

## Erken Membran Ruptürünün Preterm Bebeklerde Morbidite ve Mortalite Üzerine Etkisinin Araştırılması

Leyla D. Kolsuz, Bilge Demirel, Tuğba Gürsoy, Güner Karatekin, Fahri Ovalı

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği

### ÖZET:

**Amaç:** Erken membran ruptürü (EMR), fetal zarların gebeliğin herhangi bir zamanından 42. haftaya kadar olan dönemde doğumdan 18-24 saat önce yırtılmasıdır. Membranlar yırtıldığında yenidoğanda enfeksiyon riski artmakta uzun süre oligohidramnios olduğunda ise pulmoner hipoplazi başta olmak üzere fetal gelişim olumsuz etkilenmektedir. Erken membran ruptürü olan anne bebeklerinde perinatal ölümün dört kat, RDS, İVK gibi yenidoğan hastalıklarının üç kat arttığı bildirilmektedir. Amacımız kliniğimize 2012 yılında yatan EMR (+) olan 32 hafta altı bebekleri olmayan 32 hafta altı bebeklerle karşılaştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** 1/1/2012-31/12/2012 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen 32 hafta altının altında doğan emr (+) olan ve olmayan 295 bebek retrospektif olarak morbidite ve mortalite açısından incelendi.

**Bulgular:** İki yüz doksan beş bebek çalışmaya alındı. Bebeklerin 220'si (%74,6) EMR (-), 75'i (%25,4) EMR (+) grubu oluşturdu. Her iki gruptaki bebekler arasında gebelik haftası, doğum ağırlığı ve cinsiyet açısından fark saptanmadı. EMR (-) grupta nazokomiyal sepsis (%17,5 p=0,028) ve mortalite (%23,3, p=0,008) daha fazla iken, EMR (+) grupta bronkopulmoner displazi daha fazla (%26,2 p=0,002) saptandı.

**Sonuç:** EMR olan grupta bronkopulmoner displazi fazla görülürken, EMR olmayan grupta prenatal risk faktörlerinin fazla olması nedeniyle nazokomiyal sepsis ve mortalite daha fazla görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Erken membranrupture; bronkopulmonerdisplazi, nazokomiyalsepsis,mortalite

### İletişim Bilgileri:

**Sorumlu Yazar:** Leyla Daban Kolsuz  
**Yazışma Adresi:** Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul  
**Tel:** 0 216 391 0680  
**Email:** dr\_leyla@hotmail.com  
 Makalenin Geliş Tarihi: 02.08.2013

### Morbidity and Mortality of Premature Rupture of Membranes in Preterm Infants

#### ABSTRACT:

**Objective:** Premature membrane rupture is the rupture of fetal membranes between any period of gestation and 42nd week, before 18-24 hours of delivery. When the membranes are ruptured, infection risk is higher in newborn, if there is long-term oligohydramnios there is often pulmonary hypoplasia and fetal development is affected negatively. It was reported that newborn diseases like RDS, İVK is seen 3 times higher and perinatal death 4 times higher in babies whose mothers have EMR Early Membran Rupture. Our objective is to compare babies smaller than 32 weeks with EMR with those without EMR in our clinic in 2012.

**Materials and methods:** Between 01/01/2012-31/12/2012, 295 infants who were born before 32 weeks of gestational age and who were EMR(+) or not, have been examined retrospectively in terms of morbidity and mortality in Zeynep Kamil Women and Children Education and Research Hospital Newborn Intensive Care Unit.

**Findings:** 295 infants were included the study. 220 (%74,6) of the infants formed the EMR(-) and 75 (%25,4) of them formed the EMR(+) group. There was no difference between the infants in both groups in terms of gestational week, birth weight and gender. While nasocomial sepsis (%17,5 p=0,028) and mortality (%25,3, p=0,008) was higher in EMR(-)group, bronchopulmonary dysplasia (%26,2, p=0,002) was found higher in EMR (+) group.

**Result:** While bronchopulmonary dysplasia is usually seen in EMR (+) group, nasocomial sepsis and mortality is seen more often in EMR (-) group due to many prenatal risk factors.

**Key words:** premature membrane rupture; bronchopulmonarydysplasia; nosocomialsepsis; mortality.

## GİRİŞ:

Erken membran rüptürü (EMR), fetal zarların gebeliğin herhangi bir zamanından 42. haftaya kadar olan dönemde doğumdan 18-24 saat önce yırtılmasıdır (1). Membranlar yırtıldığında yenidoğanda enfeksiyon riski artmakta uzun süre oligohidramnios olduğunda ise pulmoner hipoplazi başta olmak üzere fetal gelişim olumsuz etkilenmektedir (2). Membranların rüptürü 18 saatten kısa olsa bile anormal kolonizasyon, koryoamniyonit, genitoüriner enfeksiyon varlığında perinatal enfeksiyonla sonlanabilir. Modern obstetrik anlayışının gelişmesi ile diğer obstetrik komplikasyonların oranlarında azalma meydana geldiği halde bugüne kadar geliştirilen tedavi metodları ile erken membran rüptürü insidansı azaltılamamıştır(3). EMR yenidoğan yoğun bakım ünitelerine kabul edilen yenidoğanların büyük bir kısmını oluşturmaktadır (4). Literatürde tüm doğumlarda EMR görülme sıklığının % 4 ile % 10 arasında olduğu bildirilmiştir (4,5). Erken membran rüptürü olan anne bebeklerinde perinatal ölümün dört kat, yenidoğan hastalıklarının üç kat arttığı bildirilmektedir (6,7,8,9). Yenidoğan hastalıkları arasında, EMR olan gebelerin %10-40'ında görülen ve yenidoğan ölümlerinin %40-70'inden sorumlu olan RDS (respiratuar distres sendromu), EMR olan gebelerin %15-30'unda görülen ve yenidoğan ölümlerinin %3-20'sinden sorumlu olan koryoamniyonit ve intraventriküler kanama (İVK) bulunmaktadır (6,7,8,9). Bu çalışmada amacımız ünitemizde yatan EMR'li hastaların morbidite ve mortalitesini incelemek ve daha önce literatürde bildirilen çalışmalardan farklılıklarını değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1/1/2012-31/12/2012 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen 32 hafta altının altında doğan 295 bebek retrospektif olarak incelemeye alındı. Hastaların gebelik haftası, cinsiyeti, doğum şekli, gebelik yaşına göre büyümenin uygunluğu, perinatal asfiksi ve klinik koryoamniyonit varlığı, membran rüptür süresi kaydedildi. Erken membran rüptürü olan annelerden doğan bebekler EMR (+), annelerinde EMR olmayan bebekler ise EMR (-) grubu oluşturdu. EMR (+) ve EMR (-) grup mortalite ve morbidite açısından değerlendirildi. Annesinde erken membran rüptürü olan ve serviste yatırılarak izlenen preterm bebeklerin kan kültürü, enfeksiyon markerleri (C-reaktif protein, lökosit ve trombosit değerleri, immatür/matür nötrofil oranı) çalışıldıktan sonra ampirik antibiyoterapi başlandı. Sepsis tanısı koyabilmek için Töllner skoru, kültür sonuçları ve enfeksiyon markerleri değerlendirildi. Postnatal ilk üç günde gelişen enfeksiyonlar, erken başlangıçlı sepsis, 3. günden sonra olanlar ise geç başlangıçlı sepsis olarak tanımlandı. Geç sepsis olarak değerlendirilen ya da hemokültüründe üreme olan bebeklere lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omirilik sıvısında (BOS) kültür, hücre, protein ve şeker değerlendirildi. Menenjit tanısı alan bebeklere BOS'da bakterisidal düzeyi sağlayan uygun antibiyoterapi uygulandı.

Nekrotizan enterokolit (NEK) sınıflamasında değiştirilmiş Bell ölçütleri, intrakraniyal kanama (İKK) sınıflamasında Papille sınıflaması, sepsis tanısında hemokültür pozitifliği ve/veya lökositöz-lökopeni, trombositopeni, I/T>0,2 ölçütleri kullanıldı. Respiratuar distres sendrom ve pnömoni klinik ve radyolojik bulgularla tanımlandı. Hastaların izlemi sırasında yapılan kraniyal ultrasonografi (USG) bulguları kaydedildi. Patent duktus arteriyozus tanısı fizik muayene ve ekokardiyografi yapılarak çocuk kardiyoloğu tarafından tanımlandı.

Perinatal asfiksi tanısı 5. dakika Apgar skorunun <3 olması ve asidemi (arter kan gazında pH <7,00 veya baz açığı >12 mmol/L) ile birlikte seyreden akut hipoksi görülmesi ile koyuldu. Bu bebeklerin verileri retrospektif olarak incelendi ve SPSS 20.0 programına girildi. Her iki grup kısa dönem morbidite ve mortalite açısından karşılaştırıldı. Homojen dağılımlı sayısal değişkenler Student's t-testi ile, homojen dağılım göstermeyenler MWU testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasın Ki-kare testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

İki yüz doksan beş bebek çalışmaya alındı. Bebeklerin 220'si (%74,6) EMR (-), 75'i (%25,4) EMR (+) grubu oluşturdu. Her iki gruptaki bebekler arasında gebelik haftası doğum ağırlığı ve cinsiyet açısından fark saptanmadı (Tablo1). EMR (-) grupta nazokomiyal sepsis (%17,5 p=0,028) ve mortalite (%23,3, p=0,008) daha fazla iken, EMR (+) grupta bronkopulmoner displazi daha fazla (%26,2 p=0.002) saptandı (Tablo2).

bebek morbiditesini arttırdığı bilinmektedir (24). Sıklığı % 4-10 (4,5) arasında değişir. EMR asendan enfeksiyonlara zemin hazırlayarak yenidoğanda sepsis riskini yaklaşık 10 kat artırır (10) EMR'de kültürle kanıtlanmış sepsis sıklığı termlerde %1 iken pretermlerde % 4-6'dır (11,12). Düşük doğum ağırlığı ve gebelik haftası enfeksiyon gelişimi için önemli risk faktörleridir. Literatürde de prematüre doğumun erken başlangıçlı sepsis riskini artıran ana faktör olduğu ve gebelik yaşları 37 haftanın altında olan bebeklerde erken

**Tablo 1:**Bebeklerin genel özellikleri. İUBGG (intrauterin büyüme gelişme geriliği)

	EMR (+) N=75	EMR (-) N=220	P
Preeklampsi, n (%)	3 (3,4)	60 (29,7)	0,001
IUBGG	1 (1,2)	21 (9,9)	0,007
Prenatal steroid	41 (45)	75(%35)	0,93
Gebelik haftası	28.4 ± 2,3	28.9 ± 2,2	0.37
Doğum ağırlığı (g)	1283	1226	0,23
Cinsiyet K/E	28/47	90/112	0,17
5.dk apgar	7 (6-8)	7 (6-8)	0,9

**Tablo2:** EMR(+) olan ve EMR(-) olan grubun karşılaştırılması

	EMR (+) N=75	EMR (-) N=220	P
RDS n (%)	44 (58,7)	120 (59,4)	0,51
IVK evre 1/2/3/4	11/5/3/2	27/13/4/8	0,8
PDA, n (%)	24 (30)	72 (33,8)	0,53
Nazokomiyal sepsis n (%)	5 (6,2)	37 (17,5)	0.027
TDP transfüzyonu, n (%)	4 (5,4)	25 (12,4)	0,089
Trombosit transfüzyonu n(%)	8 (10,7)	49 (24,4)	0,008
NEK evre 1/2/3	0/0/1	2/2/1	0,56
BPD, n (%)	21 (26,2)	32 (15)	0,002
Mortalite, n (%)	11 (13,8)	63 (23,3)	0,003
ROP evre 1/2/3	13/14/6	30/22/13	0,28
PVL	1 (1,2)	4 (1,9)	0,58

RDS(respiratuar distress sendromu), IVK (intraventricüler kanama), PDA (patent duktus arteriosuz), TDP (taze donmuş plazma), NEK (nekrotizan enterokolit), BPD (bronkopulmoner displazi), ROP (premature retinopatisi), PVL (periventricüler lökomalazi).

## TARTIŞMA

Erken membran rüptürü günümüzde hala sık rastlanmasına rağmen, tanı ve tedavisinde tartışmalar devam etmektedir. Ayrıca anne ve

bebeklerde erken neonatal sepsis riskinin term bebeklere göre 10-15 kez arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda nazokomiyal sepsis EMR (+) grupta %6,2 , EMR(-) grupta % 17,5 oranında saptanmıştır. İstatiksel olarak anlamlı derecede EMR'si olmayan grupta nazokomiyal sepsis daha fazla idi ( p=0.027). Bu sonuç literatür bilgilerine ters düşmektedir. Fakat hasta popülasyonunu düşündüğümüzde EMR olmayan grupta preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği başta olmak üzere prenatal risk faktörleri daha fazla idi ve bu bebekler intrauterin dönemde etkilenmiş bebeklerdi.

EMR'si olan anneler prenatal dönemde antibiyoterapi almışlar ve bebeklere doğduktan sonra kültürleri alınarak antibiyotik başlanmıştı. Gökalp ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yenidoğan sepsisinde en fazla üreyen mikroorganizma stafilokok olarak bulunmuştur. Çalışmamızda koagülaz (-) stafilokoklar en sık etken olarak bulundu. Fetal membranlar asendan enfeksiyonlara karşı bariyer görevi yapar Membran rüptüründen sonra oluşan koryoamniyonitin anne üzerine olumsuz etkileri olduğu gibi, anneden daha da fazla fetüs üzerine olumsuz etkileri vardır. Koryoamniyonit klasik olarak histolojik ve klinik olarak iki şekilde sınıflandırılır. Histolojik koryoamniyonit, membranlarda inflamasyon bulgularının (lökosit infiltrasyonu) olmasıdır (13).

Klinik koryoamniyonit ise lokal ve/veya sistemik inflamasyon belirtilerinin (ateş>37.5°C, uterus hassasiyeti, karın ağrısı, kötü kokulu vajinal akıntı, anne ve bebekte taşikardi, toplam lökosit sayısı>15000) olmasıdır (14). Koryoamniyonit ve ortaya çıkan inflamasyona, ilerleyen süreçte fetüsün verdiği tepki fetal inflamatuvar cevap sendromu (FİCS) olarak isimlendirilir (15). FİCS genellikle subklinik olarak seyreden, fetüste proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açan immün sistem aktivasyonu ile karakterize bir durumdur (16). Watterberg ve arkadaşları koryoamniyonitin, preterm bebeklerin postnatal trakeal aspiratlarından alınan örneklerdeki yüksek IL-1β düzeyi ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (17). Bu çalışmada, hem koryoamniyonit hem de trakeal aspiratta inflamasyon bulgularının olması BPD gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Amniyosentez yapılan 69 preterm bebekte yapılan bir çalışmada, amniyotik sıvıda yüksek IL-6, TNF-α, IL-1β ve IL-8 düzeylerinin BPD gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (18). BPD ile ilişkili bulunan bu inflamatuvar sitokinler doku hasarı, hava yolu hücrelerinde apoptoz, mikrovasküler geçirgenlikte artış ve havayollarına lökosit göçüne neden olarak inflamasyonu şiddetlendirmektedirler (19). İnflamasyona bağlı olarak ortaya çıkan doku hasarı ve iyileştirme mekanizmaları uzun dönemde fibrozise yol açarak BPD patogenezinde önemli rol oynar

maktadır. Bronkopulmoner displazi ilk kez 1967 yılında Northway ve ark.'ları (20) tarafından ventilatörde izlenen ağır respiratuvar distres sendromlu bebeklerin doğum sonrası 28. günde oksijen tedavisine gereksinim duyanların hastalığı olarak tanımlanmıştır.

2001 yılında Alan Jobe ve Bancaları "postkonsepsiyonel" 36 gebelik haftası veya hastaneden çıkıştaki oksijen gereksinimini ölçüt olarak almış ve bu yeni BPD tanımı literatürde kabul edilmiştir. Son on yılda bu konuda yapılan klinik ve histopatolojik çalışmalarda, eski ve yeni BPD'de farklılıklar, etyolojik risk etmenleri, izlem ve tedavi protokolleri, koruyucu önlemler araştırılmaktadır. Eski BPD'li hastaların otopsilerinde, enflamasyon, parankimal fibroz, alveoler septal fibrozda artış, lob veya lobüllerde havalanma fazlalığı, ateletazi alanlarını içeren heterojen akciğer dokusu dikkati çekmektedir. Yeni BPD'li olguların akciğer histopatolojisinde ise; az miktarda fibrozun yanında küçük ve büyük havayollarında epiteliyal metaplazi, düz kas hipertrofisi ve fibroz saptanmıştır. Biz çalışmamızda EMR (+) olan grupta yaklaşık vakaların dörtte birinde BPD gelişti ve bu bebeklerde BPD sıklığı (%26,2) literatürle uyumlu olarak, EMR (-) grup ile karşılaştırıldığında belirgin yüksekti (p=0,002). İntrauterin inflamasyonun birçok organ sistemi üzerine hem gelişimleri hem de postnatal komplikasyonlar açısından olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. ROP, prematüre bebeklerde disorganize retinal damar gelişimi ile karakterize bir hastalıktır (21). Hafif görme kusurlarından körlüğe kadar değişebilen problemlere yol açabilir. Patofizyolojisinde oksijen toksisitesi ve rölatif hipoksi rol oynasa da, son dönemde yapılan bir çalışmada koryoamniyonitin şiddetli ROP ile pozitif korele olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda EMR (+) grupta ROP insidansı (%41,2;p=0,286) bulundu. İki grup arasında ROP gelişimi açısından fark yoktu. EMR'li tüm bebeklerde perinatal mortalite % 0-45,1500 gramın üzerinde olanlarda % 7 olarak bildirilmiştir (22). Literatür verilerinin aksine çalışmamızda EMR (-) olan grupta mortalite daha yüksek saptandı. Fakat EMR (-) grubun prenatal özelliklerine baktığımızda bu bebeklerin annelerinde preeklampsi

(%29,7 P=0,001), bebeklerin kendilerinde intrauterine büyüme geriliği (İUBG) (%9,9 p=0,007) anlamlı yüksekti. Buna bağlı olarak EMR (-) grupta mortalitenin fazla olmasını bu bebeklerin prenatal olarak etkilenmiş olmalarına bağladık.

## SONUÇ

EMR'den ziyade koryoamniyonit bebeklerde morbiditeye yol açar. Bu çalışmanın eksik tarafı plasentaların histolojik olarak incelenmemiş olmasıdır. Annede klinik olarak koryoamniyonit bulguları olmasa da histolojik koryoamniyonit enflammatuar süreci başlatır. BPD EMR'li anne bebeklerinde daha fazla görülmüştür. Bu sonuç histolojik koryoamniyonitin bir sonucu olabilir. Mortalite ve nozokomiyal sepsisin EMR olmayan grupta daha yüksek olması, bu gruptaki bebeklerde, preeklampsi ve İUBG gibi prenatal risk faktörlerin daha yüksek olmaları sonucu bu bebeklerin intrauterin dönemde etkilenmiş olmalarına bağlı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1:11-22.
2. 1. ACOG practice bulletin. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 1, June 1998. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 63: 75-84.
3. Roberts WE, Morrison JC, Cheryl H, Wiser WL: The incidence of preterm labor and specific risk factors. *ObstetGynecol* 1990;76: 85S-89S
4. Daikoku NH, Kaltreider DF, Johnson TR Jr, Johnson JW, Simmons MA. Premature rupture of membranes and preterm labor: neonatal infection and perinatal mortality risks. *Obstet Gynecol* 1981; 58:417-25.
5. Fayez JA, Hasan AA, Jonas HS, et al. Management of premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1978; 52:17-21.
6. American College of Obstetricians and Gynecologist. *Premature Rupture of Membranes*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologist; 1988. ACOG Practice Bulletin No. 1.
7. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: Premature rupture of the membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1007-19.
8. Dale PO, Tanbo T, Bendvold E, Moe N. Duration of the latency period in preterm premature rupture of the membranes. *Maternal and neonatal consequences of expectant management*. *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol* 1989; 30:257-62.
9. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children (11th ed)*. 2004; 545-56.
10. Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients. *Semin Perinatol* 1996; 20:401-8.
11. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:939-59.
12. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of membranes at term. TERMPROM Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1005-10.
13. Pankuch GA, Appelbaum PC, Lorenz RP, Botti JJ, Schachter J, Naeye RL. Placental microbiology and histology and the pathogenesis of chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1984;64:802-806. 4. Smulian JC, Shen-Schwarz S, Vintzileos AM, Lake MF, Ananth CV. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynecol* 1999;94:1000-1005.
14. Dollner H, Vatten L, Halgunset J, Rahimipour S, Austgulen R. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of

*pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors. Br J Obstet Gynaecol 2002;109:534–539.*

15. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, et al. *Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;11:18–25.*

16. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. *The fetal inflammatory response syndrome. Am J Obstet Gynecol 1998;179:194–202.*

17. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. *Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics 1996;97:210–215.*

18. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F 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;177:825–830.*

19. Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. *Association of pulmonary inflammation and increased microvas-*

*cular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. Pediatrics 1994;93:712–718.*

20. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. *Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967; 276: 357-68.*

21. Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB, Dordelmann M, Dressler F, Kerk J et al. *Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: a multi-hit hypothesis. Early Hum Dev 2009;85:325-329*

22. Kaltreider DF, Kahl S. *Epidemiology of preterm delivery. Clin Obstet Gynecol 1980; 23:17-21*

23. Edwards MS, Baker CJ. *Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): Krugman's Infectious Diseases of Children (11th ed). 2004; 545-56.*

24. Daikoku NH, Kaltreider DF, Johnson TR Jr, Johnson JW, Simmons MA. *Premature rupture of membranes and preterm labor: neonatal infection and perinatal mortality risks. Obstet Gynecol 1981; 58:417-25.*