

Royal College of Obstetrics and Gynaecology

SMJERNICE ZA PRERANO PRIJEVREMENO PRSNUĆE VODENJAKA (PRVP)

PRETERM PRELABOUR RUPTURE OF MEMBRANES

Smjernice (guidelines) za postupak kod preranog prsnuća vodenjaka je u ime RCOG-a (Royal College of Obstetrics and Gynaecology), uz recenziju prof. DJ Murphy-a, iz Dublina, Irska, SA Walkinshawa iz Liverpoola i RG Hughesa, sastavio **SGM Carroll, FRCOG, Dublin, Irska**, uz ravnopravno sudjelovanje: Britanske asocijacije perinatalne medicine; Dr. PJ Danielian iz Aberdeena; Prof. D.Edwardsa iz Hammersmith bolnice u Londonu; DI Fräsera iz Norfolka; J.Granta iz Glasgowa; Dr. Gouveia-a iz Portugala; J. Kenyona iz Leicestera; KT Moriarya iz Londona; J.Moorisa iz Sydneya; Dr. Roberts a iz Liverpoola; Dr. Mc Smitha iz Aberdeena; Prof. DJ Taylora iz Leicestera; J. Wyatta iz Londona.

RCOG stvara smjernice kao edukacijsku pomoć dobroj kliničkoj praksi. Smjernice prikazuju priznate metode i tehnike kliničke prakse, na temelju objavljenih dokaza, te se prikazuju opstetričarima i ginekolozima i drugim relevantnim zdravstvenim stručnjacima. Konačnu odluku o kliničkom postupku ili planu liječenja donosi liječnik ili drugi nazočnik, u svjetlu kliničkih podataka bolesnice te drugih raspoloživih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti.

To znači da RCOG postupnici nisu postupnici ili protokoli izdati od poslodavaca, kao što ne postoji namjera da budu pismene upute koje određuju jedini tijek postupka. Odstupanje od predloženog protokola ili postupnika mora biti potpuno dokumentirano u bolesničkoj povijesti bolesti u trenutku kad se donosi odgovarajuća odluka.

1. Svrha i cilj

Preporuke glede sprječavanja, dijagnoze i liječenja pRVP-a. Ova smjernica procjenjuje pouzdanost antenatalnih testova čiji je cilj dijagnosticiranje intrauterine infekcije fetusa. Na osnovi objavljenih dokaza proučavat će se značaj profilaktičke primjene antibiotika, steroida i tokolitikata te optimalna gestacijska dob za porod žene sa pRVP-om.

2. Podloga

PRVP komplicira samo 2% trudnoća, ali je združena s 40% prijevremenih poroda i može biti povezan s porastom učestalosti neonatalnog morbiditeta i mortaliteta.¹⁻³ Tri su uzroka neonatalne smrti združene s PRVP-om: prematuritet, sepsa i hipoplazija pluća. Žene s intrauterinom infekcijom rađaju ranije od onih koje nemaju intrauterinu infekciju, a djeca rođena sa sepsom imaju četiri puta višu smrtnost od onih bez sepse.⁴ Uz sve to, korioamnionitis značajno povisuje rizike za majku.

Postoji povezanost između ascendentne infekcije iz donjeg dijela genitalog sustava i PRVP-a. U oko trećine žena s pRVP-om bakteriološke su kulture iz plodove vode pozitivne,^{5,6} a neka su istraživanja pokazala da bakterije imaju sposobnost proći i kroz neozlijeđenu hemokorijalnu membranu.^{7,8}

3. Identifikacija i procjena dokaza

Ova RCOG smjernica nastala je prema standardnim metodama nastanka »RCOG Green top Guidelines« a to je istraživanje randomiziranih kontrolnih studija, preglednih članaka i meta analiza u Cochrane bibliotekama (uključujući Cochrane Database of Systematic Reviews, Dare i Embase), TRIP, Medline-u i PubMed-u. Istraživanje je ograničeno na članke objavljene između 1966. i 2005.godine. Ključne riječi u istraživanju su bile: preterm prelabour rupture of membranes, amnioinfusion, »sealing amniotic membranes«, intraamniotic infection, Nitrazine, fetal fibronectin, amniocentesis, antenatal corticosteroids, tocolysis. Birana su istraživanja na ljudima i ona objavljena na engleskom jeziku. Pretraživana je i dokumentacija iz »National Guidelines Clearing House« i »National Library for Health«.

4. Kako je najlakše postaviti dijagnozu PRVP-a?

Za pravilnu dijagnozu najvrednija je točno uzeta anamneza i pregled u sterilnim spekulima.

B

Pregled ultrazvukom može biti koristan za potvrdu dijagnoze.

C

Ako postoji sumnja na PRVP uputno je ne pregledavati digitalno.

C

Dijagnozu postavljamo kada se, uz pozitivnu anamnezu, kod pregleda u spekulima vidi da plodova voda otječe niz stražnji forniks rodnice; nitrazinski test nije potreban. Ultrazvukom ustanovljeno smanjenje količine plodove vode i oligohidramnij potvrđuju dijagnozu.⁹⁻¹²

Razina dokaza IIb

Vaginalni pregled možemo izostaviti osim u slučajevima kada sumnjamo da su počeli trudovi. Razlog tome je opasnost prijenosa mikroorganizama iz rodnice kroz vrat maternice u materijšte što može uzrokovati intrauterinu infekciju, oslobađanje prostaglandina i prijevremeni porod. Jedna je retrospektivna studija pokazala da je razdoblje od spontanog prsnuća vodenjaka do poroda kraće u žena u kojih je učinjen vaginalni pregled u usporedbi sa ženama u kojih je učinjen samo pregled u spekulima.¹³

Razina dokaza Ib

Mnogo se testova koristilo za dokazivanje prsnuća vodenjaka; najrašireniji test je nitrazin test koji zamjećuje promjenu pH vrijednosti.^{14,15} Njegova osjetljivost je 90%, uz 17% lažno pozitivnih očitavanja. Ocijenjeni su i ostali testovi: *fetalni fibronektin* koji ima osjetljivost 94% i specifičnost od 97% te povišeni *IGF binding protein-1* u cervikalnoj/vaginalnoj sluzi koji ima osjetljivost 75% i specifičnost 97%.^{17,18}

5. Koje testove prije rođenja djeteta treba rabiti?

Svakih je 12 sati potrebno provjeriti razvija li se klinički korioamnionitis.



Svaki tjedan potrebno je učiniti bakteriološku obradu obriska stražnjeg svoda rodnice i KKS.



Valja obavljati CTG nadzor djeteta.



Biofizikalni profil i pretrage doplerom nisu tehnike izbora u nadzoru djeteta i prepoznavanju fetalne infekcije.



Dijagnoza kliničkog korioamnionitisa postavlja se po povišenju temperature, tahikardiji, leukocitozi majke, osjetljivosti maternice, prljavom iscjetku iz rodnice i tahikardiji kod djeteta. Potreban je intenzivan nadzor takve trudnice jer pojavnost jednog ili više prije spomenutih simptoma može ukazati na intrauterinu infekciju. Temperatura, bilo i auskultaciju srca djeteta valja obavljati svakih 4 do 8 sati.^{9,10,19}

Pireksija majke (iznad 37,8°C), obilan vaginalni iscjedak i tahikardija fetusa (iznad 160 kucanja/min) ukazuju na klinički korioamnionitis. Procjena pouzdanosti visine leukocitoze i vrijednosti CRP-a je različita. Leukocitoza kao parametar detekcije kliničkog korioamnionitisa ima osjetljivost 29–47% uz 5–18% lažno pozitivnih testova.^{9,19} Specifičnost CRP-a je 38–55%.^{9,20,21} Jednako tako, dvojbena je korist uzimanja bakterioloških pretraga iz svodova rodnice. Pokazalo se da je kod pozitivnih kultura iz svodova rodnice nekih 53% bakteriološki pozitivnih plodovih voda, uz čak 25% lažno pozitivnih nalaza.²² Međutim, prisutnost leukocita može biti korisna ako postoji sumnja na korioamnionitis. Dodatno, bakteriološki obrisci iz rodnice mogu otkriti prisutnost BHSB-a pa posljedično tome i potrebu za profilaksu antibiotikom tijekom poroda.

Razina dokaza IIa

Nenormalni biofizikalni profil i povećani sistoličko-dijastolički omjer u pupčanoj arteriji pokazatelji su intrauterine infekcije. Pouzdanost nenormalnog biofizikalnog profila u predviđanju korioamnionitisa varira od 25–80%, 2–9% lažno je pozitivnih nalaza.^{24–29} Međutim, biofizikalni profil i doplerski parametri nisu se pokazali pouzdanim u razlikovanju infekcije onda kada je dijagnoza infekcije morala biti potvrđena pozitivnim kulturama iz plodove vode ili pozitivnim bakteriološkim nalazima kod djeteta.^{11,30} Fetalna tahikardija predviđa 20–40% slučajeva intrauterine infekcije s 3% lažno pozitivnih testova. CTG nadzor je bitan, jer, ako postoji tahikardija kao kasni znak infekcije, često se rabi u postavljanju dijagnoze kliničkog korioamnionitisa.

Ne postoji randomizirana kontrolirana studija koja bi pokazala da se češćim bodovanjem biofizikalnog profila ili doplerskim mjerenjima poboljšava ishod trudnoće. Premda su neke studije pokazale dobrobit, različitosti između o korisnosti ovih jednostavnih metoda nadzora stanja djeteta pokazuju da je njihova vrijednost ipak ograničena.

5.1. Koja je uloga amniocenteze?

Rutinska amniocenteza se ne preporučuje u trudnica s PRVP.



Ako se intrauterina infekcija definira kao bakteriološki pozitivna kultura iz plodove vode, onda ona postoji u 36% žena s PRVP-om. Većina infekcija je subklinička, bez jasnih znakova korioamnionitisa.⁵ Uz bakteriološki pozitivnu kulturu plodove vode povećana je opasnost prijevremenog poroda, neonatalne sepsa, RDS-a, kronične neonatalne bolesti pluća, periventrikularne leukomalacije, intraventrikularnog krvarenja i cerebralne kljenuti djeteta.^{32–34}

Razina dokaza IIa

Najnovije spoznaje upućuju da je infekcija uzrok, a ne posljedica prsnuća vodenjaka.³⁵ Nakon bakteriološke obrade plodove vode dobivene amniocentezom olakšana je dijagnoza postojanja subkliničke intrauterine infekcije, pa se, prije no što se razvije klinički akutni korioamnionitis i sepsa

djeteta, može započeti liječenje antibioticima ili završiti trudnoću, odnosno nastaviti konzervativni postupak. Mogu se rabiti brzi testovi kao što je bojanje plodove vode po Gramu ili određivanje citokina, interleukina 6 ili 18, koji su dobri pokazatelji postojanja intrauterine infekcije.^{34,36,37}

Razina dokaza IIa

Iako se profilaksa infekcije u žena s PRVP-om pokazala korisnom, zagovarači amniocenteze i bakteriološke obrade plodove vode ipak priznaju da ona treba biti individualizirana, jer dugotrajno davanje nekih antibiotika može uzrokovati superinfekciju virulentnim rezistentnim organizmima.³⁸ Korist bakteriološke obrade plodove vode dobivene amniocentezom valja potvrditi budućim istraživanjima u specijaliziranim centrima.

Iako postoje podatci koji pokazuju povezanost subkliničke intraamnijske infekcije i nepovoljnog ishoda djeteta, uloga amniocenteze u poboljšanju ishoda tek treba biti razjašnjena.

6. Postupak

6.1. Preporučuju li se antibiotici profilaktički?

Trebalo bi davati eritromicin (250 mg per os svakih 6 sati) tijekom 10 dana nakon utvrđene dijagnoze PRVP.

A

Zbog povezanosti s enterokolitisom ne preporučuje se Co-amoksiklav.

A

Meta analiza uključila je 22 studije s preko 6000 žena s PRVP-om prije 37. tjedna trudnoće.³⁹ Uporaba antibiotika u žena s PRVP-om združena je sa značajnim smanjenjem učestalosti korioamnionitisa (RR 0,57; 95% CI 0,37–0,86). Smanjen je broj djece rođene unutar 48 sati (RR 0,71; 95% CI 0,58–0,87) i 7 dana (RR 0,80; 95% CI 0,71–0,90). U djece čije su majke primale antibiotik neonatalna je infekcija rjeđa (RR 0,68; 95% CI 0,53–0,87). Značajno je smanjen broj djece s abnormalnim nalazom ultrazvuka mozga prije odlaska iz bolnice (RR 0,82; 95% CI 0,68–0,98). Perinatalna smrtnost ipak nije značajno smanjena, premda je u skupini liječenih uočen trend smanjenja.

U studijama uključenim u meta analizu postoji razlika u odabiru antibiotika i trajanju liječenja. Deset studija istraživalo je penicilin širokog spektra sam ili u kombinaciji s drugim antibiotikom, pet ih je istraživalo makrolid (eritromicin) sam ili u kombinaciji s drugim lijekom, a jedna studija analizirala je klindamicin i gentamicin. Trajanje liječenja je različito, od samo dviju doza do 10 dana. U usporedbi s placebom liječenje bilo kojim penicilinom (osim co-amoksiklava) ili eritromicinom uzrokovalo je značajno smanjenje broja poroda unutar 48 h i djece s pozitivnom hemokulturom. U usporedbi s placebo skupinom, u skupini liječenoj co-amoksiklavom nadjeno je značajno više djece s nekrotizirajućim enterokolitisom.

Razina dokaza Ia

Ako je pri PRVP izoliran BHSB, antibiotike bi trebalo dati prema preporukama RCOG Green-top Guideline No. 36: *Sprječavanje rane neonatalne infekcije uzrokovane BHSB streptokokom.*

6.2. Koja je uloga antenatalno datih kortikosteroida?

Antenatalno treba primijeniti kortikosteroide kod žena s PRVP-om.

A

Rezultati meta analize 15 randomiziranih kontrolnih studija koja uključuje 1400 žena s prijevremenom rupturom vodenjaka, upućuju da antenatalno ordinirani kortikosteroidi smanjuju rizik RDS-a (RR 0,56; 95% CI 0,46–0,70), intraventrikularnog krvarenja (RR 0,47; 95% CI 0,31–0,70) i nekrotizirajućeg enterokolitisa (RR 0,21; 95% CI 0,05–0,82), a ne povećavaju rizik od infekcije majke (RR 0,86; 95% CI 0,61–1,20) ili djeteta (RR 1,05; 95% CI 0,66–1,68).⁴¹

Razina dokaza Ia

Prema preporukama RCOG Green-top guideline No 7.⁴² kortikosteroide treba antenatalno primijeniti u trudnicama s PRVP-om između 24. i 34. tjedna trudnoće.

6.3. Treba li koristiti tokolitike?

Ne savjetuje se davanje tokolitika trudnicama s PRVP-om ako nema znakova aktivnosti maternice.

A

Trudnice s PRVP-om i trudovima, a u kojih je potrebno obaviti intrauterini transport u tercijarni centar ili dati kortikosteroide mogu dobiti tokolizu.

✓

6.3.1. Profilaktična tokoliza

Prema rezultatima triju randomiziranih studija (253 žene s PRVP-om) nema razlike u produljenju trudnoće duljem od 10 dana između onih koje su nakon PRVP-a primale tokolizu i onih koje nisu primale tokolizu.^{43–45}

Razina dokaza Ib

Retrospektivna case-control studija pokazuje da tokoliza nakon PRVP-a ne produljuje razdoblje između prsnuća vodenjaka i poroda i ne smanjuje pobol novorodjenčadi.⁴⁶

Razina dokaza IIa

6.3.2. Terapijska tokoliza

Randomizirano istraživanje koje uključuje 30 žena pokazalo je da intravenozno davanje ritodrina može za 24 sata odgoditi porod.⁴⁷ Nakon 24 sata skupine se nisu razlikovale glede trajanja trudnoće. Randomizirana studija koja uključuje 109 žena pokazala je da kod prijevremenog poroda združenog s PRVP-om nakon 28. tjedna trudnoće, nema razlike u trajanju poroda između skupine koja je i one koja nije primala tokolizu.⁴⁸ Rezultati ostalih randomiziranih studija koje uključuju 79 žena s kontrakcijama koje su uslijedile nakon PRVP-a, pokazuju da nema koristi od tokolize u pogledu produžavanja razdoblja od početka PRVP-a do poroda te da tokoliza ne smanjuje perinatalni morbiditet ili mortalitet.⁴⁹ Nedavna case-control studija koja uključuje 193 žene navodi da ni agresivna tokoliza (visoke doze) dana nakon početka PRVP-a, u usporedbi s tokolizom niskih doza ili bez nje, ne produljuje vrijeme latencije niti smanjuje neonatalni pobol.¹²

Tokoliza u žena s prijevremenim porodom tema je RCOG Clinical Guideline No. 1.(B): *Tokolitička sredstva u žena s prijevremenim porodom*.⁵⁶

Razumno je ne ordinirati tokolizu u odsutnosti jasnih dokaza da tokoliza ordinirana u žena s PRVP-om poboljšava neonatalni ishod. Moguće je i da tokoliza ima nepovoljan učinak (moguće produljenje trudnoće u uvjetima postojanja intrauterine infekcije). Indikaciju za tokolizu valja procjenjivati strogo individualno, uzimajući u obzir mogućnost djelovanja antenatalno primijenjenih kortikosteroida i poboljšanje ishoda nakon intrauterinog transporta u tercijarni centar.

7. Intraamnijska infuzija

7.1. Može li intraamnijska infuzija biti korisna?

Transvaginalna intraamnijska infuzija se u žena s prijeročnim prsnućem vodenjaka ne preporučuje.

A

Transabdominalna intraamnijska infuzija se u žena s vrlo ranim PRVP-om kao način sprječavanja hipoplazije pluća ne preporučuje.

B

Cochranov pregled⁵¹ u koji je bilo uključeno 66 žena s PRVP-om između 26. i 35. tjedna trudnoće koje su primile intraamnijsku infuziju ocijenio je njenu uporabu.⁵² Između skupine žena koje su primale intraamnijsku infuziju i onih koje je nisu primale, nije bilo razlike u učestalosti poroda carskim rezom, radjanja djece s niskom Apgar ocjenom i učestalosti smrti novorođenčadi. Zaključuje se kako su iskustva s intraamnijskom infuzijom uz navedenu indikaciju nedostatni za razumne preporuke.

Razina dokaza Ib

Svježe objavljeno istraživanje s 65 žena s PRVP-om između 24. i 33. tjedna trudnoće, podijeljenih u skupinu koja je primila intraamnijsku infuziju i skupinu koja nije, pokazala je da nema razlike u postnatalnoj neonatalnoj smrtnosti od pulmonalne hipoplazije.⁵³

Druga studija koja uključuje 24 žene pokazuje da nema razlike u incidenciji neonatalne pulmonalne hipoplazije između onih koji su primili intraamnijsku infuziju i usporedne skupine.⁵⁴

Razina dokaza IIb

Druga svježa studija koja uključuje 71 ženu s PRVP-om prije 26. tjedna trudnoće pokazala je da je veća učestalost intrauterinog fetalnog preživljenja u onih tretiranih intraamnijskom infuzijom, u usporedbi s usporednom skupinom neliječenih (64,8% prema 32,3%, $p < 0.01$).⁵⁵

Razina dokaza IIa

Trenutačno je nedovoljno dokaza koji bi mogli preporučiti uporabu intraamnijske infuzije u svakodnevnom kliničkom radu i izvan randomiziranih istraživanja. U tijeku je randomizirana kontrolirana studija koja u trudnoća s prsnućem vodenjaka u ranom drugom tromjesečju uspoređuje konzervativni postupak i serijske intraamnijske infuzije.⁵⁶

8. Korištenje fibrinskog ljepila

8.1. Kakva je uloga fibrinskog ljepila u lijepljenju korioamnionske membrane i sprječavanju hipoplazije pluća?

Fibrin se ne preporuča kao rutinska terapija oligohidramniona 2. trimestra trudnoće uzrokovanog PRVP-om.

B

Postoje publikacije na malom broju pacijentica, tijekom drugog tromjesečja trudnoće s PRVP-om, koje opisuju transvaginalnu ili transabdominalnu injekciju fibrina u plodovu vodu, a sa ciljem lijepljenja

Razina dokaza III

membrane.^{57–59} Amnionska »zakrpa« je u nekim slučajevima rezultirala povećanjem volumena plodove vode. Prije nego što se ova terapija počne rutinski koristiti potrebno je provesti veća istraživanja.

Razina dokaza III

9. Nadzor trudnoće izvan bolnice

9.1. Može li trudnica s PRVP-om biti nadzirana kod kuće?

Žena s PRVP-om bi se mogla nadzirati izvan bolnice jedino nakon stroge individualne selekcije i ozbiljne konzultacije s iskusnim opstetričarom.

B

Nadzor izvan bolnice dolazi u obzir nakon 48–72 sata promatranja u bolnici.

✓

Žene moraju biti upoznate sa znakovima i simptomima korioamnionitisa kako bi znale kada je nužna pomoć specijalista.

✓

Žene s PRVP-om koje se nadziru kod kuće trebaju mjeriti temperaturu dva puta dnevno i trebaju biti upoznate sa simptomima infekcije.

✓

Potrebno im je objasniti koliko su često potrebne izvanbolničke posjete i od čega se posjete sastoje.

✓

U randomiziranoj studiji u kojoj se uspoređuju ishodi trudnoća nadziranih kod kuće i u bolnici, skupine su bile vrlo slične prema vremenu latencije i gestacijskoj dobi poroda. U varijablama kao što su korioamnionitis, RDS i neonatalna sepsa nisu bile značajne razlike u skupinama. Ipak, samo je 18% žena bilo prikladno i suglasile su se s istraživanjem. Randomizacija je obavljena 72 sata nakon primitka u bolnicu, 57% žena koje su otpuštene kući i 74% onih koje su zadržane u bolnici podvrgnute su bakteriološkoj obradi plodove vode dobivene amniocentezom. Rezultati studije ne potvrđuju opravdanost boravka kod kuće nakon PRVP-a, ali potvrđuju potrebu pažljivog odabira za takav način liječenja.¹⁰

Pri PRVP prije termina za sada nema dovoljno podataka koji bi mogli uputiti je li opravdan otpust kući, nadzor u dnevnoj bolnici ili hospitalizacija. Treba postupiti strogo individualno, svjesni da je prije konačne odluke nužna hospitalizacija od najkraće 48 sati. Postupak mora biti individualiziran i ograničen na određenu skupinu trudnica. U slučaju otpusta kući žena mora mjeriti tjelesnu temperaturu najmanje svakih 12 sati i mora biti detaljno upoznata sa svakim simptomom koji bi mogao upućivati na razvoj infekcije.

Razina dokaza III

10. Porod djeteta

10.1. Kada je najpogodnije vrijeme za porod?

Porod bi trebao uslijediti nakon 34. tjedna trudnoće.

U koliko se trudnoća produlji nakon 34. tjedna žene moraju biti svjesne povećanog rizika od korioamnionitisa i njegovih posljedica, ali i smanjenog rizika od respiratornih problema u djece, rjeđe potrebe za neonatalnom intenzivnom njegom i dovrešenjem trudnoće carskim rezom.

Mnoge studije su pokazale dobrobit konzervativnog liječenja za trudnoće do 34. tjedna, dok je za trudnoće između 34. i 37. tjedna konzervativni postupak kod PRVP-om sporan.⁶⁰

Novija studija koja uključuje 430 žena s PRVP-om pokazuje da su hiperbilirubinemija i kratkotrajna tahipneja češće kod novorodjenčadi rođenih prije 34. tjedna trudnoće nego kod onih rođenih s 36 tjedana trudnoće.⁶¹ Važnije neonatalne komplikacije, uključujući RDS i IVH su znatno češći kod novorodjenih prije 33. tjedna trudnoće, nego kod onih rođenih u 36. tjednu trudnoće. Nema razlike u neonatalnom morbiditetu djece rođene nakon 34. tjedna trudnoće. Autori ove studije zaključuju da konzervativni ekspektativni postupak kod trudnoća iznad 34. tjedna ima samo ograničenu dobrobit.

Razina dokaza III

U skupini od 93 randomizirane žene s PRVP gestacije 32–36⁺7 tjedana, podijeljena je skupina u kojoj je trudnoća odmah završena i skupina u kojoj je odgođen porod. Učestalost RDS-a, IVH i dokazane sepse djeteta bila je podjednaka u obje skupine.⁶² Međutim, u ekspektativnoj skupini učestalost korioamnionitisa je bila 27,7%, veća nego u 10% u skupini s induciranim porodom., ali razlika nije znakovita.

Razina dokaza Ib

U jednoj je drugoj skupini na jednak način randomizirano 129 žena trudnoće 30–34 tjedana te odmah podvrgnute porodu ili ekspektativnoj terapiji.⁶³ Gestacijska dob trudnica odmah podvrgnutih

porodu je bila 31,7 tjedana, a onih s ekspektativnim postupkom 32,0 tjedna. Učestalost korioamnionitisa u trudnica s neposrednim porodom je bila 2,0%, znakovito niža ($p < 0,05$) u odnosu na ekspektativnu skupinu (15%). Glede neonatalnog morbiditeta među skupinama nije bilo znakovite razlike.

U prospektivnoj randomiziranoj skupini od 120 žena trudnoće 34–37 tjedana učestalost korioamnionitisa bila je značajno viša uz ekspektativni postupak (16%), nego uz aktivan postupak (2%, $p < 0,05$). U aktivno vođenih trudnoća nije bilo sepse novorodjenih, a u skupini ekspektativno vođenih učestalost sepse bila je 5%, premda razlika nije bila znakovita. Učestalost RDS-a bila je podjednaka.⁶⁰

Razina dokaza Ib

Retrospektivne analize ishoda trudnoća s PRVP-om iznedju 32 i 36 tjedana pokazale su da je 34 tjedana gestacijska dob kada se značajno smanjuje pobol novorodjenih.⁶⁴ Učestalost RDS-a i trajanje boravka u bolnici smanjeno je u trudnica s porodom nakon 34 tjedana. Učestalost RDS-a je bila 22,5% i 5,8% s 33 odnosno s 34 tjedana. Premda je učestalost nakon 34 tjedana bila relativno niska, učestalost RDS-a u 36. tjednu je 104% i 1,5% u 35. odnosno u 36. tjednu.

Ipak, još uvijek je premalo studija koje mogu odgovoriti na pitanje kada je optimalno vrijeme za porod kod trudnoća s PRVP-om između 34 i 37 tjedana. U tijeku su dvije prospektivne randomizirane studije koje bi trebale odgovoriti na ovo pitanje (65, 66). Do tada, objavljeni rezultati upućuju na dvojbu ima li dobiti od konzervativnog postupka kod trudnoća s PRVP-om nakon navršenih 34 tjedna gestacije. Istraživanja naime upućuju da je konzervativni postupak združen s povećanom učestalošću korioamnionitisa.

Apendiks

Razine dokaza (evidence level) u ovoj smjernici su stupnjevane koristeći donju shemu:

Klasifikacija razine dokaza	Stupanj preporuka
Ia Dokaz dobiven meta-analizom slučajno izabranih pokusa	A Zahtijeva najmanje jedan slučajni pokus ili općenito dobro slaganje i podudarnost s obzirom na specifične preporuke (razina dokaza Ia, Ib)
Ib Dokaz dobiven najmanje jednim slučajno izabranim pokusom	B Zahtijeva valjanost dobro vođenih kliničkih studija, ali ne zahtijeva slučajno izabrane kliničke pokuse na vrhu razine dokaza (IIa, IIb, III)
IIa Dokaz dobiven najmanje jednom dobro zamišljenom studijom bez slučajnog izabira	C Zahtijeva dokaz dobiven izvješćem ekspertnih skupina ili mišljenjem i/ili kliničkim iskustvom respektabilnih autoriteta. Znači nepostojanje neposredne kliničke studije dobre kvalitete
IIb Dokaz dobiven najmanje jednom dobro zamišljenom eksperimentalnom studijom	Stajalište dobre prakse
III Dokaz dobiven dobro zamišljenim neeksperimentalnim deskriptivnim studijama, poput komparativnih, usporednih i studija slučajeva	<input checked="" type="checkbox"/> Preporučeno kao najbolji postupak temeljen na kliničkom iskustvu
IV Dokaz dobiven izvješćima ekspertne skupine ili mišljenjem i/ili kliničkim iskustvom respektabilnih autoriteta	

Literatura

- Maxwell GL. Preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Surv* 1993;48:576–83.
- Merenstein GB, Weisman LE. Premature rupture of the membranes: neonatal consequences. *Semin Perinatol* 1996;20:375–80.
- Douvas SG, Brewer JM, McKay ML, Rhodes PGJ, Kahlstorff JH, Morrison JC. Treatment of preterm rupture of the membranes. *J Reprod Med* 1984;29:741–4.
- Cotton DB, Hill LM, Strassner HT, Platt LD, Ledger WJ. Use of amniocentesis in preterm gestation with ruptured membranes. *Obstet Gynecol* 1984;63:38–48.
- Carroll SG, Sebire NJ, Nicolaides KH. Pre-term pre-labour amniorrhexis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996;8:441–8.
- Groekhuizen FF, Gilman M, Hamilton PR. Amniocentesis for Gram stain and culture in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1985;66:316–21.
- Galask RP, Varner MW, Petzold CR, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorio-amnionic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:915–28.
- Gyr TN, Malek A, Mathez-Loic N et al. Permeation of human chorioamniotic membranes by *Escherichia coli* in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:223–7.
- Ismail A, Zinaman MJ, Lowensohn RI, Moawad AH. The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151: 541–4.
- Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm premature rupture of membranes: a randomised study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol* 1993;81:61–4.
- Carroll SG, Papiaioannou S, Nicolaides KH. Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhexis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1427–35.
- Combs CA, McCune M, Clark R, Fishman A. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1728–31.
- Lewis DF, Major CA, Towers CV, Asrat T, Harding JA, Garite TJ. Effects of digital vaginal examination on latency period in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1992;80:630–4.

14. Baptisti A. Chemical test for the determination of ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1938;35:688–90.
15. Abe T. The detection of rupture of the fetal membranes with the nitrazine indicator. *Am J Obstet Gynecol* 1940;39:400–4.
16. Friedman ML, McElin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Clinical study and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:544–50.
17. Gaucherand P, Guibaud S, Awada A, Rudigoz RC. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: fetal fibronectin, alpha-fetoprotein, diaminooxydase. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995, 74:118–21.
18. Rutanen EM, Pekonen F, Karkkainen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check membrane immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clin Chim Acta* 1993;214:73–81.
19. Romem Y, Artal R. C-reactive protein as a predictor for chorioamnionitis in cases of premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:546–50.
20. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Wener MH, Kiviat NB, Eschenbach DA. Characteristics of women in preterm labour associated with elevated C-reactive protein levels. *Obstet Gynecol* 1993;82:509–14.
21. Kurki T, Teramo K, Ylikorkala O, Paavonen J. C-reactive protein in preterm premature rupture of the membranes. *Arch Gynecol Obstet* 1990;247:31–7.
22. Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:54–59.
23. Yucel N, Yucel O, Yekeler H. The relationship between umbilical artery Doppler findings, fetal biophysical score and placental inflammation in cases of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:532–5.
24. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ, Mirochnick MH, Escoto DT. Fetal biophysical profile versus amniocentesis in predicting infection in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1986;68:488–94.
25. Goldstein I, Romero R, Merrill S, O'Connor WM, Mazor M, Hobbins JC. Fetal body and breathing movements as predictors of intraamniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:363–8.
26. Roussis P, Rosemond RL, Glass C, Boehm F. Preterm premature rupture of membranes: detection of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1099–104.
27. Del Valle GO, Joffe GM, Izquierdo LA, Smith JF, Gilson GJ, Curet LB. The biophysical profile and the nonstress test: poor predictors of chorioamnionitis and fetal infection in prolonged preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1992;80:106–10.
28. Gauthier DW, Meyer WJ, Bieniarz A. Biophysical profile as a predictor of amniotic fluid culture results. *Obstet Gynecol* 1992;80:102–5.
29. Lewis DF, Adair CD, Weeks JW, Barrilleaux PS, Edwards MS, Garite TJ. 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;181:1495–9.
30. Carroll SG, Papaioannou S, Nicolaides KH. Doppler studies of the placental and fetal circulation in pregnancies with preterm prelabour amniorrhexis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:184–8.
31. Ferguson MG, Rhodes PG, Morrison JC, Puckett CM. Clinical amniotic fluid infection and its effect on the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1989;151:1058–61.
32. Yoon BH, Jun JK, Romero R et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:19–26.
33. Yoon BH, Romero R, Jun JK et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:825–30.
34. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:Suppl 20:124–7.
35. Carroll SG, Ville Y, Greenough A, Gamsu H, Patel B, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Preterm prelabour amniorrhexis: Intrauterine infection and interval between membrane rupture and delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;72:F43–46.
36. Jacobsson B, Holst RM, Mattsby-Baltzer I, Nikolaitchouk N, Wennerholm UB, Hagberg H. Interleukin-18 in cervical mucus and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation and preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:598–603.
37. Coultrip LL, Grossman JH. Evaluation of rapid diagnostic tests in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1231–42.
38. Blackwell SC, Berry SM. Role of amniocentesis for the diagnosis of subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11:541–47.
39. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001058.
40. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early onset neonatal group B Streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. London: RCOG; 2003.
41. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:131–9.
42. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. Green-top Guideline No.7. London: RCOG; 2004.
43. How HY, Cook CR, Cook VD, Miles DE, Spinnato JA. Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Med* 1998;7:8–12.
44. Levy D, Warsof SL. Oral ritodrine and preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1985;66:621–33.
45. Dunlop PDM, Crowley PA, Lamont RF, Hawkins DF. Preterm ruptured membranes, no contractions. *J Obstet Gynecol* 1986;7:92–6.
46. Jazayeri A, Jazayeri MK, Sutkin G. Tocolysis does not improve neonatal outcome in patients with preterm rupture of membranes. *Am J Perinatol*. 2003;20:189–93.
47. Christensen KK, Ingemarsson I, Leiderman T, Solum H, Svenningsen N. Effect of ritodrine on labour after premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1980;55:187–90.
48. Weiner CP, Renk K, Klugman M. The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of aggressive tocolysis for premature la-

bor associated with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:216–22.

49. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:388–93.

50. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolytic drugs for women in preterm labour. Green-top Guideline No. 1b. London: RCOG; 2002.

51. Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000942.

52. Nageotte MP, Freeman RK, Garite TJ, Dorchester W. Prophylactic intrapartum amnioinfusion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:557–62.

53. Tranquilli AL, Giannubilo SR, Bezzeccheri V, Scagnoli C. Transabdominal amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112: 759–63.

54. Ogunyemi D, Thompson W. A case controlled study of serial transabdominal amnioinfusions in the management of second trimester oligohydramnios due to premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102:167–72.

55. De Santis M, Scavvo M, Noia G, Masini L, Piersigilli F, Romagnoli C, Caruso A. Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:412–17.

56. Roberts D. Amnio infusion in preterm premature rupture of membranes (AMIPROM) study. Liverpool Women's Hospital NHS Trust. ISRCTN 81932589.

57. Quintero RA, Morales WJ, Allen M, Bornick PW, Arroyo J, Le Parc G. Treatment of iatrogenic previable premature rupture of membranes with intra-amniotic infection of platelets and cryoprecipitate (amniopatch): preliminary experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:744–9.

58. Sciscione AC, Manley JS, Pollock M, Maas B, Shlossman PA, Mulla W, et al. Intracervical fibrin sealants: a potential treatment for early preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:368–73.

59. Young BK, Roque H, Abdelhak YF, Poiolek D, Demopoulos R, Lockwood CJ. Minimally invasive endoscopy in the treatment of preterm premature rupture of membranes by application of fibrin sealant. *J Perinat Med* 2000;28:326–30.

60. Naef RW 3rd, Allbert JR, Ross EL, Weber M, Martin RW, Morriso JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:126–30.

61. Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery. *Obstet Gynecol* 2005;105:12–17.

62. Mercer BM, Crocker RN, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:775–82.

63. Cox SM, Leveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30–34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1995;86:875–9.

64. Neerhof MG, Cravello C, Haney EI, Silver RK. Timing of labor induction after premature rupture of membranes between 32 and 36 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180: 349–52.

65. Lacaze-Masmonteil T, Chari R. Safety and efficacy of intentional delivery in women with preterm and prelabour rupture of the membranes. University of Alberta, USA. NCT00259519.

66. Morris J. A randomized controlled trial of immediate delivery versus expectant care in women with ruptured membranes close to term. Australian National Health and Medical Research Council 2005. Royal North Shore Hospital, Australia, ISRCTN 44485060.

A. Cifuentes J, Bronstein J, Phibbs CS et al. Mortality in low birth weight infants according to level of neonatal care at hospital of birth. *Pediatrics* 2002;109 (5):745–51.

B. Chien LY, Whyte R, Aziz K, Thiessen P, Matthew D, Lee SK. Canadian Neonatal Network. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers. *Obstet Gynecol*. 2001;98(2):247–52.

C. Arad I, Baras M, Bar-Oz B, Gofin R. Neonatal transport of very low birth weight infants in Jerusalem revisited. *Isr Med Assoc J* 2006;8(7):477–82.

Članak primljen: 10. 05. 2009; prihvaćen: 15. 07. 2009.

Prevela: Prof. dr. sc. Snježana Škreblin sa sur., Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a, Petrova 13, 10000 Zagreb