Ennenaikaisen synnytyksen ennustaminen

LT, osastonlääkäri Leena Rahkonen
HUS Kätilöopiston sairaala

Sidonnaisuudet

- LT, Naistentautien ja synnytysopin erikoislääkäri
- Osastonlääkäri, HYKS, Kätilöopiston sairaala
- Yksityislääkäri
- Muut sidonnaisuudet
  - Osallistunut kerran lääkealan yrityksen tukemaan koulutukeen ulkomailla (Medix, Kauniainen, Finland)

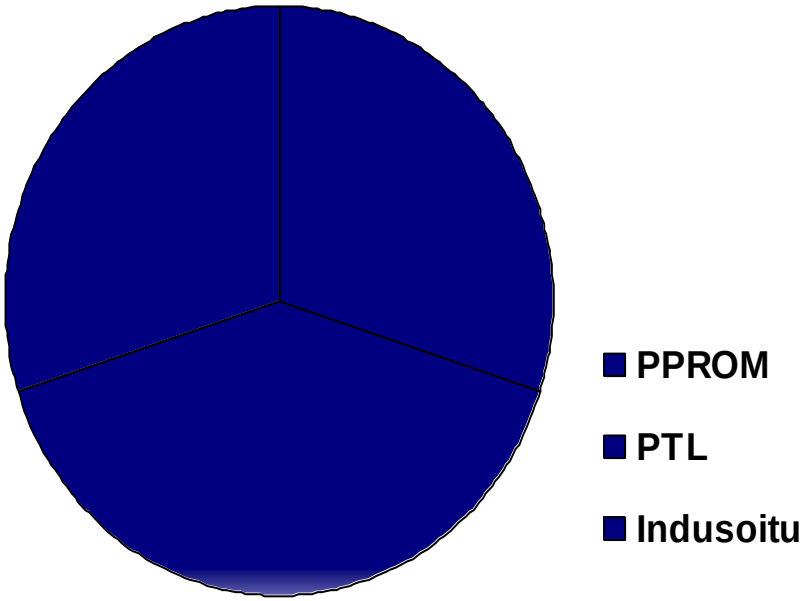
- Yleistä
- Patofysiologiaa
- Ennustaminen
  - Biomarkkerit
    - IGFBP-1
    - FFN
  - UÄ
    - Kondunkaulakanava
- Mitä uutta
  - MMP-8
  - Geeni

Ennenaikainen synnytys

- **H 22- H 37** (WHO, 1970)
  - Moderately preterm birth H 32- 37
  - Very preterm birth H 28-31
  - Extremely preterm birth < H 28

  – **Spontaani 65-70%**
    - Spontaneous preterm labor 40-45%
    - PPROM 25-30%

  – **Indusoitu 30-35%**
    - Äiti/sikiö indikaatio



Ennenaikainen synnytys

- Maailmalla syntyy 13milj ennenaikaista lasta/v
  - 1milj. kuolee ennenaikaisuuden komplikaatioihin
- Esiintyvyydessä suuri vaihtelu maiden välillä 4- 15%
- Esiintyvyys kasvussa
- Ennenaikaisuus aiheuttaa
  - 75% neonataalikuolemista
  - 50% neurologisista vammautumisista

Ennustamisen merkitys

- **Löytää riskiraskaudet**
  - Tarkempi raskaudenaikainen seuranta, ohjanta, oikea synnytyspaikka
- **Tarjota riskiraskauksiin spesifinen hoito**
  - Progesteroni, tukilanka, antenataalinen korkikosteroidi
- **Löytää matalan riskin raskaudet**
  - Vältytään “turhilta sairaalaseuranta jaksoilta ja hoidoilta”
- **Lisätä tietoa ennenaikaisen synnytyksen patofysiologiasta**
  - Pyrkimyksenä vähentää ennenaikaisia synnytyksiä

Ennenaikaisen synnytyksen ennustaminen

- Riskipisteytys
- Biomarkkerit
- Ultraäänitutkimus

Riskipisteytys

Taulukko 2. Eri riskitekijöiden merkitys ennenaikaisen synnytyksen uhan arvioinnissa. Yhteenlasketut riskipisteet: 0—5 pistettä = ei ennenaikaisen synnytyksen uhkaa, 6—10 pistettä = vähäinen ennenaikaisen synnytyksen uhka, 11—15 pistettä = kohtalainen ennenaikaisen synnytyksen uhka, 16—20 pistettä = suuri ennenaikaisen synnytyksen uhka, yli 20 pistettä = yli 90 %:n todennäköisyys ennenaikaiseen synnytykseen (Senterre ja Lambotte 1974).

Pysyvät riskit	Riski-pisteet	Muuttuvat riskit	Riski-pisteet
1) 2 tai useampia lapsia kotona eikä ammatti-ihmisen avustusta	1	1) Ulkotyö	1
2) Alhainen sosiockonominen taso	1	2) Astenia	1
3) 1 kaavinta	1	3) Painon lisäys > 2 kg/kk tai < 0.5 kg/kk	1
4) Alle 1 vuosi edellisestä synsytyksestä	1	4) Asunto 3. kerroksessa eikä hissiä	2
5) Avioliiton ulkopuolinen raskaus	2	5) Tupakointi yli 10 savuketta/vrk	2
6) Ikä 18—20 vuotta	2	6) Albuminuria	2
7) 2 kaavintaa	2	7) RR ≧ 130/90 mmHg	2
8) Hyvin alhainen sosioekonominen taso	3	8) Painon lasku	3
9) Pituus < 155 cm	3	9) Pitkät päivittäiset matkat	3
10) Paino < 45 kg	3	10) Huomattavia ponnistuksia tai crittäin rasittava matka	3
11) 3 tai useampia kaavintoja	3	11) Tarjoutuva osa alhaalla lantiossa 7. kuukautena	3
12) Ikä alle 18 vuotta	4	12) Pyelonefriitti	4
13) 1 raskauden 2. trimesterin keskenmeno	4	13) Verenvuotoa raskauden 2. kolmanneksella	4
14) 1 ennenaikainen synnytys	4	14) Kohdun kaulakanava lyhentynyt 50 %	4
15) Todettu kohtuanomalia	5	15) Kohdunsuu avautunut yli 1 cm	4
16) Useampi kuin 1 toisen trimesterin keskenmeno	5	16) Ennenaikaisia kohdun supistuksia	5
17) 2 tai useampia ennenaikaisia synnytyksiä	10	17) Kaksosraskaus	5
		18) Hydramnion	5
		19) Etisistukka	5
Pysyvät riskit yhteensä		Muuttuvat riskit yhteensä	

Riskitekijät

Anamnestiset tekijät

- Aiempi ennenaikainen synnytys
- Aiempi sikiön kuolema
- Kaksi tai useampia keskiraskauden keskenmenoa tai keskeytystä
- Loop
- Äidin krooninen sairaus (RR, Diabetes)
- Aidin akuutti systeemi-infektio raskauden aikana

Sosioekonomiset tekijät

- Huonot sosiaaliset olosuhteet, huono koulutustaso
- Epäsosiaalisuus, alkoholismi, huumeiden käyttö, tupakointi
- Erityisen vaikeat työolosuhteet
- Naimattomuus
- Nuori (< 18v) tai vanha (> 35 v) synnyttäjä
- Ensi- tai monisynnyttäneisyys (>4 synnytystä)

Kyseiseen raskauteen liittyvät tekijät

- Emättimen tai kohdunkaulakanavan infektio
- Monisikiö raskaus
- Ennenaikainen vedenmeno
- Raskaudenaikainen verenvuoto
- Supistukset
- Keinohedelmöitys (IVF, PAS)
- Istukan ennenaikainen irtoaminen
- Etinen istukka
- Pre-eklampsia
- Sikiön kasvuhäiriö tai epämuodostuma
- Hepatoosi
- Merkittävä ylipaino

Riskitekijät

- Geeniperimä
  - Suvuttainen esiintyminen
- Rotu
  - Musta väestö 16-18 %
  - Valkoinen väestö 5-12 %
- Immunipuolustus
  - Geeni polymorfismi
    - Immunologinen vaste infektioon vaihtelee yksilöittäin

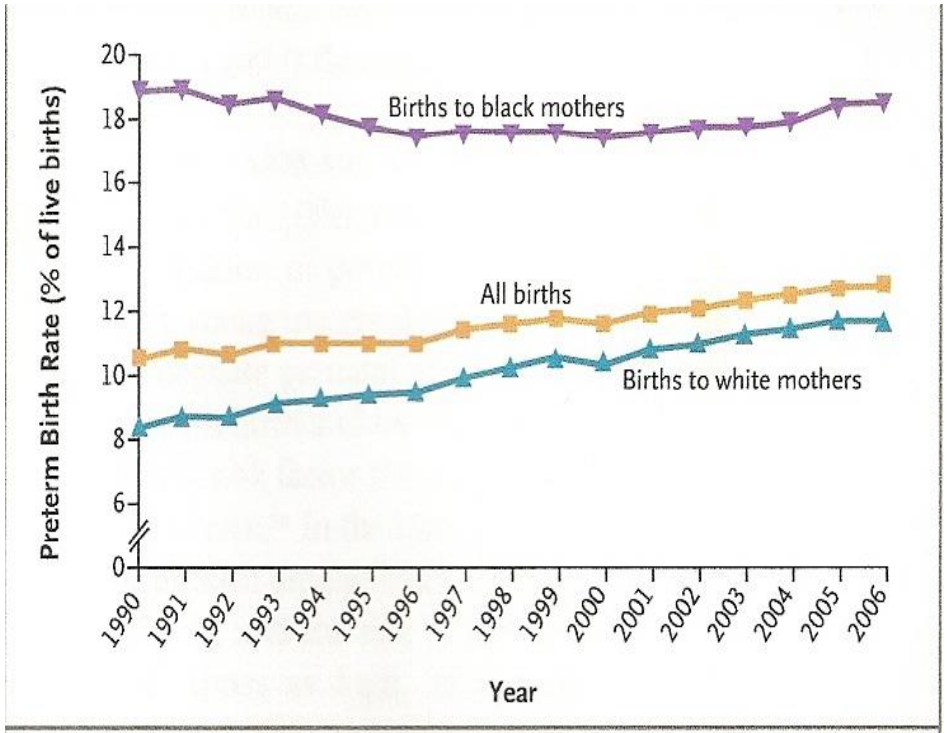
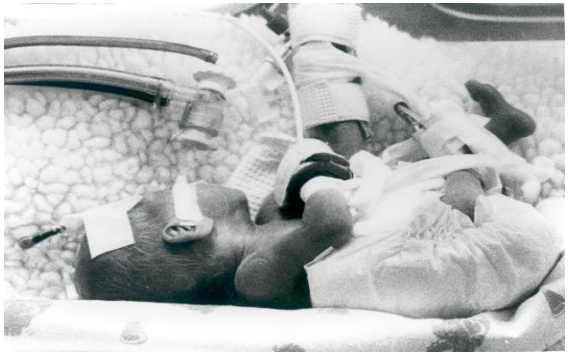
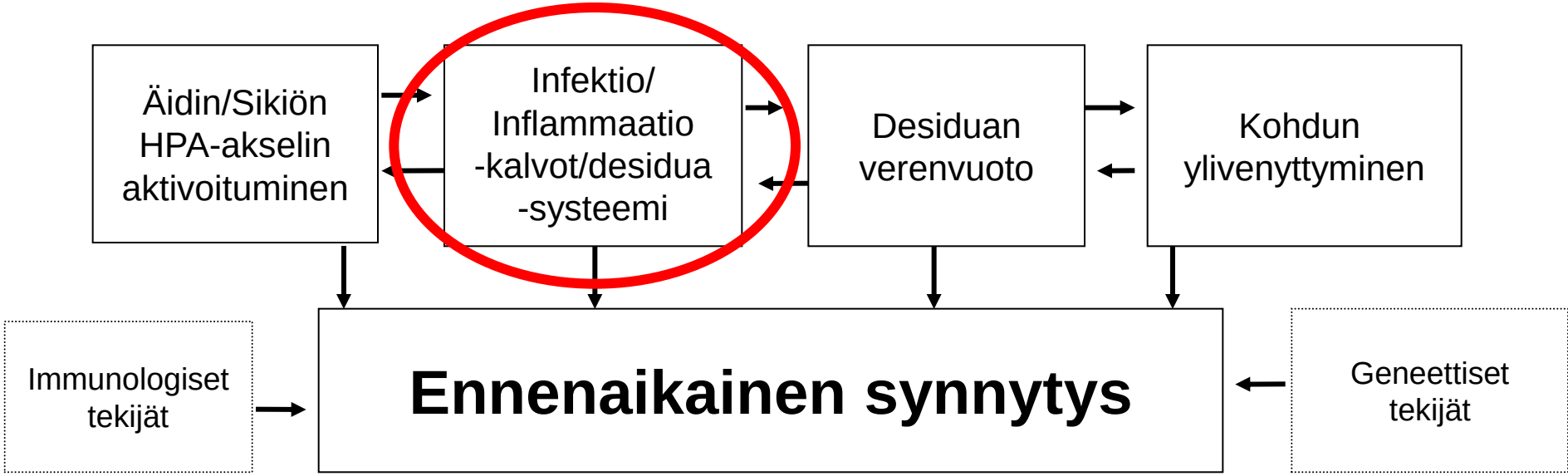


Figure 1. Preterm Birth Rates in the United States, 1990–2006.

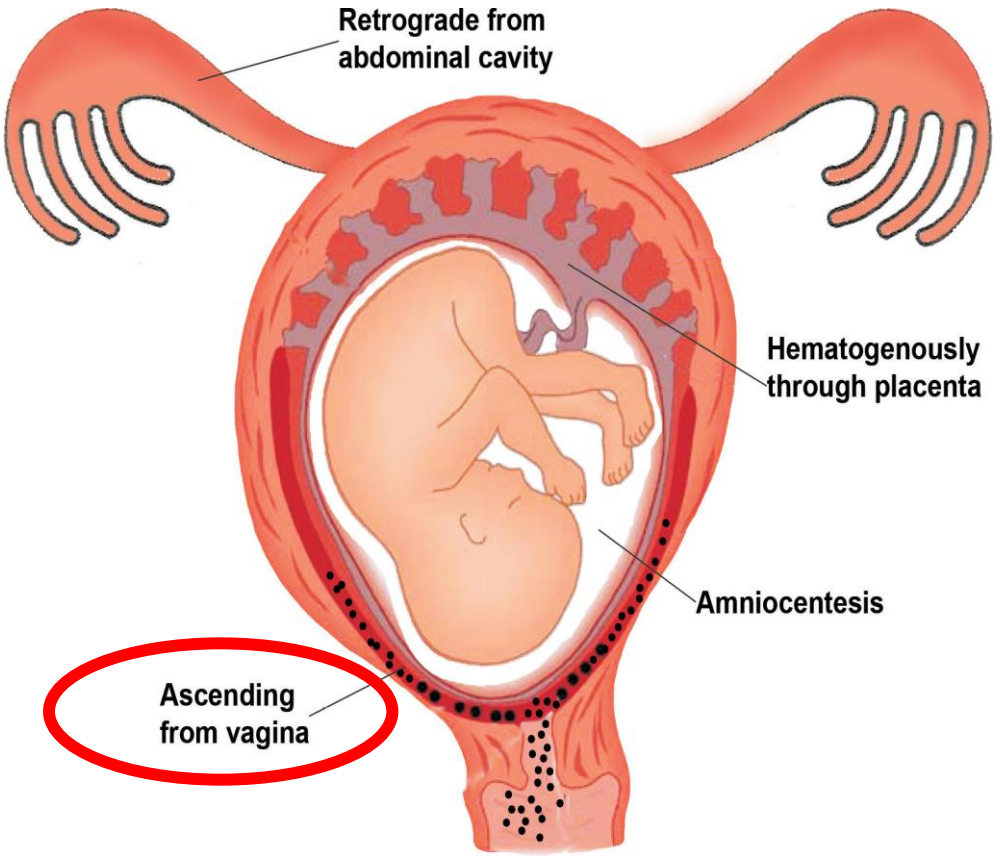
Data are from the National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System.[2]




Äidin/Sikiön HPA-akselin aktivoituminen
Infektio/ Inflammaatio -kalvot/desidua -systeemi
Desiduan verenvuoto
Kohdun ylivenyttyminen
Immunologiset tekijät
Ennenaikainen synnytys
Geneettiset tekijät

Infektio ja raskaus

- **30 %** kaikista ennenaikaisista synnytyksistä
- **80 %** alle H 32 synnytyksistä

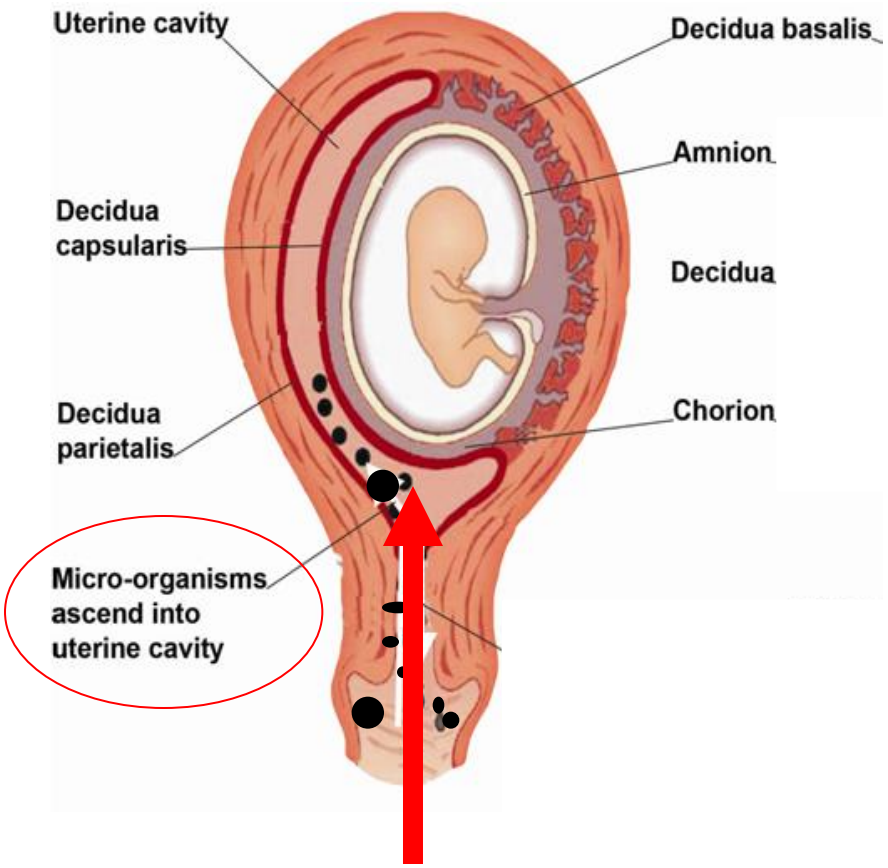


Emättimen nouseva infektio

- Bakteerien invaasio kohtuun
  - ennen hedelmöitystä
  - raskauden aikana

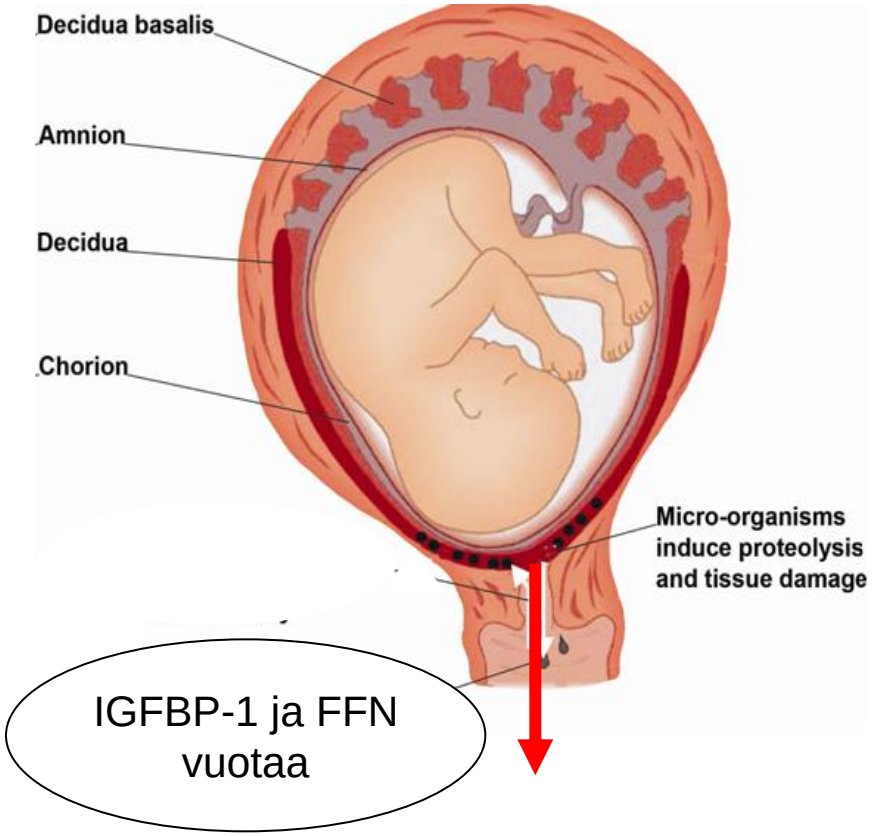
- Tulehdukselliset sytokiinit (IL-1,IL-8 , TNF-α) lisääntyvät ja aktivoituvat

- PG, endo- ja eksotoksiinien tuotto ja proteaasien aktiviteetti lisääntyy
  - → Supistukset
  - → Cx kypsyminen
  - → PPROM

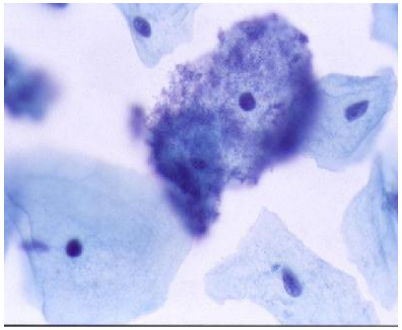


Infektio ja raskaus

- Sikiökalvojen ja kohdun sisäseinän eli desiduan tuotteita ”vuotaa” kohdun kaulakanavaan ja emättimeen
  - phIGFBP-1
  - FFN

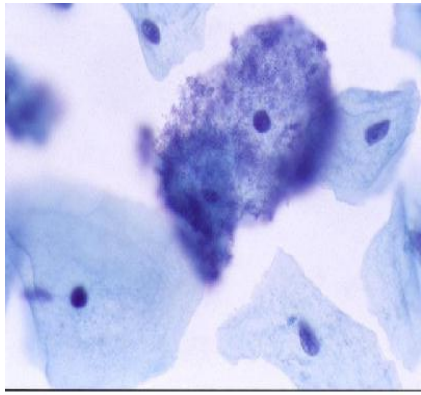


Bakteerivaginoosi (BV)



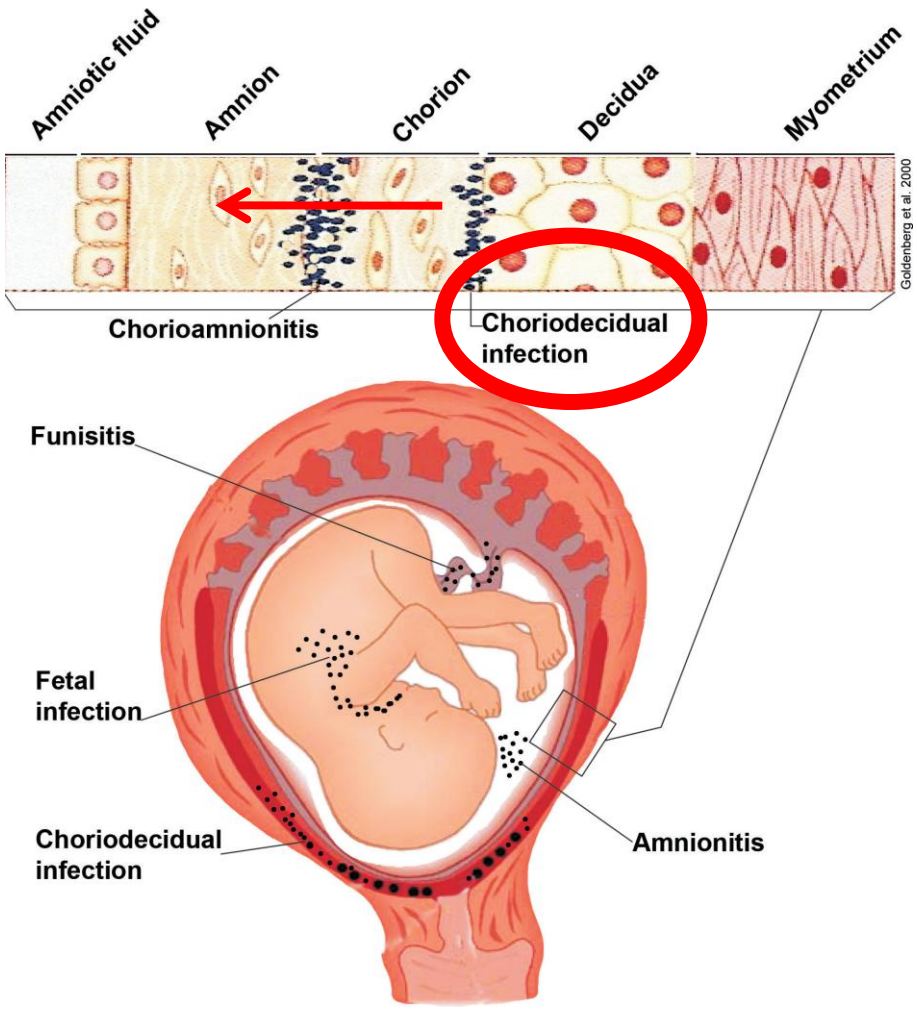
- Emättimen bakteeriflooran häiriö
  - Anaerobi bakteerifloora syrjäyttää normaalin laktobasilliflooran
  - Bakteerikonsentraatio lisääntyy 1 000-10 000-kertaiseksi
    - Yleisimmät bakteerilajit
      - Gardnerella vaginalis
      - Ureaplasma urealyticum
      - Mykoplasma hominis
      - Bacteroides-lajeja
- Esiintyvyys
  - Raskaana olevilla 4-60 %
  - valikoimattomassa populaatiossa 4-10 %.

Bakteerivaginoosi ja ennenaikaisuus



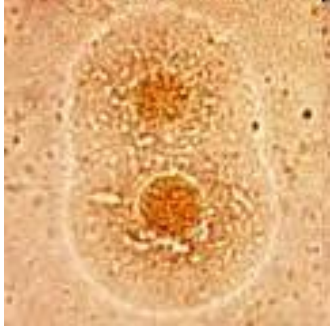
- BV lisää riskiä
  - Ennenaikaisuuteen OR 2-3
  - Synnytyksen jälkeisiin infektioihin OR 2.7 (Leitich et al. 2003)
- Ei aiheuta inflammaatiota
- Antibioottihoitojen käytöstä ristiriitaisia tutkimustuloksia
- Seulontaa ei suositella

Infektio kohdussa



- Proinflammatoriset sytokiinit eivät läpäise istukkaa (Aaltonen et al. 2005)
- Mikrobit lapsiveteen sikiökalvojen läpi
- Sikiön oma vaste infektioon käynnistyy

Kohdunsisäinen infektio ja raskaus



- Yleensä aiheuttajana emättimen bakteeriflooran laji
  - Gardnerella vaginalis
  - Bacteroides-lajit
  - Mykoplasma hominis
  - **Ureaplasma urealyticum**

- Ureaplasma
  - **Yleisin kohdunsisäisen tulehduksen aiheuttajamikrobi**
    - Kattaa noin puolet lapsiveden bakteerilöydöksistä (Maxwell et al. 2006)
  - Taudinaiheuttamiskyky on heikko
  - Oireettomilla vaginassa ja virtsarakossa 40-80 %:lla
  - Vaativa kasvuympäristönsä suhteen
    - diagnostiikka viljelyllä on hankalaa ja epävarmaa
  - Pelkkä emättimen kolonisaatio ei ole riskitekijä (Cassell et al. 1993)

Ennustamistutkimukset

- Vaikeaa ja haasteellista
- Tarvitaan suuria määriä tutkittavia (Oireettomat / Oireiset)
  - EASET oireettomat n= 5180
    - Spontaani ennenaikainen synnytys

      < H 37 (3.6%) n= 189

      < H 32 (0.5%) n= 26
  - EASET oireiset n= 246
    - Spontaani ennenaikainen synnytys

      < H 34 4.1% (n=10)

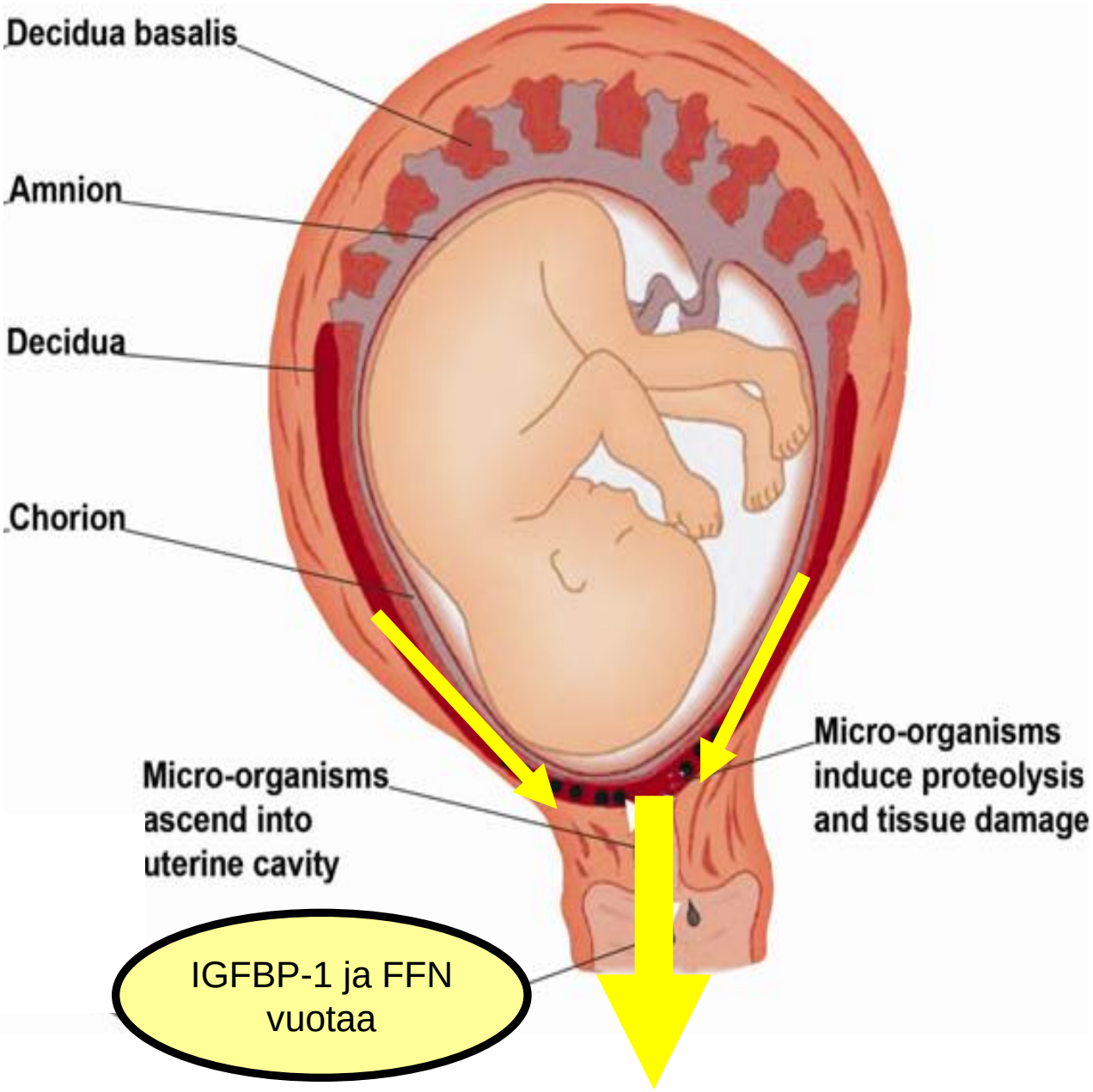
      < H 37 6.9 % (n=17)

Biomarkkerit

- Emättimen ja kohdunkaulakanavan eritteet
- Lapsivesi
- Seerumi ja/tai plasma
- Virtsa
- Sylki
- Ientaskut

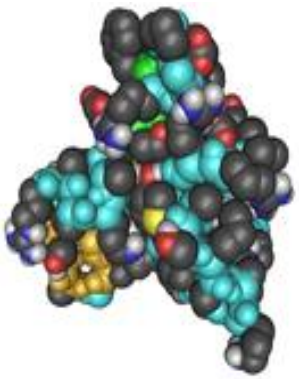
Biomarkkerit

- **IGFBP-1** **(Insulin like growth factor binding protein- 1)**
- **FFN** **(fetaali fibronektiini)**
- Cytokiinit
  - IL-β 1, IL-6 ja IL-8
  - TNF-α
- Bakteerivaginoosi
- Matrix metalloproteinaasit
  - AF- MMP(8)
- CRP
- PAPP-A
- S- AFP, AF- AFP
- CRH, adrenocorticotropin
- Prolactin
- hCG
- Estrioli, Progestin, Relaxin
- AFOS, Ferritin
- Zn, Fe, vitamiinit (esim. fooli happo)
- NO
- P-Trombin (antitrombin)


Decidua basalis
Amnion
Decidua
Chorion
Micro-organisms ascend into uterine cavity
Micro-organisms induce proteolysis and tissue damage
IGFBP-1 ja FFN vuotaa

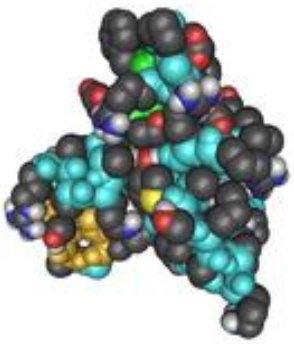
IGFBP-1

Insuliinin kaltaisen kasvutekijän sitojaproteiini -1



- Desiduan eli kohdun sisäkalvosolujen tuote
- Toimii IGF:n negatiivisena säätelijänä
- Keskeinen rooli äidin ja sikiön kudosten kehityksessä raskauden alusta alkaen
  - Desiduan toiminnassa
  - Desiduan ja istukan vuorovaikutuksessa
  - Sikiön kasvussa ja kehityksessä
- IGFBP- 1 pitoisuus nousee nopeasti alkuraskaudessa äidin verenkierrossa ja lapsivedessä

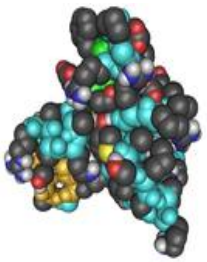
IGFBP-1 pitoisuudet



	Pitoisuus (µg/L)
Serum (ei raskaana)	0.5-50
Serum (raskaana)	ad 600
Lapsivesi	10.000-350.000
Virtsa (raskaana)	< 0.01-20
CX mucus (ei raskaana)	< 0.01
CX (raskaus I ja II trim)	3.6 - 4.8
Sperma	< 0.01-21

Rutanen et al. 1993/ Rahkonen et al 2010

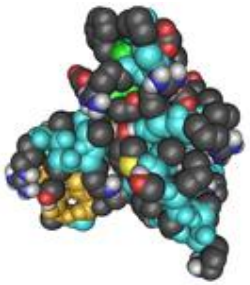
IGFBP-1



- **5 eri IGFBP-1 fosfoisomuotoa**
- **Fosforyloitumisaste vaikuttaa IGFBP:n sitoutumiskykyyn IGF:ään**

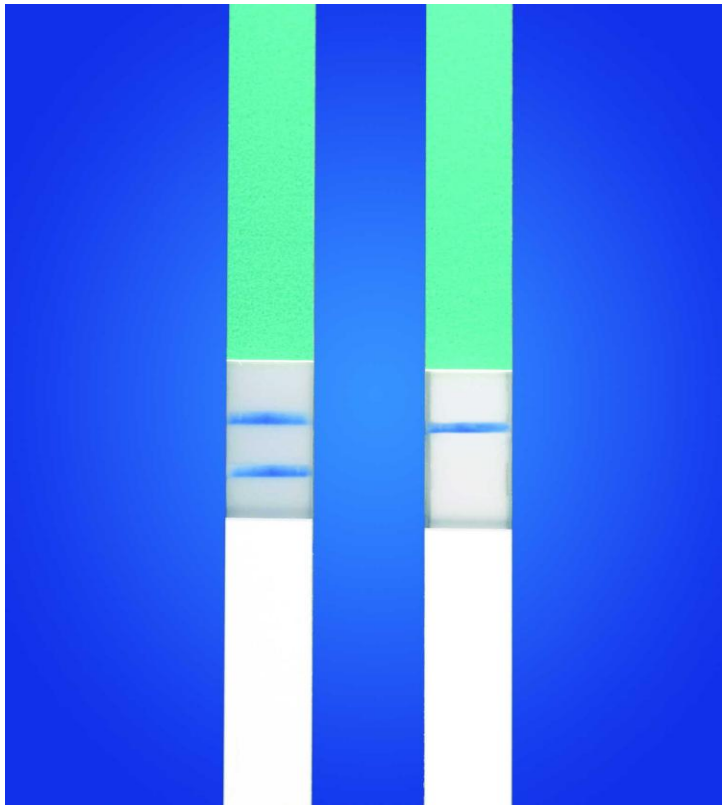
	Non-phosphorylated	Phosphorylated
Serum	+	+
Amniotic fluid	+	-
Cervical fluid	-	+

IGFBP-1



- **Lapsiveden ei fosforyloitu IGFBP-1** **(non-phIGFBP-1)**
  - **Actim-PROM-Test**
  - **≥ 25 µg/L testi positiivinen**
  - **Mittaus emättimestä**

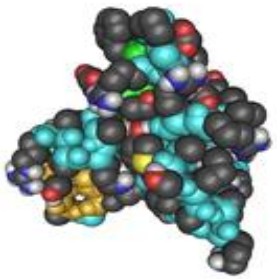
- **Deciduan korkeasti fosforyloitu-IGFBP-1**(ph-IGFBP-1)
  - **Actim-Partus-Test**
  - **≥ 10 µg/L testi positiivinen**
  - **Mittaus kohdunkaulakanavasta**

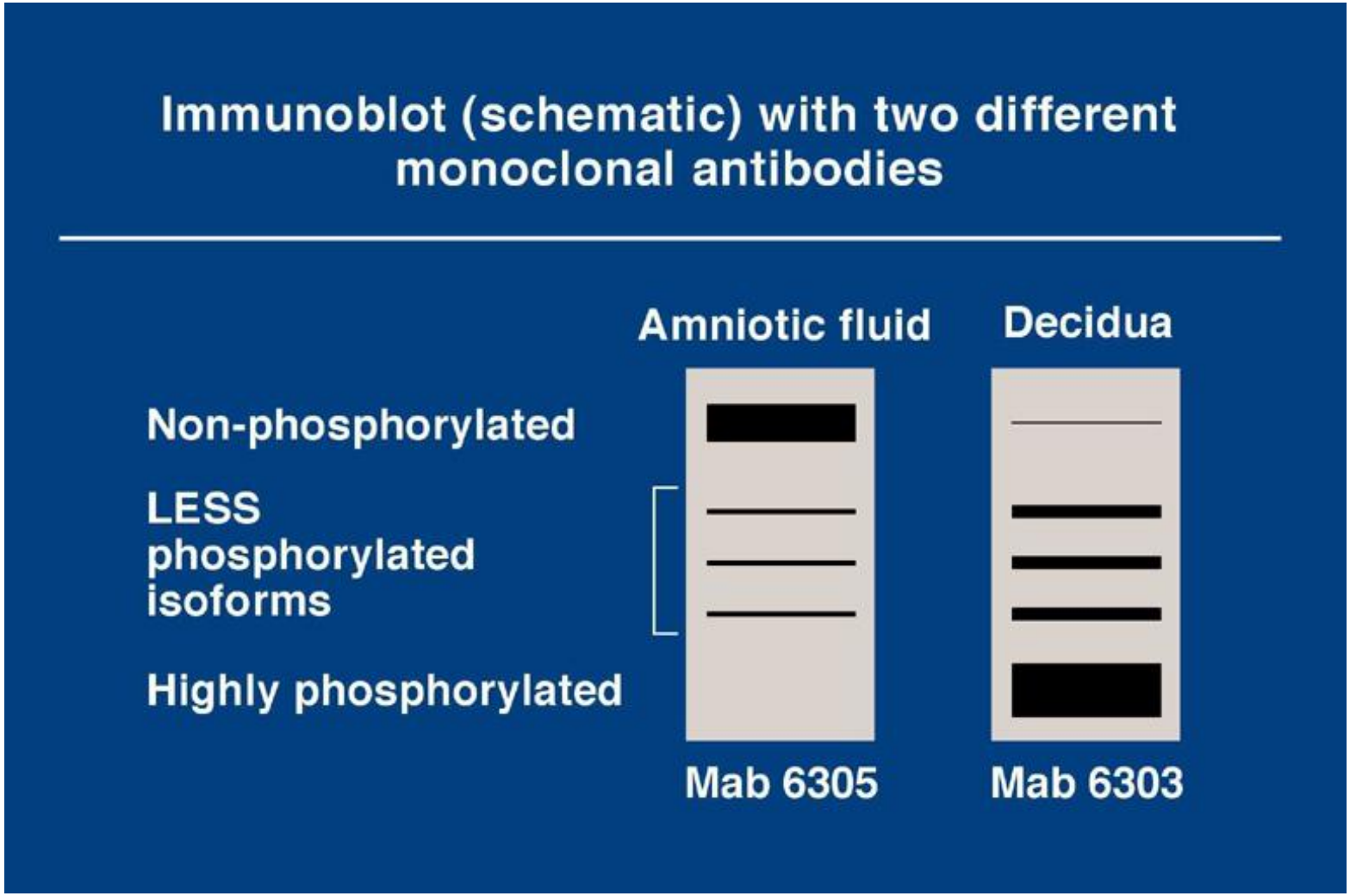


Positive Negative

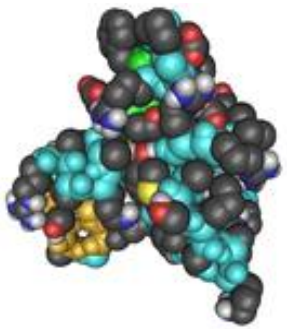
Medix Biochemica, Finland

IGFBP-1




Immunoblot (schematic) with two different monoclonal antibodies
Amniotic fluid
Decidua
Non-phosphorylated
LESS phosphorylated isoforms
Highly phosphorylated
Mab 6305
Mab 6303

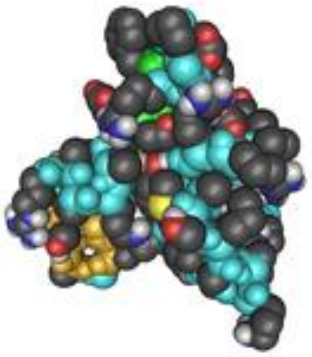
Fosforyloitunut IGFBP-1 (phIGFBP-1)



- Kohoaa kohdunkaulakanavassa kohdunkaulakanavan kypsyessä (Nuutila.M et al 1999)

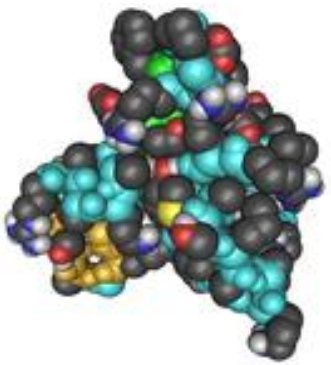
- Ennustaa ennenaikaisuutta ja synnytyksen jälkeisiä synnytyskanavan infektioita (Kekki.Met al. 2001)

Fosforyloitunut IGFBP-1
(phIGFBP-1)



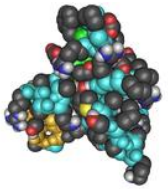
- **PhIGFBP-1 ≥ 10 µg/L** (Testi positiivinen)
  - I Trimester H 10-13 n. 24-30%
  - II Trimester H 17-21 n. 19-23%
  - III Trimester > H 22 n. 4-9%

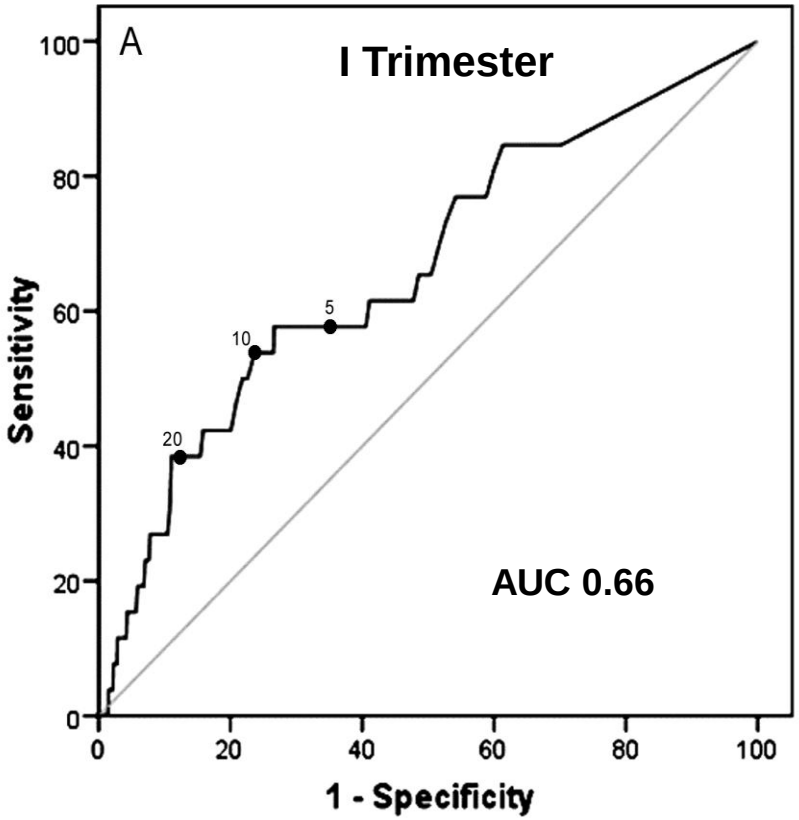
PhIGFBP-1 ≥ 10µg/L

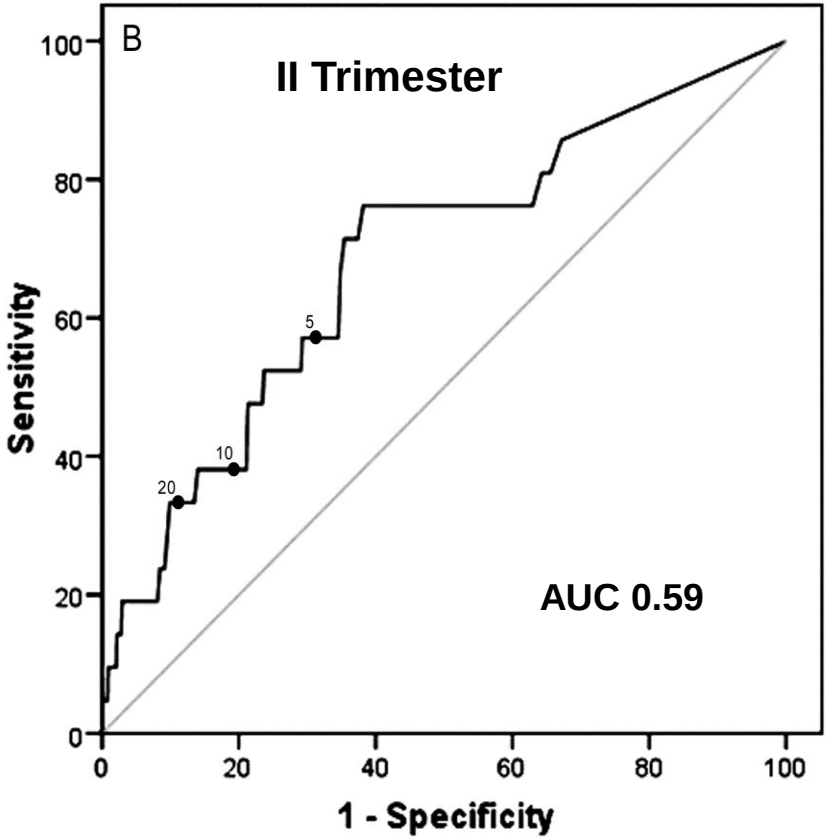


- Riippumaton ennenaikaisuuden ennustetekijä
  - **I** Trimester
    - < 32 weeks OR 3.0 (95% CI 1.3-7.0)
    - < 37 weeks OR 1.6 (95% CI 1.2-2.3) (Rahkonen et al 2009)
- Korkea NPV

ROC curves of cervical fluid phIGFBP-1 for predicting preterm delivery < 32 weeks

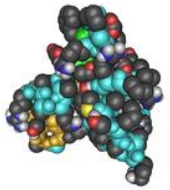






BJOG. Rahkonen et al 2010

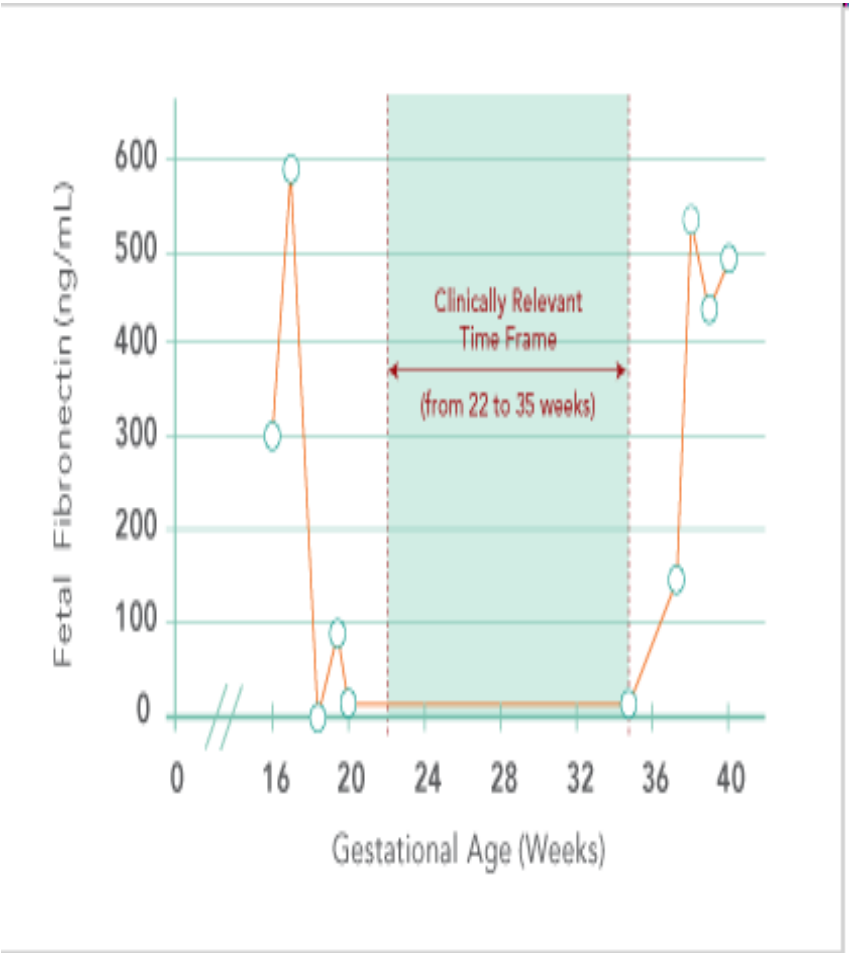
PhIGFBP-1 ≥ 10µg/L



OUTCOME / STUDY	Year	N	LR+	LR-
< H 32				
Brik et al	2010	276	**2.2**	**0.3**
< H 34				
Tanir et al	2009	68	**2.8**	**0.3**
Rahkonen et al	2009	246	**3.8**	**0.6**
Brik et al	2010	276	**1.8**	**0.6**
< H 35- 36				
Elizur et al	2005	64	**4.2**	**0.3**
Eroglu et al	2007	51	**5.7**	**0.3**
Kwek et al	2004	47	**3.9**	**0.3**
< H 37				
Kekki et al	2001	63	**3.7**	**0.4**
Lembet et al	2002	54	**15.2**	**0.1**
Akercan et al	2004	77	**6.1**	**0.3**
Elizur et al	2005	64	**2.0**	**0.5**
Pasternoster et al	2007	109	**7.3**	**0.3**
Altinkaya et al	2009	105	**5.4**	**0.3**
Pasternoster et al	2009	210	**4.9**	**0.5**

Fetal Fibronectin (FFN)

- **Suonikalvon ja trophoplastien tuote**
- **Korionin ja desiduan adheesioproteiini**
- **Esiintyminen**
  - **< H 22 CX 24 %:lla**
    Vag 17 %:lla
  - **> H 22 4 %:lla**



Fetal Fibronectin (FFN)

- **Ennustaa**
  - **Ennenaikaisuutta**
  - **Synnytyksen jälkeisiä synnytyskanavan infektioita**

- **Määrityspaikka ectocervix/ vaginan takaforniks**

- **Positiivinen FFN- test > 50 µg/L**

- **Testin käyttörajoitus**
  - **PPROM**
  - **Yhdyntä alle 24 h**
  - **Pre-eclampsia**
  - **Verenvuoto**
  - **Tukilanka**

Fetal Fibronectin (FFN)

- Alkuraskaus (H 8-22) < H 37 OR 2-3 (Golbenberg et al 2000)
- Oireisilla (> H 22) < H 37 OR 6-7 (Honest et al 2002)
- Korkea NPV

- Paras ennustettavuus oireisilla < 7-10 vrk (Goldenberg et al 2003)
- NNT suhteessa RDS:ään 17 vs. 109

FFN-testi

Outcome	*LR+*	*LR-*
Asymptomatic		
< 37 wks	3.4	0.9
Symptomatic		
< 7-10 days	5.4	0.3
< 34 wks	3.6	0.3

Honest,H, Forbers,C.A: 2009, Screening to prevent spontaneous preterm birth. Systemic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling

- 64 studies, 28 asymptomatic, 40 symptomatic

PhIGFBP-1 vrs. FFN

	PhIGFBP-1	*FFN*
Lähde	**Desidua**	**Corion**
Mittauspaikka	**CX**	**Cx & vagina**
Esiintyminen		
< H 22	**24-30%**	**24%**
> H 22	**4-9%**	**4%**
Häiritseviä tekijöitä		
Yhdyntä	**Ei**	**Kyllä**
Veri	**Kyllä**	**Kyllä**
Hinta	**Halvempi**	**Kalliimpi**
Maa	**Suomalainen**	**Ulkomaalainen**

PhIGFBP-1 vrs. FFN

EA ennustaminen		*PhIGFBP-1*	*FFN*
Oireettomat			
I Trimester	OR	3.0 (Rahkonen et al 2009)	2-3 (Goldenberg et al 1997)
Oireiset			
< H 34	LR+	4.2	4.0
	LR-	0.3	0.3
< 7 vrk	LR+	2.8	3.5
	LR-	0.3	0.2
NPV		> 90 %	> 90%

PhIGFBP-1 vs. FFN

Study	Year	N	Testing wks	Outcome	PhIGFBP-1 LR+ / LR-	FNN LR+ / LR-
Ting et al	2007	94	24-34	< 7 vrk	3.1 / 0.4	2.3 / 0.6
				< 14 vrk	3.6 / 0.4	2.8 / 0.5
Eroglu et al	2007	51	24-35	< 7 vrk	5.4 / 0.2	4.2 / 0.2
				< H 35	5.7 / 0.3	4.1 / 0.7
Riboni et al	2011	210	24-34	< 7 vrk	3.1 /0.6	2.5 /0.6
				< H 34	4.5 /0.4	3.6 /0.5

Kohdunkaulakanavan mittaaminen ultraäänellä

Kohdunkaulakanava

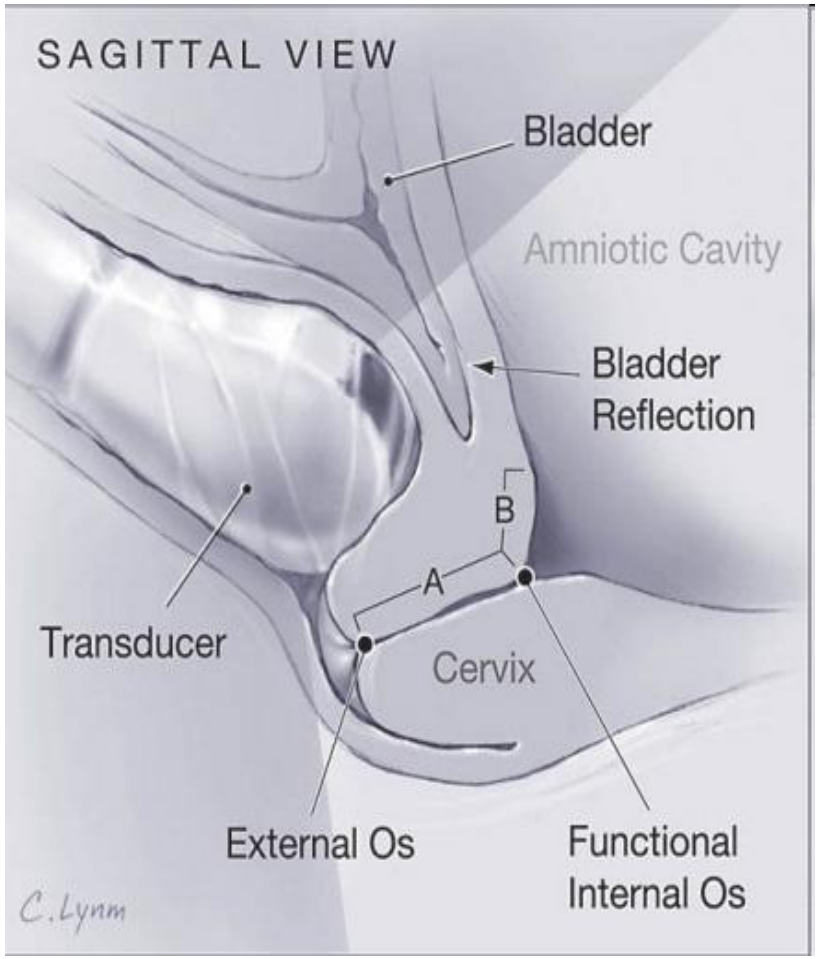
- Kohdunkaulakanava
  - 10 - 15 % Lihassoluja
  - 85 – 90 % Sidekudosta
- Sisäsuu huolehtii kohdunsuun pitävyydestä
- Funktionaalinen elin
- Muutoksia jo viikkoja ennen synnytystä
  - Täysiaikainen synnytys H 32-36
  - Ennenaikainen synnytys H 16-24

Kohdunkaulakanavan mittaaminen

- Tyhjä virtsarakko
- Gynekologinen tutkimusasento

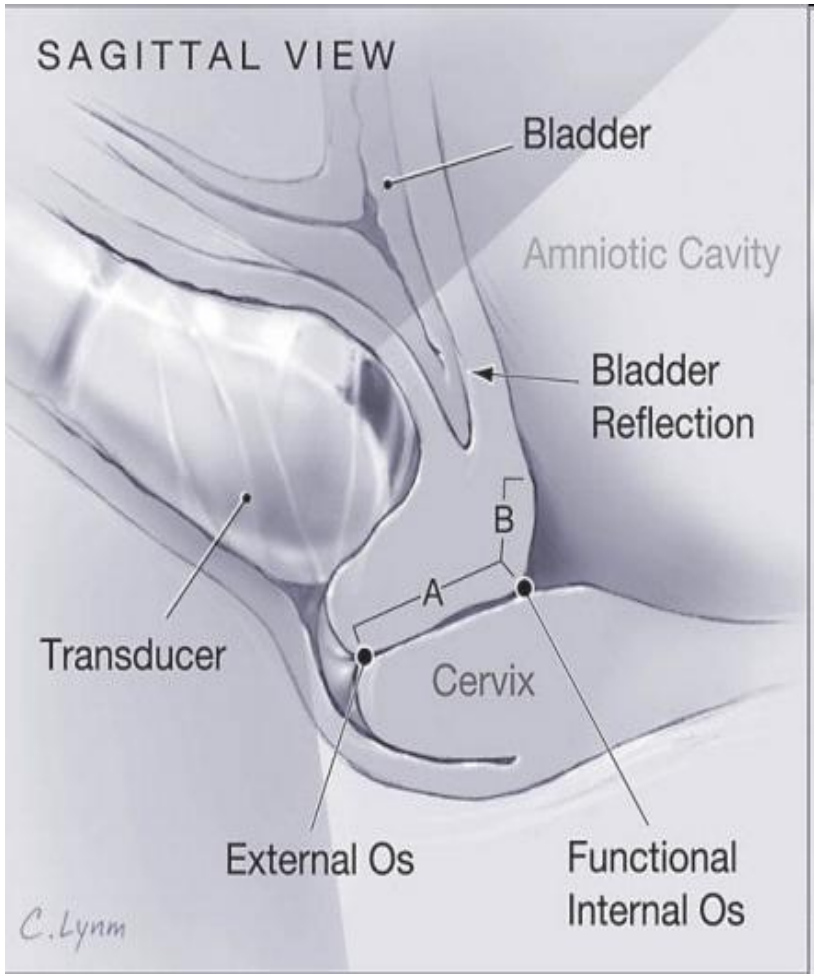
- Kohdunkaulakanavan sagittaaliprojektio
  - virtsarakko anteriorisesti
  - lapsivesitila ja sikiön tarjoutuva osa rakon takana

- Tunnista
  - os internum
  - endokervikaalikanava
  - os extrnum
  - cervixin tulee täyttää ¾ kuvasta



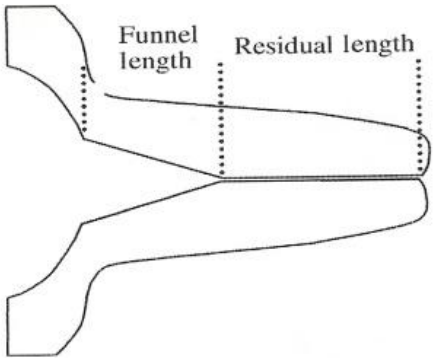
Kohdunkaulakanavan mittaaminen

- Vedä anturia ulospäin
  - os extrnumin ääriviivat häviävät
- Työnnä anturi takaisin
  - os externum ääriviiva juuri ja juuri tulee tunnistettavaks
- Cervix mitataan os externumista funktionaaliseen os internumiin
- Liika paine pidentää cervixin pituutta virheellisesti
- Mittaa x 3
  - lyhyin tulos jää voimaan



Kohdunkaulakanavan muutokset

- Pituus
  - Ei yksiselitteistä raja-arvoa
  - Oireettomilla H 20-24 < 25 mm OR 5-6 (Iams 2003)
  - Oireisilla 15-20 mm OR 8.6 (Honest 2009)
- Sisäsuun avautuminen
  - > 5mm ennen H 30 assosiaatio ennenaikaisuuteen (Okitsu et al 1992)
- Funneling l. sikiökalvojen työntyminen kohdunkaulakanavaan joko spontaanisti tai paineen alla
  - Suljetulla kanavalla funnelaation jatkeena on kl. merkitystä



PhIGFBP-1 vs CX pituus

Study	N	Test wks	Test	Outcome	LR+	LR-
Eroglu et al, 2007	51	24-35	**PhIGFBP-1**	< 7 d	**5.4**	**0.2**
			Cx < 25mm		**6.0**	**0.4**
			Cx <25mm + phIGFBP-1		**27.6**	**0.2**
			FFN		**4.2**	**0.2**
			Cx < 25mm		**6.0**	**0.4**
			Cx < 25mm + FFN		**26.7**	**0.2**
Paternoster et al, 2009	210	24-34	**PhIGFBP-1**	< 37 wks	**4.9**	**0.5**
			Cx < 26mm		**3.1**	**0.2**
			Cx <26mm + phIGFBP-1		**10.3**	**0.6**
Rahkonen et al, 2009	246	22-34	**PhIGFBP-1**	< 14 d	**5.5**	**0.3**
			Cx < 25mm		**9.7**	**0.5**
			Cx <25mm + phIGFBP-1		**107.3**	**0.6**
			PhIGFBP-1	< 34 wks	**3.8**	**0.6**
			Cx < 25mm		**6.8**	**0.6**
			Cx <25mm + phIGFBP-1		**75.0**	**0.7**
Azim et al,2010	51	24-35	**PhIGFBP-1**	<7 vrk	**12.3**	**0.2**
			Cx < 25mm		**2.8**	**0.3**
			Cx <25mm + phIGFBP-1		**36.4**	**0.2**

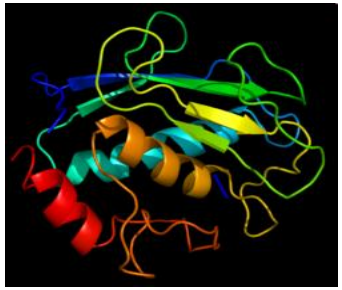
MITÄ UUTTA ?

Matrix metalloproteinaasit

MMP-8

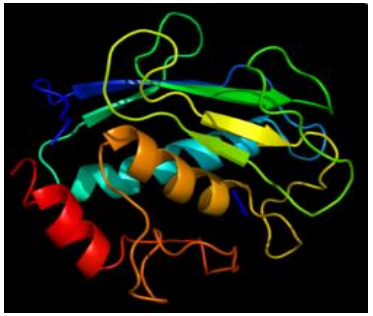
Ennenaikaisuuden geeni

MATRIX METALLOPROTEINAASIT

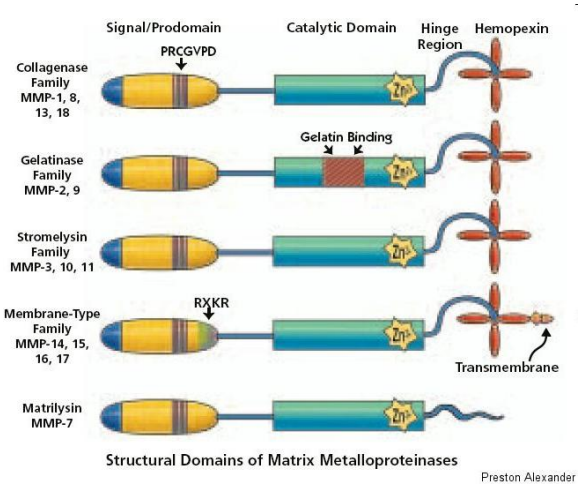


- Valkuaista hajottavia entsyymeitä ekstrasellulaari matriksissa
- Ilmentyvät sekä fysiologisissa että patologisissa tiloissa useissa kudoksissa
- Tutkiminen ja lääkkeellinen manipulaatio haasteellista

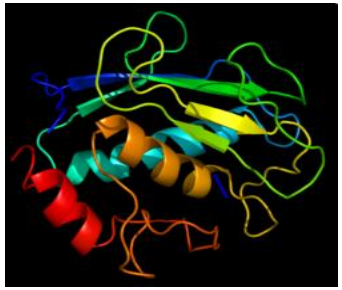
MATRIX METALLOPROTEINAASIT



- Toimintaa säätelee MMP aktivaatio /inhibitio aste
- 24 tunnettua alalajia
  - Collagenaasit (MMP 1,-8,- 13)
  - Gelatinaasit (MMP-2 jaMMP-9)
  - Stromelysiinit (MMP-3,-7,-10,11)
  - Membrane type (MT)
  - Homogeeninen ryhmä
- Eri alalajeilla spesifinen verkkorakenne

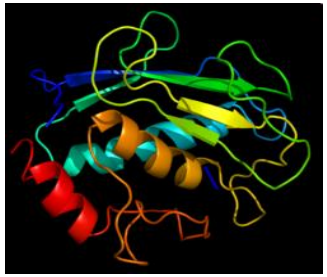


MMP-8



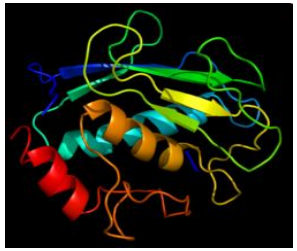
- Syntetisaatio
  - Neutrofiileissä, jossa myös varastoituu
  - Magrofagit, mesenkymaali, epiteliaali ja malignit solut
- Keskeinen mediaattori inflammaatiossa
  - Hajottaa kaikkia ekstracellulaarikomponettejä
- Mukana myös anti-inflammatoorissa reaktioissa infektioita vastaan

MMP-8 ja lapsivesi



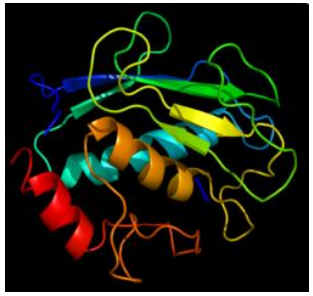
- Lisääntynyt pitoisuus
  - H 14-21 ennustaa PPROM < H 32 OR 64.4 (Yoon et al 2001, Biggio et al 2005)
  - Ennenaikaisten supistusten yhteydessä (Maymon et al 2001, Angus et al 2001)
  - Korionamnioniitissa OR 18.4 (Maymon et al 2001, Nien et al 2006, Lee et al 2008)
- Ennustaa huonoa lapsen ennustetta OR 3.4 (Maymon et al 2001)
- MMP-8 ei ole löydetty komplisoitumatomassa raskaudessa

MMP-8 ja kohdunkaulakanava



- Lisääntynyt kohdunkaulakanavan kudoksessa cx kypsymisen aikana (Sennstrom et al 2003)
- Lisääntynyt emättimessä bakteerivaginoosin yhteydessä (Diaz-Cueto et al 2006, Rahkonen et al 2010)

MMP-8 ja kohdunkaulakanava



- Kohdunkaulakanavan eritteessä
  - **Kohonnneet** (>90 percentile) pitoisuudet assosioituu PTL
    - I Trimester OR 1.3 (95% CI 0.7-2.3)
    - II Trimester OR 2.0 (95% CI 1.1-3.5)

  - **Matalat** pitoisuudet l (< median) assosioituu PPROM
    - I Trimester OR 1.3 (95% CI 0.7-2.2)
    - II trimester OR 2.0 (95% CI 1.1-3.7)

(Rahkonen et al. 2010)

- **Ei sovellu yksin ennenaikaisuuden ennustamiseen dualistisuuden vuoksi**

Ennenaikaisuuden geeni

- Spontaanin ennenaikaisuuden altistus geeni paikannettu (PLoS Genetics, 2//2011)
  - 7 suurta pohjoissuomalaista sukua
  - Korostuneen geenipaikan tapaus-verrokki tutkimus
- Kromosomi 15
  - Paikka 15q26.3
  - Ilmentää IGF-1reseptoria
  - Vaikutusmekanismia ei tunneta
- Sikiöperäinen

Yhteenveto

- Ennenaikaisuuden ennustaminen on edelleen vaikeaa

- Keskeistä löytää korkean riskin potilaat
  - Oikeaan synnytyspaikkaan ohjaus
  - Oikea kortikosteroidihoidon ajoitus
- Toisaalta matalan riskin potilaat
  - Taloudellinen näkokulma

- Keinot ennustaa ennenaikaisuutta
  - Esitiedot
  - Kohdunkaulakanavan kuvantaminen
  - PhIGFBP-1 ja FFN testit samanarvoisia
  - Testikombinaatiolla testien ennustearvo kasvaa

Tulevaisuus

- Immuunipuolustus ja genetiikka
- Uusien tulehduksellisten markkereiden tai niiden kombinaatioiden löytäminen
- Täsmähoito

Kiitos