





DOI: 10.38136/jgon.939126

**Erken Membran Rüptürü: Prematüre Bebeklerde Neonatal Sonuçları Nasıl Etkiler?****Premature Rupture of Membranes: How Does It Affect Neonatal Outcomes in Premature Infants?**AYBÜKE YAZICI <sup>1</sup>MEHMET BÜYÜKTİRYAKI <sup>2</sup>EVRİM ALYAMAÇ DİZDAR <sup>1</sup>FATMA NUR SARI <sup>1</sup> Orcid ID:0000-0001-9387-0029 Orcid ID:0000-0001-8937-4671 Orcid ID:0000-0001-8956-0917 Orcid ID:0000-0003-4643-7622<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara<sup>2</sup> Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul**ÖZ**

**Amaç:** Preterm erken membran rüptürü (PEMR) preterm doğuma, neonatal morbiditelere ve mortaliteye sebep olabilir. Bu çalışmadaki amacımız PEMR'nin gestasyon haftası <30 hafta prematüre bebeklerin erken prognozu üzerindeki etkisini incelemek, prematüre bebeklerin yönetimi ve prenatal konsültasyon için bir temel sağlamaktır.

**Gereçler ve Yöntem:** 2014-2018 yıllarında, gebelik yaşı 24<sup>0</sup>-29<sup>6</sup> hafta arasında olan ve üçüncü düzey bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen toplam 710 prematüre bebek retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar PEMR varlığına veya yokluğuna göre PEMR grubu (n = 147) ve PEMR olmayan grup (n =563) olarak iki gruba ayrıldı. Maternal ve neonatal veriler analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen bebeklerden PEMR olan grupta median (min-maks) gebelik haftası (GH) 27 hafta (24-29), EMR olmayan grupta 28 hafta (25-29) (p<0.001) idi. PEMR süresinin median değeri (min-maks) 115 saat (18-850) olarak saptandı. PEMR olmayan grupla karşılaştırıldığında, PEMR olan grupta histolojik koryoamnionit, <28 hafta olan bebek sayısı ve erken neonatal sepsis daha yüksek oranda tespit edildi (p<0.001).

**Sonuç:** PEMR, koryoamnionit ve preterm doğum riskini artırarak kötü fetal-neonatal sonuçlara sebep olabilir. PEMR'li gebelere koryoamnionit gelişimi açısından uygulanacak uygun takip ve tedavi ile preterm doğum ve neonatal enfeksiyon gelişiminin önlenilebileceği düşünüldü.

**Ahtar Kelimeler:** Preterm erken membran rüptürü, prematürite, prognoz

**ABSTRACT**

**Aim:** Preterm premature rupture of membranes (PPROM) can cause preterm birth, neonatal morbidity and mortality. In this study, we aim to examine the effect of PPRM on the early prognosis of premature infants <30 weeks, provide a basis for the management of premature infants and prenatal consultation.

**Materials and Method:**710 premature infants with a gestational age of 240-296 weeks who were followed up in a tertiary neonatal intensive care unit between 2014-2018 were retrospectively evaluated. According to the presence of PPRM, infants were divided into two groups: PPRM group (n = 147) and no-PPROM group (n = 563). Maternal and neonatal data were analyzed.

**Results:** In the study, the median (min-max) gestational age (GA) was 27 weeks (24-29) in PPRM group, and 28 weeks (25-29) in no-PPROM group (p <0.001). The median (min-max) PPRM duration was 115 (18-850) hours. Histological chorioamnionitis, the number of babies <28 weeks and early neonatal sepsis were higher in PPRM group compared to no-PPROM group (p<0.001).

**Conclusion:** PPRM may cause poor fetal and neonatal outcomes by increasing the risk of chorioamnionitis and preterm labor. It has been thought that with appropriate follow-up and treatment of pregnant women with PPRM in terms of the development of chorioamnionitis, preterm birth and development of neonatal infection might be prevented.

**Keywords:** Preterm premature rupture of membranes, prematurity, prognosis

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Aybüke Yazıcı

Adres: Ankara Şehir Hastanesi, Üniversiteler Mahallesi 1604. Cadde No:9 Çankaya/Ankara 06800

E-mail: aybukeyzc07@gmail.com

Başvuru tarihi : 18.05.2021

Kabul tarihi :13.04.2022

## GİRİŞ

Erken membran rüptürü (EMR) tüm gebeliklerin %2-3'ünde, prematüre doğumların ise %30-40'ında görülmektedir (1). EMR'nin sebebi birçok gebede tespit edilemese de sigara içmek, daha önceki gebelikte EMR gelişmesi, sosyokültürel düzey, bakteriyel vajinozis, amniyosentez, polihidramnios, vajinal kanama, multiple gebelik tespit edilebilir sebepler arasındadır. EMR'de membranın rüptüre olmasından sonra lokal inflamasyon başlamakta ve sonrasında asenden bakteriyel kolonizasyon gelişmektedir (2). EMR anhidramnios, kord basısı, koryoamniyonit, plasenta dekolmanı, prematür doğum için risk faktörüdür. EMR'den sonra perinatal sonuçlar üzerinde etkili olabilecek en önemli faktör bebeğin doğduğu gestasyon haftasıdır (3).

EMR'nin erken gebelik haftalarında oluşması koryoamniyonit ve prematüre doğum riskinde artış ile kötü fetal-neonatal sonuçlara sebep olabilmektedir. Aşırı prematüre bebeklerde EMR'ye maruz kalınan sürenin uzunluğu ile erken neonatal sepsis (ENS), oligohidramnios ve pulmoner hipoplazi riski artmaktadır (4). EMR <20 gestasyon hafta gebeliklerde oluştuğunda ekstremitte-yüz deformitesi, akciğerlerde hipoplazi ve uzun dönemde mortaliteye sebep olabilecek pulmoner komplikasyonlara sebep olabilmektedir (5). EMR'nin etkisi tam olarak anlaşılammıştır, orta düzeyde gelişen perinatal inflamasyon immun sistemde fonksiyonel maturasyona sebep olabileceği (6) ya da tam tersi olumsuz sonuçlara da sebep olabileceği belirtilmiştir (7). EMR sonrası gebeye antenatal steroid, antibiyotik tedavisi uygulanması ve gebenin koryoamniyonit ve preterm doğum açısından takibi neonatal sonuçlar üzerinde etkili olmaktadır (8).

Bu çalışmadaki amacımız preterm EMR (PEMR) gestasyon haftası <30 hafta prematüre bebeklerin erken prognozu üzerindeki etkisini incelemek, prematüre bebeklerin yönetimi ve prenatal konsültasyon için bir temel sağlamaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

2014-2018 yıllarında, gebelik yaşı 24<sup>0</sup>-29<sup>6</sup> hafta arasında olan ve üçüncü düzey bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen toplam 710 prematüre bebek retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar PEMR varlığına veya yokluğuna göre PEMR grubu (n = 147) ve PEMR olmayan grup (n =563) olarak iki gruba ayrıldı. Maternal ve neonatal veriler analiz edildi. Çalışmamız için etik kurul onamı alındı (29.05.2018-24).

Fetal membranların doğum eyleminin başlangıcından önce rüptüre olması şeklinde tanımlanan EMR, 37 gestasyon haf-

tasından önce meydana gelecek olursa preterm EMR (PEMR) olarak adlandırılmaktadır (9). Membranların rüptürü ile doğumun başlangıcı arasındaki süre 24 saati geçmiş ise uzamış EMR, EMR gebelik haftası 24 haftadan önce gelişmiş ve doğuma kadar geçen süre 14 günden fazla ise uzamış PEMR olarak tanımlanmaktadır (9,4). Çalışma grubumuzdaki hastalar <30 gestasyon haftası olduğu için PEMR tanımı kullanıldı. Doğumdan hemen sonra plasenta ve membranlar formalin içinde sabitlendi, parafine gömüldü ve hematoksilin-eozin ile boyandı. Örnekler gebelik yaşı dışında klinik bilgileri bilmeyen bir patoloğ tarafından incelendi. Histolojik koryoamniyonit; amniyotik membranların, umbilikal kordun veya koryonun nötrofil infiltrasyonu olarak tanımlandı.

Surfaktan ihtiyacı, erken neonatal sepsis (ENS), geç neonatal sepsis (GNS), tıbbi tedavi veya ligasyon gerektiren patent duktus arteriosus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK) (evre III-IV) ve ölüm değerlendirilen neonatal sonuçları.

Klinik sepsis tanısı bradikardi (<100 / dak), taşikardi (>200 / dak), hipotansiyon, hipotoni, nöbet, apne, takipne, siyanoz, solunum sıkıntısı, ciltte perfüzyon bozukluğu, beslenme güçlüğü, irritabilite, letarji, yüksek C- reaktif protein (CRP) veya interlökin-6 (IL-6) seviyelerini gösteren laboratuvar sonuçlarından en az üçünün varlığına göre konuldu. Yaşamın ilk 72 saatinde tanı konan hastalar ENS, 72 saatten sonra tanı konanlar GNS, kültür pozitifliği olan hastalar kanıtlanmış sepsis olarak kabul edildi (10).

Hastaların oksijen (O<sub>2</sub>) ihtiyacı postnatal 28.günde, postmenstrüel 36. haftada ve taburculuk esnasında değerlendirildi. Jobe ve Bancalari tarafından Ulusal Sağlık Enstitüleri Çalıştay'ında kabul edilen sınıflama BPD tanımlanmasında kullanıldı (11).

İstatistiksel analiz

Dosya incelemeleri sonucu elde edilen bilgiler bilgisayar ortamında hazırlanan bir veritabanında toplandı. İstatistiksel analiz SPSS 25.0 Programı kullanılarak yapıldı. Tüm sayısal verilerin sunumu mean (min-max) olarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile, gruplar arası farklılıklar ise Independent Samples t test kullanılarak karşılaştırıldı. p değeri 0.05'ten küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen bebeklerden PEMR olan grupta median (min-maks) gebelik haftası 27 hafta (24-29), PEMR olmayan grupta 28 hafta (25-29) (p<0.001) idi (Tablo 1). PEMR olan

grupta doğum ağırlığı median (min-maks) 1020 g (450-1500) ve PEMR olmayan grupta 1050 g (470-1500) ( $p>0.05$ ) idi. PEMR süresinin median değeri (min-maks) 115 saat (18-850) olarak saptandı. PEMR olmayan grupla karşılaştırıldığında, PEMR olan grupta histolojik koryoamniyonit, <28 hafta olan bebek sayısı (Tablo 1) ve ENS sıklığı anlamlı oranda yüksek tespit edildi ( $p<0.001$ )

Tablo 1. Preterm erken membran rüptürü varlığına göre hastaların demografik özellikleri

	PEMR yok (n:563)	PEMR var (n:147)	P
Gestasyonel yaş, hafta *	28 (25-29)	27(24-29)	<0.001
Doğum ağırlığı, g *	1050 (470-1500)	1020(450-1500)	0.28
Cinsiyet (Erkek),n(%)	284(50,4)	81(55,1)	0.35
Doğum şekli(C/S),n(%)	472(83,8)	113(76,9)	0.52
Antenatal steroid, n(%)	375(66,6)	103(70,1)	0.42
Histolojik koryoamniyonit, n (%)	66(11,7)	35(23,8)	<0,001
Apgar 5. Dk*	8(2-10)	7(3-9)	0.6
CRIB Skoru*	3(0-16)	3(0-15)	0.9
Gestasyon haftası <28 hf, n(%)	217(38,5)	83(56,5)	<0,001

\*Median (minimum-maximum)

PEMR, preterm erken membran rüptürü

PEMR olan grupta GNS, BPD ve mortalite daha yüksek olmasına rağmen PEMR olmayan grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 2). PDA, NEK, İVK iki grupta benzerdi, istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

Tablo 2. Preterm erken membran rüptürü varlığına göre hastaların klinik özellikleri

	PEMR yok (563)	PEMR var (n:147)	p
Surfaktan ihtiyacı, n(%)	334(59,3)	78(53,1)	0.17
ENS, n(%)	64(11,4)	46(31,3)	<0.001
GNS, n(%)	145(25,8)	43(29,3)	0.39
PDA, n(%)	238(42,3)	57(38,8)	0.44
NEK,n(%)	6(1,1)	0	0.2
İVK, n(%)	57(10,1)	13(8,8)	0.64
BPD,n(%)	61(11,7)	19(14,5)	0.38
Taburculuk günü*	61(25-125)	62(26-123)	0.5
Çıkış vücut ağırlığı*	2065(1535-4850)	2035(1605-3670)	0.33
Mortalite, n(%)	70(12,4)	27(18,4)	0.62

\*Median (minimum-maximum)

BPD; bronkopulmoner displazi, ENS; erken neonatal sepsis, GNS; geç neonatal sepsis, İVK; intraventriküler kanama, NEK; nekrotizan enterokolit, PDA; patent duktus arteriosus

## TARTIŞMA

Çalışmamızda preterm erken membran rüptürü olan grupta histolojik koryoamniyonit, 28 hafta altı olan bebek sayısı ve erken neonatal sepsis daha yüksek oranda tespit edildi. PEMR mikroorganizmaların maternal genital kanaldan asenden yolla geçişini kolaylaştırarak koryoamniyonit ve erken neonatal sepsis

gelişimini kolaylaştırmaktadır (12).

Koryoamniyonit, amniyotik sıvı, amniyotik membran, plasenta ve / veya desidua'nın iltihaplanmasıdır. İntrauterin enfeksiyon ve inflamasyon, özellikle erken gebelik dönemlerinde spontan erken doğumun önemli bir belirleyicisidir. 30. gebelik haftasından önceki doğumlar tipik olarak histolojik koryoamniyonit ile ilişkilidir. Prematüre bebeklerde görülme sıklığı gebelik yaşının azalmasıyla artmaktadır. Erken doğumların yaklaşık % 25-40'ı ve zamanında doğumların % 1-13'ü intrauterin enfeksiyonla komplike hale gelmektedir (13). Enfeksiyona intrauterin maruziyet, proinflatuar ve inhibe edici sitokinlerin salınmasıyla fetal enflamatuar yanıtı indüklemektedir. Mevcut veriler, koryoamniyonitin özellikle erken gebelik döneminde erken doğum için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, prematüriteyle ilişkili mortalite ve morbiditeye açıkça katkıda bulunmaktadır (14). Ahn'nın çalışmasında <34 hafta 257 prematüre bebekten 89'unda histolojik koryoamniyonit bulunmuş ve bu grupta ENS koryoamniyonit olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda da PEMR olan grupta ENS'nin daha fazla tespit edilmesi, histolojik koryoamniyonitin de diğer gruba göre daha yüksek tespit edilmesiyle ilişkilendirildi. Yapılan başka bir çalışmada histolojik koryoamniyonit olan grup, koryoamniyonit olmayan grupla karşılaştırıldığında histolojik koryoamniyonit olan grupta PEMR ve ENS daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Bu çalışmada PEMR'nin eşlik ettiği prematüre bebek doğumlarında plasentanın koryoamniyonit açısından rutin değerlendirilmesinin ENS ve diğer komorbiditeleri saptamak ve hastaların takibi açısından öngöründe bulunmak açısından önemi vurgulanmıştır (16). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında PEMR olan grupta ENS ve NEK oranı PEMR olmayan gruba göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir (17). Çalışmamızda NEK açısından her iki grup bulguları benzer tespit edildi.

Erken neonatal sepsis, prematüre bebeklerde mortaliteyi 3 kat arttırabilen önemli bir morbiditedir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (401-1500 g) ENS insidansı 1000 canlı doğumda 15-19'dur (18). EMR ve koryoamniyonitin birlikte bulunduğu durumlarda ENS riskinde 8 kat artış olduğu belirtilmiştir (19). Martius EMR'nin geliştiği asemptomatik gebelere erken başlanan profilaktik antibiyotik tedavisinin ENS'ye bağlı gelişebilecek morbidite ve mortaliteyi azaltabileceğini belirtmiştir. Ayrıca bu çalışmada ENS gelişimi açısından EMR, histolojik koryoamniyonit ve özellikle düşük gestasyon haftasının önemi vurgulanmıştır. Düşük gestasyon haftası ve düşük doğum ağırlığı ile azalan immün sistem yanıtı, EMR ile maternal genital kanaldan

amniyotik kaviteye bakteri geçişi ENS'yi kolaylaştırılan faktörler olarak gösterilmiştir (20). Ofman'nın çalışmasında 30-34 hafta arasında 2192 prematüre bebek değerlendirildiğinde; 381 hastada sadece PEMR, 61 hasta da ise PEMR ve koryoamniyonit birlikte olduğu görülmüştür. Gruplar karşılaştırıldığında koryoamniyonit olmaması durumunda, PEMR'nin tek başına ENS için risk faktörü olmadığı belirtilmiştir. EMR'li annede koryoamniyonit yoksa ve bebeği asemptomatikse, bebeğin yakın klinik takibi ile ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaması önerilmiştir (12). Koryoamniyonitin en yaygın formu subklinik formudur. Histolojik koryoamniyonit, pozitif bakteri kültürlerine sahip klinik koryoamniyonitten daha yaygındır. Antibiyotik kullanımına bağlı plasenta iltihabı kültür pozitif olmayabilir. Bu nedenle, plasenta'nın histolojik değerlendirmesi koryoamniyonit tanısı için önemlidir (21).

Bronkopulmoner displazi (BPD) prematürünün en yaygın pulmoner komplikasyonudur. 22-28 GH arasında doğan prematürelerin %68'sinde BPD önemli bir sorun olarak yerini korumaktadır. Düşük DA, düşük GH, cinsiyet, genetik yatkınlık, pre-postnatal enfeksiyon, iyatrojenik faktörler (oksijen hasarlanması, invaziv mekanik ventilasyon, kan transfüzyonu) BPD oluşumunda etkili faktörlerdir (22). Hanke ve arkadaşlarının çalışmasında <32 GH 4120 prematürde, PEMR BPD için risk faktörü olarak tespit edilmiştir (OR:1.25,95%CI:1.02-1.55, p=0.03) (31). Çalışmamızda da PEMR olan grupta diğer gruba göre, EMR'nin BPD açısından anlamlı olmayan düzeyde bir artışa sebep olduğu görüldü. Koryoamniyonit ve prematürite fetal organların normal gelişimini olumsuz yönde etkileyerek BPD riskini arttırmaktadır. Koryoamniyonit lokal inflamasyonla pulmoner mikrovasküler yapılarda hızla değişime, alveolar makrofajlarda maturasyona ve alveolar septada fibrin birikimine sebep olmaktadır. Bu değişimle birlikte pulmoner immün sistem maturasyonu artarken, pulmoner yapılarda da BPD yönünde farklılaşma başlamaktadır (24). Watterberg de çalışmasında koryoamniyonitin pulmoner maturasyonu artırdığı fakat hastanın özellikle entübe olmasıyla pulmoner inflamasyonun ve pulmoner hasarlanmanın artarak BPD gelişimine sebep olduğunu belirtmiştir (25). Yapılan başka bir çalışmada ise koryoamniyonit ile BPD arasında ilişki tespit edilmemiştir (26).

EMR'nin prematüriteye sebep olması, neonatal morbidite ve mortalite risk artışının ana nedenidir. PEMR'yle antenatal subklinik-klinik enfeksiyona maruz kalınması prematürelerde mortaliteyi, solunumsal ve nörolojik problemleri arttırmaktadır (27). Hanke'nin çalışmasında PEMR'nin mortalite üzerine etkisi olmadığı belirtilmiş (23) olsa da çalışmamızda PEMR olan

grupta mortalite oranı diğer gruba göre anlamlı olmayan düzeyde artmış tespit edildi.

## SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre, PEMR, küçük prematüre bebeklerde ENS sıklığını anlamlı oranda artırırken, GNS, BPD ve mortalitede anlamlı olmayan düzeyde bir artışa yol açmaktadır. Erken doğum riski taşıyan PEMR'li gebelerde uygun takip ve tedavi ile; koryoamniyonitin önlenmesi, gebelik haftasının uzatılması, enfeksiyon insidans oranının azaltılması ile olumsuz fetal-neonatal sonuçların önlenilebileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1) Mercer BM. Preterm prematüre rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101:178-93.
- 2) Mercer BM. Preterm prematüre rupture of the membranes: Current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32: 411-28.
- 3) Pasquier JC, Rabilloud M, Picaud JC, Ecochard R, Claris O, Gaucherand P, et al. A prospective population-based study of 598 cases of PPROM between 24 and 34 weeks gestation: description, management, and mortality (DOMINOS cohort). *Eur J Obstet Gynecol* 2005;121:164-70.
- 4) Everest NJ, Jacobs SE, Davis PG, Begg L, Rogerson S. Outcomes following prolonged preterm premature rupture of the membranes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93: 207-11.
- 5) Williams O, Hutchings G, Hubinont C, Debauche C, Greenough A. Pulmonary effects of prolonged oligohydramnios following mid-trimester rupture of the membranes-antenatal and postnatal management. *Neonatology* 2012; 101: 83-90.
- 6) Strunk T, Doherty D, Jacques A, Simmer K, Richmond P, Kohan R, et al. Histologic chorioamnionitis is associated with reduced risk of late-onset sepsis in preterm Infants. *Pediatrics* 2012; 129:134-41.
- 7) Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome. *Neonatology* 2011; 99: 177-87.
- 8) Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash JV, Winsor S, Taylor DJ, et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:620.e1-8.
- 9) Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of mem-



ranes. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1:11-22.

10) Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 45-49.

11) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Care Med* 2001; 163: 1723-729.

12) Ofman G, Vasco N, Canteley JB. Risk of early-onset sepsis following preterm, prolonged rupture of membranes with or without chorioamnionitis. *Am J Perinatol*. doi:10.1055/S-0035-1556758.

13) Ylijoki M, Ekholm E, Haataja L, Lehtonen L; PIPARI study group. Is chorioamnionitis harmful for the brain of preterm infants? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 403-19.

14) Manuck TA, Maclean CC, Silver RM, Varner MW. Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 414.e1-6.

15) Ahn HM, Park EA, Cho SJ, Kim YJ, Park HS. The association of histological chorioamnionitis and antenatal steroids on neonatal outcome in preterm infants born at less than thirty-four weeks' gestation. *Neonatology* 2012; 102: 259-64.

16) Han X, Du H, Cao Y, Zhang J, Zhang L, Li Z et al. Association of histological and clinical chorioamnionitis with perinatal and neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Doi:10.1080/14767058.2019.1618824

17) Zhang S, Chen XY, Chen C, Qiu XM, Lin BC, Yang CZ. Influence of premature rupture of membranes on the early prognosis of extremely premature infants. Doi: 10.7499/1008-8830.2009141

18) Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 635-39.

19) Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Reichman B, Geva LL. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among

very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 38, e1-6.

20) Martius JA, Roos T, Gora B, Oehler MK, Schrod L, Papadopoulos T, et al. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants. *Europ J Obst Gynec Repro Bio* 85: 1999; 151-58.

21) Tita ANT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 339-54.

22) Lin F, Dong H, Song Y, Zhang T, Qi J, Xiao X, Cai Y. Effect of bronchopulmonary dysplasia on the early intellectual development of preterm infants. *Pediatr Int* 2017; 59: 691-97.

23) Hanke K, Hartz A, Manz M, Bendiks M, Heitmann F, Orlikowsky T. Preterm Prelabor Rupture of Membranes and Outcome of Very-Low-Birth-Weight Infants in the German Neonatal Network. *PLoS One*. 2015; 10 :e0122564.

24) Wolfs TGAM, Jellema RK, Turrisi G, Becucci E, Buonocore G, Kramer BW. Inflammation-induced immune suppression of the fetus: a potential link between chorioamnionitis and postnatal early onset sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25 : 8-11

25) Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996; 97: 210-15.

26) Randis TM, Rice MM, Myatt L, Tita TNA, Leveno KJ, Reddy UM et al. Incidence of early-onset sepsis in infants born to women with clinical chorioamnionitis. *J Perinat Med*. 2018; 46: 926-33. doi:10.1515/jpm-2017-0192

27) Lorthe E, Ancel PY, Torchin H, Kaminski M, Langer B, Subtil D, et al. Impact of latency duration on the prognosis of preterm infants after preterm premature rupture of membranes at 24 to 32 weeks' gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J Pediatr* 2017; 182: 47-52.