

TEMPERATUR/FEBER SUB PARTUM -FYSIOLOGI OG HÅNDTERING

Revideret i henhold til diskussion på Sandbjergmødet 2002/03

ARBEJDSGRUPPENS MEDLEMMER

Bent Brandt Hansen, Rikke Bek Helmg, Tine Brink Henriksen, Lone Krebs, Susanne Pouplier, Jens Svare (tovholder), Melica Zdravkovic

DEFINITION-FOREKOMST

Feber sub partum (intrapartum feber) defineres som kropstemperatur $\geq 38,0$. Intrapartum feber forekommer i 1-4% af fødsler uden epiduralkateter og i 6-15% af fødsler med epiduralkateter. Intrapartum feber er associeret med øget risiko for maternel og neonatal morbiditet og mortalitet samt med senfølger for barnet.

GUIDELINE

DIAGNOSTIK

- Temperatur målemetode: rectal måling gerne med digitalt termometer.
- Indikationer for temperatur måling:
 - mistanke om feber
 - ved anlæggelse af epiduralblokade
 - vandafgang > 24 timer
 - latenstid fra indlæggelse til regelmæssig veaktivitet > 8 timer
 - FHR ≥ 150 slag/minut eller stigende basislinje
 - præterm fødsel
 - ildelugtende fostervand.
- Ved normal temperatur anbefales ny temperaturmåling hver 2.- 4. time.
- Ved temperatur $\geq 38^{\circ}$ C, undersøges den fødende for tegn på infektion, specielt chorioamnionitis.
 - Blodtryk og puls
 - Klinisk objektiv undersøgelse med henblik på feberfocus.
 - Urinstix og/eller urindyrkning. Ved + nitrit eller + leukocytter anbefales urindyrkning.
 - Bløddyrkning ved temperatur > 39 og medtaget almentilstand eller ved mistanke om sepsis
 - Evt. podning fra cervix, amnionvæske (intrauterint kateter/ved sectio) samt fosterhinder/placenta.
 - Følgende giver mistanke om chorioamnionitis: tp. ≥ 38 , maternal puls > 100, uterin ømhed, ildelugtende fostervand, leukocytose > 15.000, FHR > 160.

BEHANDLING

- **Specifik sygdom**
Specifik behandling
- **Chorioamnionitis**
Altid intravenøs antibiotikabehandling under fødslen og indtil patienten har været afebril i 1-2 døgn.

Bredspektret behandling anbefales:
-for ex:

ampicillin 1 gram x 3-4 og
metronidazol 500 mg x 3 eller 1,5 gram x 1 (evt. som suppositorier)
- evt. suppleret med:
gentamycin 240 mg x 1

-evt alternativ til ampicillin:
cefuroxim 1,5 gram x 3
eller clindamycin 600 mg x 3
- **Feber ved epiduralblokkade/feber af ukendt årsag**
penicillin 5 MIO iv initialt, og herefter 2 MIO iv. hver 4. time til barnet er født.
(ampicillin 2 g iv, og herefter 1 g hver 4. time til barnet er født).

Ved tidligere type-1 allergisk reaktion overfor penicillin gives erytromycin iv 1 gram x 3.
Ved andre typer allergi cefuroxim iv 1,5 g x 3 eller clindamycin iv 600 mg x 3

Antipyretika

Udover antibiotika kan gives paracetamol 1 g peroralt hver 4. time (max x 4), ligeledes til barnet er født.

Forløsning

Kontinuerlig CTG anbefales.

Undgå amnioinfusion så vidt muligt. Caputelektrode og skalp pH relativt kontraindiceret.

Ved fortsat føtal takykardi overvej forløsning.

Ved temperatur over 38,5 overvej forløsning i løbet af nogle timer.

HÅNDTERING AF DET NYFØDTE BARN

- Tilstedeværelse af pædiater ved fødsel (øget risiko for respirationsinsufficiens, bradycardi og hypotension hos barnet).
- Klinisk inficeret barn: indlægges på børneafdelingen til diagnostik og behandling.
- Ikke klinisk inficeret barn
 1. mater har fået mindre end to doser antibiotika iv under fødsel:

barnet undersøges klinisk og får taget blodprøver (CRP og Lekocyt- og differentialtælling evt Thrombocytter)

- hvorvidt barnet skal behandles med antibiotika kan evt modificeres afhængigt af gestationsalderen (således at alle børn under 35 uger behandles med antibiotika)

- barnet forbliver i hospitalsregi i to døgn

2. mater har fået mindst to doser antibiotika iv under fødsel

- barnet forbliver i hospitalsregi (på barselsgang) i 2 døgn.

PROFYLAKSE

Antibiotikaprofylakse ved PPROM/PROM, GBS (se tidligere Sandbjerg guidelines)

VURDERINGER

BAGGRUND

Temperatur under normal fødsel

I ældre obstetriske lærebøger er det anført at temperaturen stiger under fødslen. Nyere lærebøger beskriver ikke temperaturforløbet under den normale fødsel.

Der findes få undersøgelser hvor formålet er at beskrive temperaturforløbet under fødslen (1,2,3). Fraset Marx, hvis materiale bestod af 11 fødende, påviser disse studier ikke betydende temperaturstigning under den normale fødsel.

Fra studier der undersøger effekten af epiduralanalgesi på temperaturforløbet, kan man ud fra kontrolgrupperne vurdere temperaturforløbet hos normalt fødende uden epiduralkateter (4-8).

I disse studier forekommer temperaturstigning $>38^{\circ}\text{C}$ hos 1-4 % af normalt fødende uden epiduralkateter.

Under fødslen produceres varme ved vearbejdet. Den fødende opretholder sin temperaturhomeostase ved svedproduktion, vasodilatation og hyperventilation. Disse er påvirket af den fødendes smertetolerance og graden af smertedækning.

Fosterets temperatur er normalt $0,4 - 1,0^{\circ}\text{C}$ over den fødendes temperatur (6,9). Fosterets varmeafgivelse foregår dels via navlesnor/placenta (konvektion, ca. 80%), dels via huden til amnionvæsken og det materielle væv (konduktion, ca. 20%).

Ved mindre effektiv varmeafgivelse, f.eks. ved placentainsufficiens, kan fosterets temperatur stige, og fostertachycardi opstå. Fostertemperaturen kan altså stige uafhængigt af maters temperatur.

Risikofaktorer for at udvikle feber, defineret som $\geq 38^{\circ}\text{C}$, under fødslen er epiduralkateter, langvarigt fødselsforløb og langvarig vandafgang (7).

Feber under fødslen

De hyppigste årsager til feber under fødslen er en intrauterin infektion (klinisk chorioamnionitis) eller anvendelse af epiduralblokade (se nedenfor); sjældnere er årsagen lokaliserede eller systemiske infektioner som cystitis, pyelonefritis, cholecystitis, appendicitis, pneumoni, malaria, tyfus, variceller, mæslinger, listeriose, sepsis, influenza. Intrauterine infektioner og systemiske infektioner med feber kan formentlig i sig selv udløse fødslen på grund af produktion af pyrogener, endotoxin, cytokiner og phospholipase, som kan initiere syntese af prostaglandiner.

Klinisk chorioamnionitis

Klinisk chorioamnionitis forekommer i 0,5-2% (10,5%) af fødsler og er årsagen til intrapartum feber i 10-40% af tilfældene (10,11). Subkliniske forstadier er en relativ hyppigt årsag til præterm fødsel. Diagnostiske kriterier for chorioamnionitis er: $tp. > 37,8$ og mindst to af følgende: maternal puls > 100 , uterin ømhed, ildelugtende fostervand, leukocytose > 15.000 , FHR > 160 (10).

Mikrobielle årsager til klinisk chorioamnionitis: Fra amnionvæsken isoleres hyppigst: *Bacteroides* spp., gruppe B streptokokker (GBS), *E. coli*, *Clostridium* spp, alfa streptokokker m.fl. (11).

Patogenesen er hyppigst en ascenderende genital infektion fra vagina/cervix, betydeligt sjældnere findes en hæmatogen transplacentær infektionsvej som for ex. ved maternal Listeriose.

Risikofaktorer er præterm fødsel, PPRM, langvarig vandafgang, langvarig fødsel, mange vaginaexplorationer, brug af caputelektrode, potentiel patogen cervix kolonisation (gruppe B streptokokker, bakteriel vaginose mm), mekoniumfarvet fostervand, dårlige sociale forhold, førstegangsfødende, nedsat resistens, adipositas (sår)

Maternelle komplikationer: Øget risiko for dystoci, sectio, sepsis, bækkenvenetrombose, endometritis (især efter sectio) samt sårinfektion efter sectio (10,11).

Neonatale komplikationer: perinatal asfyxi, sepsis, pneumoni, respiratorisk distress, død, senere cerebral parese (10,11).

Intrapartum feber og epiduralblokade

Siden 1989 har adskillige artikler dokumenteret at epidural analgesi under fødslen er forbundet med temperaturstigning hos den fødende (4-8). Temperatur $\geq 38^{\circ} C$ anføres således at forekomme hos 6-15 % af fødende med epiduralkateter, mens tilsvarende temperaturstigning ses hos 1-4 % af fødende uden epiduralkateter. Et enkelt af arbejderne (4), der viste denne sammenhæng mellem feber og epidural, var randomiseret til enten epidural analgesi eller iv. analgetisk behandling.

Mekanismen for temperaturstigningen er ukendt, men kan formentlig primært tilskrives ændringer i termoregulationen(4,6,12).Den sympatiske blokade medfører en nedsat svedproduktion fra den nedre del af kroppen, ligesom varmetab i forbindelse med hyperventilation reduceres hos fødende med epidural analgesi. Muligvis er der også en mere central påvirkning af temperaturregulationen. Således synes non-infektiose årsager til temperaturstigningen at være dominerende. Dashe et.al.

(13) finder dog signifikant hyppigere histologiske tegn på inflammation i placenta hos febrile med epiduralkateter, sammenlignet med febrile uden epiduralkateter. Et mindre studie har fundet, at feber i forbindelse med epiduralblokade er associeret med en stigning i serum koncentrationen af den inflammatoriske mediator interleukin-6 (IL-6) i maternelt blod og i navlesnorsblod (14).

Typisk udvikler temperaturstigningen sig nogle timer efter at epiduralkateteret er anlagt, og i ca. 90 % af tilfældene forsvinder temperaturforhøjelsen igen indenfor få timer efter fødslen (15).

Intrapartum feber og neonatale komplikationer

Det er ikke helt klart om feber uden andre risikofaktorer eller andre tegn til chorioamnionitis betinger at barnet er i øget risiko for neonatal infektion, specielt når det gælder feber i forbindelse med epidural analgesi intrapartum. Epidural analgesi i sig selv synes dog at øge risikoen for at den nyfødte bliver undersøgt for infektion og får antibiotikabehandling (5,16).

Feber intrapartum har været associeret med neonatal død, "early onset" neonatal sepsis, neonatale anfald, hyppigere APGAR_{1 minut} < 7 , hypotoni, behov for genoplivning (maskeventilation), ilttilskud umiddelbart postnatalt og meconium aspiration (8,17-19) men også cerebral parese hos barnet (20,21).

Ved GA < 35 fulde uger er der i forhold til fødsel af børn med højere GA mere end 10-15 gange øget risiko for at udvikle neonatal infektion – også uden feber hos mater (17, 22). Feber må i dette tilfælde betragtes som yderligere en risikofaktor

GBS udgør langt den hyppigste årsag til ”early onset” neonatal sepsis. GBS er hyppigere ætiologisk agens ved fødsel ≥ 37 fulde uger ($> 80\%$) end ved fødsel før 37 fulde uger (17). Der er god evidens for at barnets infektionsrisiko ved tilstedeværelse af risikofaktorer eller kliniske tegn til amnionitis kan reduceres betydeligt, hvis den fødende når at få to doser penicillin intravenøst med 4 timers interval intravenøst. Dette er specielt veldokumenteret i forhold til risiko for GBS sygdom (17, 22-29). Der er således overordnet god evidens for at følge de internationale guidelines, som er udarbejdet i relation til børn i særlig risiko for udvikling af neonatal GBS sygdom (22,30,31). Følgende har betydning for varighed af observation af barnet: Median debuttidspunkt for ”early onset” infektion er 1 time men kan vare helt op til dage efter fødslen. Tæt på 100% af tilfældene med dødelig udgang debuterer før 12 timer postpartum og mere end 95% af tilfældene med klinisk og verificeret sepsis debuterer før 24 timer (32). (Se også Sandbjerg guideline om GBS og om antibiotika ved truende præterm fødsel).

Intrapartum feber og cerebral parese hos børn

Cerebral parese (CP) forekommer i Danmark med en hyppighed på ca. 2-3 per 1000 levendefødte. Børn som fødes før uge 28 har en relativt høj risiko for CP. Ætiologien til præterm fødsel er i mere end halvdelen af tilfældene ukendt. Det er fortsat uvist om det præterme barn med CP fødes med en hjerneskade opstået intrauterint f.eks som følge af infektion, eller om CP opstår som følge af skade på den vulnerable hjerne i perinatalperioden. Hos mere end 50 % af kvinder, som føder prætermt, kan findes histologiske tegn på chorioamnionitis, de fleste af disse kvinder har ingen kliniske tegn på infektion. Påvisning af højere niveauer af cytokiner i fostervand og blodprøver på nyfødte som senere udvikler CP støtter hypotesen om en sammenhæng imellem en intrauterin infektion og CP. Cystisk periventriculær leucomalaci (cPVL) er identificeret som en stærk prædikator for CP ved præterme fødsler, idet 60-100% af børn med cPVL menes at udvikle CP.

En metaanalyse af studier af sammenhængen imellem klinisk chorioamnionitis og CP eller cPVL fandt en signifikant sammenhæng både ved præterm fødsel og for børn født til terminen. Klinisk chorioamnionitis optrådte signifikant hyppigere ved fødsler af børn med CP ((RR:1.9 CI 1.4-2.5) ved præterme fødsler; RR 4.7; 95% CI: 1.3-16.2) ved fødsler til terminen) (20).

Et Californisk case-control studium af 46 børn med CP og kontroller, alle med fødselsvægt ≥ 2500 g fandt at feber under fødslen ($>38^\circ$) var forbundet med en signifikant risiko for CP (OR 9.2 CI: 2.7-31.0). (21)

Årsagen til den påviste sammenhæng er usikker, muligvis spiller bakterier eller maternelle mediatorer som passerer placenta (f.eks. visse cytokiner, nitrogeoxid, frie radicaler) en rolle. En anden mulighed er, at det immunologiske respons hos fosteret, fører til hjerneskade. Således er fundet forhøjede koncentrationer af Interleucin-6 og tumornekrose faktor hos børn med pCVL (33, 34).

Der er ingen sikker viden om, hvilken betydning varigheden af maternel feber/intrauterin infektion har for risikoen for hjerneskade hos barnet.

Ligeledes er det usikkert i hvilken grad en evt. behandling af moderen med antibiotika, antipyretica, steroider (mhp. at hæmme det immunologiske respons), eller fremskyndet forløsning medvirker til at forebygge CP. En regressionsanalyse af perinatale risikofaktorer for pCVL blandt 110 børn med gestationsalder 25-32 uger og samtidig klinisk chorioamnionitis fandt at forløsning ved sectio nedsatte risikoen for pCVL (OR 0,15 (CI 0,04-0,57)) (35). På baggrund af dette ene studie kan man dog ikke anbefale rutinemæssig sectio i denne situation.

Et igangværende dansk studium tester i øjeblikket hypotesen om en relation imellem maternelle infektioner og CP ved at sammenholde data i Det Danske Cerebral Parese Register med biokemiske markører på infektion og arvelige genetiske koagulationsforstyrrelser bestemt i blodprøver fra

moderen under graviditet og fødsel (taget i forbindelse med deltagelse i den Nationale fødselskohorte). Der foreligger endnu ingen resultater.

DIAGNOSTIK

Temperatur målemetoder

Den gyldne standard for kerne(core)temperatur er der ikke konsensus om. Nogle steder angives måling i a. pulmonalis. I praksis måles de fødendes temperatur enten rectalt med kviksølv- eller digitaltermometer, eller oralt, i axillen eller som tympanisk temperatur. Af miljøhensyn bliver kviksølvtermometeret ikke anvendt så mange steder mere. Der er god overensstemmelse mellem kviksølvtermometeret og det digitale termometer ved rectal temperatur.(36-38).

Flere studier finder en uacceptabel forskel på resultaterne mellem tympanisk og rectal temperatur.(39,40). Forskellen øges endda næsten 3 gange ved temperatur over 38 grader celcius.(36). Således viser et studie at kun 29% af febrile detekteres ved tympanisk måling (41). Der findes kun få studier, hvor oral og rectal måling sammenlignes. Traditionelt har man lagt 0,5 grad til den målte orale temperatur for at få et udtryk for kernetemperaturen.

Sammenfattende anbefales rectal temperaturmåling, gerne med digitaltermometer.

Andre undersøgelser

Infektionsparametre som leukocytal og CRP har næppe nogen differentialdiagnostisk værdi. Bloddyrkning relevant ved temperatur > 39 og medtaget almentilstand og/eller ved mistanke om sepsis.

Podning fra cervix, amnionvæske og evt. fosterhinder/placenta. Ingen værdi i det akutte stadie. Kan evt. have betydning for valg af mere specifik antibiotikabehandling af moderen og barnet efter fødslen.

Amnionvæskens indhold af leukocytter og inflammatoriske mediatorer øges ved intrauterin infektion. Bestemmelse af koncentrationen af disse stoffer i fostervandet er næppe relevant ved intrapartum feber (11).

BEHANDLING

Antibiotikabehandling ved klinisk chorioamnionitis

Tidligere blev det diskuteret om man skulle starte antibiotikabehandling så snart diagnosen chorioamnionitis blev stillet eller burde vente med at starte antibiotikabehandling til efter fødslen for at sikre relevante dyrkningssvar fra barnet. Spørgsmålet er undersøgt i tre kontrollerede studier, der har sammenlignet forekomsten af neonatal infektion efter maternal chorioamnionitis ved start af antibiotikabehandling henholdsvis under og efter fødslen (42-44). Alle tre studier fandt at forekomsten af neonatale infektioner var lavere når antibiotikabehandling startede under fødslen, og i to af studierne var forskellen statistisk signifikant (42,44). Ved fødslen fjernes det infektiøse focus fra uterus, hvorfor det diskuteres om det er nødvendigt med fortsat antibiotisk behandling i puerperiet med henblik på risikoen for endometritis. Nogle få arbejder tyder på, at det ikke er nødvendigt at fortsætte antibiotikabehandling når der er givet bredspektret intrapartum behandling ved enten vaginal fødsel eller sectio (45,46). De fleste anbefaler dog at fortsætte med antibiotika indtil kvinden har været afebril i 1-2 døgn (11).

Ved valg af antibiotika er der flere faktorer der har betydning: Stoffet skal være i stand til at passere placenta, helst i høj dosis, det skal have et relevant antibakterielt spektrum og det skal være ugiftigt for fostret og moderen. Som nævnt er GBS og gram negative bakterier nogle af de hyppigste årsager til chorioamnionitis. Dog synes anaerobe bakterier at have stor ætiologisk betydning ved

præterm fødsel og ved komplikationer efter sectio. De fleste anbefaler derfor en kombination af ampicillin (evt. penicillin) og gentamycin ved vaginal forløsning (10,11). Ved sectio anbefales det at supplere med enten metronidazol eller clindamycin (10, 11), men en enkelt mindre undersøgelse har ikke kunnet påvise, at dette har nogen betydning for hyppigheden af infektioner hos mor og barn (47). I Sverige anbefales brug af et cephalosporin intravenøst, for ex. cefuroxim, plus metronidazol eller clindamycin istedet for ampicillin som førstevalgspræparat (48). Iøvrigt foreligger der ingen placebo-kontrollerede undersøgelser eller studier der sammenligner forskellige antibiotikakombinationer.

Antibiotikabehandling ved feber og epiduralblokada

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser der viser om antibiotika og/eller antipyretika givet til fødende med epiduralkateter og ledsagende feber, kan bedre det neonatale outcome. Feber under fødslen er en af flere kendte risikofaktorer for perinatal transmission af gruppe B streptokokker (22). Fra amerikansk side anbefales derfor penicillin under fødslen uanset den gravides bærerstatus (22) – se Sandbjerg guidelines om GBS og om antibiotika ved truende præterm fødsel.

Antipyretika

Antipyretika kan nedsætte feberen hos moderen og dermed mindske det metaboliske stress hos fotret (10). Såfremt føtal takykardi persisterer efter antipyretisk behandling med paracetamol bør man være forberedt på at den nyfødte kan være hæmodynamisk ustabil (10). Et mindre randomiseret studie har vist, at profylaktisk paracetamol til fødende med epiduralkateter ikke kan forebygge feber under fødslen (14).

PROFYLAKSE

Antibiotikaprofylakse ved PPRM/PROM, GBS (se tidligere Sandbjerg guidelines).
Igangsættelse af fødsel ved PPRM/PROM (se tidligere Sandbjerg guidelines).

DOKUMENTATION

1. Marx GF, Loew DAY. Tympanic temperature during labour and parturition. *Br J Anaesth* 1975;47:600-02.
2. Acker DB, Schulman EB, Ransil BJ, Sachs BP, Friedman EA. The normal parturient's admission temperature. *Am J Obstet Gynecol*, 1987; 157:308-11.
3. Goodlin RC, Chapin JW. Determinants of maternal temperature during labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 143: 97-103.
4. Philip J, Alexander JM, Sharma SK, Leveno KJ, McIntire DD, Wiley J. Epidural analgesia during labor and maternal fever. *Anesthesiology*. 1999;90:1271-75.
5. Lieberman E, Lang JM, Frigoletto F, Richardson DK, Ringer SA, Cohen A. Epidural analgesia, intrapartum fever and neonatal sepsis evaluation. *Pediatrics*. 1997; 99:415-19.
6. Macaulay JH, Bond K, Steer PJ. Epidural analgesia in labor and fetal hyperthermia. *Obstet Gynecol*. 1992; 80:665-69.
7. Herbst A, Wølner-Hansen P, Ingemarsson I. Risk factors for fever in labor. *Obstet Gynecol*.1995; 86:790-94.
8. Lieberman E, Lang J, Richardson DK, Frigoletto FD, Heffner LJ, Cohen A. Intrapartum maternal fever and neonatal outcome. *Pediatrics*.2000;105:8-13.

9. Walker DW, Wood C. Temperature relationship of the mother and fetus during labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1970;107:83-86.
10. Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 795-808
11. Riggs JW & Blanco JD. Pathophysiology, diagnosis, and management of intraamniotic infection. *Semin Perinatol* 1998; 22: 251-259.
12. Fusi L, Steer PJ. Maternal pyrexia associated with the use of epidural analgesia in labor. *Lancet.* 1989; 1:1250-52.
13. Dashe JS, Rogers BB, McIntire DD, Leveno KJ. Epidural analgesia and intrapartum fever: Placental findings. *Obstet. Gynecol.* 1999; 93: 341-44.
14. Goetzl L, Evans T, Rivers J, Suresh MS, Liebermann E. Elevated maternal and fetal serum interleukin-6 levels are associated with epidural fever. *Am J Ob Gyn* 2002; 187: 834).
15. Gonen R, Korobochka R, Degani S, Gaitini L. Association between epidural analgesia and intrapartum fever. *Am J Perinatol.* 2000;17:127-30.
16. Camann W. Intrapartum epidural analgesia and neonatal sepsis evaluations – a casual or causal association? *Anesthesiology* 1999; 90:1243-54.
17. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O’Sullivan MJ et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000; 105:21-26.
18. Lieberman E et al. Intrapartum fever and unexplained seizures in term infants. *Pediatrics* 2000; 106:983-88.
19. Petrova A, Demissie K, Rhoads GC, Smulian JC, Marcella S, Ananth CV. Association of maternal fever during labor with neonatal and infant morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 2001;98:20-7.
20. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a Risk factor for Cerebral Palsy. A metaanalysis. *JAMA* 2000; 284: 1417-1424.
21. Grether DA, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997; 278: 207-11.
22. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR* 1996; 45(RR-7): 1-24
23. Schuchat A. Group B streptococcus. *Lancet* 1999; 353:51-56.
24. Baker CJ. Group B streptococcal infections. *Clinics in perinatology* 1997; 24:59-70.
25. Boyer KM et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. *J Infect Dis* 1983; 148:795-801.
26. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11:497-513.
27. Siegel JD. Prophylaxis for neonatal group B streptococcus infections. *Seminars in Perinatology* 1998; 22:33-49.
28. Weisman LE et al. Early onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. *J Paediatr* 1992; 121:428-433.
29. Smaill F: Intrapartum antibiotics for group B streptococcal colonisation (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2002.* Oxford: Update Software.
30. ACOG committee opinion. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Int J Gynecol Obstetrics* 1996; 54:197-205.
31. American Academy of Pediatrics. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. *Pediatrics* 1997; 99:489-496.
32. Schuchat A and Wenger JD. Epidemiology of group B streptococcal disease. *Epidemiologic Reviews* 1994; 16:374-402.

33. Eschenbach DA. Amniotic fluid infection and cerebral palsy [editorial. JAMA 1997; 278: 247-8.]
34. Yoon BH et al. Amniotic Fluid inflammatory cytokines (interleucin-6, interleucin-1beta, and tumor nekrosis factor-alpha), neonatal whrite matter lesions, and cerebral palsy. Am J Obstet Gynecol. 1997;177: 19-26.
35. Baud O, Ville Y, Zupan V, Boithias C, Lacaze-Masmonteil T, Gabilan JC et al . Are neonatal brain lesions due to intrauterine infection related to mode of delivery? Br J Obstet Gynecol 1998; 105(1): 121-4.
36. Duce SJ. A systematic review of the literature to determine optimal methods of temperature measurement in neonates, infants and children. 1996 1-124 Cocrane Library
37. Valle PC, Kildahl-Andersen O, Steinvoll K. A comparative study of Infrared Tympanic Thermometry and rectal mercury Thermometry. Scand. J Infec. Dis. 31, 105-6 1999
38. Jensen BN, Jensen FS, Madsen SN, Løssl K. Accuracy of Digital Tympanic, Oral, Axillary and Rectal Thermometers Compared with Standard Rectal Mercury Thermometers. Eur. J. Surg. 2000; 166: 848-851
39. Christensen PM, Christensen VB, Matzen LE. Ugeskr Læger 1998 Aug 31; 160(36) 5175-7
40. Cattaneo CG, Frank SM , Hesel TW, El-Rahmany HK, Kim LJ, Tran KM . The accuracy and precision of body temperature monitoring methods during regional and general anesthesia. Anesth Analg 2000 Apr; 90(4) : 938 –45
41. Cretel E, Sibai A , Taupin P , Hausfater P , Piette JC , Caoub P. A comparative study of body temperature using rectal and tympanic measurements. Rev Med Interne 1999 Nov; 20(11) : 981-4
42. Sperling RS, Ramamurthy FS, Gibbs RS. A comparison of intrapartum versus immediate postpartum treatment of intraamniotic infection. Obstet Gynecol 1987; 70: 861-864.
43. Gilstrap LCIII, Leveno KJ, Cox SM, Burris JS, Mashburn M, Rosenfeld CR. Intrapartum treatment of acute chorioamnionitis: impact on neonatal sepsis. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 579-583.
44. Gibbs RS, Dinsmoor MJ, newton ER, Ramamurthy RS. A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra-amniotic infection. Obstet Gynecol 1988; 72: 823-828.
45. Turnquest MA, How HY, Cook CR, O'Rourke TP, Cureton AC, Spinnato JA, Brown HL. Chorioamnionitis: Is continuation of antibiotic therapy necessary after cesarean section? Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1261-6.
46. Chapman SJ & Owen J. Randomized trial of single-dose versus multiple-dose cefotan for the postpartum treatment of intrapartum chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 831-4.
47. Maberry MC, Gilstrap LC, Bawdon R, Little BB, dax J. Anaerobic coverage for of intra-amniotic infection: maternal and perinatal impact. Am J Perinatol 1991; 8: 338-41
48. Svensk Förenings för Obstetrik och Gynekologi Arbets- og Referensgrupp for Obstetriska och Gynekologiska Infektioner. Infektioner hos gravida kvinnor. 2000, rapport nr: 43