuse sahip olan PEMR'li hastalar çok küçük istisnalar dışında doğuma kadar hastanede takip edilir. Yatak istirahatine alınıp sık sık enfeksiyon veya doğum işaretleri açısından kontrol edilir. PEMR'li hastalarda yatarak veya ayaktan yönetimin güvenilirliğini ölçen sadece iki çalışma yapılmıştır. Guruplar arasında maternal veya neonatal sonuçlar açısından anlamlı bir farklılık bulunamamış, fakat ev gurubu daha düşük maternal maliyete sahip bulunmuştur (50,51).

B. Profilaktik Antibiyotik Tedavisi

Termden önce EMR gelişen hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı için 2 endikasyon mevcuttur; ilki perinatal GBS enfeksiyonunun önlenmesidir, ikinci endikasyon ise enfeksiyonun PEMR'yi başlatan neden olduğu ya da PEMR sonrası gelişen enfeksiyonun doğum eylemini başlattığı varsayımına dayanır. Dolayısı ile profilaktik antibiyotik kullanımının mantığı, klinik enfeksiyonu önlemekten ziyade PEMR sonrası doğumu geciktirmektir (1). Birçok antibiyotik rejiminin latent periyodu uzattığı bulunmuştur. 48 saat içinde her 6 saatte bir IV 2 gr. ampisilini takiben 5 gün oral amoksisilin (500 mg 3x1 veya 875 mg 2x1) veya eritromisin tek doz oral 1 gr. azitromisin ile kombine edilerek eylem oluşmadığı takdirde belirgin perinatal yararının olduğu gösterilmiştir (52-54). Bu rejim tamamlandıktan sonra ilaçlar kesilmeli ve eğer hastanın GBS kültürü pozitif gelirse GBS için spesifik antibiyotik profilaksisi doğuma kadar tekrar başlanmalı [52]. Ampisilin özellikle grup B streptokoklar, birçok aerobik gram-negatif basiller ve bazı anaeroblara hedeflemektedir. Azitromisin özellikle koryoamniyonitin önemli nedenlerinden olabilen genital mikoplazmaları hedef alır ve 1 gr. tek doz azitromisin neonatal konjunktivit ve pnömoninin önemli bir nedeni olan Chlamydia trachomatisi ekarte eder (54). Profilaktik antibiyotik kullanımının doğumu anlamlı olarak 48 saat ve 7 gün geciktirme, maternal enfeksiyon, koryoamniyonitte azalma (55, 56), postpartum endometritte azalma, neonatal sepsis, İVK ve pnömonide azalma (53) yararları olduğu ortaya konmuştur. Ek neonatal yararlar arasında; pozitif kan kültürlerinde, sürfaktan kullanımında oksijen tedavisi gereksiniminde ve taburculuk öncesi serebral ultrasonografik anormalliklerde azalma da izlenmiştir. Perinatal mortalitede azalma olmamıştır (55, 56). MFMU' nin geniş çaplı bir çalışmasında RDS, koryoamniyonit, neonatal sepsis ve neoanatal pnömoni gibi olumsuz sonuçlarda antibiyotik grubunda anlamlı olarak azalma izlenmiştir (57). Ayrıca GBS negatif olan hastalarda daha uzun latent period ve daha az neonatal pnömoni ve sepsis saptanmıştır. Ancak uygulanan hiçbir antibiyotik rejimi GBS enfeksiyonunu tedavi etmemiştir. Eylem başladıktan sonra GBS profilaksisi tartışmalıdır (53). Bir antibiyotik rejiminin ilaç, doz, süre açısından diğerinden daha iyi olduğunu belirleyen yeterli çalışma yoktur, fakat amoxicillin-clavulanate 'ın yenidoğanda NEK riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (56).

Penisilin alerjisi olan olgular anafilaksi yönünden "düşük riskli" (ör. ürtiker ve pruritis olmadan makulopapüler döküntü olması) ve "yüksek riskli" (ör. anafilaksi, respiratuar distres, anjiödem, ürtiker gibi semptomların ilaç uygulandıktan 30 dk. içinde gerçekleşmesi) olmak üzere ikiye ayrılabilir. Düşük risk grubu için neonatal enfeksiyonların iki major nedeni olan GBS ve E. Coli' yi kapsayan sefazolin 1g. Flk. IV 3x1 (48 saat) devamında sefalekssin 500 mg. tb. Oral 4x1 (5 gün) ve tek doz oral 1 gr azitromisin verilebilir. Yüksek risk grubu için Klindamisin 900 mg. Flk IV 3x1 (48 saat) + Gentamisin 7mg./kg. IV (24 saat) devamında klindamisin 300 mg. tb oral 3x1 (5 gün) ve tek doz azitromisin 1g tercih edilir (58).

C. Gebelik Haftasına Göre EMR Yönetimi

1. Terme Yakın veya Termde EMR Yönetimi

ACOG 2007 uygulamalar bülteni termde EMR varlığında maternal

ve neonatal komplikasyon riskini azaltmak için hasta başvuru vurmaz doğum eyleminin indüklenmesini önermiştir (43). Pratikte literatür ile desteklenen farklı yaklaşımlar mevcut olduğu halde, termde EMR sonrası doğum kararı verirken fetal prezentasyon, fetal durum, servikal silinme, enfeksiyon varlığı ve hastanın istemleri dikkate alınmalıdır (1). Termdeki EMR'nin en önemli risk faktörü enfeksiyon ve kord kompresyonudur (53). Malprezentasyonlarda veya bebek doğum eylemini tolere edemeyecek durumda olduğunda en uygunu hemen sezeryanla doğumu gerçekleştirmektir. Klinik bulgu veren enfeksiyon varlığında vajinal doğum için herhangi bir kontrendikasyon yoksa hemen indüksiyon yapılmalı ve antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Serviks silinmiş ise oksitosin ile indüksiyon olayı çözümler. Serviksin silinmediği durumlarda prostoglandinler veya oksitosin ile indüksiyon doğuma kadar geçen süreyi kısaltır, enfeksiyon riskini azaltır ve sezaryen oranını artırmaz. Koryoamniyonit ile serebral palsiyi ilişkilendiren epidemiyolojik veriler, termde EMR varlığında doğum yönünde hareket etme açısından ek destek sağlamaktadır (1).

2. 32-33 Haftayı Tamamlamış Gebelerde EMR Yönetimi

Eğer fetal maturasyonu gösteren kanıtlar varsa (amniyosentez veya vajinal göllenmeden alınan örneklerde) indüksiyon tercih edilir. ACOG yönetim rehberi doğrultusunda GBS için profilaksi uygulanır. Hemen doğum planlanmıyorsa GBS için rektovajinal kültür alınır daha sonra ampirik IV profilaksi başlanır ve kültür sonucu çıkana kadar devam edilir. Kültür sonucu pozitif gelirse penisilin tedavisi 48 saate tamamlanarak kesilir ve yeniden kültür alınır. Bazı çalışmalarda bu gebelik yaşı aralığında gebelik süresini uzatmak için geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmışsa da rezistans organizmaların seleksiyona uğrayabileceği ve fetal enfeksiyonun baskılanabileceği konusunda tereddütler mevcuttur. Dolayısı ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı daha erken haftalara önerilmektedir. Bu gebelik yaş aralığında tokolitik tedavi kullanılmamalıdır ve kortikosteroid kullanımının etkinliği belirlenmemiştir (1).

3. 32-31. Gebelik Haftalarında EMR Yönetimi

Bu gebelik yaş haftasındaki durum halen tartışmalıdır. Viabilite sınırından sonra ancak 32. haftadan önce gelişen EMR' nin yaklaşımı genelde bekleme yönündedir ve doğum eylemi spontan olarak başlar yada enfeksiyonun klinik bulguları saptanırsa doğumun gerçekleştirilmesi şeklindedir. GBS için profilaksi genellikle MFMU çalışmasındaki ampisilin/amoksisilin + eritromisin rejimi şeklinde uygulanır ve bu rejim 7 gün ile sınırlıdır. GBS için uygun rektovajinal kültür alınır. Kortikosteroidler standart bir rejim olarak uygulanmaz. Tokolitik kullanımı halen tartışmalıdır; eğer kullanılacaksa 48 saat ile sınırlandırılmıdır (1).

4. 25. Gebelik Haftasının Altında EMR Yönetimi

Viabilite sınırından önce oluşan EMR'lerde (yaklaşık 24 hafta) oldukça değişken latent dönem, yüksek maternal enfeksiyon oranları ve özellikle doğum 24. haftadan sonra gerçekleşirse kaydedeğer yaşam oranları bildirilmiştir. İkinci trimesterde gelişen EMR'de gestasyonel yaş ve ailenin de istekleri doğrultusunda indüksiyon yada bekleme yönündeki yaklaşım tartışmalıdır. Koşullar uygun ise bekleme yönünde yaklaşım seçeneği sunulur. EMR 14-19 haftalar arasında gelişmiş ise yaşam oranı %40, 20-25 haftalar arasında gelişmişse bu oran %90'lara çıkmaktadır. Steroidler, tokolitikler ve antibiyotiklere ilişkin veriler mevcut değildir. Tokolitiklerin gebelik süresini anlamlı uzatmaları olası değildir ve enfeksiyonun erken belirtilerini maskeleyebilir. Dolayısı ile önerilmemektedir. Kortikosteroidler için yararlı olabilecekleri gebelik haftaları beklenmelidir. 7 günlük antibiyotik kürü gebelik süresini uzatabilir ve komplikasyonlarını azaltabilir. Hastanede bir müddet yatırıldıktan sonra, seçilmiş komplikasyonsuz hastalar için evde izlem söz konusu olabilir (1).

5. Herhangi Bir Gebelik Haftasında Koryoamnionit İle Komplike Olmuş EMR Yönetimi

Klinik bulgu veren koryoamnionit saptandığında bekleme yönünde bir yaklaşımın yeri yoktur (1). Koryoamnionitin yönetimi antimikrobik tedavi, antipiretikler ve fetüsün doğurtulmasını (tercihen vajinal yol ile) içerir. Antibiyotik tedavisi vajen ve servikte bulunan polimikrobial florayı kapsayacak şekilde olmalıdır. Böyle bir rejim ampisillin 2 gr IV 4*1 bir, buna ek gentamisin 2 mg/kg yükleme dozu ve sonra 1.5 mg/kg IV 3*1, şeklinde olabilir. Penisilline allerjik olan kadınlarda penisillin, klindamisin 900mg 3*1 ile değiştirilir. Doğum sonrasında antibiyotik tedavisine genellikle anne afebril olana kadar devam edilir (39). Acil sezaryen maternal morbiditeyi artırmakta ve neonatal sonuçları iyileştirmemektedir ancak koryoamnionit ile komplike vakalarda; ilerlemeyen eylem, güven verici olmayan kalp atım hızı traseleri ve malprezantasyon nedeni ile sezaryen oranları yüksektir (1). PEMR' li olgularda Vücut kitle indeksi (BMI) ile latent süre arasındaki ilişki maternal morbitide, koryoamnionit ve endometrit oluşumu açısından değerlendirilmiş fakat anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Latent sürenin gestasyonel yaş ve antibiyotik kullanımı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (59).

D. Servikal Serklaj Sonrası PEMR

Bu klinik muammayı çözecek henüz bir çalışma yayınlanmamıştır. Enfeksiyonun klinik bulgu verdiği olgularda serklajın alınması ve doğumun yaptırılması önerilir. Enfeksiyonun klinik bulgu vermediği olgularda, fetal yaşam sınırına ulaşıldıktan sonra ve gebelik haftası 25 haftanın üzerinde olduğunda serklajın alınması önerilmektedir (1).

E. Tokolitik Tedavi

PEMR de tokolitik ajanların yeri tartışmalıdır, ve eldeki kanıtlar yararı olmadığını göstermektedir (1). EMR sonrası profilaktik tokolitik tedavi verilmesi kısa dönemde latent periodu uzatmaktadır ancak tedavi amaçlı (kontraksiyonlar başladıktan sonra) tokolitik tedavinin latent periodu uzatmadığı bulunmuştur. Şu ana kadar tokolitik tedavinin neonatal sonuçları iyileştirdiğine dair bir veri yoktur (53). Tersiye merkezlere sevk sırasında yada kortikosteroidlerin etki göstermelerini beklemek için tokolitik ajan kullanılacaksa da kullanım süresi 48 saat ile sınırlandırılmalıdır (1).

F. Steroid Tedavisi

Bu konu tıp literatüründeki en tartışmalı konulardandır. EMR'de kortikosteroid kullanımı ile anne ve bebekte enfeksiyon riskinin artabileceği, ancak bu risk artışının küçük boyutta olduğu, kortikosteroid kullanımının 30-32. haftanın altındaki fetüslere, koryoamnioniti olmadığı durumlarda, RDS riskini, intraventriküler kanma riskini, NEK ve neonatal mortaliteyi azaltmak için tek kür olarak kullanılmasının uygun olduğu belirtilmiştir. PEMR de antenatal steroidlerin RDS riskini, neonatal mortaliteyi ve IVK'yı azalttığına dair güçlü kanıtlar vardır (1,53,60). Tek kür steroid tedavisi Betamethasone 2 doz 12 mg İM 24 saat aryla veya Dexamethasone 4 doz 6 mg İM 12 saat aryla şeklinde uygulanmaktadır (61). Eldeki veriler 24-32. haftalar arasındaki hastalarda antenatal steroidlerin yararları bu hastaların taşıyacağı riskten daha fazla olabilir şeklindedir. Ancak tekrarlayan dozların etkinliği açık değildir ve postnatal komplikasyonları (özellikle mental-motor gelişim üzerine) artırabileceği yönünde oldukça sağlıklı kanıtlar vardır (53). PEMR olan kadınlarda 32. gebelik haftasından sonra antenatal glukokortikoid kullanımı oldukça tartışmalıdır. Bu gestasyonel yaşta tedavi kalıcı fayda sağlamamıştır (62).

G. Fetal Takip

Fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde klinisyen ve hastaya güven veren bazı yöntemler (ör. tekme sayımı, nonstres testleri, biyofizik profil [BPP]) kullanılır (63). Bununla birlikte bu testlerden hiçbirisi günlük olarak yapılsa bile fetal enfeksiyonu tahmin etmede iyi bir sensitiviteye sahip değildir. Testlerin optimum türü ve sıklığı tespit edilmemiştir ve perinatal sonuçlarda iyileşmeye neden olup olmadığını belirlemek için randomize çalışma yapılmamıştır. PEMR' li kadınlarda fetal takip için yapılan tek randomize çalışma rastgele bir günlük NST veya biyofizik profilidir (64). Maternal ve fetal enfeksiyon tahmininde iyi bir sensitiviteye sahip değildir. Düşük amniyotik sıvı hacmi kordon basısı riskinde artış ve daha kısa latent süre ile ilişkilidir, ancak, diğer testler gibi, prediktif değeri düşüktür (65). Sınırlı da olsa mevcut kanıtlar, Doppler monitorizasyonunun PEMR'de fetal durumu izlemek için yararlı olmadığını göstermektedir (66).

H. EMR Tanısı Alan Hastalarda Amniosentezin Yeri

Enfeksiyonun klinik bulguları belirgin değilse, intrauterin

PEMR' li hastalarda doğum olmaksızın Kortikosteroid ve Antibiyotik kullanımı

PEMR oluştuğundaki gebelik yaşı	Plan	Kortikosteroidler*	Antibiyotikler
24-32. haftalar arası	Koryoamnionit veya fetal tehlike için delil yoksa belirtilen yönetim.	Evet	Evet• ve GBS profilaksisi belirtildiği gibi verilir.
32-34. haftalar arası	Eğer fetal akciğer gelişimi ispatlandı ise veya klinik olarak yada amniosentezde intra amniyotik enfeksiyon bulgusu varsa derhal doğum; aksihalde 34. haftada doğum.	Evet, eğer fetal akciğer gelişimine dair kanıt varsa yada fetal akciğer durumu bilinmiyorsa.	Evet, belirtilen yönetim• ve işaret edildiği gibi doğumda GBS profilaksisi
≥34 hafta	Doğum	Hayır	GBS profilaksisi başlanır, doğuma kadar devam

* Kortikosteroidler tek bir kür verilir. Eğer kasılmalar başlar ve tokolitik tedavisine kontrendikasyon yoksa, tokolitikler; kortikosteroidlerin bir kür süresi kadar zaman dilimi olan 48 saat süreyle verilebilir .

• Geniş spektrumlu rejimler, GBS kültür sonuçları pozitif ya da bilinmiyorsa endikasyon olarak GBS profilaksisi doğumda verilir.

enfeksiyonun araştırılması için amniyosentez yapılabilir. Subklinik enfeksiyon olasılığının yüksek oluşu ve serebral palsinin intrauterin enfeksiyon ile bağlantılı oluşu, subklinik enfeksiyonların erken tanısı yönündeki eğilimleri giderek artırmaktadır. Dolayısı ile amniyosentez önümüzdeki yıllarda daha yaygın olarak kullanıma girebilir (1). Amniyotik kaviteye mikrobiyal invazyonu olan kadınlarda steril amniyotik sıvısı olan kadınlara göre, latent period daha kısa, klinik olarak endometrit, koriyoamniyonit ve perinatal morbidite daha yüksektir. İntrauterin enfeksiyonun erken ve doğru tanısı klinik olarak çok önemlidir. Patolojik ve mikrobiyolojik çalışmaların değerlendirilmesiyle, intrauterin enfeksiyonun erken doğum eylemi ile kuvvetli bir ilişkisi olduğu ortaya konmuştur. Amniyotik kaviteye mikrobiyal invazyon olması tokolitik tedaviye cevabı da engeller. Amniyotik sıvıya invazyon tanısında altın standart amniyotik sıvı kültürüdür. Ancak zaman alıcı olması nedeni ile klinikte pek faydalı olamamaktadır. İntraamniyotik enfeksiyonu saptamada, amniyotik sıvı lökosit sayımı, gram boyama, amniyotik glukoz konsantrasyonu ve amniyotik sıvı interlokin 6 düzeyi de kullanılmaktadır. Bu testlerin avantajı daha erken sonuç vermesidir. Amniyon sıvısında IL-6'nın artması intrauterin enfeksiyonun belki de en duyarlı prediktördür (1). PROM tanısı konan hastalarda amniyosentezin yararlarından birisi de fetal akciğer olgunluğuna bakılabilmesidir. Ancak fetal akciğer matürasyonuna 32-34. haftalar arasında bakılması tavsiye edilmektedir. 32. haftadan önce fetal akciğer olgunlaşmış olsa bile neonatal mortalite ve morbidite yüksek olmaktadır. Yine aynı şekilde akciğer matürasyonunu deprese edebilecek maternal diyabet gibi bir neden olmadıkça da 34. haftanın üzerinde akciğer matürasyonu yeterli olmaktadır (67).

I. Yeni Tedavi Modaliteleri

Olgu sunularında çeşitli doku yapıştırıcılarının (ör. fibrin yapıştırıcı, jelatin sünger, amniopatch) başarılı olduğu gösterilmiştir ancak (68). Ayrıca, trombin fetal membran matris ve/veya desidual metalloproteinaz ve inflamatuvar sitokin üretimini ve myometrial kasılmaları tetikleyebilir, teorik olarak daha fazla membran hasarını ve prematüre doğumu teşvik edebilir (69-72). Trombositlerin ve kriyopresipitatın (yani amniopatch) intraamniyotik enjeksiyonu da iatrojenik rüptürü tedavi etmek için kullanılmaktadır (73). Ancak, prosedür beklenmedik fetal ölüm ile ilişkilendirilmiş ve daha fazla araştırma gerekmektedir. Progesteron desteğinin PEMR olan kadınlarda herhangi bir yararlı etkisinin olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. 20-30 gestasyonel haftalar arasında PEMR olan kadınlarda yapılan randomize bir çalışmada; 34. haftaya veya doğuma kadar haftalık intramusküler 17-hidroksiprogesteron (250 mg) enjeksiyonunun doğumdaki gestasyonel yaş üzerinde, randomizasyon ve doğum arasındaki sürede, doğum şeklinde, ortalama doğum ağırlığında, ilk beş dakikalık Apgar skorunda, neonatal morbidite veya ortalama yenidoğan yoğun bakım gün sayısı üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı belirtilmiştir (74).

KAYNAKLAR

- Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard I, Erken Membran Rüptürü. Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji, 10. Baskı Güneş Tıp Kitabevleri 2010:186-97.
- Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part I. Obstet Gynecol Surv 2004; 59(9):669-77.
- Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management. Clin Perinatol 2004;31(4):765-82.
- Aagaard-Tillery KM, Nuthalapaty FS, Ramsey PS, Ramin KD. Preterm premature rupture of membranes: perspectives surrounding controversies in management. Am J Perinatol 2005; 22: 287-97.
- 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 Reprod 2005; 72: 230-5.
- Garite TJ: Premature rupture of the membranes. In Creasy RK, Rcsnik R (eds): Maternal and Fetal Medicine, Principles and Practice. Philadelphia: WB Saunders 1994: 625-38.
- Bourgeois FJ, Mullin PA, Veljovich DS. Erken Membran Rüptürü. Obstetrik ve Jinekolojik Hatırlatmalar Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 97-8.
- Thomas J. Garite, MD. Premature rupture of membranes: The enigma of the obstetrician. Am J Obstet Gynecol 1985;151:1001-6.
- Fleischer AC Pratik Obstetrik ve Jinekolojik Sonografi, Nobel Tıp Kitebevlri 2004; 202-3.
- Güleki B, Güçlü S. Erken membran rüptürü. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Güneş Kitabevi 2006:681-9.
- Akerca F, Cirpan T, Kazandi M, et al. The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 121:159.
- Erdemoglu E, Mungan T. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83:622.
- Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. Am J Perinatol 2005; 22:317.
- Lee SE, Park JS, Norwitz ER, et al. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. Obstet Gynecol 2007; 109:634.
- Wang T, Zhou R, Zhang L. Proteins in leaked amniotic fluid as biomarkers diagnostic for prelabor rupture of membranes. Proteomics Clin Appl 2011 Aug;5(7-8):415-21
- Lavery JP, Müller CE. Deformation and creep in the human chorioamniotic sac. Am J Obstet Gynecol. 1979;134: 366-75.
- Bendon RW, Faye-Petersen O, Pavlova Z, 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.
- Lonky NM, Hayashi RH. A proposed mechanism for premature rupture of membrane. Obstet Gynecol Surv 1988; 43(1): 22-6.
- Wideman GL, Baird GH, Bolding OT. Ascorbic acid deficiency and premature rupture of fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 1984; 88: 592-4.
- Gül T, Yayla M, Kaya H, Göçmen A, Ertürk F. Maternal and fetal serum prolactin levels in cases of premature rupture of membrane. Acta Reprod Turc 1994;16(1):18-21.
- Meyer MD, Tonascia JA. Maternal smoking, pregnancy complications and perinatal mortality. Am J Obstet Gynecol. 1977; 128: 494-502.
- Kamayama N, Terao T, Karoashima Y. Collagen types in normal and prematurely ruptured membranes. Am J Obstet Gynecol 1985;153:899-903.
- Kammula RK, Artal RJ. Proteolytic activity of chorioamniotic membranes. Biochem. Med 1982; 27: 278-85.
- Naeye RL, Ross K. Coitus and chorioamniotitis: A prospective study. Early Hum Dev 1982; 91-7.
- Klebanoff M, Nugent R, Rhoads G. Coitus during pregnancy: Is it safe? Lancet 1984;(2): 914-17.
- Joffe M. Association of syndromes predisposing to low birth weight. Early Hum Dev 1984;10: 107-13.
- Burnett AF Erken Membran Rüptürü Clinical Obstetrics and Gynecology Blackwell Science 2001;132.
- Ibrahim MEA, Bou Resli MN, Al-Zaid NS, Bishay LF. Intact fetal membranes: morphological predisposition to rupture. Acta Obstet Gynecol Scand 1983; 62: 481-5.

29. Hadley CB, Main DM, Gabbe SG: Risk factors for preterm premature rupture of the fetal membranes. *Am J Perinatol* 1990;7(4): 374-89.
30. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of membranes, A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997; 278:989-95.
31. Cho JK, Kim YH, Park IY. Polymorphism of Haptoglobin in Patients with Premature Rupture of Membrane. *Yonsei Med J.* 2009 28;50(1):132-6.
32. Daneshmand SS, Chmait RH, Moore TR, Bogic L. Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growth factor and its association with histologic chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1131-6. [PubMed: 12439490]
33. Atern JM, Gowin-Brown J, Kendal-Wright CE. The expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors in Primary Human Amniotic Epithelial Cells (AEC). *Reproductive Sciences.* 2009; 16(3):116A. Abstract 165.
34. Cheung CY. Vascular Endothelial Growth Factor Activation of Intramembranous Absorption: A critical Pathway for Amniotic Fluid Volume Regulation. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11(2):63-74.
35. Savasan ZA, Romero R, Chaiworapongsa T. Evidence in support of a role for anti-angiogenic factors in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(8):828-41
36. Casanueva E, Ripoll C, Tolentino M, et al. Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic membranes: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:859.
37. Spinnato JA, Freire S, Pinto e Silva JL, et al. Antioxidant supplementation and premature rupture of the membranes: a planned secondary analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:433.e1.
38. Sweet RL, Gibbs RS. *Infectious Diseases Of The Female Genital Tract.* 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins. 2004.
39. Leveno, Cunningham FG, Gant NF, Alexander JM, Bloom SL, Casey BM, Dashe JS. *Williams Doğum Bilgisi El Kitabı Güneş Kitabevi* 2004; 206
40. Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabor rupture of membranes *BJOG* 2007;114: 796-801.
41. Berkman S, Has R. Erken Membran Rüptürü. *Doğum Bilgileri Nobel Tıp Kitabevleri* 2004;125.
42. Piazze J, Anceschi MM, Cerekja A, et al. Validity of amniotic fluid index in preterm rupture of membranes. *J Perinat Med* 2007; 35: 394-8.
43. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician- gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007;109:1007-19.
44. Yuan et al. Analysis of preterm deliveries below 35 weeks' gestation in a tertiary referral hospital in the UK. A case-control survey *BMC Research Notes* 2010; 3:119.
45. Tavassoli F, Ghasemi M, Mohamadzade A, Sharifian J Survey of Pregnancy Outcome in Preterm Premature Rupture of Membranes with Amniotic Fluid Index <5 and ≥5. *Oman Med J* 2010 ;25(2):118-23.
46. Kimya Y, Uysal N, Cengiz C. Preterm Erken Membran Rüptürü Olan Gebelerde Kliniğimizizin Perinatal Sonuçları; Uludağ Üniv Tıp Fak Derg 2008;34 (2): 71-7.
47. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008; 371:261-9.
48. Ghidini A, Romero R. PROM at term: induction versus expectant management. *Contemp Obstet Gynecol* 1993; 38: 79-85.
49. Carrol SG, Sebire NJ, Nicolaides K. Preterm prelabor amniorrhexis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8: 441-8.
50. Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol* 1993; 81:61.
51. Turnbull DA, Wilkinson C, Gerard K, 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* 2004; 363:1104.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised Guidelines from CDC, 2010. *MMWR* 2010;5.No. RR-10,
53. Ayhan A, Durukan T, Günalp S. Erken Membran Rüptürü. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, 2. baskı, Güneş Tıp Kitabevleri 2008; 42:469-77.
54. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
55. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004;104:1051-6
56. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD001058.
57. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:738-49.
58. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of membranes : 7-year follow up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008; 372:1310.
59. Joy SD, Mercer BM, Zhao Y. Latency and infectious complications following preterm premature rupture of membranes: Impact of body mass index, *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(6): 600.e1-600.e5
60. NIH Consensus Development Conference Statement. Effect of corticosteroids for fetal maturation. Washington, DC: 1994.
61. Ballard PL, Gluckman PD, Liggins GC, et al. Steroid and growth hormone levels in premature infants after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1980; 14:122.
62. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 402: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2008; 111:805.
63. Hanley ML, Vintzileos AM. Biophysical testing in premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996; 20:418.
64. Lewis DF, Adair CD, Weeks JW, et al. A randomized clinical trial of daily nonstress testing versus biophysical profile in the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1495.
65. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:438.
66. Carroll SG, Papaioannou S, Nicolaides KH. Doppler studies of the placental and fetal circulation in pregnancies with preterm prelabor amniorrhexis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:184.
67. Cotton DB, Hill LM et al. Use of amniocentesis in preterm gestation with ruptured membranes *Obstet Gynecol* 1984;63:38.
68. Devlieger R, Millar LK, Bryant-Greenwood G, et al. Fetal membrane healing after spontaneous and iatrogenic membrane rupture: a review of current evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1512.
69. Lockwood CJ, Toti P, Arcuri F, et al. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin-enhanced interleukin-8 expression in term decidua. *Am J Pathol* 2005; 167:1443.
70. Mackenzie AP, Schatz F, Krikun G, et al. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1996.
71. Stephenson CD, Lockwood CJ, Ma Y, Guller S. Thrombin-dependent regulation of matrix metalloproteinase (MMP)-9 levels in human fetal membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18:17.
72. O'Sullivan CJ, Allen NM, O'Loughlin AJ, et al. Thrombin and PAR1-activating peptide: effects on human uterine contractility in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1098.
73. Cobo T, Borrell A, Fortuny A, et al. Treatment with amniopatch of premature rupture of membranes after first-trimester chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2007; 27:1024.
74. Briery CM, Veillon EW, Klausner CK, et al. Women with preterm premature rupture of the membranes do not benefit from weekly progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:54.e1.