

# **Dødfødsler**

- **En litteraturstudie om utredning, risikofaktorer og forebygging med spesielt fokus på SIUD**



**Prosjektoppgave i Rettsmedisin  
Veileder: Åshild Vege**

**Ishita Barua  
11. Semester  
Profesjonsstudiet i Medisin  
Universitetet i Oslo  
2013**

## **Innholdsfortegnelse**

|   |    |
|---|----|
| 1. Abstract .....   | 3  |
| 1.1 Background .....  | 3  |
| 1.2 Methods .....   | 3  |
| 1.3 Results .....   | 3  |
| 1.4 Conclusions .....   | 3  |
| 2. Innledning.....  | 4  |
| 3. Bakgrunn .....   | 4  |
| 3.1 Epidemiologi .....  | 5  |
| 3.2 Definisjon av IUFD .....  | 6  |
| 3.3 Definisjon av SIUD .....  | 6  |
| 3.4 Etiologi .....  | 6  |
| 4. Verktøy for korrekt utredning og diagnostisering av dødfødsler ..... | 7  |
| 4.1. Obduksjon .....  | 8  |
| 4.2. Morkakeundersøkelse.....   | 8  |
| 4.3. Kleihauer-Betkes test .....  | 8  |
| 4.4. Analyser for intrauterine infeksjoner.....                         | 8  |
| 4.5. Diabetesutredning.....   | 9  |
| 4.6. Kromosomanalyser av fostervann og morkake .....                    | 9  |
| 4.7. Serologisk undersøkelse for autoantistoffer .....                  | 9  |
| 4.8. Figur 1 – diagnostiske analyser ved utredning av IUGR.....         | 10 |
| 6. Risikofaktorer for dødfødsler og SIUD .....                          | 11 |
| 6.1. Maternelle risikofaktorer .....                                    | 11 |
| 6.2. Modifiserbare risikofaktorer.....                                  | 12 |
| 6.3. Føtale risikofaktorer .....  | 14 |
| 6.4. Placentære risikofaktorer.....                                     | 14 |
| 7. SIUD vs. SIDS .....  | 15 |
| 8. Forebygging av dødfødsler og SIUD .....                              | 15 |
| 9. Metode.....  | 16 |
| 10. Resultat.....   | 16 |
| 11. Diskusjon.....  | 17 |
| 12. Konklusjon .....  | 17 |

# **1. Abstract**

## **1.1 Background**

Stillbirth is a major obstetric complication, with nearly 3 million 3rd trimester stillbirths occurring worldwide each year. Despite increasing attention on neonatal health, stillbirths still remain unrecognized and reported data are sparse.

## **1.2 Methods**

Meta – analyses, systematic reviews and population – based studies addressing risk factors for stillbirths and guidelines on stillbirth examination, were identified through database searches in; PubMed, Cochrane Library and UpToDate. Papers published 1996-2013 were used and search terms used were; Sudden intrauterine unexplained death, stillbirth, pregnancy outcome etc.

## **1.3 Results**

Tools utilized in diagnosing SIUD (Sudden Intrauterine Unexplained Death) are; autopsy, pathologic anatomic diagnosis of the placenta inclusive histology, feto – maternal hemorrhage, test for intrauterine infections, oral glucose tolerance testing, chromosomal analyses, autoantibody analyses, thorough medical history, external fetal examination, internal examination, radiological examinations.

Significant risk factors for SIUD are; previous obstetric complication, parity, maternal age, ethnicity, BMI, hypertension, diabetes, smoking habits, socioeconomic status/education level, multiple fetuses, fetal growth restriction and antepartum hemorrhage.

There are no significant similarities between SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) and SIUD in terms of risk factors and determinants.

## **1.4 Conclusions**

For stillbirth rate to be reduced globally there needs to be taken action such as; establishing international stillbirth registers and classification system. This will provide more insight into the pathophysiological pathways and result in international guidelines that will enable meaningful comparisons. Further research and studies on risk factors and vulnerable groups are needed, so that we can provide improved antenatal care for future mothers especially in underdeveloped countries.

## 2. Innledning

Norge var det første landet i verden som opprettet Medisinsk fødselsregister (MFR) i 1967. Medisinsk fødselsregister er et landsomfattende helseregister over alle fødsler som finner sted i Norge. Statistikken fra registeret bidrar til avklaring av årsaker til svangerskaps- og fødselsrelaterte helseproblemer. I tillegg overvåkes forekomsten av medfødte misdannelser. Det var i kjølevannet av den globale thalidomid – katastrofen fra slutten av 1950 – årene at politikere og samfunnstopper engasjerte seg i etableringen av et offentlig fødselsregister. Siden 1967 har registret utviklet seg til å bli en verdensledende bidragsyter i internasjonalt forskningssamarbeid. I registeret finnes blant annet data om dødfødte barn og barn som dør under fødselen eller innen første leveuke (perinatal død). Sammenlikninger mellom land viser at perinatal dødelighet faller med økende levestandard.

Alle fødeinstitusjoner i Norge har meldeplikt til MFR. Informasjonen omfatter sivile opplysninger om mor, far og den nyfødte, i tillegg til medisinske opplysninger om mor og barns helse. Eksempler på slike opplysninger kan være mors bruk av legemidler i svangerskapet, inngrep/tiltak under fødsel, komplikasjoner under fødsel, komplikasjoner hos mor etter fødsel, om barnet er levendefødt, eventuelle diagnoser hos barnet eller tegn til medfødte misdannelser. Alle svangerskap over 16 ukers gestasjonsalder inkluderes i registeret, og alle svangerskap som avsluttes etter 12. svangerskapsuke er meldepliktige til MFR. Uten denne innsamlingen av data ville ikke fremskritt og forebygging av dødfødsler vært mulig. Det eksisterer fremdeles ingen global offentlig oversikt over hvilke land i verden som har slike registre. 98 % av verdens dødfødsler skjer i lav- og middelinntektsland (1) som også er overrepresentert i statistikken over land med manglende/mangelfulle fødselsregistre. Perinatal dødelighet og spedbarnsdødelighet er indirekte mål for folkehelse, og gir dermed en pekepinn om nasjonale forhold når det gjelder kvinners helse, svangerskapsomsorg og medisinsk fødselshjelp. En interessant observasjon som støtter korrelasjonen mellom samfunnsutvikling og perinatal dødelighet er det faktum at land som f.eks. Litauen har gjennomgått omfattende samfunnsomveltninger på under ett tiår, mens de tilsvarende fremskrittene tok mer enn 30 år i Norge. Samtidig viser statistikken at den perinatale dødeligheten på den baltiske halvøy ble halvert i tidsrommet mellom 1992 – 1999, mens den i Norge kun ble redusert med 0,6 pr 1000 innbygger i samme tidsrom (2).

I tillegg til MFR har man siden 1983 hatt et offentlig utvalg som utreder den perinatale omsorgen i Norge. Norge hadde fram til midten av 1960 – tallet en lavere andel perinatal dødelighet enn nabolandene, men denne situasjonen snudde på 1970 – tallet. I januar 1983 ble det nedsatt et offentlig utvalg som utredet den perinatale omsorg i Norge. En anbefaling var at det i hvert fylke burde etableres perinatalkomiteer under ledelse av fylkeslegen. Formålet med perinatalkomiteene er å gi bistand og rådgivning til kommunene og fylkeskommunene i planleggingen av helsetjenester for gravide og fødende, samt vurdere perinatale dødsfall slik at de har grunnlag for forslag til forbedringer av helsetjenestene. Perinatalkomiteen jobber etter audit – metoden. De gransker hvert enkelt tilfelle av perinatal mortalitet, maternelle dødsfall og spedbarnsdød der årsaken er relatert til perinatalperioden og neonatal morbiditet oppstått som resultat av asfyksi eller fødselsskade. Sekretariatet anonymiserer alle sakene for perinatalkomiteen både når det gjelder pasienter og helsepersonell. Fylkeskommunen oppnevner medlemmene av komiteene, og de består oftest av avdelingsoverlege fra fylkets fødeavdelinger og neonatalavdelinger, jordmor fra fødeavdeling og kommunehelsetjenesten, sykepleier fra neonatalavdeling, kommunelege i administrativ stilling, allmennpraktiserende lege og patolog.

## 3. Bakgrunn

Dødfødsel er en medisinsk tilstand med et tvetydig budskap. Som navnet tilsier er det både en fødsel og død, på én gang. Sannsynligheten for dødfødsel i starten av tredje trimester er 2 %. Denne sannsynligheten for død allerede ved livets spede start er tilsvarende sannsynligheten for død ved 80 – årsalderen (3). Dødfødsler rangeres som nr. 5 blant globale helseproblemer, og forbigår dermed diaré, HIV/AIDS, tuberkulose, trafikkulykker og enhver form for kreft. Denne plasseringen vil muligens overraske mange da dødfødsler er et tema som ikke får mye fokus i det daglige.

De siste 30 årene har det vært økt fokus på barnedødelighet, og de siste 20 årene har det vært gjort store fremskritt med tanke på maternell helse og overlevelse blant nyfødte. Arbeidet med å øke

overlevelsen blant levendefødte barn får stor oppmerksomhet internasjonalt. Dessverre gjelder ikke dette for dødfødsler. Dødfødsler blir ofte oversett både lokalt og internasjonalt da det ikke eksisterer konsensus om én internasjonal retningslinje for registrering av dødfødsler. I stedet operer man med over 35 ulike klassifikasjonssystemer og disse gjør arbeidet med å sammenlikne forekomst i ulike regioner vanskelig (4). Listet opp på henholdsvis 4. og 5. plass i FNs Tusenårsmål (Millennium Development Goals) finner man målet om å redusere barnedødeligheten og å redusere svangerskapsrelatert dødelighet. Maternell helse og barnedødelighet overvåkes globalt og tas begge med i vurderingen over hvilke faktorer som resulterer i tapte friske leveår, som er en del av WHO-prosjektet kalt Global Burden of Disease analysis (3). Tilsvarende er ikke tilfellet for dødfødsler. Dødfødsler er ikke listet opp som en faktor som bidrar til redusert livskvalitet, på tross av vår kjennskap til de traumatiserende bivirkningene. Det finnes i dag 90 land som ikke samler rutinemessig inn tallmateriale for dødfødsler globalt og ICD-10 (International Classification of Diseases) identifiserer ikke dødfødsler som individuelle dødsfall (3). Dermed kombineres ofte statistikk over dødfødsler med statistikk for tidlig neonatal fosterdød og blir presentert i felles rapporter om perinatal dødelighet. Denne sammenslåingen av data fører til at viktig informasjon og statistikk om dødfødsler kamoufleres og hindrer oppklaring av systematiske klassifiseringsfeil. Arbeid med å fremlegge globale mål for fremtiden når det gjelder dødfødsler blir dermed utfordrende, og forutsetter først og fremst en sikker oversikt over omfanget.

I mange utviklingsland er fremdeles kvinner som opplever dødfødsler stigmatisert og marginalisert av samfunnet de lever i. I slike områder er dødfødsler knyttet til overtro, forestillinger om synd, skjebne og onde ånder. De fleste av disse dødfødte barna gjennomgår ingen formelle ritualer slik som levendefødte, og som en konsekvens av dette vil mange foreldre mangle sted for hvor de kan uttrykke sorg og prosessere tragedien. Her i vesten er det blitt vanligere å la foreldre få lov til å sørge over tapet av barnet på liknende vis som ved andre dødsfall. Det er ofte mye fokus på mor i etterkant av slike tragiske hendelser, men forskning viser at også far sliter psykisk. Dødfødsler har ofte negative psykososiale konsekvenser for fedrene i likhet med mødrene, blant annet; depresjon, angst eller post-traumatisk stress syndrom (5).

### 3.1 Epidemiologi

Det ble i 2008 anslått at minst 2,65 millioner (usikkerhetsmargin; 2,1-3,82 millioner) dødfødsler i 3. trimester forekom årlig på verdensbasis. 98 % i lavinntektsland og middelinntektsland. Dødfødselsraten varierer fra 2 pr 1000. fødsel i Finland til mer enn 40 pr 1000. fødsel i Nigeria og Pakistan. På verdensbasis skjer 67 % av dødfødsler blant familier som bor landleg (dvs. utenfor tettsted) og 55 % av alle dødfødsler skjer i landlege områder av Sør-Asia og Afrika (sub-Sahara) (6). Perinatal dødelighet er altså svært geografisk skjevfordelt.

Ofte er tidspunkt for død ukjent og vanskelig å estimere i tidlige svangerskap. I 3. trimester skjer majoriteten av dødfødsle antepartum. Risiko for dødfødsel i et pågående svangerskap øker betydelig fra 36. uke og frem til forløsning. Siden 1940 – årene har dødfødselsraten i industrialiserte land gått dramatisk ned. Denne nedgangen har de siste 20 årene avtatt/stagnert i mange av de samme landene, men ikke alle. Variasjonen i utviklingen tyder på at det er mulig å redusere dødfødselsstatistikken ytterligere i enkelte industrialiserte land da disse landene mest sannsynlig har verktøyene og ressursene som trengs. I dag er dødfødselsstatistikken i u - land på samme nivå som det den var i i – land for 50 – 100 år siden (3). Mange dødfødsler som skjer i verdens rikeste land skyldes forhold som kunne vært unngått med adekvat undersøkelse og behandling (7). Størst nedgang er det i dødsfall som skyldes årsaker som; misdannelser, maternell sykdom og forhold intrapartum.

I Norge er insidensen for dødfødsler i perioden mellom 1993 og 2002 ca. 0,0035 (8).

10 land i verden står samlet for 66 % av verdens dødfødsler (7);

- |             |               |              |                 |
|-------------|---------------|--------------|-----------------|
| 1. India    | 4. Kina       | 7. Etiopia   | 10. Afghanistan |
| 2. Pakistan | 5. Bangladesh | 8. Indonesia |                 |
| 3. Nigeria  | 6. Kongo      | 9. Tanzania  |                 |

### 3.2 Definisjon av IUFD

I hovedsak finnes det to former for intrauterin fosterdød (IUFD), nemlig abort og dødfødsel. IUFD bekreftes ved manglende hjerteaktivitet ved hjelp av ultralyd av fosteret. WHO definerer IUFD som dødsfall før barnets fullstendige separasjon fra mor (9). WHO anbefaler at terminologien dødfødsler brukes om; ikke-levendefødte fostre med fødselsvekt  $\geq 500$  gram, eller kroppslengde  $\geq 25$  cm eller fullført  $\geq 22$  svangerskapsuker, som døde antepartum eller intrapartum. Før denne grensen kalles det en spontanabort. Dette er grensene vi følger i Norge. WHO anbefaler videre rapportering av dødfødsler der fødselsvekten er  $\geq 1000$  gram, eller gjennomgått  $\geq 28$  svangerskapsuker eller hvor fostre har kroppslengde  $\geq 35$  cm. Disse dødfødslene kategoriseres ofte som 3. trimester dødfødsler. Dødfødsler kan skyldes mange ulike årsaker og kan inndeles i antepartum (før fødselen er i gang) og intrapartum død (under fødsel). Årsakssammenhengen danner bakgrunn for enda flere undergrupper hvor SIUD utgjør en av dem. I denne oppgaven er det rettet et spesielt fokus mot SIUD.

### 3.3 Definisjon av SIUD

SIUD er en engelsk forkortelse for «Sudden Intrauterine Unexplained Death». Denne definisjonen innebærer at årsaken til dødfødselen ikke lar seg forklare. En viktig forutsetning for denne definisjonen er det faktum at dødfødsler krever grundig undersøkelse forut for diagnosen SIUD. SIUD kan derfor anses som en eksklusjonsdiagnose der undersøkelse ikke avdekker noen årsak til dødsfallet. SIUD er blitt definert som intrauterin fosterdød før fødselen har startet, der fosteret er 22 gestasjonsuker eller mer, eller veier 500 gram eller mer. Det foreligger videre en negativ anamnese og postmortem undersøkelser som obduksjon, placenta- og navlestrengsundersøkelser gir heller ikke en forklaring på dødsfallet. Manglende konsensus om hva «unexplained» i SIUD-definisjonen betyr er noe av forklaringen bak hvorfor SIUD-forskning ligger 30 år bak tilsvarende forskning innenfor SIDS (8). Diagnostisering av SIUD forutsetter de riktige verktøyene for adekvat undersøkelse. Siden 1954 har det eksistert mer enn 35 klassifikasjonssystemer for å diagnostisere dødfødsler, blant dem er CODAC (mest anbefalte), PSANZ-PDC, ReCoDe og Tulip (10). Disse systemene vil mest sannsynlig utgjøre deler av grunnlaget for en felles global konsensus og opprettelse av retningslinjer innenfor diagnostisering av dødfødsler. Før den tid må bruken av slike klassifikasjonssystemer tilpasses forhold i u – land og resultatene derfra drøftes slik at sammenlikninger på tvers av geografiske landegrenser er basert på standardiserte retningslinjer (10).

### 3.4 Etiologi

Årsakene til dødfødsler varierer geografisk. I utviklingsland skyldes dødfødsler faktorer som man i vestlige land har ressurser til å diagnostisere i tidligere stadier og dermed unngå, f.eks. infeksjoner, komplikasjoner under selve fødselen, preeklampsi. Minst halvparten av dødfødslene i utviklingsland forekommer under riene eller selve fødselen, og de fatale konsekvensene skyldes i stor grad manglende ressurser som kvalifisert helsepersonell og muligheter for kirurgiske intervensjoner som keisersnitt. Dødfødsler som skjer antepartum skyldes ofte maternelle infeksjoner, vekstretardasjon hos fosteret eller inadekvat diagnostisering og behandling av svangerskapsutløst hypertensjon (11).

I vestlige land har man ved hjelp av ny teknologi, forbedrede rutiner og ubegrensede midler klart å overvinne disse farene, og dødfødsler i vår del av verden skyldes årsaker som f.eks. medfødte anomalier, medisinske tilstander hos mor og placentadysfunksjon som resulterer i vekstretardasjon (11).

I tillegg til at årsakene til dødfødsler varierer med geografi, vil også risikofaktorene for dødfødsler variere med geografi. Hypertensjon og diabetes er eksempler på risikofaktorer som er tilstede hos de fleste befolkninger uavhengig av geografi, mens andre er begrenset til enkelte populasjoner. I lavinntektsland er det høy prevalens av underernæring og sykdommer som syfilis, malaria og HIV, mens det i middel- og høyinntektsland er høy prevalens av overvekt og røyking (1).

Tall fra en populasjonsstudie foretatt i USA mellom 2006 og 2008 viser følgende vanlige årsaker til dødfødsler (11):

- Obstetriske komplikasjoner (f.eks. abruptio placentae, flerlingesvangerskap, premature fødsler) - 29.3 %
- Placentære sykdommer - 23.6 %
- Medfødte anomalier - 13.7 %
- Infeksjoner (maternelle/føtale) - 12.9 %
- Navlesnorskomplikasjon - 10.4 %
- Hypertensjon - 9.2 %
- Øvrige maternelle medisinske tilstander - 7.8 %

Vi finner liknende forhold i Norge med noen forskjeller. I følge perinaltalkomiteen i Oslo sin årsrapport fra 2004 var den hyppigste årsaken til dødfødsler placentadysfunksjon, etterfulgt av SIUD og dernest abruptio placentae (12). Etiologien til dødfødslene avhenger av gestasjonsalder ved dødfødselen (11). Mellom gestasjonsuke 24 og 27 er de hyppigste årsakene; infeksjoner (19 %), abruptio placentae (14 %) og fosteranomalier (14 %). Mellom gestasjonsuke 28 og 36 var SIUD den hyppigste årsaken bak dødfødsler (28 %), etterfulgt av ernæringsvikt hos fosteret (19 %) og abruptio placentae (18 %). Etter gestasjonsuke 37 utgjør SIUD hele 40 % av alle dødfødslene, etterfulgt av ernæringsvikt hos fosteret (14 %) og abruptio placentae (12 %).

#### **4. Verktøy for korrekt utredning og diagnostisering av dødfødsler**

For å avdekke årsaker til dødfødsler kan man ta i bruk en rekke verktøy. Det er viktig å utrede årsaken til dødfødsler både av hensyn til foreldrenes sorgprosess, men også pga. fremtidig gjentakelsesrisiko. Undersøkelsene kan resultere i verdifull kunnskap som bidrar til bedre oppfølging ved neste svangerskap. Det vil også hjelpe helsepersonell og leger til å yte mer optimal behandling, forebygging og veiledning gjennom svangerskapet. Gjennom Oslo-studien fra 2001 har det blitt avdekket mangler i diagnostikken ved intrauterin fosterdød, og det har vært registrert betydelige forskjeller i analyserutiner ved de ulike sykehusene. Den norske patologiforeningen har laget en veiledning med retningslinjer for diagnostiske undersøkelser ved intrauterin fosterdød. Veiledningen foreslår følgende undersøkelser (13;14);

1. Obduksjon
2. Morkakehistologi
3. Kleihauer – Betkes test
4. Analyser for intrauterine infeksjoner
5. Diabetesutredning
6. Kromosomanalyser av fostervann og morkake
7. Serologisk undersøkelse for autoantistoffer

Dersom dødsårsaken ikke er åpenbar, bør obduksjonen av fosteret inkludere de analyser som benyttes ved utredning av uforklart spedbarnsdød:

8. Grundig anamnese med særlig vekt på sykdom under svangerskapet og arvelige lidelser.
9. Utvendig undersøkelse av fosteret med registrering av eventuelle misdannelser, samt vekt, lengde (isse-hæl, isse-sete), hodeomkrets, fotlengde og omkrets av thorax og abdomen.
10. Undersøkelse av alle organer – makroskopisk, inkludert samtlige organers vekt, og mikroskopisk, inkludert nevropatologisk undersøkelse.

11. Avhengig av postmortal tid bør det ev. også gjøres mikrobiologiske undersøkelser av cerebrospinalvæske, hjerteblood (om ikke tatt rett etter fødsel), lungevev, levervev, nyrevev og miltvev.
12. Røntgenundersøkelser bør inkluderes ved mistanke om spesielle misdannelser.

#### 4.1. Obduksjon

Obduksjon (14) er det fremste analyseverktøyet. Obduksjon vil i 40 – 70 % av tilfellene resultere i funn av sannsynlig dødsårsak. I 26 – 45 % av tilfellene vil obduksjonen gi svar på den kliniske diagnosen. Tiden fra intrauterin fosterdød inntreffer til det gjennomføres obduksjon er av størst betydning for utfallet av obduksjonen. Straks diagnosen IUDF stilles hos den gravide, vil forløsning induseres, og dernest vil foreldrenes behov for tid til å holde og stelle barnet veies opp mot behovet for å få tilfredsstillende svar på årsaken til dødsfallet. Derfor er det av stor betydning at helsepersonell bidrar til forståelse for at en obduksjon bør foretas i løpet av et døgn, gjennom tilstrekkelig informasjon og forståelse for pårørendes behov. Dersom pårørende motsetter seg obduksjon, vil MR kunne gi likeverdig informasjon i 60 – 90 % av tilfellene, forutsatt at det finnes kompetanse på perinatal MR.

#### 4.2. Morkakeundersøkelse

Morkakeundersøkelse (14) er det neste foretrukne analyseverktøyet etter obduksjon og bidrar til å stille dødsårsaksdiagnosen hos ca. 30 – 50 %, men det finnes også forskning som støtter at dette tallet er høyere. Dette reflekterer den manglende konsensusen for hva som betegnes som positive morkakefunn da disse kan variere mellom; placentarelatert dødsårsak, normal degenerasjon av morkake nærmere termin og postmortale forandringer.

#### 4.3. Kleihauer-Betkes test

Føto-maternell blødning (14) som er ubetydelig forekommer hyppig. Den massive føto-maternelle blødningen derimot forårsaker intrauterin fosterdød pga. fosterets tap av blod til morens blodsirkulasjon. Diagnosen stilles ved hjelp av Kleihauer-Betkes test. Denne testen kvantifiserer mengden føtale erythrocytter i maternelt blod. Man opererer med ulike grenseverdier for massiv føto-maternell blødning i litteraturen. Alt fra 30 ml til 150 ml, med 50 ml som vanligste definisjon. Grunnlaget for slik fastsetting av disse grensene kan kritiseres, da blødning med et bestemt volum vil ha ulik betydning, avhengig av fosterets totale blodvolum, størrelse og gestasjonsalder. Som resultat av variasjonen i de ulike grenseverdiene, varierer også insidensen betydelig. Massiv føto-maternell blødning vil uavhengig av grenseverdiene, være en viktig årsak til intrauterin død. Eksempelvis forekommer 80 ml blødning ved 1 % av alle fødsler, og fører til døden i ca. 40 % av tilfellene. I denne størrelsesorden vil insidensen være 8 – 9 % ved dødfødsler. Også ved høyere grenser (150 ml) vil insidensen av massiv føto-maternell blødning bli høy dersom man vurderer de ellers uforklarte dødfødsle separat. Små mengder av føtalt blod er altså et vanlig funn hos gravide, og grensen for hva fosteret kan tåle av blodtap avhenger av dets totale blodvolum, størrelse og gestasjonsalder.

#### 4.4. Analyser for intrauterine infeksjoner

Infeksjoner i svangerskapet (14) er relativt vanlig, men hyppigheten av de ulike infeksjonene varierer betydelig mellom de ulike populasjonene og dermed også i forhold til dødfødsler. Kvaliteten på funnene avhenger av hvilke tester som brukes for å undersøke for infeksjoner. Det finnes ingen klare retningslinjer på hva som skal vurderes som fatale infeksjoner. Det anbefales å ta fostervannsprøve som diagnostisk hjelpemiddel ved intrauterin død, for påvisning av infeksjoner og kromosomavvik. Tilbud om fostervannsprøvetaking bør inngå i god diagnostikk ved intrauterin død. Det er kvinnens valg om hun vil benytte seg av det. En svensk studie konkluderte med at infeksjoner (inkludert prematur fostervannsavgang) forårsaket 15 % av dødfødsle. I en prospektiv studie i Sverige har man foreløpig funnet infeksjoner ved 20 % av dødfødsle. Det vil være interessant for flere av infeksjonstilfellene å kartlegge om mor har en pågående eller gjennomgått infeksjon og i tillegg om fosteret eller placenta er smittet. Dermed må både mor og placenta undersøkes. Videre bør alle de positive prøvene (tatt ved fødsel) fra de serologiske undersøkelsene, kontrolleres mot screeningblodprøven fra første svangerskapskontroll for å bekrefte primærinfeksjon. De klassiske medfødte TORCH – infeksjonene som inkluderer toxoplasmose, ”other” (syfilis, varicella-zoster,



parvovirus B19), rubella, cytomegalovirus (CMV) og herpesinfeksjoner trodde man tidligere var de vanligste infeksjonene assosiert med dødfødsler. I senere tid har det imidlertid vist seg at dette ikke nødvendigvis er tilfelle. Av 520 analyserte dødfødsler fantes forhøyede verdier av IgM – antistoffer hos mor for ett av disse agens hos 5 %, men ingen ble verifisert ved obduksjon. Å undersøke for intrauterine infeksjoner er en nødvendig rutine ved fosterdød. I tillegg til de klassiske medfødte TORCH – infeksjonene, kan også flere ulike bakterier og virus forårsake dødfødsler, på tross av at disse utgjør en del av morens naturlige tarmflora eller passerer som en subklinisk infeksjon.

Diagnosen baserer seg da kun på dyrkingsprøver fra foster og placenta.

Det utføres både anaerobe og aerobe dyrkninger for bakterier og virus fra morkake, fosterets naturlige åpninger og fostervannsprøve. Sistnevnte er den eneste prøven uten mulig forurensning fra passasjen gjennom fødselskanalen. Ved et nylig dødt foster bør fosterblod (hjerterblod) inngå der dette er praktisk gjennomførbart. Verdien av dyrking fra de ulike områdene er ikke klarlagt, men i en pågående svensk studie fremstår fostervann og hjerterblod som de klart beste. Prøve fra cervix gir informasjon om eventuell kolonisering.

#### **4.5. Diabetesutredning**

Risikoen for dødfødsler ved diabetes (14) under svangerskapet er velkjent. Særlig uforklarte dødfødsler sent i graviditeten har fått mye fokus. Intrauterin fosterdød på grunnlag av diabetes hos mor er særlig viktig å kartlegge tidlig da dette bør kunne forhindres gjennom screening og videre oppfølging. Det finnes indikasjoner på at graden av metabolsk forstyrrelse har betydning, da kvinner med insulinavhengig diabetes som mister sitt barn, har høyere HbA1c – nivå enn andre kvinner med diabetes. Andre igjen finner ingen slik sammenheng. Imidlertid er også ikke-insulinavhengig diabetes forbundet med dødfødsler. Blant annet er det vist sammenheng mellom unormal glukosebelastningstest og intrauterin død og kvinner som får diagnosen svangerskapsdiabetes for første gang, har flere dødfødsler i sykehistorien enn andre. Svangerskap som endte i plutselig uforklart fosterdød hadde den høyeste insidensen av glukosuri, men det laveste antallet med diagnosen diabetes sammenliknet med alle andre svangerskap. Dette kan skyldes utilstrekkelig diagnostikk i denne gruppen. Da man ikke har funnet data som konkluderer med hvorvidt glukosebelastningstest er bedre enn HbA1c – nivå som screening ved intrauterin fosterdød, anbefaler perinatalkomiteen at begge tester utføres inntil man har samlet inn tilstrekkelig data på emnet.

#### **4.6. Kromosomanalyser av fostervann og morkake**

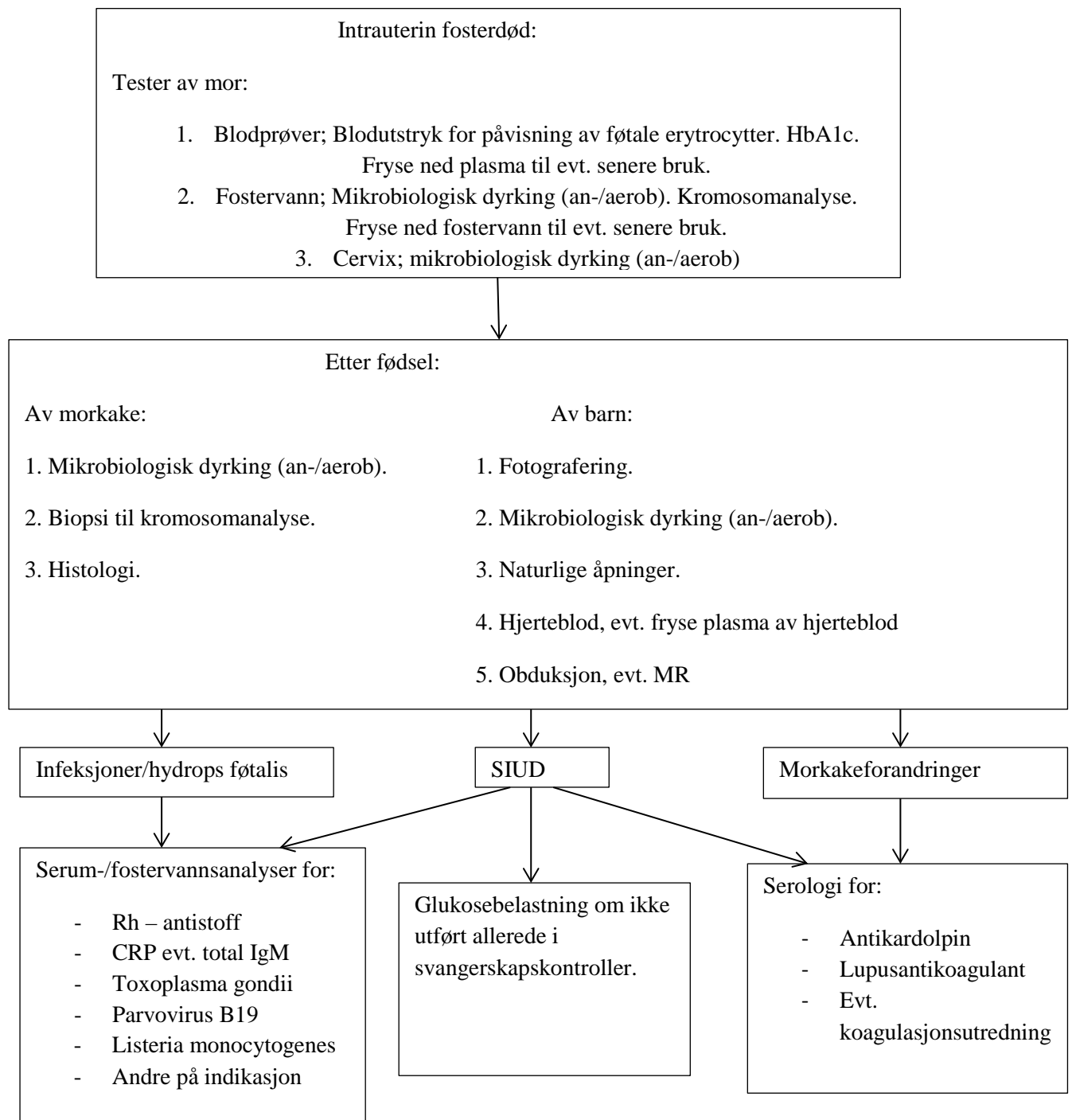
Kromosomfeil (14) innebærer risiko for perinatal død. Dødsraten vil avhenge av hvilken type kromosomfeil det er snakk om og øvrige forhold under svangerskapet. Ved intrauterin død finnes føtale kromosomanomalier i 10 – 16 % av tilfellene. Kromosomanalyser bør foretas av både placenta og foster for å stille korrekt diagnose ved fosterdød. Isolert morkakemosaikk vil bli oppdaget i 1 – 2 % av alle svangerskap, og denne typen mosaikk medfører 9 – 17 % dødelighet, i hovedsak i 2. – 3. trimester. Dersom tilstanden ikke diagnostiseres korrekt, vil den medføre uriktig registrering som morkakesvikt pga. andre årsaker. Dette kan igjen resultere i gal behandling og inadekvat veiledning av foreldrene. Kromosomanalyser er dermed en viktig del av utredningen ved intrauterin død. Tiden fra fosterdød til biopsier kan tas er ofte lang, og sjansene for en vellykket kromosomanalyse svinner fort. Derfor foretrekkes fostervannsprøvetaking før induksjon av fødsel. Andre fordeler er også at det går mindre tid fra dødsfallet inntreffer, og at fostervannsprøvene er mindre ressurskrevende enn biopsier og inngår lettere i laboratorienes rutine.

#### **4.7. Serologisk undersøkelse for autoantistoffer**

Antifosfolipidmålinger (14) kan ikke alene identifisere risikosvangerskap. Det er blitt foreslått at antifosfolipider kun burde inkluderes i utredningen ved dødfødsler dersom kvinnen har lupusliknende sykdom eller tromboser i sykehistorien. Det bør være klar indikasjon for antifosfolipidanalyse ved påvist morkakepatologi ved intrauterin død, ettersom korrekt diagnostisering og behandling gir bedret prognose i fremtidige graviditeter. Spontantaborter er derimot ikke assosiert i særlig grad med antifosfolipidfunn, slik som ved dødfødsler. Dette kan skyldes confounding factors i form av at antifosfolipider som risikofaktor blir kamouflert når studiene sammenslår populasjoner med spontantaborter og dødfødsler.

#### 4.8. Figur 1 – diagnostiske analyser ved utredning av IUGR

Skjematisk oversikt over de diagnostiske analyser som er vist å ha verdi ved utredningen etter intrauterin fosterdød, gjengitt etter (14).



I Oslo-studien fra 2001 (2), ble alle journaler fra dødfødsler i tiårsperioden 1985 – 95 gjennomgått. Denne studien viste at obduksjon og morkakeundersøkelser ble utført i 88 % av dødfødselstilfellene. Blant SIUD var analyser for intrauterine infeksjoner utført i 93 % av tilfellene, men disse var av varierende verdi pga. analysevalgene som ble gjort. Derimot var det kun utført Kleihauer-Betkes test for massiv føto-maternell blødning hos 17 % og glukosebelastning hos 36 %. Analyser av autoantistoffer ble kun utført hos 24 %, og av disse var det ofte gjort analyser på autoantistoffer uten interesse for diagnostikken (14).

## 6. Risikofaktorer for dødfødsler og SIUD

For å kunne forebygge fremtidige dødfødsler er det viktig at det også forskes på risikofaktorene til dødfødsler. I de senere årene har antallet dødfødsler etter 16. svangerskapsuke i Norge utgjort i underkant av 1 % av alle registrerte svangerskap (15).

I en studie fra 2001 kalt Oslo-studien, ble alle journaler fra dødfødsler i tiårsperioden 1985 – 95 gjennomgått (2;14). Resultatet av denne studien viste at IUFD forekom i ca.4 % av svangerskapene med 22 ukers varighet eller hvor fosteret veide 500 g dvs. dødfødsel og ikke abort ifølge WHO's definisjon. Videre stadfestet denne studien også at ¼ av alle registrerte IUFD fikk diagnosen SIUD dvs. plutselig uforklart fosterdød på tross av adekvat obduksjon og morkakeundersøkelser hos samtlige (14). Risikofaktorene kan deles inn i ulike klasser; maternelle risikofaktorer (hvorav noen er modifiserbare), føtale risikofaktorer og placentære risikofaktorer. Her gjennomgås risikofaktorer for både dødfødsler generelt og SIUD.

### 6.1. Maternelle risikofaktorer

#### Tidligere svangerskapsutfall

- Det finnes en korrelasjon mellom tidligere svangerskapsutfall og fremtidige svangerskapsutfall pga. underliggende udiagnostiserte tilstander og pre-eksisterende risikofaktorer.  
Metaanalyser viser at kvinner som tidligere har gjennomgått keisersnitt har en 23 % økt risiko for å bli utsatt for dødfødsel i sine neste svangerskap, sammenliknet med kvinner som tidligere gjennomgikk vaginal forløsning i tidligere svangerskap. Blant kvinner som tidligere har gjennomgått keisersnitt finner man en økning i odds ratio på 1.23 [95% CI 1.08, 1.40] for fremtidige dødfødsler. Analyser av subgruppene hvor SIUD er inkludert viser en OR på 1.47 [95% CI 1.20, 1.80] (16;17).
- Kvinner som i tidligere svangerskap har hatt komplikasjoner som veksthemming hos fosteret og prematuritet, er sårbare for dødfødsler i nye svangerskap (16;17).
- Kvinner som har opplevd mer enn én dødfødsel tidligere har økt forekomst av hypertensjon og diabetes sammenliknet med de som kun har hatt én dødfødsel (16).

#### Paritet

- Risikoen for dødfødsel er høyere blant førstegangsfødende. Primiparitet (para = 0) er assosiert med 60 % økning i oddsen for SIUD med korrigert OR 1,57 [95% CI 1.24, 1.99] (16;17).
- Paritet på  $\geq 3$  fødsler er assosiert med enda høyere risiko for SIUD enn hva primiparitet er, med OR 2,4 [95% CI 1.0, 5.7] (11).
- Sammenhengen mellom paritet og dødfødsler kan dermed fremstilles grafisk med U-form, der både primiparitet og paritet  $\geq 3$  fødsler er assosiert med høyere odds for dødfødsler, dvs. at antall fødsler mellom 1 – 3 er det optimale med tanke på risiko for dødfødsler.

#### Alder

- Kvinner  $\geq 40$  år har økt risiko for dødfødsler og spesielt da SIUD fordi deres høye alder bla. disponerer for andre svangerskapskomplikasjoner som diabetes, hypertensjon, preeklampsi og keisersnitt
- Sammenliknet med kvinner  $< 40$  år er oddsen for SIUD blant kvinner  $\geq 40$  år følgende; OR 3,7[95% CI 1.3, 10.6] (11).
- Det er særlig økt risiko for dødfødsler sent i svangerskapet og denne tendensen forsterkes nærmere termin (11;16;18).

- Svært unge kvinner dvs. < 15 år har økt risiko for dødfødsler spesielt intrapartum, sammenliknet med kvinner 20-24 år (16).
- Alder for førstegangsgravide er også avgjørende for utfallet av svangerskapet. Førstegangsfødende  $\geq 35$  år har en høyere risiko for dødfødsler enn førstegangsfødende  $\leq 35$  år. Risikoen påvirkes også av paritet og utdannelsesnivå(16;18).

### **Etnisitet**

- Ikke-vestlige kvinner har økt risiko for dødfødsel, og opplever svikt i svangerskapsomsorgen i større grad enn det vestlige kvinner opplever. En gjennomgang av dødfødsler i Oslo og Akershus i perioden 1998-2003 foretatt av perinatalkomiteen viser dette. Statistisk Sentralbyrå fører fortløpende statistikk over all innvandring til Norge. Opplysninger om kvinners fødeland blant kvinner som fødte i Oslo finnes fra årene 1998-2003. Basert på et gjennomsnitt på disse seks årene, kan man anta at det årlig fødes ca. 2000 barn av ikke-vestlige kvinner i Oslo. Sett i forhold til et slikt estimat, har ikke – vestlige kvinner økt risiko for perinatal død sammenliknet med vestlige kvinner, OR 2.4 [95 % CI 1.43, 4.13] (12). Årsmeldingen fra perinatalkomiteen i Oslo i 2004 viste at mens 83 % av de norske foreldrene lot sitt barn obdukere, var det kun 22 % av de ikke-vestlige innvandrerne som tillot obduksjon (12). For å få bedre kunnskap og svangerskapsveiledning er det nødvendig at helsepersonell oppfordrer og informerer aktivt ikke-vestlige innvandrere om tilbudet.
- En svensk studie foretatt i 2010 (19) viste at sammenliknet med etnisk svenske kvinner hadde kvinner av andre etnisiteter følgende sannsynligheter for å gjennomgå dødfødsler;
  - Afrikanske kvinner – korrigert OR for dødfødsler 2,27 [95% CI 1.84, 2.80].
  - Midtøsten kvinner – korrigert OR for dødfødsler 1,41[95% CI 1.22, 1.64].
- Spesielt er kvinner fra følgende geografiske områder utsatt for økt risiko for dødfødsler (19); Afrika, Midtøsten, Karribien, Indian, Pakistan. Risikoen for dødfødsler blant innvandrerkvinner varierer med geografisk opprinnelse, paritet og hvor lenge de har vært i det nye landet. Risikoen var høyere blant førstegangsfødende innvandrere som hadde bodd i Sverige < 5 år, sammenliknet med innvandrere som hadde bodd i Sverige > 5 år, OR 1,21 [95% CI 1.05, 1.40] (19). Disse funnene kunne ikke forklares med bakgrunn i sosioøkonomiske faktorer, maternell dødelighet eller svangerskapskomplikasjoner. Derfor er det nødvendig med ytterligere forskning på området for å kunne forstå hvorfor fostrene døde.

## **6.2. Modifiserbare risikofaktorer**

### **BMI hos mor**

- Maternell overvekt før svangerskap dvs. BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> og fedme dvs. BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> er den viktigste modifiserbare risikofaktoren til dødfødsler. Det er ikke tilknyttet noen økt risiko for dødfødsler ved BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> (16;20).
- Risikoen for dødfødsler økte lineært med vektøkningen mellom svangerskapene. Kvinner som hadde en BMI-økning på  $\geq 3$  kg/m<sup>2</sup> mellom første og andre svangerskap (uavhengig av om de var overvektige under første svangerskap), opplevde en 60 % økning i oddsratio for dødfødsler – korrigert OR 1,63 [95% CI 1.20, 2.21]. Effekten var sterkere for barn født ved termin enn for barn født før termin. Dette tyder på en sammenheng mellom BMI og placentas funksjon (16).

## **Hypertensjon**

- Hypertensjon defineres som hvilende systolisk blodtrykk  $\geq 140$  mmHg og/eller diastolisk blodtrykk  $\geq 90$  mmHg, målt ved to separate målinger med 4-6 timers intervall. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner sees hos 8-10 % av alle gravide i Norge. Kronisk hypertensjon forekommer hos 1-2 %, svangerskaphypertensjon hos 4-5 % og preeklampsi utvikles hos ca. 3 % i Norge (21).
- Hypertensjon hos gravide omfatter svangerskapsutløst hypertensjon, kronisk (pre – eksisterende) hypertensjon, preeklampsi/eklampsi og kronisk hypertensjon med preeklampsi. Alle disse hypertensive tilstandene er forbundet med signifikant økt risiko for dødfødsler, sammenliknet med normotensive svangerskap (22).
- Pre-eksisterende hypertensjon er en viktig risikofaktor for dødfødsler i vestlige land og er assosiert med en økning i odds for SIUD med korrigert OR 3,09 [95% CI 1.46, 6.57] (16).
- Svangerskapsutløst hypertensjon er assosiert med 30 % økning i oddsen for dødfødsler med korrigert OR 1,33 [95% CI 1.14, 1.58] (16).

## **Hyperglykemi og diabetes**

- Glukosuri hos gravide påvist ved urinstix skal undersøkes nærmere spesielt hos innvandrerkvinner fra utsatte områder som Afrika, Midtøsten, Karribien, India og Pakistan. Dette gjøres ved hjelp av glukosebelastningstest som skal avdekke insulinresistens, som deretter krever spesiell oppfølging av den gravide.
- Diabetes type 2 som kan være pre-eksisterende eller svangerskapsutløst er forbundet med økt risiko for prematuritet, makrosomi/LGA (Large for Gestational Age), malformasjoner og perinatal død. Pre-eksisterende diabetes type 2 gir en tredobling i risiko for dødfødsler, mens svangerskapsutløst diabetes type 2 ikke gir økt risiko for dødfødsler (16).
- Makrosomi/LGA defineres som fødselsvekt  $> 4500$  gram og settes som grense for stort barn. Komplikasjoner av makrosomi kan være fødselsskader, skulderdystoci og neonatal dødelighet.

## **Røyking**

- Røyking gir økt risiko for dødfødsler. Forskning viser at all røyking under svangerskap er assosiert med 36 % økning i oddsen for dødfødsler (16).
- Nikotin ser ut til å ha negativ effekt på de to faktorene som avgjør fosterets fødselsvekt; gestasjonsalderen til fosteret ved fødsel og hastigheten på fosterutviklingen. Nikotins effekter kan ses ved hvert trimester av svangerskapet. I 1. trimester er det økt fare for spontanaborter, i 2. trimester er faren økt for premature fødsler og i siste trimester er faren for redusert fødselsvekt økt. Karbonmonoksid (CO), som finnes i tobakk, danner karboksyhemoglobin, som igjen blokkerer frigjøringen av oksygen til fostervevet. Nikotinkonsentrasjonen er 15 % høyere hos fosteret enn hos mor, og finnes i føtalt blod og amnionvæske (23).
- Nikotin har følgende effekter (23);
  1. Øker maternelt blodtrykk
  2. Øker maternell hjerterefrekvens
  3. Reduserer blodgjennomstrømningen i livmoren.
  4. Økning i føtal hjerterefrekvens, noe man antar skyldes katekolamin-frigjøring.
  5. Påvirker respirasjonssystemet hos barnet.
  6. Påvirker sentralnervesystemet hos barnet.

De fysiologiske effektene av tobakk i fosterutviklingen dreier seg i hovedsak om nikotinets vasokonstriktive effekter på livmoren og muligens navlearterien, i tillegg til karboksyhemoglobinetts blokkerende effekter på oksygentilførselen til fosteret. Effektene viser seg å være doseavhengige, jo mer mor røyker, jo større konsekvens for fosteret (16;23).

- Det finnes forskning som viser at røyking under svangerskap og amming kan gi mange uønskede utfall senere i barnets utvikling. I tillegg til dødfødsler kan røyking i svangerskapet og ammeperioden lede til følgende konsekvenser for mor; infertilitet (senere), ektopisk graviditet, spontanabort, placenta-insuffisiens, premature fødsler, abruptio placentae, placenta previa. Røyking i svangerskapet og ammeperioden kan lede til følgende konsekvenser hos barnet; lav/reduert fødselsvekt, føtal veksthemming, orofasiale kløfter, leppe-kjeve-ganespalte (hareskår), kraniosynostose, klubbfoot, astma, ADHD, krybbedød/SIDS og noen former for kreft hos barn (24;25).
- Barn av mødre som røyker > 10 sigaretter daglig veier i gjennomsnitt 200 g mindre enn barn av ikke-røykere og skyldes primært vekstretardasjon hos fosteret (Intra Uterine Growth Restriction; IUGR) (24). Røyking under svangerskapet er sterkt assosiert med IUGR. Videre viser forskning at risikoen for SGA (small for gestational age = vekt under 10 % percentilen for gestasjonsalder) er doseavhengig og også påvirkes av maternell alder (24).
- Røykeslutt tidlig i svangerskapet har vist seg å være assosiert med tilnærmet lik risiko for dødfødsler som hos ikke-røykende gravide kvinner (16;23).
- Passiv røyking øker risiko for redusert hodeomkrets hos barnet, som kan resultere i økt risiko for nedsatt kognitiv utvikling hos barn (26).

#### **Lav sosioøkonomisk status og utdanning**

- Sosioøkonomisk status avhenger i stor grad av utdanningsnivå i tillegg til en rekke andre markører. Lavt utdanningsnivå, definert som < 8 -10 års skolegang viser sterk korrelasjon til dødfødsler. Forskning viser 70 % økning i oddsen for dødfødsler hos gravide kvinner som har lavt utdanningsnivå, 1,7 [95% CI 1.4, 2.0] (16).

### **6.3. Føtale risikofaktorer**

#### **Flerlingesvangerskap**

- Flerlingesvangerskap er generelt assosiert med høyere risiko for komplikasjoner der dødfødsler er blant utfallene. Sammenliknet med svangerskap med kun ett foster har flerlingesvangerskap økt risiko for dødfødsler (11).
- Takket være in vitro-fertilisering (IVF) har det i løpet av de siste 20 årene skjedd en økning i antall flerlingesvangerskap. Antallet tvillinger har blitt fordoblet, mens antallet trillinger har blitt seksdoblet. Ved å redusere antall embryoer under IVF, kan man redusere risikoen for dødfødsler blant fostrene. Forskning viser at fosterreduksjon fra trillinger til tvillinger gir en risikoreduksjon for dødfødsler på 45 %, mens fosterreduksjon fra femlinger til tvillinger gir en risikoreduksjon for dødfødsler på 74 %. (11).

### **6.4. Placentære risikofaktorer**

#### **Intrauterin veksthemming (IUGR)**

- Det er en sterk assosiasjon mellom dødfødsler og IUGR. Placentafunksjonen og fosterets genetiske vekstpotensiale er de to faktorene som avgjør fosterets vekstutvikling. Vekstpotensialet danner grunnlaget for veksten, mens placenta er kilde til oksygen og næringsstoffer til fosteret. Placentadysfunksjon kan derfor lede til redusert vekst og resultere i at fosteret ikke oppnår sitt optimale vekstpotensiale (27).

- IUGR affiserer 3-10 % av alle svangerskap. 20 % av alle dødfødte foster har IUGR. Perinatal dødelighetsrate er 4-8 ganger høyere hos barn med IUGR (4).

#### **Antepartum hemorrhagiske blødninger**

- Abruptio placentae og alvorlig preeklampsi er begge følgetilstander av høyt blodtrykk i svangerskapet og videre sterkt assosiert med dødfødsler. Korrigert OR for disse tilstandene og påfølgende dødfødsler er henholdsvis 3,10 [95% CI 2.40, 4.00] og 11,40 [95% CI 10.60, 12.20] (16).

## **7. SIUD vs. SIDS**

SIDS (krybbedød) og SIUD er store bidragsytere i statistikken over perinatal dødelighet globalt. Det er gjort mye forskning på SIDS, men ikke tilsvarende like mye om SIUD. Med utgangspunkt i en norsk studie fra 2002 finner man både likheter og ulikheter mellom SIUD og SIDS (28).

SIDS er forbundet med (28);

- Lav maternell alder
- Røyking
- Kjønn (overvekt av gutter)
- Multiparitet
- Proteinuri under svangerskapet
- SF-mål som overstiger + 2 standard avvik

SIUD er i motsetning til SIDS forbundet med høy maternell alder (men også lav maternell alder), overvekt/fedme og lavt utdanningsnivå. Det er ingen spesiell kjønnsfordeling når det gjelder SIUD. Begge diagnosene er riktignok forbundet med røyking og multiparitet, men disse funnene er ikke signifikante nok til at man kan konkludere med at det eksisterer en sammenheng mellom SIUD og SIDS. Til det trengs det mer forskning på spesielt SIUD. Med bakgrunn i denne norske studien finner man altså ikke overveiende sammenheng mellom SIDS og SIUD (28).

## **8. Forebygging av dødfødsler og SIUD**

1,2 millioner dødfødsler skjer under rier og fødsel. I de fleste av disse dødfødsleene er fostrene tilnærmet fullbårne og dermed kunne mange vært reddet med de rette tiltak og behandling avhengig av årsaken. I dag finnes det løsninger som kan redusere frekvens på antall dødfødsler og samtidig redusere maternell- og perinatal dødelighet. Disse tiltakene kan i stor grad gjennomføres globalt, og ville i følge beregninger kostet kun 13 NOK pr pers/pr år (US \$ 2,32 pr pers/pr år) i tillegg til dagens kostnader (7). Med andre ord kreves det ikke uopnåelige midler rent økonomisk for å redusere verdens dødfødselsstatistikk. En stor andel dødfødsler spesielt i vestlige land/i – land skyldes risikofaktorer som kunne vært unngått med riktig diagnostisering og årvåkenhet fra helsepersonell sin side, da vestlige land har ressursene og tilgang til kunnskap som kan endre dødfødselsstatistikken.

Metaanalyser avslører at de risikofaktorene som potensielt er de enkleste å påvirke i vestlige land er f.eks. maternell røyking, maternell vekt forut for graviditet, primiparitet, SGA/fostervektstretardasjon, abruptio placentae og pre-eksisterende maternell diabetes og hypertensjon. Disse kan alle motvirkes i varierende grad ved hjelp av grundige svangerskapsundersøkelser som fanger opp potensielle risikogrupper. Det sier seg selv at i u – land mangler ressursene til den samme oppfølgingen, og dermed er det viktig at man tar ansvar for å øke og forbedre svangerskapsomsorgen globalt.

Til tross for en lav perinatal mortalitet her i landet, mener perinatalkomiteen at der fortsatt er forhold som kan forbedres. Dette er i hovedsak patologiske og/eller avvikende funn ved svangerskapsundersøkelse eller fødsel som må tas på alvor og det må sikres forsvarlig oppfølging og/eller adekvat intervensjon. Kunnskaper om CTG-tolkning må kvalitetssikres av alle relevante

yrkesgrupper, slik at åpenbar patologi ikke blir oversett. I perinatalkomiteens mandat ligger det at det ikke skal gis tilbakemelding på enkeltsaker. Men forskning har vist at mangler i svangerskapsomsorgen har resultert i hyppigere dødfødsler, spesielt blant innvandrerkvinner pga. språklige og kulturelle barrierer. Trolig kan noen dødfødsler forebygges dersom en oppdager alle tilfeller av nedsatt fostervekst i svangerskapet. Særlig hos ikke-vestlige innvandrerkvinner kan fødselsomsorgen bedres slik at en oppdager alle tilfeller der fosteret er sårbart for slike vilkår eller viser tegn til redusert utvikling. Forskning viser at svangerskapskontroller som skjer etter gestasjonsuke 20 resulterte i høyere frekvens av dødfødsler, enn sammenliknet med de som kom tidligere – korrigert OR 1,12 [95% CI 1.01, 1.26] (26). Derfor er det nødvendig at myndighetene iverksetter/opprettholder tiltak hvor gravide kvinner blir tilbudt første svangerskapskontroll i god tid dvs. før uke 20.

## 9. Metode

Denne oppgaven er blitt gjennomført som en litteraturstudie, med bakgrunn i metaanalyser, oversiktsartikler, retningslinjer og populasjonsstudier. Det er gjort søk i Pubmed, Cochrane Library og UpToDate, med ulike kombinasjoner av søkeordene: Sudden intrauterine unexplained death, stillbirth, fetal death, fetal mortality, pregnancy outcome etc. I samarbeid med veileder har det blitt gjort en vurdering vedrørende hvilke artikler som skulle inkluderes, basert på abstractene og artiklenes antatte relevans i forhold til oppgaven. Alle artiklene er publisert mellom årene 1996 og 2013. Kun artikler skrevet på engelsk eller norsk er blitt inkludert. Ingen av artiklene er basert på randomiserte kontrollerte studier vedrørende dødfødsler ettersom slike studier ville vært grovt uetisk. I stedet preges forskningen på dette området av kohortstudier. Ulempen med kohortstudier er seleksjonsbias fordi man ikke kan kontrollere hvilke forhold studiepopulasjonen utsettes for, og dermed blir det vanskelig å fastsette inklusjons- og eksklusjonskriterier i forkant av hendelsen man forsker på. De fleste av studiene som finnes om dødfødsler er gjennomført på vestlige populasjoner, men de fleste dødfødsler skjer i u – land. Dermed kan man ikke konkludere med universelle risikofaktorer eller forebyggingsstrategier.

## 10. Resultat

Fra metaanalysene og de systematiske oversiktsartiklene som dannet grunnlaget for denne oppgaven kommer det frem at de viktigste risikofaktorene for dødfødsler er tidligere svangerskapsutfall (keisersnitt, dødfødsler), paritet (para = 0 og para = 3), maternell alder ( $\geq 40$  og  $< 15$ ), etnisitet (Afrika, Midtøsten, Karribien, India, Pakistan), BMI/ maternell vekt ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ), pre-eksisterende medisinske tilstander som hypertensjon og diabetes type 2, røyking, lav sosioøkonomisk status og utdanningsnivå, flerlingesvangerskap, intrauterin veksthemming hos fostre (IUGR) og antepartum hemorrhagiske blødninger.

De viktigste verktøyene i utredningen av dødfødsler og klassifisering som SIUD er; obduksjon, morkakehistologi, Kleihauer – Betkes test, analyser for intrauterine infeksjoner, diabetesutredning, kromosomanalyser av fostervann og morkake, serologisk undersøkelse for autoantistoffer i tillegg til grundig anamnese, utvendig undersøkelse av fosteret, undersøkelse av alle indre organer både makroskopisk og mikroskopisk, inkludert nevropatologisk undersøkelse, mikrobiologiske undersøkelser og røntgenundersøkelser.

Med bakgrunn i den norske studien brukt her, kan man konkludere med at det ikke er overveiende sammenheng mellom SIDS og SIUD. Men tross manglende funn av like predisponerende faktorer mellom SIUD og SIDS, kan man ikke utelukke muligheten for at disse tilstandene kan ha predisponerende genetiske faktorer da forskningen på SIUD er svært begrenset.



## 11. Diskusjon

Begrenset kunnskap og tilgang på statistikk gjelder spesielt u – landene da kun 3 % av publikasjonene om dødfødsler er relatert til disse landene, enda 98 % av verdens dødfødsler skjer i lav- og middelinntektsland. Dette skjevforholdet mellom verdens faktiske helseproblemer og de medisinske forskningsartiklene som publiseres innebærer at kun 10 % av de medisinske publikasjonene gjenspeiler 90 % av verdens helseutfordringer (1). Forskning på populasjoner i u – land er nødvendig da vi ikke automatisk kan gå ut i fra at funnene fra vestlige populasjonsstudier er overførbare på andre populasjoner i verden. Dette kommer godt til uttrykk blant artiklene som danner grunnlaget for denne oppgaven, hvor ett av de gjennomgående funnene var at etnisk bakgrunn utgjør en potensiell risikofaktor for dødfødsler. Per i dag, vet vi kun at enkelte etniske grupper er mer sårbare for dødfødsler, men vi har ikke kunnskap om årsaken bak disse forskjellene i forekomst. Derfor er det behov for populasjonsstudier gjennomført på flere ulike populasjoner. Prospektive kohortstudier basert på grundigere analyseprotokoller vil muligens redusere bruken av SIUD – klassifikasjonen med 50 % (8). I en ideell verden skal dødfødsler være utslettet eller nærmest ikke-eksisterende. Risikofaktorene og analyseverktøyene vi kjenner til og bruker i vestlige land i dag (slik det kommer frem av metaanalysene brukt i denne artikkelen), er ikke ny kunnskap. Noen risikogrupper finnes det mer kunnskap om enn andre, f.eks. er røyking og dets effekt på svangerskapet blitt nøye studert. Med økt kunnskap om røykingens fatale konsekvenser for både foster og mor, har røyking under svangerskapet avtatt særlig de siste årene. I den vestlige delen av verden, ser man allerede konturene til at fremtidige obstetriske helseutfordringer inkluderer; økende maternell vekt, diabetes, hypertensjon, økende maternell alder og senere graviditetsdebut. I u – land er spesielt risikofaktorene økende maternell vekt, diabetes og hypertensjon fremtidige utfordringer. Forskning i fremtiden bør derfor i stor grad gjenspeile behovet for økt kunnskap om disse risikofaktorene og de ulike risikogruppene slik at vi får bedre grunnlag til å forebygge. I tillegg til mangelfull forskning på ulike populasjoner, blir vårt kunnskapsgrunnlag om dødfødsler ytterligere svekket og misvisende fordi ulike forskningsstudier og land benytter forskjellige definisjoner av dødfødsler (16). Dette påvirker statistikken over dødfødsler globalt.

## 12. Konklusjon

Med bakgrunn i funnene gjort i denne oppgaven, vil de viktigste grepene for å redusere antallet dødfødsler og SIUD globalt være følgende; innføring av internasjonale retningslinjer for registrering og definisjon av dødfødte barn (dvs. internasjonalt register), innføring av et internasjonalt klassifikasjonssystem for dødfødsler, bedre tilbud om svangerskapsomsorg globalt med fokus på risikogrupper og videre oppfølging av disse, samt videre forskning på dødfødsler og SIUD blant ulike populasjoner i verden.

## Reference List

- (1) Lawn JE, Blencowe H, Pattinson R, Cousens S, Kumar R, Ibiebele I, et al. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? *Lancet* 2011 Apr 23;377(9775):1448-63.
- (2) Froen JF, Arnestad M, Frey K, Vege A, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Mar;184(4):694-702.
- (3) Froen JF, Cacciatore J, McClure EM, Kuti O, Jokhio AH, Islam M, et al. Stillbirths: why they matter. *Lancet* 2011 Apr 16;377(9774):1353-66.
- (4) Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005 Mar 5;365(9462):891-900.
- (5) Badenhorst W, Riches S, Turton P, Hughes P. The psychological effects of stillbirth and neonatal death on fathers: systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2006 Dec;27(4):245-56.
- (6) Cousens S, Blencowe H, Stanton C, Chou D, Ahmed S, Steinhardt L, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *Lancet* 2011 Apr 16;377(9774):1319-30.
- (7) Lawn JE, Kinney M. An Executive Summary for The Lancet's Series. 14-4-2011. The Lancet.  
Ref Type: Pamphlet
- (8) Frøen JF. Sudden intrauterine unexplained death. [Oslo]: The Medical Faculty, University of Oslo; 2002.
- (9) WHO.ICD-10. International statistical classification of diseases and related health problems - instruction manual. [10th revision, edition 2010]. 2010. WHO.  
Ref Type: Online Source
- (10) Flenady V, Froen JF, Pinar H, Torabi R, Saastad E, Guyon G, et al. An evaluation of classification systems for stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:24.
- (11) Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Dec;193(6):1923-35.
- (12) Rønnestad A., Saastad E. Årsmelding for perinataalkomiteen i Oslo 2004. 2004.  
Ref Type: Unpublished Work
- (13) Veileder ved obduksjon av barn og fostre. 2004. Den norske patologforening.  
Ref Type: Pamphlet
- (14) Froen JF, Vege A, Ormerod E, Stray-Pedersen B. [Finding the cause of death in intrauterine death--which examination should be done?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001 Jan 30;121(3):326-30.
- (15) Fødsler i Norge gjennom 30 år. Medisinsk fødselsregister, Universitetet i Bergen; 1997.
- (16) Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Froen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011 Apr 16;377(9774):1331-40.

- (17) O'Neill SM, Kearney PM, Kenny LC, Khashan AS, Henriksen TB, Lutomski JE, et al. Caesarean delivery and subsequent stillbirth or miscarriage: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(1):e54588.
- (18) Carolan M. Maternal age  $\geq 45$  years and maternal and perinatal outcomes: A review of the evidence. *Midwifery* 2012 Nov 15.
- (19) Ekeus C, Cnattingius S, Essen B, Hjern A. Stillbirth among foreign-born women in Sweden. *Eur J Public Health* 2011 Dec;21(6):788-92.
- (20) Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Sep;197(3):223-8.
- (21) Lorentzen B., Øian P., Staff A., Mortensen J.H.S. *Veileder i fødselshjelp* 2008. 2008. Norsk gynekologisk forening.

Ref Type: Online Source

- (22) Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J Pregnancy* 2012;2012:105918.
- (23) Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 1996 Apr;20(2):115-26.
- (24) Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004 Apr;6 Suppl 2:S125-S140.
- (25) Einarson A, Riordan S. Smoking in pregnancy and lactation: a review of risks and cessation strategies. *Eur J Clin Pharmacol* 2009 Apr;65(4):325-30.
- (26) Perera FP, Rauh V, Whyatt RM, Tang D, Tsai WY, Bernert JT, et al. A summary of recent findings on birth outcomes and developmental effects of prenatal ETS, PAH, and pesticide exposures. *Neurotoxicology* 2005 Aug;26(4):573-87.
- (27) Bukowski R. Stillbirth and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2010 Sep;53(3):673-80.
- (28) Froen JF, Arnestad M, Vege A, Irgens LM, Rognum TO, Saugstad OD, et al. Comparative epidemiology of sudden infant death syndrome and sudden intrauterine unexplained death. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002 Sep;87(2):F118-F121.