

# **Neonatal trombocytopeni og lav fødselsvekt - en litteraturstudie med fokus på beskrevne sammenhenger**

MED- 3950 5.-årsoppgaven - Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø/Norges Arktiske Universitet

Student:

Stine Hellesvik, MK-09

Veiledere:

Gøril Heide

Heidi Tiller

Anne Husebakk

Immunologisk forskningsgruppe, IMB, Det Helsevitenskapelige fakultet, UiT

Tidspunkt og sted:

02.06.14. kl 11:30 Sted; Myre

## Resymé

Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) er maternelle antistoffer som angriper fosterets blodplater under svangerskapet. I utarbeidningen av problemstillingen og prosjektbeskrivelsen, ble nysgjerrigheten knyttet opp mot trombocytopeni og lav fødselsvekt blant nyfødte. I studier ble det sett at disse barna ofte også lav fødselsvekt. Problemstillingen skulle besvares med et litteraturstudium og bruk av tilgjengelig litteratur som omhandlet trombocytopeni og lav fødselsvekt. Studiene fokuserer ofte på trombocytopenien som følge av den lave fødselsvekten, forårsaket av annen patologi hos fosteret. Det er få eller ingen i litteraturen som har sett på om trombocytopenien som etiologi til lav fødselsvekt kan være mulig.

Resultatet med bakgrunn i 21 publiserte studier viste at det var en klar sammenheng mellom lav fødselsvekt og trombocytopeni, ved innsamling av tilgjengelig litteratur i databasene PubMed og Embase. Insidensen av trombocytopeni hos nyfødte er rapportert å være 0,7-0,9%, og nyfødte på nyfødt intensiv avdelinger er forekomsten rapportert til å være rundt 20-35%. Resultatet viste at det var en mye høyere prosentandel blant trombocytopenie nyfødte som hadde lav fødselsvekt, og også en høyere forekomst enn forventet av nyfødte med lav fødselsvekt som var trombocytopenie.

Ulike årsakssammenhenger ble diskutert som mulig forklaring på problemstillingen. Nyere forskning rundt trombocyttenes rolle for angiogenese og vaskulogenese i tumor ble sentral i diskusjonen. Blodplaters egenskaper rundt viktigheten av hemostase, som immunologisk aktive celler, og vevsregenerering, ser ut til å ha nøkkelegenskaper som tumoren kan nyttiggjøre seg for vekst. Altså kan det se ut til at lave nivåer av blodplater kan være med å hemme vekst av tumor. Med dette som fokus, kan det tenkes at trombocytopenien også kan føre til veksthemming av foster.

Ut fra gjennomgått litteratur antar vi at det er en sammenheng mellom trombocytopeni og lav fødselsvekt. På grunn av multifaktorielle årsakssammenhenger må det forskes videre for å være sikker på sammenhengen.

# Innholdsfortegnelse

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Resymé</b>                                      | <b>2</b>  |
| <b>Innholdsfortegnelse</b>                         | <b>3</b>  |
| <b>Innledning</b>                                  | <b>4</b>  |
| <b>Teoretisk ramme</b>                             | <b>5</b>  |
| Trombocytter                                       | 5         |
| Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) | 8         |
| Veksthemming                                       | 12        |
| <b>Metode</b>                                      | <b>16</b> |
| <b>Resultat</b>                                    | <b>17</b> |
| <b>Diskusjon</b>                                   | <b>23</b> |
| <b>Konklusjon</b>                                  | <b>27</b> |
| <b>Referanser</b>                                  | <b>28</b> |
| <b>Vedlegg</b>                                     | <b>32</b> |

## Innledning

Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) er forårsaket av maternelle antistoffer som dannes mot føtale plateantigener under graviditet som følge av antigen uforlikelighet mellom mor og foster. Antistoffene kan krysse placenta og føre til trombocytopeni hos fosteret eller det nyfødte barnet. Dette gir fare for blødning hos barnet, hvor hjerneblødning er den mest fryktede komplikasjonen (1). Nylig ble det vist at dannelsen av slike antistoffer hos mor ikke bare kan gi trombocytopeni hos barnet, men at det også kan føre til lavere fødselsvekt hos guttebarn (2). Vi vet også at antistoffmengde hos mor korrelerer med trombocytall hos barnet; jo høyere titer – jo lavere trombocytall.

Trombocytopeni er et kjent fenomen hos syke nyfødte. Studiene som presenterer tall for dette, fokuserer ofte på trombocytopenien som *en følge av* annen patologi hos den nyfødte. Det er få eller ingen som stiller spørsmålet om trombocytopenien i seg selv kan være årsak til lav fødselsvekt.

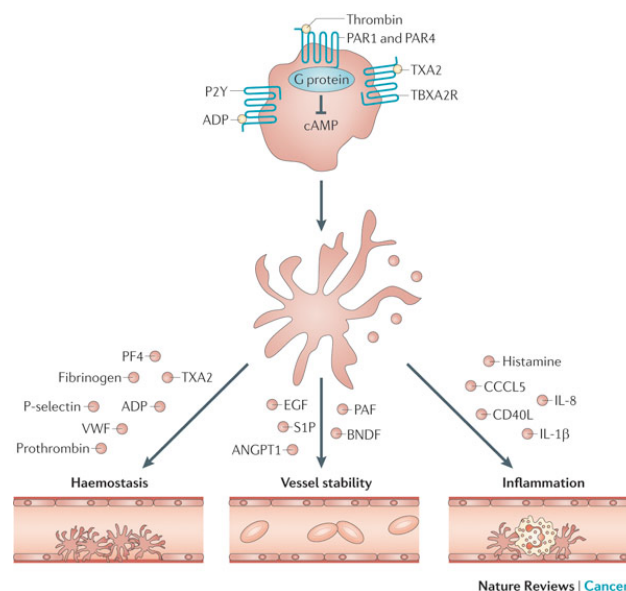
Blodplater er viktig for hemostase. Det finnes også mye litteratur som viser at blodplater er immunologisk aktive celler med signalindusert produksjon og sekresjon av cytokiner og vekstfaktorer (3). I kreftforskningen har man også sett at trombocytene kan ha en virkning på angiogenesisen. Foreligger det trombocytopeni, kan dette virke negativt på angiogenesisen og gi dårlige forhold for utvikling av tumor. Kan det tenkes at føtal trombocytopeni i seg selv er årsak til lav fostervekt?

# Teoretisk ramme

## Trombocytter

### 1. Generelt om trombocytffunksjoner

Trombocytterne produseres i beinmargen med megakaryocytter som forstadier til trombocytter, med stimuli fra blant annet trombopoietin som produseres i leveren. Blodplatene slippes ut i sirkulasjonen når de er ferdig utviklet. Produksjonen av trombocytter er i all hovedsak lik hos voksne og fostre (4), og trombocytter har en halveringstid på 8-10 dager. Referanseområdet ligger mellom  $150-450 \times 10^9/L$ . Det vil si at trombopoiesen må være svært aktiv hele tiden for å klare å opprettholde disse verdiene (3).



Figur 1: Funksjon og aktivering av plater.

ref; [http://www.nature.com/nrc/journal/v11/n2/fig\\_tab/nrc3004\\_F1.html](http://www.nature.com/nrc/journal/v11/n2/fig_tab/nrc3004_F1.html)

Trombocytene er viktig for adekvat plateaggregering og en sentral del av normal hemostase (4). Trombocytene er de første cellene som aktiveres etter skade av blodåreveggen. De opprettholder blodårevegg-integriteten ved å feste seg til den skadete karveggen.

Koagulasjonsfaktorene aktiveres og en stabil blodplateplugg dannes (Figur 1). I tillegg inneholder blodplater et bredt spekter av aktive substanser som cytokiner, kjemokiner, og vekstfaktorer, som bidrar til regenerering av vevet. Aktive faktorer som skilles ut fra trombocytter inkluderer blant annet platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor (IGF-1), og fibroblast growth factor (FGF) (5).

Blodplatene spiller en viktig rolle både i det medfødte- og det adaptive immunforsvaret. De produserer cytokiner som blant annet fører til rekruttering av leukocytter til inflammet eller ødelagt vev (6). Det at blodplatene har mulighet til å lage inflammatoriske mediatorer, i tillegg til at de finnes i et så stort antall, gjør at de er viktige for kommunikasjon mellom celler.

## 2. Trombocytter hos nyfødte

I fosterlivet øker blodplatetallet gradvis og når et nivå på rundt  $150 \times 10^9/L$  i slutten av første trimester. Friske fostre har dermed et trombocyttnivå som ligger rundt voksne verdier ( $150-450 \times 10^9/L$ ) allerede i 2. trimester. Uavhengig av fosterets alder defineres derfor trombocytopeni som verdier  $<150 \times 10^9/L$ . Det finnes viktige forskjeller mellom barn og voksne som kan forklare at syke nyfødte kan predisponere for utvikling av trombocytopeni som respons på sykdom. Megakaryocytter hos nyfødte har for eksempel mindre diameter sammenlignet med megakaryocytter hos voksne, og nyfødte produserer derfor færre blodplater sammenlignet med voksne. Dette kan for eksempel begrense muligheten for økt blodplateproduksjon som respons på økt blodplateforbruk eller destruksjon (7).

### 3. Trombocytopeni hos nyfødte

Trombocytopeni er relativt vanlig hos nyfødte på intensivavdelinger. Det er estimert at mellom 20-35% av alle innlagte pasienter her har et blodplatetall som er  $<150 \times 10^9/L$  på ett eller annet tidspunkt i løpet av innleggelsen. Majoriteten av disse pasientene har ikke alvorlig trombocytopeni (8).

Bortsett fra primær medfødt trombocytopeni, blant annet «trombocytopenia-absent-radi syndrome» (TAR), er årsakene til trombocytopeni prinsipielt de samme hos nyfødte som hos voksne: Økt forbruk av blodplater, redusert plateproduksjon, økt destruksjon eller en kombinasjon av disse. Typiske årsaker til trombocytopeni hos nyfødte er sekundære og skyldes for eksempel infeksjon, placentainsuffisiens, perinatal asfyksi, nekrotiserende enterokolitt eller disseminert intravaskulær koagulasjon. Trombocytopeni hos nyfødte kan kategoriseres basert på tidspunkt for debut: Tidlig start identifiseres vanligvis innen 72 timer. Årsakene til de tidlige trombocytopeniene skiller seg fra de som identifiseres senere enn 72 timer etter fødsel (sen start):

- $<72$  timer; moderat trombocytopeni ( $50-150 \times 10^9/L$ ), uten risiko for infeksjon og preeklampsi eller intrauterin veksthemming (IUGR), er sannsynligvis benign. Ved blodplatetall  $<50 \times 10^9/L$  eller trombocytopeni hos en klinisk syk nyfødt, bør andre diagnoser som sepsis og neonatal alloimmun trombocytopeni bør vurderes.
- $>72$  timer; sannsynligvis bakteriell- eller sopp sepsis og/eller nekrotiserende enterokolitt. Er dette utelukket, kan leverfunksjon, disseminert intravaskulær koagulasjon og virale infeksjoner vurderes.

Årsakene kan imidlertid være multifaktoriell. Uansett om en nyfødt er født med «tidlig»- eller «sen» start av trombocytopeni, er infeksjon den viktigste differensialdiagnosen, og behandling må vurderes (7).

## **Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT)**

### 1. Kort om føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni

Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) er definert som trombocytopeni der morens alloantistoffer angriper fosterets blodplater, som følge av uforlikelighet mellom fosterets og morens blodplateantigener. Trombocytopeni er definert som blodplattetall  $<150 \times 10^9/L$  og alvorlig FNAIT er definert som blodplattetall  $<50 \times 10^9/L$ . Dette er den vanligste årsak til alvorlig trombocytopeni og intrakraniell blødning hos ellers friske barn som er født til termin (1). Det kliniske bildet varierer fra ingen tegn til blødning eller ufarlige hudblødninger til tegn på intrakraniell blødning. På tross av det potensielt alvorlige kliniske utfallet er det ikke etablert noe screeningprogram for tilstanden, og behandlingspraksis varierer fra land til land.

### 2. Alloimmunitet

Alloimmunitet oppstår når celler eller vev fra individer fra samme art er genetisk forskjellig, kommer i kontakt i ett individ og dette individet danner en immunreaksjon mot det fremmede vevet (9). Ved organtransplantasjoner vil dette kunne oppstå, og det vil også kunne sees ved blodtransfusjoner (10) og ved graviditet. Den vanligste immunresponsen i transfusjonsmedisin er immunrespons mot RhD antigenet på røde blodceller med dannelse av antistoffer som kan forårsake hemolyse av de røde blodcellene. Alloimmune tilstander kan også oppstå i svangerskapet, der mor immuniseres med føtale antigener og antistoffene kan føre til destruksjon av føtale celler (11).

### 3. Trombocyttantigener

Føtale glycoproteiner er uttrykt på blodplatene i normale mengder allerede fra før uke 16 i svangerskapet (12), og alloimmunisering kan derfor føre til tidlig intrauterin trombocytopeni (1). FNAIT er oftest forårsaket av antistoffer mot blodplate-spesifikke antigener, som er epitoper på glykoproteiner på blodplateoverflaten. Det er mer enn 24 ulike «human platelet antigens» (HPA) (13), hver av dem med forskjellig genetisk frekvens og derav etnisk



distribusjon. Navngivningen av de forskjellige HPA'ene er gitt i kronologisk rekkefølge fra tidspunktet de ble identifisert. Bokstavene «a» og «b» representerer henholdsvis høy- og lavfrekvente alleler. Antistoffspesifisitet varierer i ulike etnisk grupper. Hos kaukasiere er HPA-1a antigenet den vanligste uforlikelighet som fører til FNAIT (9). HPA-1 systemet finnes på  $\beta 3$  integrinet, som er en del av  $\alpha IIb\beta 3$  (fibrogenreseptor) på blodplater.

#### 4. Alloantistoff mot HPA-1a

FNAIT er forårsaket av maternelle immunoglobulin G (IgG) alloantistoffer, som krysser placenta og angriper HPA på føtale blodplater (14). Potensialet for alloimmunitet under graviditet skyldes at fosteret arver halve sitt genom fra mor, og halve genomet fra far. Mor vil da kunne danne antistoffer mot fremmede paternelle antigener hos fosteret; blant annet anti-HPA-1a antigener hos HPA-1b homozygote mødre. Mødre som er HPA-1a negative, kan danne anti-HPA-1a antistoffer mot føtale blodplatealloantigener hvis faren er HPA-1a1a eller HPA-1a1b (15), (1). Etersom antistoffene er av immunoglobulin G (IgG) klasse (hovedsakelig IgG1 og IgG3), vil de kunne transporteres over placenta til fosterets blodsystem, via Fc-reseptor (FcRn) som uttrykkes i trofoblastceller i placenta (16). Hos fosteret vil antistoffene binde til fosterets blodplater, og blodplatene vil bli fjernet fra den føtale sirkulasjonen ved fagocytose (1).

Endotelceller uttrykker også  $\beta 3$  integrin som bærer HPA-1a antigenet. Anti-HPA 1a-antistoffer har vist seg å kunne ødelegge endoteliale celler-til-celle-kontakter, og sannsynligvis være med på å føre til blødning fra en intakt blodåre (1).

#### 5. Epidemiologi

FNAIT er en viktig årsak til alvorlig neonatal trombocytopeni hos ellers friske nyfødte til termin. Tilstanden er sjelden og rapportert til å være tilstede omtrent hos 1:1000 levendefødte. Alvorlig alloimmun trombocytopeni ( $<50 \times 10^9/L$ ) oppstår hos 1:10 000 nyfødte (17). Hjerneblødning som følge av FNAIT, finnes hos 1:10 000 nyfødte, og oppstår som regel før

fødsel (18), (19) . Hjerneblødning er dødelig hos ca 10% av dem som får blødning, og nesten 20% får nevrologiske senskader (19), (20). I Norge er det omtrent 60 barn som blir født med FNAIT årlig, og rundt 3-5 tilfeller per år med hjerneblødning (Veileder i fødselshjelp, kapittel om «trombocytopeni alloimmunisering», revidert 2014).

Kun 10% av HPA-1a negative kvinner som er under risiko for å bli immunisert, vil faktisk produsere anti-HPA-1a antistoffer. Av disse vil 40% av fostrene ha alvorlig trombocytopeni ( $<50 \times 10^9/L$ ), mens de resterende har moderat trombocytopeni ( $50-149 \times 10^9/L$ ) eller normale blodplattetall (1).

Insidensen av trombocytopeni hos nyfødte varierer, men totalt sett er den relativt lav (0,7-0,9%) (7). Hos nyfødte som blir lagt inn på intensivavdelinger er den veldig høy (22-35%) (7).

#### 6. Klinisk presentasjon og utfall

Alvorlig trombocytopeni kan forekomme med eller uten kliniske symptomer. Blødningstegn hos den nyfødte kan være; petekkier, hematomer, gastrointestinal blødning, hemoptyse, hematuri, og retinal blødning. Typisk for FNAIT er redusert vekt hos gutter, senaborter, intrauterin død, mens gastrointestinal blødning er veldig sjeldent. Den alvorligste og mest fryktede komplikasjonen er hjerneblødning, og kan innebære død kort tid etter fødselen. Overlevende etter hjerneblødning har risiko for nevrologiske sekveler, cerebral parese, og moderat til alvorlig mental retardasjon. Det er også rapportert tilfeller blant annet om epilepsi, autisme, blindhet eller kraftig redusert syn (19).

#### 7. Diagnostisering og behandlingsalternativer

Diagnosen FNAIT bør vurderes hos ellers friske nyfødte med alvorlig trombocytopeni som ikke kan forklares av andre årsaker. Differensiering av FNAIT fra andre årsaker til trombocytopeni er også viktig for å bestemme om det er behov for antenatal behandling under fremtidige graviditeter. Alvorlig trombocytopeni ( $<50 \times 10^9/L$ ) som oppstår innen de første 24

timene etter fødsel, eller trombocytopeni som ikke kan forklares hos en ellers frisk nyfødt uten maternell trombocytopeni, gjør FNAIT mer sannsynlig som årsak enn “ikke-FNAIT” årsaker. Blodplatetallet fortsetter typisk å synke til et bunnivå innen de første 48 timene etter fødsel. Uten behandling øker blodplatetallet til normale verdier igjen frem mot 3 uker postpartum (1).

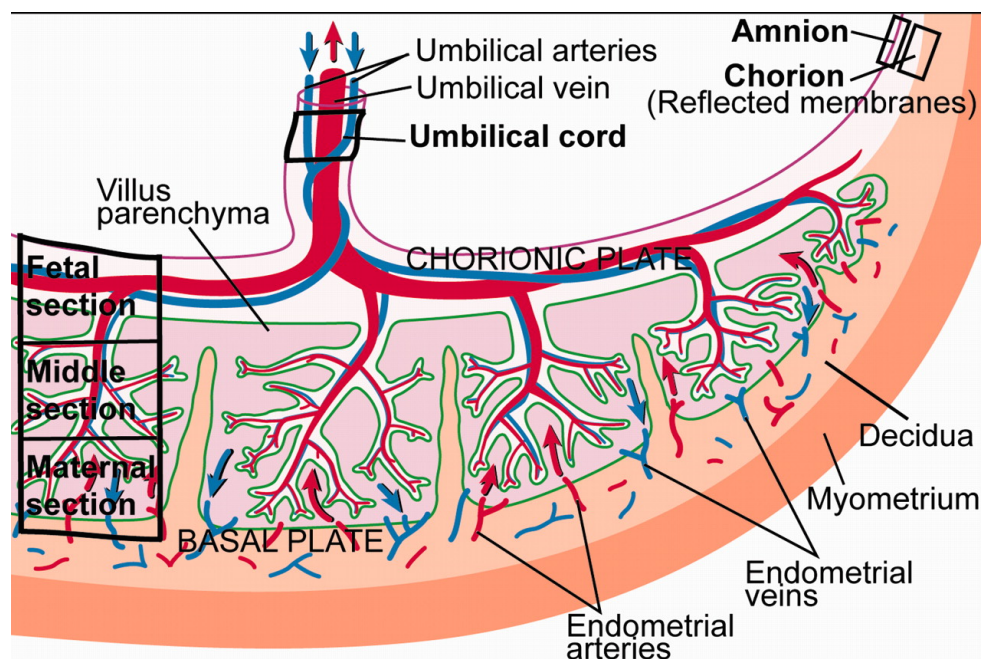
Diagnostisk testing utføres i blodprøver fra foreldre og barn ved spesiallaboratorier. Laboratoriediagnosen krever at det er en uforlikelighet i blodplateantigener mellom fosteret og moren, og at mor har alloantistoffer mot blodplateantigener som hun selv mangler. Bestemmelse av HPA-1 fenotype til barnet gjøres ved flow cytometri, og HPA-1 genotyping gjøres ved bruk av morens og barnets blodceller. Tilstedeværelsen og mengden av anti-HPA-1a antistoffer hos mor bestemmes med en teknikk som heter “Monoclonal antibody immobilisation of platelet antigens assay “ (MAIPA) (21). Denne teknikken viser oss hvilke antistoffer som finnes i blodet og mengden antistoff. Metoden er ansett som gullstandard og har høy sensitivitet (22). En spesiell MAIPA teknikk kan også brukes til å bestemme mengden av anti-HPA-1a antistoff (23).

Behandlingspraksis varierer mye. Variasjonen og vurderingen ligger blant annet i om det skal transfunderes blodplater eller ikke, og til hvilke blodplatenivåer (24). Blodplatedtransfusjon fra tilfeldig donor er en trygg og effektiv behandling i påvente av HPA-1bb blodplater (15), (1). I tilfeller der det er nødvendig med rask blodplateøkning og antigen-negative blodplater fra en annen donor er utilgjengelig, kan maternelle blodplater brukes. Ved bruk av maternelle blodplater, må disse vaskes og bestråles før transfusjon (7).

Når det gjelder behandling med blodplater og/eller intravenøs immunoglobulin (IVIG), er det forskjellig behandlingspraksis i ulike deler av verden og på ulike institusjoner. Den norske anbefalingen («Norsk veileder i fødselshjelp; trombocytt alloimmunisering»), anbefales det at en kvinne som har født et barn med hjerneblødning på grunn av FNAIT tidligere, behandles med ukentlig IVIG 1g/kg kroppsvekt i neste svangerskap fra omtrent rundt svangerskapsuke 20 og frem til forløsning.

## Veksthemming

Redusert placentafunksjon er den viktigste årsaken til at et barn er såkalt liten for svangerskaps alder (bruker den engelske forkortelsen for «Small for Gestational Age»(SGA)) og intrauterin veksthemming (bruker den engelske forkortelsen for «intrauterine growth restriction» (IUGR)). 2,5-3,0% av nyfødte er SGA og 8-10% av disse har ikke «catch up growth» postnalt. Disse barna forblir små og kan ha utviklingsvanskeligheter (25).



Figur 2; Placentas oppbygging.

Ref;

[http://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=File:Placenta\\_cartoon.jpg](http://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php?title=File:Placenta_cartoon.jpg)

### 1. Placentas oppbygning og utvikling

Placenta er et midlertidig organ som dannes når føtalt deriverte celler, såkalte trofoblaster, invaderer livmorslimhinnen, og omdanner denne til decidua. Placenta forbinder fosteret med mor, og er ansvarlig for føtalt næringsopptak, eliminasjon av næringsstoffer, og gassutveksling mellom maternell og føtal sirkulasjon. Samtidig er organet en viktig, men ikke absolutt barriere mellom de to individene.

Etter implantasjonen av blastocysten i uterus vil trofoblastcellene invadere spiralarterier og decidua. Chorion villi "vokser" fra føtal mot maternell side og danner etter hvert forankringssøyler til maternelt vev. Disse villiene består av en indre del av føtale kar og bindevev, og en ytre del av cytotrofoblast- og syncytiotrofoblast. Maternelt blod fra spiralarterier forsyner det intervilløse rommet rundt villiene og gjør at de føtale villiene bader i maternelt blod. Gassutvekslingen mellom mor og foster skjer over det villøse trofoblastcellelaget. De ekstravilløse trofoblastcellene fortsetter invasjonen fra tuppen av slike villi og invaderer endometriet, og spiralarterier i myometriet i maternell uterus. I spiralarteriene erstatter ekstravilløse trofoblastceller både endotelceller og glatte muskelceller. Dette er en nødvendig prosess for å sikre konstant blodtilførsel til placenta og det intervilløse rommet. Når glatte muskelceller er erstattet, har ikke arteriene lenger den samme muligheten til å trekke seg sammen som respons på ulike fysiologiske stimuli.

Kunnskap om mekanismene som regulerer utviklingen av nye blodårer er viktig for å forstå både tidlig svangerskapsutvikling og tumorbiologi. Det placentale vaskulære systemet utvikles via to separate prosesser: vaskulogenese og angiogenese. Under vaskulogenesen, vil endoteliale forløper celler, angioblaster, forme et primitivt vaskulært nettverk, mens angiogenesen representerer utviklingen av nye årer fra allerede eksisterende årer. Placental vaskulær vekst begynner så tidlig som 21 dager etter unnfangelsen og fortsetter videre i svangerskapet. Utviklingen av villøse kapillærer fra hemangioblastiske celler kan være observert inntil 10-12 uker av svangerskapet. Fra uke 12, koiler kapillærene seg, buler ut, former sinusoider og skyter seg frem mot det trofoblastiske laget. Menneskets placenta er rik på angiogenetiske substanser og disse kan spille en viktig rolle i regulering av placental åreformasjon så vel som maternal vaskulær adaptasjon til graviditeten (26). Progressiv utvikling av embryonal og maternal sirkulasjon er essensiell for normalt forløp av svangerskapet. Det tidlige embryoet og trofoblastene er veldig sensitive når de vokser og differensierer seg. Den mest avgjørende delen i ontogenesen er trofoblast-invasjonen, en prosess som vil etablere fosterhinnen og maternell sirkulasjon, som vil balansere de metabolske behovene med kapasiteten til å beskytte mot oksidativt stress. Trofoblast-invasjonen omdanner de spirale arteriene til lavresistente årer, en forandring som er nødvendig for etablering av sammenhengende blodstrøm når villiene er forankret og har opprettholdt beskyttelsesmekanismer mot oksidativt stress (27).

Forstyrrelser i den vaskulære utviklingen i placenta er assosiert med tidlig spontan abort, preeklampsi, intrauterin veksthemming, svangerskapsdiabetes og maternell diabetes mellitus (26).

## 2. Intrauterin veksthemming (IUGR)

IUGR antyder en patologisk årsak som forhindrer fosteret i å nå sin forventede vekst. Årsakene til IUGR er mange og er klassisk delt inn i maternelle, føtale og placentale prosesser, og diagnosen baseres på minst to ultralydmålinger under graviditet. Dette viser at det er en langsgående prosess som ikke viser seg å bare være en engangsmåling, eller stagnering.

Maternelle årsaker inkluderer dårlig næringsinntak, røyking, narkotikamisbruk, alkoholisme, cyanotisk hjertesykdom, og lungeinsuffisiens. Placentale årsaker inkluderer næringsopptak, eliminasjon av avfallsstoffer og gassutveksling mellom maternell og føtal sirkulasjon kan påvirkes av redusert placentafunksjon. Tilstander som kan føre til dette inkluderer essensiell hypertensjon, kronisk nyre sykdom og graviditets-indusert hypertensjon. En liten andel av IUGR tilfeller kan være grunnet placentale- eller navlestreng abnormaliteter. Føtale årsaker inkluderer inadekvat eller ikke tilstrekkelig tilgjengelighet av næringsstoffer. Eksempler på føtale årsaker inkluderer intrauterine infeksjoner (listeriose og TORCH (toxoplasmosse, andre infeksjoner, rubella, cytomegalovirus infeksjon, og herpes simplex) og medfødte anomalier (28).

Det er to typer av IUGR: symmetrisk og asymmetrisk. Hos symmetriske IUGR barn er føtale faktorer som kromosomal anomaliteter, fødselsvekt og hodeomkrets redusert proporsjonalt med fallende svangerskapsalder. Årsakene til asymmetriske IUGR- er maternelle eller placentale faktorer som graviditetsindusert hypertensjon eller placentainsuffisiens. I disse tilfellene er føtal vekt redusert mens hjerneveksten som regel er normal (29).

### 3. Liten for svangerskaps alder (SGA)

I Norge er SGA som regel definert som fødselsvekt mindre enn 10'ende persentilen i forhold til gestasjonsalder og kjønn (30).

Begrepene SGA og IUGR sier noe om størrelse på barnet, men bør ikke brukes synonymt. De to tilstandene kan imidlertid være tilstede samtidig, med økende perinatal mortalitet og morbiditet. SGA indikerer at en nyfødt er under en definert referanse for vekt for dens svangerskapsalder, mens IUGR referer til en gruppe av fostre eller nyfødte der deres vekstpotensial har blitt begrenset av patologiske prosesser i svangerskapet, som resulterer i økt perinatal morbiditet og mortalitet. Veksthemmede fostre er spesielt sårbare for problemer som mekonium aspirasjon, asfyksi, polycytemi, hypoglykemi, hypokalsemi, nedsatt proteinmetabolisme, nedsatt hepatisk funksjon, nedsatt pankreas funksjon, hypotermi og nedsatt immunologisk funksjon. Disse barna er også under en større risiko for utvikling av voksenrelaterte sykdommer som blant annet hypertensjon, diabetes og arterosklerose (31).

### 4. Lav fødselsvekt

Lav fødselsvekt, videre omtalt i oppgaven som low birthweight (LBW), veldig lav fødselsvekt (very low birth weight (VLBW), og ekstremt lav fødselsvekt (extreme low birth weight (ELBW)), er definert som vekt under henholdsvis 2500 g, 1500 g og 1000 g (Ref; Folkehelseinstituttet: <http://www.fhi.no/tema/svangerskap-fodsel-og-spedbarns-helse/fodselsvekt>).

## Metode

### *Databasesøk*

For å identifisere relevante publikasjoner som omhandler både SGA, IUGR og de med lav/ ekstremt lav fødselsvekt og neonatal trombocytopeni søkte, vi i databasene PubMed og Embase. I PubMed brukte vi nøkkelordene «thrombocytopenia» (MeSH), «Infant, Low Birth Weight» (MeSH) og «Fetal Growth Retardation» (MeSH). Disse nøkkelordene inkluderte alle relevante begreper vi var ute etter, for eksempel FNAIT og de ulike begrepene som omhandler lav fødselsvekt eller redusert fostervekst.

Først gjorde vi et enkelt søk for hvert av nøkkelordene. Deretter kombinerte vi ordene «Thrombocytopenia» (MeSH) AND «Fetal Growth Retardation» (MeSH), og «Thrombocytopenia» (MeSH) AND «infant, Low Birth Weight» (MeSH). Første søk ga oss 55 treff, det andre søket ga oss 69 treff.

Tilsvarende fremgangsmåte ble brukt for søk i databasen Embase. De endelige to søkene var som følger: «Neonatal Thrombocytopenia» AND «Intrauterine Growth Retardation» (7 treff), og «Neonatal Thrombocytopenia» AND «Low Birth Weight» (6 treff).

Etter identifikasjon av artikler gjennom databasesøk ble alle sammendrag/abstracter lest gjennom sammen med veileder for å vurdere hvilke artikler som var relevante.

Inklusjonskriterier var at artiklene beskrev en sammenheng mellom trombocytopeni hos nyfødte og fødselsvekt/ fostervekst. Deretter ble inkluderte artikler lest i full tekst. Følgende typer publikasjoner ble ekskludert:

- Artikler som beskriver trombocytopeni hos mor, og ikke hos foster/nyfødt
- Infeksjon som helt klar årsak til trombocytopeni
- Kommentarer til artikler og letters



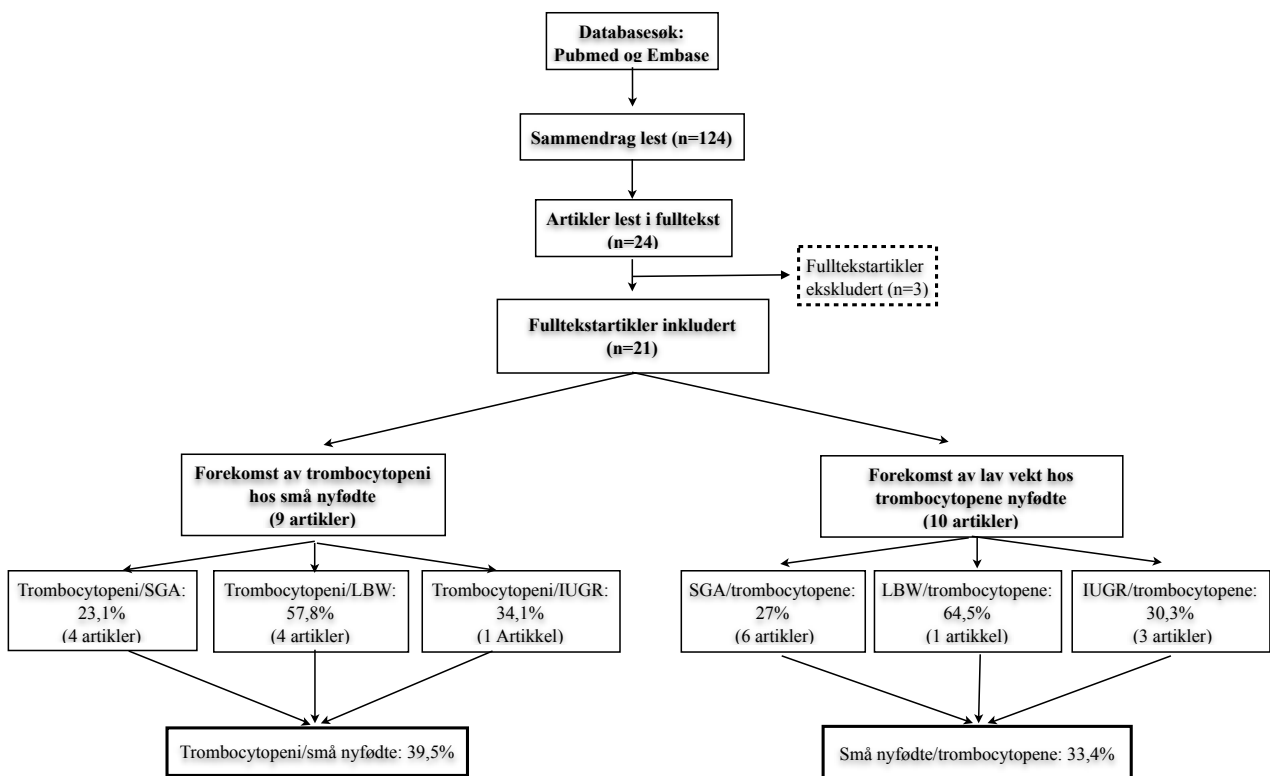
- Alvorlig sykdom hos mor som helt klart kan forklare den lave fødselsvekten til barnet og til dels trombocytopenien
- Forsøk på dyr
- Artikler skrevet på andre språk enn på norsk og engelsk

I analysen av resultatene har vi sett på barn som er SGA, IUGR og de som er definert som lav/ ekstremt lav fødselsvekt både hver for seg og også samlet som en gruppe. Når vi har analysert alle begrepene sammen som en gruppe omtales disse som «små nyfødte». Uttrykket «små nyfødte» brukt i denne oppgaven refererer dermed til både SGA, IUGR og barn med lav/ ekstremt lav fødselsvekt.

#### Vedlegg 1: Arbeidsprosessen

## **Resultat**

Det innledende databasesøket resulterte i 124 artikler. Etter gjennomlesning av sammendraget for hver av disse artiklene, ble 24 artikler valgt ut og lest i full tekst. Artiklene ble inkludert fordi de sa noe om forekomst av trombocytopeni og lav fødselsvekt eller intrauterin veksthemming. Ytterligere 3 artikler ble ekskludert etter gjennomlesning; i artikkel 1 har alle deltakerne i studien sepsis (32), artikkel 2 inneholder en populasjon med trombocytopeni nyfødte men sier ingenting om fødselsvekten til denne gruppen (33), og artikkel 3 er en studie gjort i mus (34).



Figur 3; Flytdiagram. Viser prosessen fra innledende søk til inkluderte artikler, og videre inndeling i subgrupper.

Endelig studiepopulasjon bestod av 21 artikler. Et sammendrag av artiklene er presentert i tabell 1. Studiepopulasjonen ble delt i to hovedgrupper. Den ene gruppen består av 9 artikler som sier noe om forekomsten av trombocytopeni hos små nyfødte, den andre gruppen består av 10 artikler som sier noe om forekomsten av små nyfødte blant nyfødte med trombocytopeni. Kun artikler som sier noe konkret om frekvenstall ble brukt til å definere frekvenser i de to gruppene.

Tabell 1: Tabellen med resultater fra de 21 artiklene

| Artikler                | Design   | Seleksjon/Eksklusjon  | Definisjoner  | Gruppe/Case                                       | Kontrollgrupper   | Resultater  |
|-------------------------|--|---|---|---|---|---|
| Shuper et al (1983)     | Prospektiv(?) Tidsperiode 1975-1978.   | SGA med trombocytopeni, nyfødtafdeling. Eksklusjon: sepsis, intrauterin infeksjon, ABO inkompatibilitet, DIC, ITP, trombocytopeni hos mor og eventuelle syndromer som er assosiert med trombocytopeni.  | trombocytopeni < 100  | SGA 276   |   | Trombocytopeni 20/276 (7,2%).   |
| Peters (1984)           | Prospektiv. Kasus - kontroll. Tidsperiode ikke definert.   | Termin/prematur. SGA nyfødte (kun gutter), fortløpende inkludert. Eksklusjon: strukturelle avvik, ikke-normal karyotype.  | SGA=BW < 10th persentil. Trombocytopeni < 100.  | SGA 24  | AGA 26  | Trombocytopeni/SGA: 15/24. Trombocytopeni/AGA: 2/26. p < 0,001  |
| Van den Hof (1990)      | Cross-sectional. Tidsperiode ikke definert. Hensikt: Etablere referanseverdier for føtal blodplattetall samt studere hvordan SGA påvirker blodplattetall.          | Seleksjon SGA(?) Eksklusjon: kromosomfeil, blodsykdommer, infeksjon, transfusjon, strukturelle avvik ved UL.  | Henvist som følge av liten abdominal omkrets (2-10SD under mean) ved UL. Trombocytopeni hvis < 95% CI | SGA 136   | Kontroll 229 (prenatal diagnostikk)   | 46/136 SGA hadde trombocytopeni. Trombocyt-tall hos SGA lavere enn reformrådet for GA, p < 0,0001.  |
| Koyama et al (1991)     | Kasus - kontroll. Tidsperiode 1986-1988. Hensikt: undersøke assosiasjonen mellom anti-HLA I antistoffer og neonatal trombocytopeni.                                | Prematur. LBW innlagt NICU, og friske nyfødte til termin fra samme sykehus. Eksklusjon: Ikke oppgitt.   | Trombocytopeni < 150. Nadir 8 dager.  | LBW 46  | 80 friske fullbårne født ved samme sykehus samme periode + 27 LBW uten trombocytopeni | Trombocytopeni 19/46 (41 %). BW trombocytopen 1395±603g. BW ikke-trombocytopen 1647±515g, ikkesign.   |
| Oren et al (1994)       | Prospektiv. Tidsperiode 1991-1993. Hensikt: Finne forekomst, predisponerende faktorer og klinisk betydning av trombocytopeni hos nyfødte på NICU                   | Termin/prematur. Alle nyfødte henvist til NICU: trombocytopeni gruppe og ikke-trombocytopeni gruppe. Eksklusjon: Ikke oppgitt.  | trombocytopeni < 150  | Prematur 170. Termin 473                          | ja, ikke-trombocytopeni   | Trombocytopeni/prematur: 31/170 (18,2%). Trombocytopeni/termin: 4/473 (0,8%). IUGR/trombocytopeni 14/31 (45%). IUGR/ ikke-trombocytopeni 8/139 (6%) |
| Sciscione et al. (1997) | Kasus - kontroll. Tidsperiode ikke definert. Hensikt: Undersøke mekanismene for megakaryocytdannelse hos nyfødte gjennom å studere markørene glycosalicin og IL-6. | Termin/prematur. Fortløpende inkludert. Definerert i gruppe etter blodplattetall: trombocytopeni/ikke-trombocytopeni. Eksklusjon: Ikke oppgitt  | trombocytopeni < 100  | Trombocytopeni e 21 (= 4,2 %)                     | Ikke-trombocytopeni e 21  | IUGR/trombocytopeni 3/2. IUGR/ikke-trombocytopeni 0/21. NS:   |
| Baschat et al (2000)    | Prospektiv. Tidsperiode 1994-1999. Hensikt: Undersøke sammenhengen mellom endodiastolisk flow i arteria uterina og neonatal trombocytopeni.                        | Prematur. Alle med mistenkt IUGR undersøkt med UL innen 24 timer før fødsel med UA PI > 2SD. Eksklusjon: unormal føtal anatomi og/eller karyotype, abdominal circumferens > 5th percentile, flerlinger, aspirininntak, ITP og chorioamnionitt |   | Manglende/reversert endodiastolisk flow (EVN): 48 | Positiv endodiastolisk flow (EVP): 67   | Trombocytopeni/EVP 3/67 (4,5%). Trombocytopeni/EVN 22/48 (45,8%).   |

|                           |  |   |   |                            |                               |   |
|---------------------------|--|---|---|----------------------------|-------------------------------|---|
| Tsao et al. (2002)        | Kan ikke klassifiseres. Tidsperiode ikke definert. Hensikt: Undersøke forholdet mellom trombotetinnivået i navlestrengsblod hos premature nyfødte og neonatalt blodplattell og svangeskapsutløst hypertensjon                                  | Prematur. Ikke oppgitt hvordan selektert. Eksklusjon: Prenatal maternell infeksjon, infeksjon 3 første dager.   | Trombocytopeni <150. Prematur < GA 37. SGA definisjon for Taiwan..                  | SGA 32. VLBW + 48.         | AGA 46. VLBW-30.              | Trombocyt-tall: SGA 191±50, AGA 241±58 (p=0,001). VLBW+ 202±55, VLBW-250±57 (p=0,01).   |
| Beiner et al (2003)       | Prospektiv. Kasus - kontroll. Tisperiode 1994-1997. Hensikt: Har veksthemmede barn større risiko for trombocytopeni sammenlignet med kontrollen matchet på GA, og hvilke andre risikofaktorer finnes for trombocytopeni hos premature nyfødte. | Prematur. Fortløpende inkludert premature (27-35 uker), ikke flerlunger. Eksklusjon: Ikke oppgitt   | SGA <10th persentil. Trombocytopeni <150. Markert trombocytopeni <100.              | Trombocytopen e 93         | Ikke-trombocytopen e 212      | SGA/trombocytopenene 40,9%. SGA/ikke-trombocytopenene 17% (p=0,0001) BW trombocytopenene: 1208, BW ikke-trombocytopenene 1597 (p=0,0001). Trombocyt-tall SGA: 187,5, trombocyt-tall AGA: 243,6.   |
| Kahn et al (2003)         | Prospektiv. Observasjonsstudie. Tisperiode 1994-1996. Hensikt: Undersøke betydningen av neonatal trombocytopeni og forlæsningsmetode på insidensen av IVH hos nyfødte <1500g   | VLBW nyfødte innlagt 6 store NICU i løpet av første levedøgn. Eksklusjon: Inn på NICU etter 24t, flytting fra NICU innen 24t etter fødsel, medisinsk oversikt ikke komplett, ikke målt blodplattell dag 1 eller 3, ikke gjort UL caput, død innen første dag. | VLBW <1500g. SGA < 5th persentil. Trombocytopeni <100. Alvorlig trombocytopeni <50. | Trombocytopen e 145        | Ikke-trombocytopen e 1138     | Totalt: 13,9 % av VLBW hadde trombocytopeni iløpet av 3 første dager. SGA/trombocytopenene 26,4%, SGA/ikke-trombocytopenene 7,5%, p<0,0001. BW trombocytopenene 868±310, BW ikke-trombocytopenene 1060±273, p<0,0001. Trombocyt-tall øker med økende fødselsvekt. |
| Althaus et al (2005)      | Retrospektiv. Tidsperiode 1989-2003. Hensikt: Undersøke hvordan IVIG behandling hos NAIT svangerskap påvirker placenta histopatologisk og klinisk utfall   | Kliniske NAIT-graviditeter 1 sykehus. Intervensjon; IVIG/ingen IVIG. Eksklusjon: Ikke oppgitt   | IUGR ikke definert  | Trombocytopen e 14 (NAIT)  |                               | IUGR/trombocytopenene 3/14 (21,4%)  |
| Christensen et al. (2006) | Retrospektiv. Tidsperiode 2003-2004. Hensikt: Bedre forstå trombocytopeni hos ELBW nyfødte.  | ELBW (<1000g) nyfødte. NICU 4 sykehus. Opphold >48t. Eksklusjon: død innen 48t.   | Trombocytopeni <150. ELBW= BW <1000g.   | Trombocytopen e 208 (73 %) | Ikke-trombocytopen e 76 (27%) | Trombocytopeni: BW 720±150. Ikke-trombocytopeni: BW 808±142 (p<0,001). Økende frekvens trombocytopeni med fallende fødselsvekt. SGA eller PIH 76/208 (36,5%) (55/120 - trombocytopeni 3 første dgr)   |
| Maruyama et al (2008)     | Prospektiv. Tidsperiode 2002-2007. Hensikt: Karakterisere premature IUGR nyfødte med trombocytopeni  | Premature med IUGR, NICU 1 sykehus, ikke flerlunger. Eksklusjon: malformasjoner, kromosomale abnormiteter, alloimmun trombocytopeni, sepsis, maternell aspirinbruk.   | Trombocytopeni <150   | Trombocytopen e 8          | Ikke-trombocytopen e 19       | Trombocytopeni+: BW 1167g (749-1784). Ikke-trombocytopeni: BW 1572g (769-2248). P=0,020.  |
| Baer et al (2009)         | Retrospektiv. Tidsperiode 2003-2007. Hensikt: Bestemme insidens, årsaker, plateftransfusjoner gitt, og klinisk utfall av trombocytopeni blant ELBW nyfødte.  | Termin/prematur. Alle innlagt NICU 4 sykehus i perioden. Eksklusjon: ikke oppgitt.  | Alvorlig trombocytopeni: ≥2 tellinger < 50  | BW <1000g antall?          | BW >2000g antall?             | BW<1000g: trombocytopeni 14 %. BW>2000g: trombocytopeni 1,4%. P<0,001.  |

|                       |   |   |   |                             |                          |  |
|-----------------------|---|---|---|-----------------------------|--------------------------|--|
| Engineer (2010)       | Retrospektiv. Kasus - kontroll. Tidsperiode 2003-2007. Hensikt: Perinatal og neonatale kliniske utfall hos premature som følge av alvorlig IUGR og unormal føtal Doppler - sammenlignet med premature AGA nyfødte           | Prematur, født før GA 35+6. Alvorlig IUGR. Ikke flerlinger. Eksklusjon: strukturelle malformasjoner, aneuploidifet, tegn på genetiske syndromer eller medfødt viral infeksjon.  | Prematur = GA25-35+6.   | IUGR 44                     | AGA 77                   | Trombocytopeni/IUGR: 15/44 (34%). Trombocytopeni/ AGA: 4/77 (5%). OR 94, 95 %CI 2,9-30,8, p<0,0001.  |
| Maayan-Metzger (2010) | Retrospektiv. Tidsperiode 2005-2007. Hensikt: Forekomsten av og risikofaktorer for trombocytopeni hos friske nyfødte til termin av mødre med svangerskapsindusert hypertensjon  | Termin. Mødre med PIT. Eksklusjon: ingen alloimmun trombocytopeni, store medfødte malformasjoner, respiratorisk «distress», sepsis, asfyksi, andre akutte postnatale kliniske manifestasjoner, mødre med trombocytopeni som følge av preeklampsi, SLE, og medisindusert trombocytopeni. | Trombocytopeni: mild= 100-150, moderat = 50-99, alvorlig <50. | Trombocytopen e 17          | Ikke-trombocytopen e 750 | SGA/Trombocytopeni 3/17 (17,6%). SGA/ ikke-trombocytopeni 21/750 (2,8%). BW trombocytopene: 2873±604, BW ikke-trombocytopen e 3268±456, p=0,017. Også forskjell i GA. Gutter større sjanse for å ha lavere vekt. |
| Zisk et al (2011)     | Retrospektiv. Tidsperiode 2003-2006. Hensikt: Er blodplatemengde assosiert med vanlige perinatale faktorer hos VLBW nyfødte, og er lav blodplatemengde de første levedøgn assosiert med høyere insidens/ alvorlighet av IVH | VLBW nyfødte lagt inn NICU, 1 sykehus. Eksklusjon: ikke oppgitt.  | VLBW= BW <1500g.  | IUGR 62                     | Ikke-IUGR 346            | IUGR+: trombocyt-tall 139±71. IUGR-: trombocyt-tall 205±66   |
| Nadkarni (2012)       | Prospektiv. Kasus - kontroll. Tidsperiode 2010-2011. Hensikt: Bestemme insidens og risikofaktorer for trombocytopeni hos nyfødte med asfyksi.   | Termin/prematur. Fødselsasyksi innlagt NICU, 1 sykehus. Eksklusjon: ikke oppgitt.   | Prematur <37uker. LBW=BW<2500g. Trombocytopeni<150.           | Trombocytopen e 155         | Ikke-trombocytopen e 488 | LBW/trombocytopeni: 100/155 (64,51%). LBW/ ikke-trombocytopeni: 146/448 (32,6%); p=0,01  |
| Rath (2012)           | Retrospektiv. Tidsperiode 2000-2010. Hensikt: Finne forekomst av/ alvorlighetsgrad av/ risikofaktorer for trombocytopeni ved fødsel for nyfødte med HDFN  | Alle nyfødte med HDFN på Leiden, Nederland. Intervensjon: intrauterin transfusjon (80/94). Eksklusjon: blodplåtetall ikke målt.   | Trombocytopeni <150. SGA=BW<10th persentil                    | Trombocytopen e 94          | Ikke-trombocytopen e 268 | SGA/trombocytopene: 11/94 (12%), SGA/ ikke-trombocytopene: 11/268 (4%), p=0,012. OR 3,10.  |
| Tiller et al (2012)   | Retrospektiv. Tidsperiode 1995-2009. Hensikt: Er maternell anti-HPA 1a alloimmunisering assosiert med fødselsvekt?  | HPA-1a negative med antistoffer målt i minst et svangerskap. Eksklusjon: HPA-1bb barn, ikke komplette datasett, store medfødte malformasjoner, genetiske sykdommer.   | SGA=BW <10th persentil  | Trombocytopen e 165 (FNAIT) |                          | SGA/trombocytopene: 26/155(16,8%). SGA: trombocyt-tall 63, AGA: trombocyt-tall 114, p=0,013.   |
| Maruyama et al (2013) | Retrospektiv. Tidsperiode 2003-2010. Hensikt: Kan trombocytopeni/vfødsel predikere kolestase hos VLBW nyfødte (født SGA)  | Prematur. VLBW nyfødte SGA innlagt NICU, 1 sykehus, ikke flerlinger. Eksklusjon: ingen maternell ITP, multiple anomalier, kromosomale abnormalliteter, medfødte infeksjoner, NAIT.  | SGA=BW<10th persentil<br>Trombocytopeni <150.                 | SGA 87                      |                          | Trombocytopeni/SGA: 40/87(46%) - BW 966±344g. Ikke-trombocytopeni/SGA: 47/87(54%) - BW 1069±267g.  |

#### Definisjoner av forkortelser

VLBW: very low birth weight. ELBW: extremely low birth weight. PIH: pregnancy-induced hypertension. GA: Gestational age. FGR: fetal growth restriction. NT: neonatal trombocytopeni. IVH: intraventricular hemorrhage. NICU: neonatal intensive care unit. AGA: appropriate for gestational age. HDFN: hemolytic disease of the foetus/newborn. NAIT: neonatal alloimmune thrombocytopenia. DIC: disseminated intravascular coagulation. ITP: Idiopathic thrombocytopenic purpura. IVIG: intravenøs immunoglobulin. IUT: intrauterine red cell transfusion. BW: birth weight. UL: ultralyd. Tpo: Thrombopoietin

Frekvensen av trombocytopeni blant nyfødte med SGA, nyfødte med LBW og nyfødte med IUGR, var henholdsvis 23,1 % (121/523), 57,8 % (277/479), og 34,1 % (15/44). Disse tre subgruppene slått sammen gir forekomsten av trombocytopeni totalt hos små nyfødte som gruppe; 39,5% (413/1046).

Forekomsten av nyfødte SGA, nyfødte LBW, og nyfødte med IUGR, blant trombocytopeni nyfødte var henholdsvis 27 % (192/712), 64,5 % (100/155), og 30,3 % (20/66). I sum gir dette at 33,4 % (312/933) av alle trombocytopeni nyfødte i denne studiepopulasjonen var definert som små nyfødte.

Insidensen av trombocytopeni hos nyfødte er rapportert til å være 0,7-0,9% (7). Blant nyfødte på nyfødt intensivavdelinger er forekomsten mye hyppigere, og rapportert til å være rundt 20-35% (7). Forekomsten av trombocytopeni i vår studiepopulasjon av nyfødte med lav fødselsvekt synes å være klart høyere enn både den rapporterte frekvensen man ser generelt hos alle nyfødte og trombocytopeni på intensivavdelinger for nyfødte. Når det gjelder forekomst av lav fødselsvekt er denne rapportert til å være 2,5-3,0% av alle nyfødte (25), mens vi i vårt materiale fant at forekomsten av lav fødselsvekt i gruppen nyfødte med trombocytopeni var klart høyere; 33,4%.

Premature og VLBW/ELBW var i noen av artiklene definert som egne grupper. Blant premature som gruppe var forekomsten av trombocytopeni hos små nyfødte 63,4 % (263/415), og blant VLBW/ELBW som gruppe var forekomsten 58,5 % (276/472). Det er altså flere trombocytopeni blant små nyfødte som er premature og/eller VLBW enn det er i gruppen små nyfødte som helhet.

Forekomsten av små nyfødte blant trombocytopeni premature og trombocytopeni VLBW/ELBW nyfødte var henholdsvis 34,8% (166/477) og 32,3% (114/353).

7 artikler sier noe om trombocytall og små nyfødte og beskriver dette på en annen måte enn med spesifikke tall for forekomst av trombocytopeni eller små nyfødte. Vi kunne derfor ikke inkludere disse artiklene i tallmaterialet ovenfor. De er likevel inkludert da de er relevante for problemstillingen: Artikkel 1 beskriver en prematur populasjon og konkluderer med at

premature født SGA og VLBW generelt har lavere trombocytall enn premature født AGA og ikke-VLBW (35). Artikkel 2 beskriver retrospektivt en prematur populasjon med VLBW nyfødte og finner lavere trombocytall i en gruppe med IUGR sammenlignet med en gruppe ikke-IUGR (36). Artikkel 3 beskriver prospektivt en populasjon premature med IUGR og finner lavere fødselsvekt i en subgruppe trombocytopenene sammenlignet med en subgruppe ikke-trombocytopenene (29). Artikkel 4 beskriver en populasjon nyfødte med ELBW retrospektivt og finner lavere fødselsvekt i en subgruppe med trombocytopeni sammenlignet med en ikke-trombocytopen subgruppe, i tillegg til å oppgi økende frekvens av trombocytopeni med fallende fødselsvekt (37). Artikkel 5 beskriver en retrospektiv studie av nyfødte med alvorlig trombocytopeni innlagt på NICU og konkluderer med at forekomsten av alvorlig trombocytopeni er inverst proporsjonal med fødselsvekten; 28 % av alle nyfødte < 1000g hadde alvorlig trombocytopeni sammenlignet med omtrent 2 % av alle nyfødte > 2000g (8). Artikkel 6 beskriver en kohorte av premature nyfødte og sammenligner frekvensen av trombocytopeni i en gruppe SGA nyfødte sammenlignet med en matchet kontrollgruppe AGA nyfødte, og finner at økende prematuritet og SGA korrelerer med nyfødt trombocytopeni og at trombocytopenene nyfødte hadde lavere fødselsvekt enn kontrollgruppen (38). Artikkel 7 beskriver en studie av blodplattetall hos foster målt ved cordocentese der de fant lavere blodplattetall i en gruppe SGA nyfødte sammenlignet med et referanseområde for blodplattetall hos fostre hvor mor var henvist for prenatal diagnostikk (35).

## Diskusjon

Vår analyse av de 21 studiene som beskriver en sammenheng mellom trombocytopeni og barn født SGA, LBW, og med IUGR gir oss muligheten til å beregne forekomsten av trombocytopeni blant små nyfødte og forekomsten av små nyfødte blant trombocytopenene. Forekomsten av trombocytopeni blant små nyfødte var samlet 39,1 %. Dette er høyere enn forekomsten av trombocytopeni blant både nyfødte generelt og blant nyfødte på intensiv avdeling, som kan ses på som en populasjon syke nyfødte. Dersom gruppene premature og VLBW nyfødte trekkes ut av den totale gruppen er forekomsten av trombocytopeni enda høyere; henholdsvis 63,4 % og 58,5 %. Det er altså en økt forekomst av trombocytopeni hos

premature- og VLBW nyfødte som fødes med lav fødselsvekt enn hos små nyfødte totalt som gruppe. Dette kan tyde på at trombocytopeni ikke bare er et fenomen blant syke nyfødte, men at små nyfødte er ekstra disponert for dette. I resultatet ser vi også at det er høyere forekomst av trombocytopeni i gruppen LBW enn det er i gruppene SGA og IUGR. Det er også flere LBW av trombocytopenene enn det er SGA og IUGR av den trombocytopenene gruppen. Årsaken til at dette skiller seg ut kan tenkes å ha noe å gjøre med at LBW gruppen ofte består av VLBW/ELBW nyfødte.

Studiepopulasjonen vår ble ikke en klart homogen gruppe. Definisjonene varierer noe og de ulike begrepene er definert forskjellig. Studiedesign, populasjonsstørrelsene, seleksjon, prematuritet, nyfødt til termin; med andre ord hvilke små nyfødte vi har med å gjøre varierer. I enkelte tilfeller kan man også diskutere om kontrollgruppene er gode nok. Noen studier er prospektive, retrospektive, kasus-kontroll studier og ikke definerte grupper. Kan tallene vi har funnet i resultatet generaliseres, og da for hvilken populasjon? Kanskje er de aller mest gyldige for nyfødte som er lagt inn på nyfødt intensivavdeling.

Av de 7 artiklene som vi har inkludert i resultatdelen som sier noe om trombocytopeni hos små nyfødte, men ikke med konkrete tall, er det hele 5 artikler som sier noe om VLBW/ELBW og trombocytopeni på ulike måter. I sum sier disse artiklene at det er en økende frekvens av trombocytopenene barn som har lav fødselsvekt, sammenlignet med kontrollgruppen. Christensen et al (2006), konkluderte med at økende frekvens av trombocytopeni, førte til fallende fødselsvekt (37). De andre to artiklene ser også på sammenhengen med trombocytopeni og lav fødselsvekt.

### Mulige forklaringsmekanismer

De 21 artiklene som vi satt igjen med, hadde mange fellestrekk for hvilken etiologi trombocytopenien er forklart med. Fellesnevnerne var blant annet infeksjon, sepsis, medikamenter, hypoksi, acidose, nedsatt produksjon og/eller økt destruksjon av blodplater,



ikke tilstrekkelig med næringsstoffer, alloimmun trombocytopeni, prematuritet, dissiminert intravaskulær koagulasjon, preeklampsi, nekrotiserende enterokolitt, og ukjent årsak.

Alle disse årsakene som gis som forklaring på trombocytopenien, er velkjent i litteraturen. Studiene som viste en sammenheng mellom trombocytopeni og små nyfødte, eller mellom fallende blodplatetall og fallende vekt, forsøker å forklare trombocytopenien som en følge av den lave vekten/hemmede veksten, eller både den lave vekten og trombocytopenien som en følge av en felles årsak. Maruyama et al forklarer trombocytopenien hos IUGR fostre med at leveren er det første organet som lider av effektenene av veksthemming. Ved hypoksi blir det nedsatt blodstrøm til leveren, og dette kan dermed føre til lavere produksjon av trombopoietin, som er en viktig faktor for stimulering til produksjon av trombocytter (29). Koyama et al.(1991), ville undersøke om maternelle anti-HLA antistoffer hos trombocytopenie nyfødte, hadde noen sammenheng med lav fødselsvekt. 3 grupper ble undersøkt; trombocytopenie med lav fødselsvekt, ikke-trombocytopenie med lav fødselsvekt, og friske AGA barn. Studien viste at trombocytopenie barn hos SGA barn var nært relatert til tilstedeværelse av maternelle anti-HLA antistoffer. I tillegg til å konkludere med dette ut fra sine studier, forklarte de blant annet fenomenet med å referere til en eldre studie (39) som rapporterer at både de neutrofile granulocytene, lymfocytene, og trombocytene var lavere hos SGA barn enn hos AGA barn, og foreslår at kronisk intrauterin hypoksi forårsaker en forskyvning av beinmargscellene mot en økning i erytropoiese på bekostning av de andre cellypene, og at dette kom som en konsekvens av anti-HLA antistoffene (40). Nadkarni et al.(2012), sier videre at trombocytopeni er mer frekvent hos premature nyfødte. Hypoksi er en viktig forverrende risikofaktor hos premature for utvikling av trombocytopeni sammenlignet med ikke-hypoksiske nyfødte til termin og premature nyfødte (41). Beiner et al.(2003), konkluderte med at trombocytopenie nyfødte hadde en signifikant lavere fødselsvekt, og at trombocytopenien ofte er assosiert med asfyksi og assosiert med prematuritet og lav fødselsvekt (38).

Nivået av de andre blodcellene og om det er noen sammenheng med trombocytopenien og den lave fødselsvekten, er uklart. Flere av artiklene har problematisert dette. Ofte er hypoksi foreslått som en av årsakene til trombocytopeni og at de andre blodcelletypene også har blitt

affisert. Nivået på trombocytene fremkommer ikke i de enkelte artiklene, og vi kan derfor ikke konkludere hvorvidt fallende nivåer av trombocytter har sammenheng med fallende fødselsvekt.

De siste årene har kreftforskningen fokusert stadig mer på trombocytter og deres funksjoner, og hvordan de kan ha en innvirkning på tumorers vekst og utvikling. Blodplater er en rik kilde på pro- og antiangiogenesiske faktorer som kan utløses ved blodplateaktivering.

Blodplateaktivering kan derfor være med på å regulere angiogenesen, en prosess som er essensiell i tumor progresjon, og blodplater blir derfor sett på som nøkkelregulatorer for karstabiliteten i tumorer. På denne måten kan en se for seg at blodplater kan fremme tumorvekst (42). Trombocytter som regulator av angiogenese reiser spørsmålet om dette også kan ha betydning for utviklingen av placenta. Kan trombocytopeni hos fosteret påvirke karutviklingen i placenta negativt, gi dårlig utviklede kar og dermed redusert forsyning av næringsstoffer og gasser til barnet og dermed direkte årsak til redusert vekst hos fosteret?

Blodplater inneholder aktive substanser som cytokiner, kjemokiner og vekst faktorer som spiller en viktig rolle for vevsregenerering. De støtter stamceller i regenerering av vev (5). Når det er mangel på blodplater / lave blodplattetall, kan en diskutere om det er tilstrekkelig med de resterende trombocytene i sirkulasjonen til å støtte reparasjon av vev ved skade. På samme måte kan det tenkes at fosterutviklingen påvirkes av trombocytopeni.

I et histopatologisk studium om kronisk villitt (betennelse i navlesnora), viste undersøkelser av placenta at mødre som hadde hatt antistoffer mot føtale blodplater og ikke ble behandlet for dette, fikk kronisk villitt, og at disse fostrene hadde signifikant lavere fostervekt. De som fikk behandling med IVIG hadde mindre forekomst av blant annet IUGR (43). Fokuset i artikkelen er at antistoffene fører til villitt, og kronisk villitt er en kjent markør for lavere fostervekst. Trombocytopenien i seg selv er ikke i fokus i denne artikkelen. Det kan tenkes at antistoffene gir opphav til villitt via aktivering av komplementkaskaden og induksjon av proinflammatoriske signaler.

Som nevnt i teoridelen er føtale glycoproteiner uttrykt på blodplatene før uke 16, og placental vaskulær vekst begynner 21 dager etter unnfangelsen og fortsetter videre i svangerskapet, og at menneskets placenta er rik på angiogenetiske substanser. Disse kan spille en viktig rolle i regulering av placental åredannelse så vel som maternell vaskulær adaptasjon til graviditeten. Det er derfor mulig å tenke seg en sammenheng mellom trombocytopeni, placental dysfunksjon og barn med lav fødselsvekt.

#### Forslag til videre studier:

For å nærmere avklare hva som er reell årsak og hva som er virkning når det gjelder sammenhengen mellom neonatal trombocytopeni og lav fødselsvekt, kunne man for eksempel gjøre en kasus kontroll studie med FNAIT barn på grunn av HPA-1 alloimmunisering, med SGA barn i kasus gruppa, og AGA som kontroller. I en slik studie burde man tilstrebe å matche kasus-kontrollene noenlunde for antistoffnivå, ettersom det tidligere er vist en sammenheng mellom anti-HPA-1a antistoff nivå og fødselsvekt hos gutter (2).

Videre kunne man gjøre en prospektiv studie der fødselsvekt og blodplatetall ved fødsel ble registrert, og der placenta ble veid og undersøkt histopatologisk.

## **Konklusjon**

Formålet med oppgaven var å studere litteratur som sier noe om sammenheng mellom trombocytopeni og lav fødselsvekt. Vi fant studier som viser at det er en sammenheng, ved at forekomsten av trombocytopeni hos små nyfødte er høyere enn det man kan forvente å finne hos en syk populasjon nyfødte og at denne forekomsten øker med fallende fødselsvekt. Litteraturen har hatt som utgangspunkt at trombocytopenien er en konsekvens av lav fødselsvekt. Vi har stilt spørsmålet hvorvidt årsakssammenhengen kan være motsatt. Det er nødvendig med nye prospektive studier for å vise en sikker sammenheng.

## Referanser

1. Risson DC, Davies MW, Williams BA. Review of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Journal of paediatrics and child health*. 2012;48(9):816-22.
2. Tiller H, Killie MK, Husebekk A, Skogen B, Ni H, Kjeldsen-Kragh J, et al. Platelet antibodies and fetal growth: maternal antibodies against fetal platelet antigen 1a are strongly associated with reduced birthweight in boys. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(1):79-86.
3. Semple JW, Italiano JE, Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(4):264-74.
4. Sola-Visner M. Platelets in the neonatal period: developmental differences in platelet production, function, and hemostasis and the potential impact of therapies. *ASH Education Program Book*. 2012;2012(1):506-11.
5. Stellos K, Kopf S, Paul A, Marquardt JU, Gawaz M, Huard J, et al. Platelets in regeneration. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(2):175-84.
6. Semple JW, Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(4):499-511.
7. Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. *Early human development*. 2008;84(8):499-506.
8. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe Thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1095-100.
9. Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood Rev*. 2008;22(1):33-52.
10. Navarrete CV. The HLA system in blood transfusion. *Bailliere's best practice & research Clinical haematology*. 2000;13(4):511-32.

11. van den Akker ES, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(1):3-14.
12. Gruel Y, Boizard B, Daffos F, Forestier F, Caen J, Wautier JL. Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. *Blood.* 1986;68(2):488-92.
13. Landau M, Rosenberg N. Molecular insight into human platelet antigens: structural and evolutionary conservation analyses offer new perspective to immunogenic disorders. *Transfusion.* 2011;51(3):558-69.
14. Simister NE, Story CM. Human placental Fc receptors and the transmission of antibodies from mother to fetus. *Journal of reproductive immunology.* 1997;37(1):1-23.
15. Rozman P. Platelet antigens. The role of human platelet alloantigens (HPA) in blood transfusion and transplantation. *Transplant immunology.* 2002;10(2-3):165-81.
16. Chen P, Li C, Lang S, Zhu G, Rehemana A, Spring CM, et al. Animal model of fetal and neonatal immune thrombocytopenia: role of neonatal Fc receptor in the pathogenesis and therapy. *Blood.* 2010;116(18):3660-8.
17. Ahlen MT, Husebekk A, Killie MK, Skogen B, Stuge TB. T-cell responses associated with neonatal alloimmune thrombocytopenia: isolation of HPA-1a-specific, HLA-DRB3\*0101-restricted CD4+ T cells. *Blood.* 2009;113(16):3838-44.
18. Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L, Lopriore E, Oepkes D. Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Pediatrics.* 2014;133(4):715-21.
19. Tiller H, Kamphuis MM, Flodmark O, Papadogiannakis N, David AL, Sainio S, et al. Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry. *BMJ open.* 2013;3(3).
20. Bassler D, Greinacher A, Okascharoen C, Klenner A, Ditomasso J, Kiefel V, et al. A systematic review and survey of the management of unexpected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion.* 2008;48(1):92-8.

21. Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Mueller-Eckhardt C. Monoclonal antibody--specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood*. 1987;70(6):1722-6.
22. Metcalfe P, Allen D, Chapman J, Ouwehand WH. Interlaboratory variation in the detection of clinically significant alloantibodies against human platelet alloantigens. *British journal of haematology*. 1997;97(1):204-7.
23. Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Randen I, Skogen B, Husebekk A. Evaluation of a new flow cytometric HPA 1a screening method. A rapid and reliable tool for HPA 1a screening of blood donors and pregnant women. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2004;30(2):89-92.
24. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia. *Seminars in fetal neonatal medicine*. 2008;13(4):256-64.
25. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocrine regulations*. 2000;34(1):33-6.
26. Zygmunt M. Placental circulation: Clinical significance. *Early pregnancy*. 2001;5(1):72-3.
27. Jaffe R. First trimester utero-placental circulation: maternal-fetal interaction. *Journal of perinatal medicine*. 1998;26(3):168-74.
28. Hacker NF, Gambone JC, Hobel CJ. *Hacker moore's essentials of obstetrics and gynecology*: Elsevier Health Sciences; 2009.
29. Maruyama H, Shinozuka M, Kondoh Y, Akahori Y, Matsuda M, Inoue S, et al. Thrombocytopenia in preterm infants with intrauterine growth restriction. *Acta medica Okayama*. 2008;62(5):313-7.
30. Skjaerven R, Gjessing HK, Bakketeig LS. Birthweight by gestational age in Norway. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2000;79(6):440-9.

31. Hacker NF, Gambone JC, Hobel CJ. Hacker & moore's essentials of obstetrics and gynecology: Elsevier Health Sciences; 2009.
32. Bedford Russell AR, Emmerson AJ, Wilkinson N, Chant T, Sweet DG, Halliday HL, et al. A trial of recombinant human granulocyte colony stimulating factor for the treatment of very low birthweight infants with presumed sepsis and neutropenia. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2001;84(3):F172-6.
33. Vinekar A, Hegde K, Gilbert C, Braganza S, Pradeep M, Shetty R, et al. Do platelets have a role in the pathogenesis of aggressive posterior retinopathy of prematurity? Retina. 2010;30(4 Suppl):S20-3.
34. Kashif M, Hellwig A, Kollerker A, Shahzad K, Wang H, Lang S, et al. p45NF-E2 represses Gcm1 in trophoblast cells to regulate syncytium formation, placental vascularization and embryonic growth. Development. 2011;138(11):2235-47.
35. Tsao PN, Teng RJ, Chou HC, Tsou KI. The thrombopoietin level in the cord blood in premature infants born to mothers with pregnancy-induced hypertension. Biology of the neonate. 2002;82(4):217-21.
36. Zisk JL, Mackley A, Christensen RD, Paul DA. Is a small platelet mass associated with intraventricular hemorrhage in very low-birth-weight infants? Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2011;31(12):776-9.
37. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Sola-Visner MC, Lambert DK, et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2006;26(6):348-53.
38. Beiner ME, Simchen MJ, Sivan E, Chetrit A, Kuint J, Schiff E. Risk factors for neonatal thrombocytopenia in preterm infants. American journal of perinatology. 2003;20(1):49-54.
39. McIntosh N, Kempson C, Tyler RM. Blood counts in extremely low birthweight infants. Archives of disease in childhood. 1988;63(1):74-6.

40. Koyama N, Ohama Y, Kaneko K, Itakura Y, Nakamura T, Takasaki J, et al. Association of neonatal thrombocytopenia and maternal anti-HLA antibodies. *Acta paediatrica Japonica; Overseas edition*. 1991;33(1):71-6.
41. Nadkarni JPSKKR. Hypoxia as a predisposing factor for the development of early onset neonatal thrombocytopenia. *J Clin Neonatol*. 2012;1(3):131-4.
42. Ho-Tin-Noe B, Goerge T, Wagner DD. Platelets: guardians of tumor vasculature. *Cancer research*. 2009;69(14):5623-6.
43. Althaus J, Weir EG, Askin F, Kickler TS, Blakemore K. Chronic villitis in untreated neonatal alloimmune thrombocytopenia: an etiology for severe early intrauterine growth restriction and the effect of intravenous immunoglobulin therapy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(3 Pt 2):1100-4.

## Vedlegg

### Vedlegg 1: Arbeidsprosessen

Prosessen startet med å finne noe jeg hadde lyst til å fordype meg i høsten 2012, veileder og et prosjekt. Jeg ønsket å kombinere fagfeltene immunologi og nyfødttmedisin. Den første prosjektbeskrivelsen som ble laget og sendt inn, ble dannet ut fra møte med veileder Anne Husebekk. Etersom diverse omstendigheter kom i veien og dette arbeidet ikke kunne utføres konkret som beskrevet, endret oppgaven seg til å bli et litteraturstudie. Planlegging av litteraturstudien gikk først ut på å lese seg opp faglig på temaet og de to fagfeltene, for så å sette seg inn i hvordan en oppgave som dette skulle utformes.

På grunn av Anne Husebekk's nye arbeidssituasjon, medførte dette mindre kapasitet og Heidi Tiller hadde ikke mulighet til å veilede meg alene da hun hadde svangerskapspermisjon. Gøril Heide ble min nærmeste veileder, med bistand fra de to overnevnte.



Planen var å bruke tiden etter praksisperioden (våren 2014) til å skrive oppgaven. Kom litt sent i gang med oppgaven på grunn av plutselig dødsfall av min samboers far. Selv om jeg begynte noen uker senere, har jeg jobbet hardt og tatt igjen det tapte med lange hverdager samt jobbe hele påska og helger siden midten av mars. Vanskelig å estimere tid for hvor lang tid hver del har tatt, da de forskjellige delene har blitt jobbet med parallelt med hverandre. Håper ikke dette kommer i fokus, men heller at oppgaven inneholder det den skal og endelig resultat i seg selv vitner om mye arbeid.

Planleggingen videre gikk ut på å utarbeide en konkret plan for hvordan besvare problemstillingen. Sammen med veilederne la vi konkrete delmål og frister for når de enkelte utkastene av oppgaven skulle være klar for veiledning. Som start ble vi enige om at jeg skulle begynne å fordype meg konkret i emner (teoretisk ramme) som skulle være endel av oppgaven og bakgrunn for videre arbeid.

Metoden og resultatet gikk ut på hvordan finne relevante artikler med databasesøk, inkludere og ekskludere abstracter for så å finlese artiklene. Abstractene som ikke ga oss en klar ide om den skulle inkluderes, leste vi også artiklene til. Dette for å ikke gå glipp av viktig informasjon. Resultatene fra artiklene, tall og informasjon ble trukket ut, alt fra studiepopulasjon, studiedesign, definisjoner, eksklusjonskriterier, definert gruppe/eventuelt ikke definert gruppe, eventuelle kontrollgrupper fra de enkelte artiklene ble dratt ut (tabell 1). Dette ble gjort sammen med veileder.

Resultatdelen ble tidskrevende og vanskelig. Artiklene ble gjennomgått og finlest flere ganger. Diverse tabeller ble laget for å klare å systematisere. Trengte mye veiledning her. Gøril å Heidi hjalp meg og utarbeide tabellen som jeg først laget, for at vi skulle få dratt ut alt det viktigste av informasjon. Som anbefalt fra veileder, utarbeidet jeg et flytdiagram for å systematisere resultatene på en oversiklig måte.

Videre analyse av resultatdelen utarbeidet seg i å diskutere hva tallene egentlig betydde. Årsakssammenhengene kunne være uendelig, til tross for at vi fant at det var en sammenheng. Kompetansen til mine veiledere i prosessen ble til uvurdelig hjelp. Som uerfaren «forsker», har de lært meg mye om hvordan gå frem for å få mest mulig ut av den informasjon som

eventuelt finnes i artiklene, systematisere, hvordan forholde seg til all denne informasjonen og formulere.

Diskusjonsdelen utspeilet seg å finne og lese flere artikler som omhandlet blodplaters funksjon, tumorbiologi osv, i tillegg til analyse og diskusjon av resultatet som vi fant. Disse artiklene var tung litteratur og krevde mye.

Resymeeet skrev jeg helt til slutt.

Gøril har vært den som har veiledet meg på de første utkastene i de ulike delene av oppgaven. Når dette har blitt utarbeidet igjen fra meg, har de to andre (Heidi Tiller og Anne Husebekk) veilederne sett over og kommentert.