

TARJA MYNTTI

LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, perinatologian lisäkoulutus, osastonlääkäri

LEENA RAHKONEN

dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, perinatologian lisäkoulutus, osastonlääkäri

JORMA PAAVONEN

professori emeritus

VEDRAN STEFANOVIC

dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, perinatologian lisäkoulutus, kliininen opettaja, erikoislääkäri

HYKS, Naistentaudit ja synnytykset

Korioamnioniitin diagnostiikan uudet mahdollisuudet

- Korioamnioniitti on yleisempi piilevänä kuin kliinisenä.
- Tilan varhainen tunnistaminen mahdollistaa hoidon kohdentamisen ja synnytyksen ajankohdan optimoinnin.
- Äidin kuume ja CRP-arvo ovat epäherkkiä ja epätarkkoja menetelmiä korioamnioniitin diagnostiikassa.
- Lapsiveden mikrobi-inflammaatio on yhtä yleinen raskauksissa, joissa sikiökalvot ovat ehjät, kuin niissä, joissa sikiökalvot ovat puhjonneet.
- Lapsivesipunktio mahdollistaa mikrobikylvön tai inflammaation osoittamisen lapsivedessä.

Kohtu- ja sikiökalvojen tulehdus (korioamnioniitti) on yleisin yksittäinen ennenaikaisen synnytyksen syy (1). Se liittyy usein sikiökalvojen puhkeamiseen ja pitkittyneeseen lapsivedenmenoon, mutta sitä esiintyy myös raskauksissa, joissa sikiökalvot ovat ehjät (2,3).

Oireinen korioamnioniitti edustaa vain jäävuoren huippua, sillä enemmistö korioamnioniiteista on piileviä (4). Piilevän korioamnioniitin muotoja ovat mm. lapsiveden mikrobikylvö (microbial invasion of the amniotic cavity, MIAC) ja intra-amnioottinen (vesikalvonsisäinen) infektio tai inflammaatio (intra amniotic infection/inflammation, IAI).

Korioamnioniitin aiheuttajiksi on osoitettu esimerkiksi *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus agalactiae* (B-ryhmä), *Escherichia coli*, *Fusobacterium*-lajit ja *Gardnerella vaginalis* (5). *Candida albicans* on infektion aiheuttajana harvinainen mutta sitäkin suurempi uhka, jos sikiö infektoituu.

Korioamnioniitti voi aiheuttaa vastasyntyneiden kuolleisuutta ja sairastavuutta. Sen varhainen tunnistaminen, oikein kohdennettu hoito ja synnytyksen oikea-aikainen ajoitus ovatkin synnytysoopin haasteita.

Raskausaikana tulehdus voidaan diagnosoida lapsivesipunktiolla (LVP) otetusta lapsivesinäytteestä. Suomessa punktioita tehdään korioamnioniitin diagnosoimiseksi vähän, vaikka useat kansainväliset järjestöt mainitsevat sen suosituksissaan (6–8). LPV:n hyötyä vastasyntyneen ennusteen kannalta on tutkittu vielä varsin vähän. Sen mahdollisesta suotuisasta vaikutuksesta lyhytaikaisennusteeseen on jo kohtalaista näyttöä (9–12), mutta pitkäaikaisnäyttö puuttuu. Lapsivedestä, äidin seerumista ja kohdun-

kaulan eritteestä on tutkittu eri merkkiaineita. Niistä vain harvat ovat päätyneet kliiniseen diagnostiseen käyttöön.

Määritelmä ja luokittelu

Korioamnioniittityyppien terminologia on päällekkäistä ja osin ristiriitaista. Termi korioamnioniitti viittaa tulehdusmuutoksiin istukkalevyssä, sikiökalvoissa tai molemmissa (kuva 1) (13).

Tulehdusmuutokset aiheutuvat odottajan tai sikiön elimistön puolustusvasteesta lapsiveden mikrobikylvölle tai sisäsyntyisten välittäjäaineiden aiheuttamalle tulehdusreaktiolle (14). Mikrobit voivat levitä kohtuonteloon nousevana tulehduksena emättimestä, veriteitse istukan kautta, vatsaontelosta munatorvien kautta tai toimenpiteen takia (mm. lapsivesipisto) (kuva 2).

Korioamnioniitti voidaan jakaa kliiniseen eli oireiseen ja subkliiniseen eli piilevään muotoon ja edelleen alaryhmiin. Niitä ovat histologinen korioamnioniitti sekä intra-amnioottinen inflammaatio (IAI), johon joko liittyy mikrobikylvö (MIAC) tai ei liity (kuva 3). Alaryhmät voivat esiintyä yksin tai yhdessä.

Intra-amnioottisessa inflammaatiossa mikrobit vapauttavat endo- ja eksotoksiineja, jotka äidin immuunipuolustus tunnistaa. Tämä johtaa tulehdusta aktivoivien sytokiinien ja kemokiinien tuotantoon desiduassa ja sikiökalvoissa (korion ja amnion). Valkosolut aktivoituvat prostaglandiinien tuotanto lisääntyä ja tulehdusmerkkiaineita, kuten C-reaktiivinen proteiini (CRP), vapautuu äidin verenkiertoon. Paikalle vaeltavat neutrofiilit vapauttavat sisältään matriksimetalloproteiinaaseja (MMP), kuten MMP-8, ja niiden säätelijöitä (15). Ne hajottavat solun ulkopuolella olevia tukisäikeitä, mikä voi

KIRJALLISUUSLUETTELO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 12–13/2018

VERTAISARVIOITU



johtaa kohdunkaulan lyhenemiseen ja/tai sikiökalvojen rikkoutumiseen. Prostaglandiinit aiheuttavat kohdun supistelua.

Esiintyvyys

Kliinistä korioamnioniittia esiintyy kehittyneissä maissa noin 1–4 %:ssa raskauksista (16). Pii-

levän korioamnioniitin esiintyvyys on sitä suurempi, mitä aikaisemmilla raskausviikoilla synnytys käynnistyy (17). Kliinisen korioamnioniitin oireita esiintyy vain 18 %:lla naisista, joilla on todettavissa piilevä korioamnioniitti (18). Lapsivedestä ei todettu infektiota 24 %:lla raskaana olevista, joilla oli kliinisen korioamnioniitin oireita (19). Ennen aikaisten synnytysten seurantatutkimuksessa Yhdysvalloissa todettiin kliininen korioamnioniitti vain 13 %:ssa kaikista ennen aikaista synnytyksistä, mutta positiivinen mikrobilöydös 57 %:ssa ja istukan histologinen tulehdus 50 %:ssa (20).

Oireet

Kliinisen korioamnioniitin oireet määritettiin 1970-luvulla (21). Diagnoosi edellyttää vähintään kahta seuraavista oireista tai löydöksistä (Gibbsin kriteerit): äidin kuume, äidin tai sikiön takykardia, märkäinen tai pahanhajuinen erite kohdunkaulasta, kohdun aristus tai äidin seerumin suurentuneet tulehdusmerkkiainepitoisuudet, kuten plasman CRP ja veren valkosolumäärä (21).

Piilevässä korioamnioniitissa oireita ei ole vielä kehittynyt yhtä paljon kuin kliinisessä. Tulehdus on yleensä oireeton, kunnes ennen aikainen synnytys alkaa supistuksilla tai lapsivesi menee ennen aikaisesti.

Raskaudenaikaisella korioamnioniitilla saattaa olla lapsen ennusteelle suurempi merkitys kuin synnytyksen aikana ilmaantuvalla, nopeasti alkaneella korioamnioniitilla. Kliinisten oireiden, histologisten muutosten ja lapsivesilöydösten merkitys lapsen pitkäaikaisennusteelle on kuitenkin vielä selvittämättä. Synnytyksenaikaista korioamnioniittia ei tässä käsitellä tarkemmin.

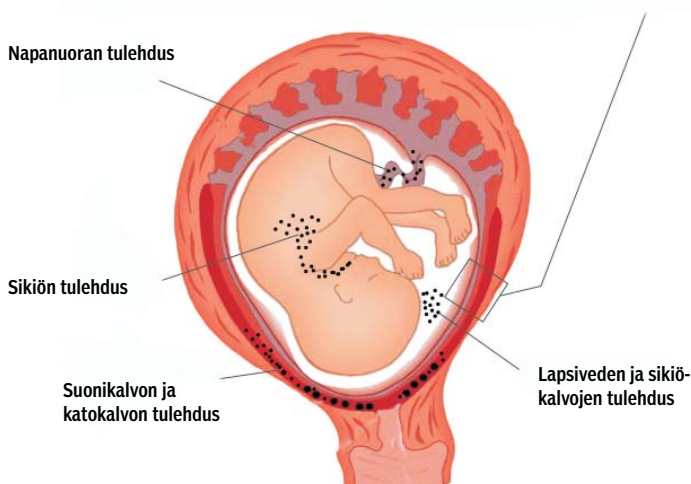
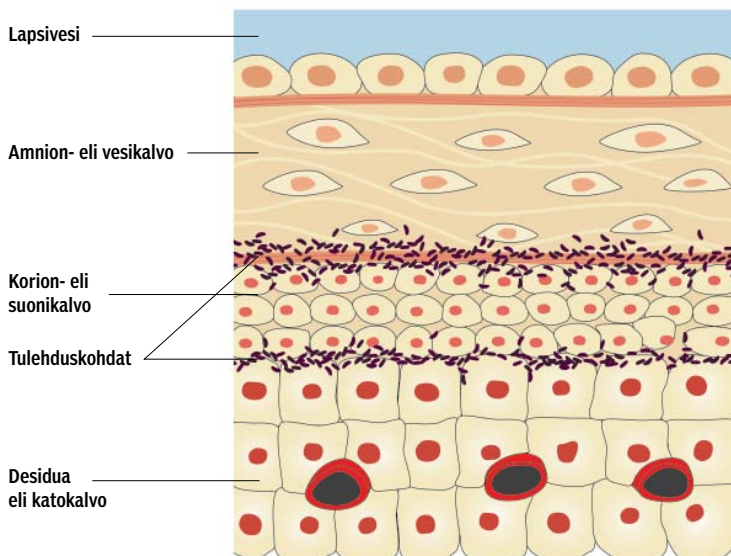
Histologinen korioamnioniitti voidaan osoittaa synnytyksen jälkeen istukasta, jonka kalvoihin on kertynyt neutrofiilejä. Tulehdus vaihtelee lievemmästä pelkän korionin (ulompi sikiökalvo) infektiosta vaikeampaan amnionin (vesikalvo) tulehdukseen (22). Napanuoran seinämissä saatetaan todeta neutrofiilikertymää merkkinä sikiön tulehdusvasteesta. Voimakas reaktio kertoo pitkittyneestä infektiosta ja sikiön verenkierron suurentuneesta sytokiinipitoisuudesta (23). Tämä fetaalinen systeeminen tulehdusvasteoireyhtymä (FIRS) suurentaa vastasyntyneen riskiä sairastua (20).

Kliinisten oireiden, tulehdusarvojen ja histologisten löydösten välinen vastaavuus on huo-

KUVA 1.

Kohdun seinämän rakenne ja tulehduksen mahdolliset sijaintipaikat.

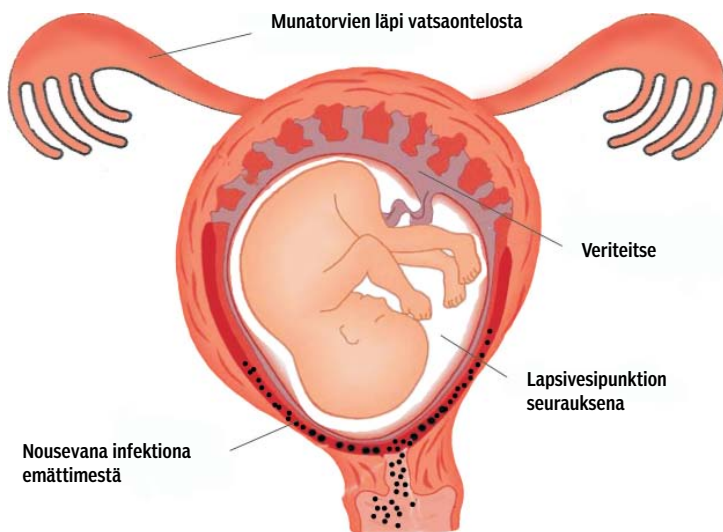
Lähde, kuvan yläosa: Myntti T. Amniotic fluid biomarkers in the diagnosis of intra-amniotic infection in preterm singleton pregnancies: – Association with microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis. Väitöskirja 2017.
Lähde, kuvan ala-osa: Rahkonen L. Preterm delivery and selected biomarkers – phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 and matrix metalloproteinase-8 – in cervical fluid. Väitöskirja 2010.



KUVA 2.

Infektion leviämistiet.

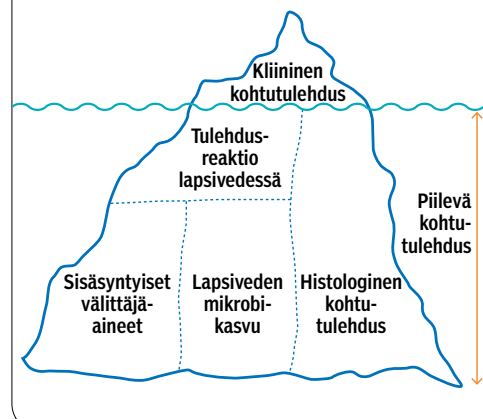
Lähde: Rahkonen L. Preterm delivery and selected biomarkers – phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 and matrix metalloproteinase-8 – in cervical fluid. Väitöskirja 2010.



no. Nopeasti kehittynyt synnytyksenaikainen korioamnioniitti ei välttämättä ehdi aiheuttaa istukkaan histologisia muutoksia. Plasman CRP-arvon ei ole todettu olevan yhteydessä istukan tulehdukseen raskauksissa, joissa sikiökal-

KUVA 3.

Korioamnioniitin eri muotojen jaottelu.



vot ovat puhjenneet (24). Istukan kudostulehdus on yhteydessä lapsiveden vähäiseen määrään, lapsivedenmenon ja synnytyksen välisen ajan pidentymiseen sekä lapsivedenmenoon varhaisessa raskaudessa (25,26).

Diagnostiikka raskauden aikana

Mikrobikylvö ja inflammaatio voidaan osoittaa lapsivedestä. Lapsivesinäyte ja piilevän korioamnioniitin tunnistaminen edellyttävät invasiivista lapsivesipunktiota (LVP) aseptisesti kaimuohjauksessa. Toimenpide onnistuu 96 %:ssa tapauksista, vaikka sikiökalvot olisivat puhjenneet, sillä lapsivettä tarvitaan vain vähän (27).

LVP:n pelätty komplikaatio on ennenaikainen lapsivedenmeno. Koska tulehdus haurastuttaa sikiökalvoja, IAI on ennenaikaisen lapsivedenmenon itsenäinen riskitekijä. Siksi lapsivedenmeno on yleisempi (4 %) infektiöepäilyn vuoksi tehdyissä punktioissa kuin muista syistä tehdyissä punktioissa (28,29). Välitöntä synnytystä edellyttävän komplikaation riski on 0,7 %, joskin useimmille komplikaatioita saaneille oli tehty monia pistoja (30).

Leukosyytien lisääntynyttä määrää on useissa tutkimuksissa käytetty tulehduksen merkinä, johon tutkittavia biomarkkereita on verrattu (18). IAI:n biomarkkereina on käytetty myös lapsiveden suurta laktatidehydrogenaasi- (LD) ja pientä glukoosipitoisuutta (31,32). LD:n ja glukoosin käyttöä kliinisessä päätöksenteossa rajoittaa niiden vähäinen herkkyys ja tarkkuus (33).

Tulehduksissa koholla ovat erityisesti neutrofiileistä lähtöisin olevien biomarkkeriarvot, kuten MMP-8. Neutrofiileillä on tärkeä rooli myös intra-amnioottisessa infektiossa (34). Lapsiveden suurentuneen MMP-8-pitoisuuden on osoitettu olevan yhteydessä sekä IAI:hin että MIAC:iin (35,36). MMP-8 on IAI:n toteamisessa selvästi herkempi kuin aiemmat markerit (37). Toinen jo käytössä oleva tulehdusbiomarkkeri on interleukiini-6 (IL-6) (38). Kumpikin on kliinisessä käytössä useissa maissa, ja niistä on pikatestit.

Mikrobilöydösten määrä lapsivedessä ei riipu siitä, ovatko sikiökalvot puhjenneet vai ehjät (33). Mikrobeista yleisin on Ureaplasma (39). Monia mikrobeja sisältävän löydöksen esiintyvyys vaihtelee eri tutkimuksissa suuresti: esiintyvyys on 24–62,6 %, kun sikiökalvot ovat ehjät, ja 33,7–66,7 %, kun kalvot ovat puhjenneet (40).

PCR-tekniikka on parantanut mahdollisuuksia havaita mikrobitt, sillä vain pieni osa baktee-

reista on viljeltävissä (40). Viljelyä tarvitaan silti yhä, koska esimerkiksi *Candida* ei tule esiin yleisbakteeri-PCR:llä. Se on kuitenkin yhdessä tutkimuksessa osoittautunut lapsiveden toiseksi yleisimmäksi mikrobiksi ja merkittäväksi vaikeiden infektioiden aiheuttajaksi (33,40).

Mikrobit, neutrofiilit ja epiteelisolut voivat muodostaa lapsiveteen biofilmin, joka kerääntyy kasaumaksi ("sludge") lähelle kohdunsuuta (41). Se on helposti nähtävissä kaikutkimuksella emättimen kautta. Biofilmin mikrobeja on vaikeampi viljellä ja tuhota antibiootilla kuin lapsivedessä vapaasti olevia mikrobeja (42).

Lapsiveden biomarkkereista laktatidehydrogenaasia (LD), glukoosia ja interleukiini 6:tta (IL-6) on tutkittu myös sikiökalvojen rikkouduttua emättimeen valuvasta lapsivedestä. Tällä tavoin otetut LD- ja glukoosinäytteet eivät sovellu kliiniseen diagnostiikkaan (43). IL-6:n on sen sijaan osoitettu olevan yhteydessä lapsiveden mikrobikylvöön. IL-6:n määrittämiseen on kehitetty pikatesti (44).

Klassisten Gibbssin kriteerien mukaan korioamniotiin kriteereinä on pidetty synnyttäjän plasman CRP-arvoa > 20 mg/l ja leukosyytti-arvoa > $15 \times 10^9/l$ (21,45). CRP-pitoisuuden käyttö diagnostisena kriteerinä on kuitenkin kiistanalaista (46).

Hoito ja ennaltaehkäisy

Korioamniotiin merkittävien riskitekijä on raskauden jatkuminen sen jälkeen, kun lapsivesi on mennyt (47). Ennaltaehkäisevä antibiootihoido lapsiveden mentyä vähentää korioamniotiin esiintymistä (47) ja vastasyntyneiden tulehduksia (48). Jos sikiökalvot ovat ehjät ja ennenaikainen synnytys uhkaa, ennaltaehkäisevää antibiootihoidoa ei suositella, ellei korioamniotiittia ole osoitettu. Mikrobilääkkeet saattavat vaikuttaa vastasyntyneeseen haitallisesti (49,50).

Mikrobilääkesuositukset vaihtelevat. Koko maailmassa korioamniotiin ehkäisyyn käytetään yleisimmin ampicilliinia ja erytromysiiniä (51). Suomessa suositellaan käytettäväksi kefuroksiimia ($1,5 \text{ g} \times 3/\text{vrk}$ 3 vrk:n ajan) aina, kun lapsivesi on mennyt ennen raskausviikkoa 37 (52).

HYKS:ssa käytetään Ureaplasman ja anaerobien yleisyyden vuoksi (33) lisäksi atsitromysiiniä, jos lapsivesi on mennyt ennen raskausviikkoa 33 + 6. Atsitromysiini liitettiin hoitoon sen jälkeen, kun LVP tuli infektiodiagnostiikkaan ja mikrobikirjo alkoi selvitä (30). Joissakin maissa

käytetään paremman kudosläpäisevyyden takia klaritromysiiniä. Inflammaatioprosessin vähentäminen on vähintään yhtä tärkeää kuin mikrobien eliminaatio. Antibiootin tulisi läpäistä istukka hyvin ja olla helposti annosteltava. Lisäksi sillä tulisi olla riittävän hyvä anti-inflammatorinen vaikutus. Tosin vieläkin ei varmuudella tiedetä, kuinka haitallinen inflammaatio on sikiölle raskauden eri vaiheissa. Lievällä korioamniotiittilla saattaa olla jopa sikiön keuhkoja kypsyttävä vaikutus (53).

Yleinen suositus on ollut käynnistää synnytys raskausviikolla 34, jos sikiökalvot ovat puhjonneet aiemmin (47). Viimeaikaisten tutkimusten mukaan käynnistykselle ei ole aihetta raskausviikolla 34, jos korioamniotiittia ei ole osoitettu (54). Raskauden jatkaminen saattaa parantaa vastasyntyneen ennustetta ilman, että vastasyntyneiden sepsis yleisty (54).

Kun kyseessä on selvä kliininen korioamniotiitti, synnytys on usein ainoa oikea hoito. On kuitenkin otettava huomioon, että neljäsosalta potilaista, joilla on kliinisen korioamniotiitin oireita, ei voida osoittaa IAI:ta (19). Päätöksenteossa tulee aina huomioida raskauden kesto. Diagnoosin ja synnytyksen välisen ajan pidentyminen lisää sepsiksen riskiä sekä synnyttäjällä että vastasyntyneellä. Keisarileikkaus tulisi tehdä vain synnytysopillisin perustein (55).

Sepsiksen esiintymistä vähentää äidin hoito laajakirjoisella mikrobilääkkeellä heti, kun kliininen korioamniotiitti on diagnosoitu (55). Antibiootihoidon jatkumisesta synnytyksen jälkeen, hoidon kokonaispituudesta tai antibiooteista ei ole yhtenäistä suositusta. Antibiootin olisi kuitenkin hyvä kattaa yleisimmät sepsiksen aiheuttajamikrobit vastasyntyneellä, eli *B*-ryhmän streptokokki ja *E. coli*. Keisarileikkauksessa anaerobisuoja esimerkiksi metronidatsolilla on suositeltavaa (55).

Ei tiedetä varmuudella, voidaanko mikrobit eliminoida lapsivedestä raskaudenaikaisella antibiootihoidolla (17,56). Mikrobikylvön on todettu eliminoituvan jopa 30 %:ssa raskauksista, joissa sikiökalvot olivat puhjonneet. Keftriaksonin, klaritromysiinin ja metronidatsolin yhdistelmä vaikutti suotuisasti vastasyntyneen ennusteeseen (57).

Hammashygienia on tärkeää korioamniotiitin ehkäisyssä jo raskautta suunniteltaessa ja raskausaikana. Hammasperäiset bakteerit ovat istukassa yleisempiä kuin emättimestä lähtöisin

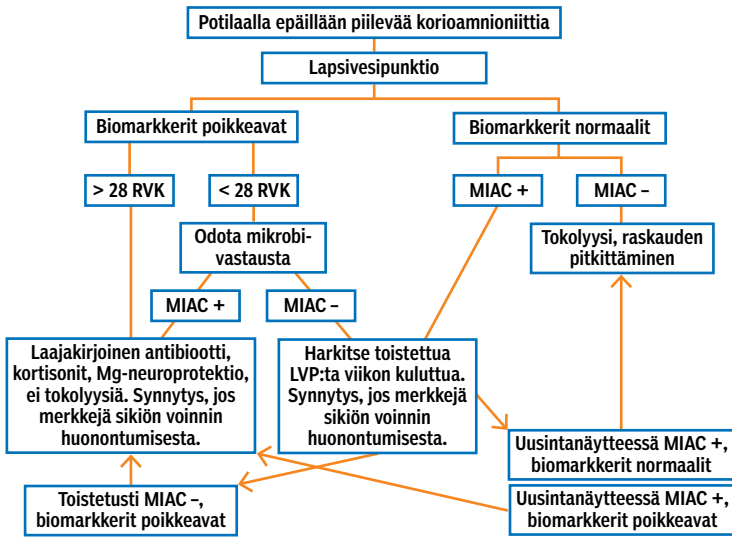
SIDONNAISUUDET

Tarja Myntti: Apuraha (SalWe "Get it Done"), matkakorvaukset (SalWe "Get it Done").
Leena Rahkonen, Jorma Paavonen, Vedran Stefanovic: Ei sidonnaisuuksia.

KUVIO 1.

Intra-amnioottisen infektion tai inflammaation (IAI) hoitopolku.

RVK = raskausviikko; MIAC = microbial invasion in amniotic cavity, lapsiveden mikrobikylvö; LVP = lapsivesipunktio; Mg = magnesium



olevat (58). Esimerkiksi *Fusobacterium nucleatum* avaa ovea muille bakteereille, mikä osittain selittää piilevän korioamnioniitin monimikrobista luonnetta (59). Parodontiittista aiheutuva toistuva bakteremia ja ienkudoksen verisuoniston suurempi läpäisevyys raskausaikana mahdollistavat yhdessä bakteerien leviämisen verenkierron kautta istukkaan ja sieltä sikiöön (60).

Seuraukset

Äidille korioamnioniitti voi aiheuttaa sepsiksen ja lisätä synnytyksen jälkeisiä ongelmia, kuten verenvuotoa, endometriittia ja kohdun huonoa supistumista (47,55).

Ennenaikaisen vastasyntyneen ennusteeseen vaikuttaa eniten raskauden kesto (61). Äidin korioamnioniitti kuitenkin vaikuttaa vastasyntyneen sairastavuuteen ja kuolleisuuteen merkittävästi (3,17). Tulehduksen voimakkuus heikentää vastasyntyneen ennustetta (62).

Raskaudenaikaisen tulehdusvasteen vaikutus lapsen myöhempään terveyteen on vielä selvittämättä. Aiheuttajamikrobin lisäksi siihen vaikuttavat raskauden kesto infektion aikana, peri-

mä sekä äidin ja sikiön immunologinen vaste. Suurin osan piilevistä korioamnioniiteista ilmenee varhaisilla raskausviikoilla. Vastasyntyneen ennusteeseen voidaan tällöin vielä vaikuttaa antamalla äidille mikrobilääke, sikiön keuhkoja kypsyttävä kortisonihoito ja magnesiumhoito sikiön hermoston suojaamiseksi. Jos mahdollista, infektiotilannetta kannattaa selvittää vielä ennen hätälangan laittoa (63), koska näin saadaan lisätietoa vastasyntyneen hoidon suunnitteluun. Tarvittaessa voidaan tehdä uudelleen LVP hoitovasteen arvioimiseksi (kuvio 1).

Tulevaisuus

Tulevaisuudessa LVP saattaisi ehkä puoltaa paikkaansa tilanteissa, joissa lapsivesi on mennyt ennen raskausviikkoa 34. Siitä saadun tiedon avulla voitaisiin jopa vähentää keskossynnytyksiä. Tämän hypoteesin vahvistamiseksi tarvitaan laajoja kansallisia satunnaistettuja tutkimuksia. Lisäksi tarvitaan tutkimuksia raskauden aikana käytetyistä uusista anti-inflammatorisista mikrobilääkkeistä istukan läpäisevyyden ja mikrobilääkkeiden pitkäaikaisvaikutusten selvittämiseksi sekä niiden vaikutuksista vastasyntyneiden neurologiseen sairastavuuteen.

Monikeskustutkimukselle on suuri tilaus myös kansallisten tutkimus- ja hoitokäytäntöjen yhtenäistämiseksi. Olisi kullannarvoista löytää luotettava ei-kajoava seulontatesti, jotta piilevää korioamnioniittia epäiltäessä ei aina tarvittaisi kajoavia tutkimuksia.

Lopuksi

Synnytyksen oikea-aikainen ajoitus on nykyisen synnytysopin merkittävin haaste. Piilevän korioamnioniitin toteaminen mahdollistuu lapsiveden biomarkkerien ja mikrobimäärityksen avulla. Vähintään yhtä tärkeää on luotettavasti sulkea pois korioamnioniitti äidin tulehdusarvojen nousun aiheuttajana. Tällöin voidaan välttyä turhilta synnytyksen käynnistyksiltä tai keisarileikkauksilta.

Vaikka raskauden kesto vaikuttaa vastasyntyneen ennusteeseen eniten, inflammaation voimakkuudella on ennusteelle suuri merkitys. Raskaudenaikaisen korioamnioniitin diagnostiikasta ja hoitopäätöksen tekemisestä pelkääntään äidin CRP:n ja kuumeen perusteella tulisi luopua ja pyrkiä mahdollisimman varhaiseen täsmädiagnostiikkaan. Toistaiseksi tämä edellyttää kajoavaa tutkimusta. ●

English summary

www.laakarilehti.fi

in english

New possibilities for the diagnosis of chorioamnionitis

TARJA MYNTTI

M.D., Senior Consultant
Department of Obstetrics and
Gynecology, Helsinki University
Hospital and University of
Helsinki, Finland
tarja.myntti@hus.fi

**LEENA RAHKONEN
JORMA PAAVONEN
VEDRAN STEFANOVIC**

New possibilities for the diagnosis of chorioamnionitis

Subclinical chorioamnionitis is more common than clinical chorioamnionitis. The criterion for clinical chorioamnionitis is the presence of two or more of the following findings: maternal fever, purulent discharge from the cervix uteri, uterine tenderness, maternal or fetal tachycardia, or elevated maternal infection biomarkers. Optimal timing of delivery and early diagnosis of subclinical chorioamnionitis are the most important challenges in modern obstetrics. The most important risk factor for chorioamnionitis is a prolonged time interval between membrane rupture and delivery. Cefuroxime is the most common antibiotic used in Finland in cases of preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM), with or without azithromycin. Notably, micro-organisms can be present in amniotic fluid equally often in the case of intact or ruptured fetal membranes. Maternal fever and CRP-value are nonsensitive and nonspecific markers in the diagnosis of chorioamnionitis. Amniotic fluid biomarkers can be used for more accurate diagnosis. Amniocentesis is still the only way to rule in or rule out intra-amniotic infection and inflammation. Currently, amniotic fluid lactate dehydrogenase, glucose and white cell count together with microbial PCR and culture are used in the diagnosis of intra-amniotic infection. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and interleukin (IL)-6 are emerging as new biomarkers. Biomarkers from vaginal discharge and cervical secretions have been studied, but have not yet been clinically validated. Intra-amniotic inflammation and early gestational age are the most important risk factors for adverse neonatal outcome. Early diagnosis of subclinical chorioamnionitis is an important goal. Early diagnosis makes it possible to start antenatal corticosteroids and magnesium neuroprotection for threatening preterm delivery, and to begin antimicrobial treatment and move the mother to a tertiary centre.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75–84.
- 2 Yoon BH, Romero R, Moon JB, ym. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1130–6.
- 3 Liu Z, Tang Z, Li J, Yang Y. Effects of placental inflammation on neonatal outcome in preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2014;55:35–40.
- 4 Wu HC, Shen CM, Wu YY, Yuh YS, Kua KE. Subclinical histologic chorioamnionitis and related clinical and laboratory parameters in preterm deliveries. *Pediatr Neonatol* 2009;50:217–21.
- 5 Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015 Oct;213(4 Suppl):S29–52.
- 6 Preterm Prelabour Rupture of Membranes; RCOG Guideline No 44. 2006; www.jsog.org/Guidelines/Preterm_prelabour_rupture_of_membranes.pdf.
- 7 Preterm Prelabour Rupture of Membranes; Green-top Guideline No. 44, 2010. https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women's%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/RCOG-Preterm-Prelabour-Rupture-of-Membranes.pdf?text=pdf, 2006.
- 8 von der Pool B. Preterm Labor: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 1998;57:2457–64.
- 9 Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001;98:1080–8.
- 10 Porreco RP, Heyborne KD, Shapiro H. Amniocentesis in the management of preterm premature rupture of the membranes: a retrospective cohort analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:573–9.
- 11 Maki Y, Furukawa S, Kodama Y, Sameshima H, Ikenoue T. Amniocentesis for threatened preterm labor with intact membranes and the impact on adverse outcome in infants born at 22 to 28 weeks of gestation. *Early Hum Dev* 2015;91:333–7.
- 12 Archabald KL, Buhimschi IA, Bahtiyar MO ym. Limiting the exposure of select fetuses to intrauterine infection/inflammation improves short-term neonatal outcomes in preterm premature rupture of membranes. *Fetal Diagn Ther* 2017;42:99–110. doi:10.1159/000450997. Epub 2016 Oct 29.
- 13 Higgins RD, Saade G, Polin RA, ym. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol* 2016;127:426–36.
- 14 Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T ym. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol* 2014;72:458–74.
- 15 Alfakry H, Malle E, Koyani CN, Pussinen PJ, Sorsa T. Neutrophil proteolytic activation cascades: a possible mechanistic link between chronic periodontitis and coronary heart disease. *Innate Immunol* 2016;22:85–99.
- 16 Johnson CT, Farzin A, Burd I. Current management and long-term outcomes following chorioamnionitis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41:649–69.
- 17 Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015 Oct;213(4 Suppl):S29–52.
- 18 Buhimschi IA, Nayeri UA, Laky CA, Razeq SA, Dulay AT, Buhimschi CS. Advances in medical diagnosis of intra-amniotic infection. *Expert Opin Med Diagn* 2013;7:5–16.
- 19 Oh KJ, Kim SM, Hong JS ym. Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 2017 Jun;216(6):604.e1–604.e11.
- 20 Goldenberg RL, Faye-Petersen O, Andrews WW, Goepfert AR, Cliver SP, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth Study: diffuse decidua leukocytoclastic necrosis of the decidua basalis, a placental lesion associated with preeclampsia, indicated preterm birth and decreased fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:391–5.
- 21 Gibbs RS. Diagnosis of intra-amniotic infection. *Semin Perinatol* 1977;1:71–7.
- 22 Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D ym. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol* 2003;6:435–48.
- 23 Dollner H, Vatten L, Halgunset J, Rahimpour S, Austgulen R. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors. *BJOG* 2002;109:534–9.
- 24 Edwards RK. Chorioamnionitis and labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:287–96.
- 25 Wu HC, Shen CM, Wu YY, Yuh YS, Kua KE. Subclinical histologic chorioamnionitis and related clinical and laboratory parameters in preterm deliveries. *Pediatr Neonatol* 2009;50:217–21.
- 26 Xie A, Zhang W, Chen M ym. Related factors and adverse neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes complicated by histologic chorioamnionitis. *Med Sci Monit* 2015;21:390–5.
- 27 Musilova I, Bestvina T, Stranik J, Stepan M, Jacobsson B, Kacerovsky M. Transabdominal amniocentesis is a feasible and safe procedure in preterm prelabour rupture of membranes. *Fetal Diagn Ther* 2017;42:257–61. doi:10.1159/000457951
- 28 Lee SY, Park KH, Jeong EH, Oh KJ, Ryu A, Kim A. Intra-amniotic infection/inflammation as a risk factor for subsequent ruptured membranes after clinically indicated amniocentesis in preterm labor. *J Korean Med Sci* 2013;28:1226–32.
- 29 Gordon MC, Narula K, O'Shaughnessy R, Barth WH Jr. Complications of third-trimester amniocentesis using continuous ultrasound guidance. *Obstet Gynecol* 2002;99:255–9.
- 30 Stark CM, Smith RS, Lagrandeur RM, Batton DG, Lorenz RP. Need for urgent delivery after third-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2000;95:48–50.
- 31 Bobitt JR, Ledger WJ. Amniotic fluid analysis. Its role in maternal neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1978;51:56–62.
- 32 Romero R, Jimenez C, Lohda AK ym. Amniotic fluid glucose concentration: a rapid and simple method for the detection of intraamniotic infection in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:968–74.
- 33 Myntti T, Rahkonen L, Tikkanen M, Patari-Sampo A, Paavonen J, Stefanovic V. Amniotic fluid rapid biomarkers are associated with intra-amniotic infection in preterm pregnancies regardless of the membrane status. *J Perinatol* 2016;36:606–11. doi:10.1038/jp.2016.59.
- 34 Myntti T, Rahkonen L, Nupponen I ym. Amniotic fluid infection in preterm pregnancies with intact membranes. *Dis Markers* 2017;2017:8167276.
- 35 Nien JK, Yoon BH, Espinoza J ym. A rapid MMP-8 bedside test for the detection of intra-amniotic inflammation identifies patients at risk for imminent preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1025–30.
- 36 Maymon E, Romero R, Pacora P ym. Human neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:94–9.
- 37 Myntti T, Rahkonen L, Patari-Sampo A ym. Comparison of amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 and cathelicidin in the diagnosis of intra-amniotic infection. *J Perinatol* 2016;36:1049–54.
- 38 Lee SY, Buhimschi IA, Dulay AT ym. IL-6 trans-signaling system in intra-amniotic inflammation, preterm birth, and preterm premature rupture of the membranes. *J Immunol* 2011;186:3226–36.
- 39 Keelan JA, Payne MS, Kemp MW, Ireland DJ, Newnham JP. A new, potent, and placenta-permeable macrolide antibiotic, solithromycin, for the prevention and treatment of bacterial infections in pregnancy. *Front Immunol* 2016;7:111.
- 40 DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2012;17:2–11.
- 41 Espinoza J, Goncalves LF, Romero R ym. The prevalence and clinical significance of amniotic fluid 'sludge' in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:346–52.
- 42 Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001;358:1358.
- 43 Myntti T, Rahkonen L, Tikkanen M, Paavonen J, Stefanovic V. Vaginally obtained amniotic fluid samples in the diagnosis of subclinical chorioamnionitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:233–7.
- 44 Musilova I, Bestvina T, Hudeckova M ym. Vaginal fluid interleukin-6 concentrations as a point-of-care test is of value in women with preterm prelabour rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:619. doi:10.1016/j.ajog.2016.07.001.
- 45 Keski-Nisula L, Suonio S, Makkonen M, Katila ML, Puhakainen E, Kuronen A. Infection markers during labor at term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:33–9.
- 46 Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG* 2007;114:796–801.
- 47 Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010;37:339–54.
- 48 Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001058. doi(12):CD001058.
- 49 Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:565–76.
- 50 Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD000246. doi(12):CD000246.
- 51 Cousens S, Blencowe H, Gravett M, Lawn JE. Antibiotics for pre-term pre-labour rupture of membranes: prevention of neonatal deaths due to complications of pre-term birth and infection. *Int J Epidemiol* 2010 Apr;39 Suppl 1:i134–43.
- 52 Uotila J, Vuorela P, Koistinen E. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimian ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Ennenaikainen synnytys. Käypä hoito -suositus 2011. www.kaypahoito.fi
- 53 Park CW, Park JS, Jun JK, Yoon BH. Mild to moderate, but not minimal or severe, acute histologic chorioamnionitis or intra-amniotic inflammation is associated with a decrease in respiratory distress syndrome of preterm newborns without fetal growth restriction. *Neonatology* 2015;108:115–23.
- 54 Morris JM, Roberts CL, Bowen JR ym. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:444–52.
- 55 Fishman SG, Gelber SE. Evidence for the clinical management of chorioamnionitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:46–50.
- 56 Gomez R, Romero R, Nien JK ym. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:167–73.
- 57 Lee J, Romero R, Kim SM ym. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:707–20.
- 58 Prince AL, Antony KM, Chu DM, Aagaard KM. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers. *J Reprod Immunol* 2014;104:105:12–19.
- 59 Buhimschi IA, Nayeri UA, Laky CA, Razeq SA, Dulay AT, Buhimschi CS. Advances in medical diagnosis of intra-amniotic infection. *Expert Opin Med Diagn* 2013;7:5–16.
- 60 Redline RW. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:20–5.
- 61 Musilova I, Kutova R, Pliskova L ym. Intraamniotic inflammation in women with preterm prelabour rupture of membranes. *PLoS One* 2015;10:e0133929.
- 62 Combs CA, Gravett M, Garite TJ ym. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:125.e1–125.e15.
- 63 Lisonkova S, Sabr Y, Joseph KS. Diagnosis of subclinical amniotic fluid infection prior to rescue cerclage using gram stain and glucose tests: an individual patient meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:116–22.