

Hemoragijska bolest novorođenčeta

Parabić, Barbara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:482017>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Barbara Parabić

Hemoragijska bolest novorođenčeta

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad pisan je na Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Nade Sindičić Dessardo i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2023./2024.

Mentor diplomskog rada: prof.dr.sc. Nada Sindičić Dessardo, dr.med., specijalist pedijatar s užom specijalizacijom iz neonatalne medicine.

Popis i objašnjenje kratica

AAP	eng. <i>American academy of Pediatrics</i> , hrv. Američka akademija za pedijatriju
APTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
DIK	diseminirana intravaskularna koagulacija
ECMO	eng. <i>extracorporeal membrane oxygenation</i> , hrv. izvantjelesna membranska oksigenacija
HBN	hemoragijska bolest novorođenčeta
HDN	eng. <i>hemorrhagic disease of newborn</i> , hrv. hemoragijska bolest novorođenčeta
HELLP	eng. <i>hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets</i> , hrv. hemoliza, povišeni jetreni enzimi i sniženi trombociti
HLZ	Hrvatski liječnički zbor
IgG	imonoglobulin G
IM	intramuskularno
INR	eng. <i>international normalized ratio</i> , hrv. internacionalni normirajući omjer
IV	intravenski
KKS	kompletna krvna slika
PF3	eng. <i>platelet factor 3</i> , hrv. trombocitni faktor 3
PGI₂	prostaglandin I ₂
PIVKA	eng. <i>protein induced by vitamin K absence</i> , hrv. protein koji je induciran nedostatkom vitamina K
PO	peroralno
SSP	svježa smrznuta plazma
Trc	trombociti
TV	trombinsko vrijeme

VKCFD eng. *vitamin K-dependent clotting factor deficiency*, hrv. nedostatnost koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K

VKDB eng. *vitamin K deficiency bleeding*, hrv. krvarenje uslijed nedostatnosti vitamina K

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. POVIJESNI PREGLED	2
2.1 Rani oblici liječenja	3
2.2 Vitamin K	4
2.3 Profilaksa vitaminom K	5
3. DEFINICIJA HEMORAGIJSKE BOLESTI NOVOROĐENČETA	5
4. MEHANIZMI KOAGULACIJE KRVI	6
4.1 Pretvorba protrombina u trombin	8
4.1.1 <i>Protrombin i trombin</i>	8
4.2 Pretvorba fibrinogena u fibrin	9
4.2.1 <i>Retrakcija ugruška</i>	9
4.2.2 <i>Fibrinski ugrušak</i>	10
4.3 Mehanizam pozitivne povratne sprege	10
4.4 Inicijacija koagulacije: nastanak aktivatora protrombina	10
4.4.1 <i>Vanjski put koagulacijske kaskade</i>	11
4.4.2 <i>Unutarnji put koagulacijske kaskade</i>	12
4.4.3 <i>Uloga kalcija</i>	13
4.5 Interakcija vanjskog i unutarnjeg puta koagulacijske kaskade	14
4.6 Antikoagulantni sustavi krvi	14
4.6.1 <i>Luminalna površina endotelnih stanica</i>	14
4.6.2 <i>Fibrin i antitrombin III</i>	14
4.6.3 <i>Heparin</i>	14
4.6.4 <i>Uloga plazmina</i>	14
4.6.5 <i>Protein C i protein S</i>	15

5. SPECIFIČNOSTI KOAGULACIJSKIH MEHANIZAMA U NOVOROĐENČADI	15
.....	15
5.1 Nedostatnost koagulacijskih faktora	15
5.2 Poremećaj koagulacije povezan s nekim specifičnim stanjem u novorođenačkom razdoblju	16
5.3 Nasljedne abnormalnosti faktora koagulacije	16
<i>5.3.1 Nasljedna nedostatnost faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K (eng. VKCFD – hereditary combined vitamin K-dependent clotting factor deficiency)</i>	16
5.4 Poremećaj broja i/ili strukture trombocita	17
6. RAZLOZI NEDOSTATNOSTI VITAMINA K U NOVOROĐENČADI	18
7. FIZIOLOGIJA VITAMINA K	19
7.1 Dnevne potrebe vitamina K	19
7.2 Apsorpcija, metabolizam i izlučivanje vitamina K	20
8. EPIDEMIOLOGIJA	21
9. ANAMNEZA	21
10. FIZIKALNI STATUS	23
11. KLINIČKA SLIKA	24
12. DIJAGNOZA	26
12.1 Pristup novorođenčetu koje krvari	26
12.2 Koagulacijski testovi	27
<i>12.2.1 Broj trombocita</i>	27
<i>12.2.2 Vrijeme krvarenja</i>	27
<i>12.2.3 Fibrinogen</i>	27
<i>12.2.4 Trombinsko vrijeme</i>	27
<i>12.2.5 Protrombinsko vrijeme i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme</i>	27
<i>12.2.6 INR</i>	28

12.2.7	<i>D-dimeri</i>	28
12.3	Aptov test.....	29
12.4	Razmaz periferne krvi.....	29
12.5	PIVKA-II protein (eng. <i>protein induced by vitamin K absence or antagonist II</i>)	29
13.	DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....	29
13.1	Diseminirana intravaskularna koagulacija.....	29
13.2	Imunosna trombocitopenija.....	30
13.3	Hemofilija.....	31
14.	LIJEČENJE I PREVENCIJA.....	32
14.1	Liječenje aktivnog krvarenja	32
14.2	Profilaksa u novorođenčadi	32
14.2.1	<i>Profilaksa HBN u nedonoščadi</i>	32
14.3	Vitamin K u Hrvatskoj.....	33
15.	ODBIJANJE PROFILAKSE VITAMINOM K OD STRANE RODITELJA.....	33
16.	ZAKLJUČAK.....	34
17.	ZAHVALA	35
18.	LITERATURA	36
19.	ŽIVOTOPIS.....	43

SAŽETAK

Naslov: Hemoragijska bolest novorođenčeta

Autor: Barbara Parabić

Hemoragijska bolest novorođenčeta (HBN) stečena je bolest koja se javlja tijekom cijelog dojenačkog razdoblja. S obzirom na dob djeteta u kojem se javlja, razlikuju se tri oblika HBN: rani, klasični i kasni. Rani oblik nastaje u prva 24 sata života djeteta, klasični nastaje nakon 24 sata do 7. dana života djeteta, a kasni od 8. dana života djeteta do navršenih 12 mjeseci života djeteta. Rani oblik HBN najčešće se javlja u novorođenčadi čije su majke tijekom trudnoće uzimale lijekove iz skupine antiepileptika, varfarin i njegove derivate, lijekove iz skupine tuberkulostatika ili antibiotike dulje od 14 dana. Klinička prezentacija najčešće uključuje kefalhematom, intraabdominalno, intratorakalno i intrakranijalno krvarenje. Klasični oblik HBN češće se javlja u rizične novorođenčadi i novorođenčadi u koje je odgođeno započeto dojenje. Klinička slika često uključuje kožna krvarenja, epistaksu, krvarenje iz pupka, a može se prezentirati i intraabdominalnim te intrakranijalnim krvarenjem. Kasni oblik HBN češće se javlja u novorođenčadi koja prima antibiotik, koja ima malapsorpciju vitamina K ili proljev dulje od 7 dana. U kliničkoj se slici u više od 50% slučajeva javlja intrakranijalno krvarenje. Svi oblici HBN uspješno se preveniraju neselektivnom primjenom vitamina K1 intramuskularno novorođenčadi 1-2 sata nakon porođaja. Vitamin K liposolubiln je vitamin koji služi kao kofaktor u reakcijama gama-karboksilacije koagulacijskih proteina u jetri. Koagulacijski proteini ovisni o vitaminu K su faktori II, VII, IX, X, protein C i protein S koji gama-karboksilacijom glutaminskih ostataka poprimaju svoj aktivni oblik. Njihova se aktivnost indirektno procjenjuje jednostavnim laboratorijskim testovima koji uključuju testove trombinskog vremena, protrombinskog vremena i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena. Intramuskularna primjena vitamina K1 dokazano smanjuje učestalost hemoragijske bolesti novorođenčeta te se stoga smatra zlatnim standardom u prevenciji iste. U slučaju da roditelji odbijaju intramuskularnu profilaksu vitaminom K1 i nakon što im je objašnjen razlog primjene iste i svi rizici vezani uz njeno neprovođenje, istu je potrebno primijeniti peroralno u 3 doze. Roditeljima je potrebno naglasiti da se višekratnim peroralnim davanjem vitamina K ne postiže jednako učinkovita profilaksa pa je pritom i veća učestalost kasnog oblika HBN.

Ključne riječi: hemoragijska bolest novorođenčeta, vitamin K, primarna prevencija

SUMMARY

Title: Hemorrhagic disease of newborn

Author: Barbara Parabić

Hemorrhagic disease of newborn (HDN) is an acquired disease that occurs during the entire period of infancy. Considering the time of its occurrence, three forms of HDN are distinguished: early, classic and late. The early form occurs in the first 24 hours of the child's life, the classic form occurs after 24 hours of the child's life until the 7th day of the child's life, and the late form occurs from the 8th day of the child's life until the child reaches 12 months of age. The early form of HDN most often occurs in newborns whose mothers took drugs from the group of antiepileptics, warfarin and its derivatives, drugs from the group of tuberculostatics or antibiotics during pregnancy for more than 14 days. Clinical presentation most often includes cephalhematoma, intra-abdominal, intrathoracic and intracranial bleeding. The classic form of HDN occurs more often in high-risk newborns and newborns in whom breastfeeding has been delayed. The clinical picture often includes bleeding into the skin, epistaxis, umbilical cord bleeding, and can also be presented with intra-abdominal and intracranial bleeding. The late form of HDN occurs more often in newborns receiving antibiotics, who have malabsorption of vitamin K or diarrhea for more than 7 days. In the clinical picture, intracranial bleeding occurs in more than 50% of cases. All forms of HDN are successfully prevented by non-selective administration of vitamin K1 intramuscularly to all newborns 1-2 hours after birth. Vitamin K is a liposoluble vitamin that serves as a cofactor in gamma-carboxylation reactions of coagulation proteins in the liver. Coagulation proteins dependent on vitamin K are factors II, VII, IX, X, protein C and protein S which acquire their active form by gamma-carboxylation of glutamine residues. Their activity is indirectly assessed by simple laboratory tests, which include tests for thrombin time, prothrombin time and activated partial thromboplastin time. Intramuscular administration of vitamin K1 has been proven to reduce the incidence of hemorrhagic disease in newborns and is therefore considered the gold standard in its prevention. In the case that the parents refuse intramuscular prophylaxis with vitamin K1 and after the reason for its use and all the risks associated with its non-implementation have been explained to them, it must be administered orally in 3 doses. It is necessary to emphasize to parents that repeated oral administration of vitamin K does not achieve equally effective prophylaxis and the frequency of the late form of HDN is also higher.

Keywords: hemorrhagic disease of newborn, vitamin K, primary prevention

1. UVOD

Hemostatski mehanizmi čija je glavna zadaća zaustavljanje krvarenja iz krvnih žila, u novorođenčadi se razlikuju od istih u starijoj životnoj dobi. Proteini koji potiču zaustavljanje krvarenja formiranjem ugruška nazivaju se prokoagulantnim proteinima, dok oni koji se opiru prekomjernom formiranju ugruška čine skupinu antikoagulantnih proteina. U novorođenčadi je smanjena aktivnost koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K – prokoagulantnih faktora II, VII, IX i X te antikoagulantnih proteina C i proteina S. Također, smanjena je aktivnost trombocita i aktivnost procesa regulacije formiranja ugruška. Kao specifičnost novorođenačke dobi naglašava se i mogućnost traumatskog porođaja, prematuriteta te hipoksije prilikom poroda (1).

S obzirom na mali ukupni volumen cirkulirajuće krvi u novorođenčadi, svaki oblik krvarenja stanje je koje zahtijeva pomno praćenje i liječenje. U novorođenčadi rođene u terminu volumen cirkulirajuće krvi je 82-86 mL/kg tjelesne mase, a u prerano rođene djece 89-105 mL/kg tjelesne mase. Rastom se ukupni volumen cirkulirajuće krvi smanjuje, te nakon trećeg mjeseca života djeteta iznosi 73-82 mL/kg tjelesne mase. Konačno, u pubertetu postiže vrijednost kao i u odraslih osoba, 70 mL/kg tjelesne mase za muškarce i 65 mL/kg tjelesne mase za žene (2).

Hemoragijska bolest novorođenčeta (HBN) je stečena bolest koja nastaje zbog nedostatka vitamina K (primarnog i/ili sekundarnog) i prateće nedostatnosti koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K. Zalihe vitamina K u novorođenčadi su minimalne uslijed malog prijenosa vitamina K transplacentarno i smanjene mogućnosti skladištenja u jetri (u jetri ploda koncentracije vitamina K iznose 5 do 25% koncentracija u majke) te sterilnosti crijeva i nedostatnosti bakterija koje sintetiziraju vitamin K (tek u dobi od 14 dana količina bakterija crijevne flore novorođenčeta jednaka je onoj u kasnijoj dojenačkoj dobi) (3,4). Sekundarni nedostatak vitamina K prisutan je u novorođenčadi majki s avitaminozom K ili majki koje su tijekom trudnoće liječene varfarinom (antagonist vitamina K), antiepilepticima (fenitoin, barbiturati, karbamazepin), tuberkulostaticima (izoniazid, rifampicin) ili antibioticima širokog spektra djelovanja (cefalosporini) (5).

Prema vremenskom razdoblju pojavljivanja, HBN dijeli se na ranu koja se javlja u prva 24 sata života djeteta, klasičnu koja se javlja od 2. do 7. dana života djeteta i kasnu koja se

javlja od 8. dana života djeteta do navršenih 12 mjeseci života djeteta (6). Klinički se može prezentirati kao kefalhematom, intrakranijsko krvarenje, hemoptiza, hematemeza, melena, kožna krvarenja te kao drugi oblici krvarenja (7). U prevenciji i liječenju glavnu ulogu ima vitamin K (6). Intramuskularna profilaksa vitaminom K dokazano smanjuje učestalost hemoragijske bolesti novorođenčeta zbog čega se preporuča kao profilaksa prvog izbora (8).

2. POVIJESNI PREGLED

Opisi različitih oblika krvarenja u novorođenčadi potječu još iz 6. st.pr.Kr., a smatrani su nekim oblikom Božje srdžbe (9). U Talmudu je u 2. stoljeću zapisana zabrana obrezivanja u trećeg djeteta ukoliko je prvo dvoje djece nakon obrezivanja umrlo. Tada se krvarenje s mjesta kirurškog reza povezivalo s hemofilijom, češće prisutnom u članova kraljevskih obitelji zbog čega je kroz povijest opširno opisivana (10).

Opisi netraumatskih oblika krvarenja u novorođenčadi (krvarenja iz različitih unutarnjih organa ili kože, nosa i pupka) potječu iz 17. stoljeća, opisivali su ih ginekolozi i smatrani su posljedicom različitih bolesti (9).

Francuski ginekolog 1682. god. opisao je slučaj novorođenčeta koje je u prva 3 dana života povraćalo crni sadržaj. Za crni povraćeni sadržaj mislilo se da je žuč, mekonij ili krv koja je zbog stajanja u fundusu želuca postala crna. U ovom je slučaju zaključeno da je povraćeni sadržaj najvjerojatnije krv te da je krvarenje posljedica napora pri povraćanju (9).

Kirurg Riedlin iz Ulma, 1709. god. opisao je slučaj novorođenčeta kod kojeg je inicijalno primijećena krv u mekoniju, a nakon 24 sata života novorođenče je svakih sat vremena imalo stolicu prožetu krvlju. Opće je stanje novorođenčeta opisano kao vrlo loše (9).

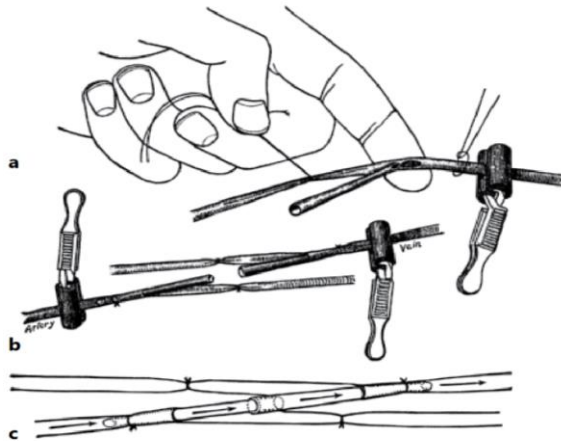
Billard je 1826. god. opisao slučaj novorođenčeta starog 3 dana, lošeg općeg stanja s različito velikim krvarenjima po koži koja su tada opisana kao uzorak „leopardove kože”. Novorođenče je preminulo nakon 2 dana, a na obdukciji je pronađena krv u želucu i crijevima. Billard je tada razlogom krvarenja smatrao imunosnu trombocitopeniju (9).

Nakon što je Bender 1851. god. opisao 17 slučajeva gastrointestinalnog krvarenja u novorođenčadi, a Minot godinu dana kasnije objedinio 52 slučaja umbikalnog krvarenja iz literature, HBN se etiološki počinje povezivati sa žuticom (9,11).

Prva povezivanja krvarenja u novorođenčadi s poremećajem mehanizama koagulacije javljaju se tek u 19. stoljeću kada Charles Townsend u svojem radu iz 1894. god. objedinjuje 50 slučajeva krvarenja iz crijeva, želuca, nosa, usta, pupka, kože i drugih lokacija pod zajedničkim nazivom „hemoragijska bolest novorođenčeta” (12). Koagulacijska je kaskada poznata tek od 1904. god. kada ju je opisao i objasnio Paul Morawitz (9).

2.1 Rani oblici liječenja

Poticaj istraživanju mogućnosti liječenja različitih oblika krvarenja u novorođenčadi bio je vrlo visok letalitet od 70% (9). Rillet je 1846. god. opisao pokušaj liječenja novorođenčeta starog 9 sati s teškom hematohezijom stavljanjem octenih obloga na trbuh djeteta i primjenom klizmi. Iako se postupak pokazao neuspješnim, novorođenče je preživjelo (9). P. Carnot je 1894. god. opisao hemostatsko djelovanje želatine koja se nakon toga u novorođenčadi primjenjivala u obliku subkutanih injekcija. Početkom 20. stoljeća novorođenčad je liječena i zečjim ili konjskim serumom (9). U New Yorku 1908. god., Lambert je liječio novorođenče u hemoragijskom šoku direktnom transfuzijom s očevom krvi. Direktna transfuzija uspostavljena je između radijalne arterije oca i poplitealne vene novorođenčeta. Uslijedio je oporavak djeteta (13). S obzirom na tehnički otežan pristup cirkulaciji u novorođenčadi, 1912. god. predstavljena je tzv. Bernheimova kanila za hitna stanja. Bernheimova kanila prikazana je na slici 1 (14).



Slika 1. Bernheimova kanila za hitna stanja.

a) Krak za inserciju u femoralnu venu novorođenčeta. b) Lijevo: insercija kraka u radijalnu arteriju (oca), desno: insercija kraka u venu novorođenčeta. c) Protok krvi nakon spajanja oba kraka kanile. Preuzeto i modificirano: Obladen M. (2015) (9).

2.2 Vitamin K

Vitamin K i njegova uloga u procesu koagulacije otkriveni su 1935. godine na Sveučilištu u Kopenhagenu. Biokemičari Henrik Dam i Edward Adelbert Doisy dobili su 1943. god. Nobelovu nagradu za to značajno otkriće (9,15,16).

Vitamin K kao moguće sredstvo u prevenciji i liječenju HBN spominje se prvi puta 1939. god. (17). William Waddell ispitivao je utjecaj vitamina K na vrijeme koagulacije. Uočio je značajno skraćanje vremena koagulacije u novorođenčadi koja su dobivala vitamin K u odnosu na one koji nisu (2,4 minute vs. 5,1 minuta) (18).

Beck i suradnici (1941. godina) opisuju da u slučaju kada je majka tijekom porođaja dobivala vitamin K ne dolazi do pada razine protrombina u novorođenčadi s pratećim padom incidencije HBN za čak 75% (19).

2.3 Profilaksa vitaminom K

Profilaksa HBN vitaminom K3 povijesno je poznata po tzv. Synkavit katastrofi. Prema istraživanju objavljenom 1941. god. doza vitamina K3 od 1 do 2 mcg dnevno pokazala se nedovoljnom za održavanje razine protrombina u krvi novorođenčadi (20). Posljedično do 1955. god. vitamin K3 davan je jednokratno u dozi od 10 mg. Iste je godine Anthony Allison izvijestio o seriji slučajeva kernikterusa i hemolitičke anemije u novorođenčadi koja je primala visoke doze vitamina K3 – „Synkavita“, a voditeljica intenzivne jedinice za prerano rođenu novorođenčad u Birminghamu objavila je rad o 10 slučajeva novorođenčadi s kernikterusom u razdoblju od 10 godina. Incidencija kernikterusa uz ukupnu dozu vitamina K3 od 1 do 2 mg iznosila je 0.8%, uz dozu od 10 mg 1.6%, dok je uz dozu veću od 30 mg incidencija kernikterusa bila čak 4.1% (21–23). Zbog navedenog, vitamin K3 prestao se primjenjivati u prevenciji i liječenju HBN.

3. DEFINICIJA HEMORAGIJSKE BOLESTI NOVOROĐENČETA

HBN stečena je bolest karakterizirana poremećajem zgrušavanja krvi koje se uspješno korigira primjenom vitamina K. U stranoj se literaturi navodi pojam hemoragijske bolesti novorođenčeta u širem i užem smislu. U širem smislu, HBN je posljedica ne samo nedostatnosti vitamina K i o njemu ovisnih faktora koagulacije, već i traumatskog porođaja te nedostatka ostalih koagulacijskih faktora čija sinteza nije ovisna o vitaminu K. HBN u užem smislu, opisuje se još i kao krvarenje nastalo zbog nedostatnosti vitamina K, eng. VKDB – *vitamin K deficiency bleeding* (24).

Prema vremenskom razdoblju pojavljivanja dijeli se na:

1. ranu HBN: javlja se u prvih 24 sata života djeteta,
2. klasičnu HBN: javlja se od 2. do 7. dana života djeteta,
3. kasnu HBN: javlja se od 8. dana života djeteta kroz cijelo dojenačko razdoblje (25).

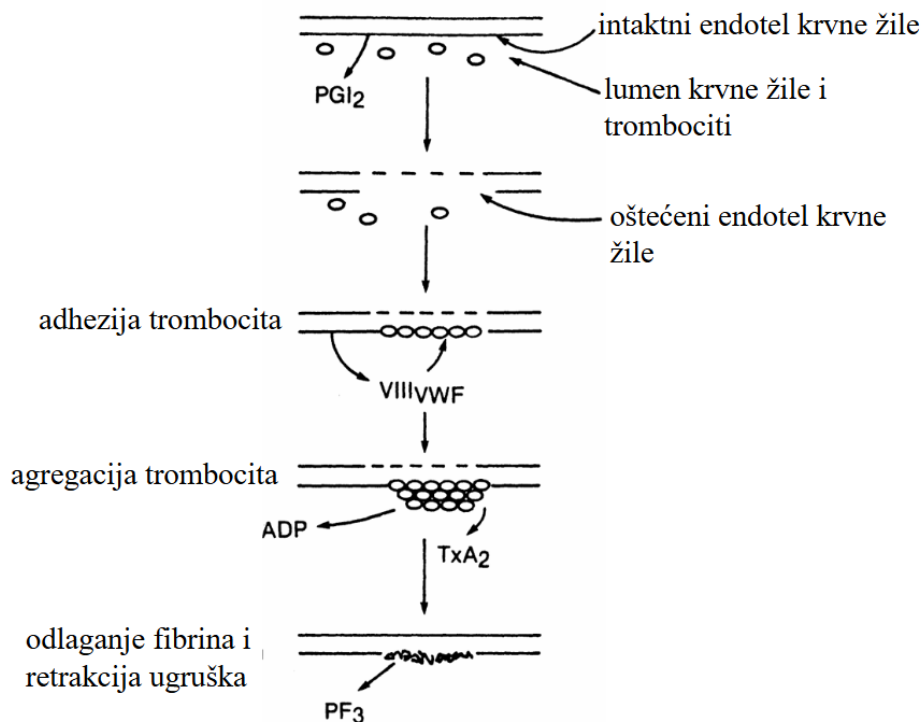
S obzirom na etiologiju nedostatnosti vitamina K, HBN može biti primarna i sekundarna. Primarna HBN posljedica je specifičnosti fiziologije vitamina K u novorođenčadi, dok je sekundarna HBN posljedica različitih stanja koja dovode do malapsorpcije vitamina K u crijevima ili ometaju mehanizam djelovanja vitamina K u jetri (26).

4. MEHANIZMI KOAGULACIJE KRVI

U krvi i u okolnom tkivu nalaze se različite tvari od kojih jedne potiču koagulaciju krvi i nazivaju se prokoagulansima, dok se druge tome opiru i nazivaju se antikoagulansima. Učinak tih dviju skupina tvari ovisi o njihovoj međusobnoj ravnoteži. U fiziološkim stanjima, antikoagulacijski mehanizmi nadvladavaju prokoagulacijske mehanizme što rezultira negrušanjem krvi unutar neoštećenog krvožilnog sustava (27).

Hemostaza je pojam koji označava mehanizam zaustavljanja krvarenja iz ozlijeđene krvne žile. Krvarenje se zaustavlja ugruškom čije je formiranje rezultat aktivacije mehanizama koagulacije. Gotovo trenutno nakon ozljede krvne žile, krvarenje se smanjuje vazokonstrikcijom iste. Učinkovitost je vazokonstrikcije u zaustavljanju krvarenja kod nedonoščadi smanjena jer je stijenka krvnih žila fragilna (28).

Nakon vazokonstrikcije nastaje trombocitni čep. Trombocitni se čep sastoji od trombocita i von Willebrandovog faktora, a za njegovo je nastajanje potrebno otpuštanje tromboksana A2 iz trombocitnih granula. Tromboksan A2 je vazokonstriktor koji dodatno potiče sljepljivanje trombocita u trombocitnom čepu. Opisani se mehanizam naziva primarnom hemostazom i prikazan je na slici 2 (29).



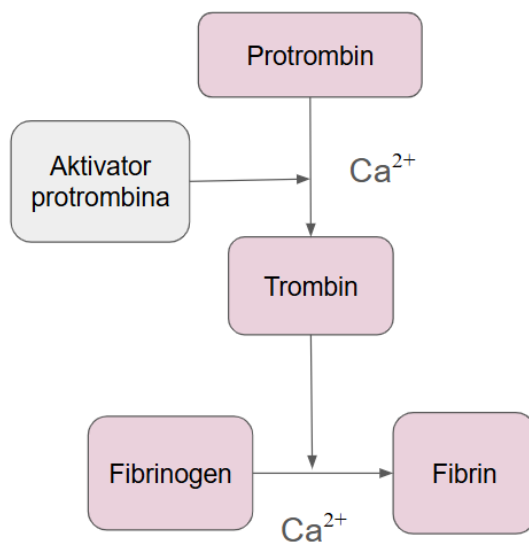
Slika 2. Mehanizam hemostaze.

Na slici su prikazane kaskadne reakcije u kojima sudjeluju trombociti nakon što dođu u kontakt s oštećenim endotelom krvne žile. Intaktne endotelne stanice luče prostaglandin I_2 (PGI_2) koji sprječava adheziju trombocita za stijenku krvne žile. Oštećene endotelne stanice luče von Willebrandov faktor čime započinje adhezija trombocita. Potom slijedi agregacija trombocita zbog lučenja tromboksana A_2 iz trombocitnih granula. Trombocitni faktor 3 (PF_3 – eng. *platelet factor 3*) katalizira stvaranje fibrinske mrežice. Konačno, ugrušak postaje čvrst retrakcijom te se zatvara mjesto oštećenja na krvnoj žili. Preuzeto i modificirano: Buchanan G. (1986) (28).

Nakon primarne hemostaze, slijedi sekundarna hemostaza. Sekundarna hemostaza je mehanizam kojim nastaje fibrinski ugrušak i sastoji se od 3 uzastopna koraka. U prvom koraku dolazi do aktivacije koagulacijske kaskade i nastanka kompleksa aktivatora protrombina. U drugom koraku aktivator protrombina pretvara protrombin u trombin. Konačno, u trećem koraku trombin katalizira pretvorbu fibrinogena u fibrin. U mrežu fibrina upliću se trombociti, krvne stanice i plazma te nastaje fibrinski ugrušak (27).

4.1 Pretvorba protrombina u trombin

Reakcija pretvorbe protrombina u trombin događa se u prisutnosti aktivatora protrombina. Aktivator protrombina nastaje kao posljedica ozljede tkiva ili patološkog zbivanja u krvi (30). Nastali trombin pretvara fibrinogen u fibrin. Od fibrinskih se niti formira fibrinska mrežica u koju se upliću krvne stanice i plazma te nastaje fibrinski ugrušak (27). Reakcije su prikazane na slici 3.



Slika 3. Pretvorba protrombina u trombin.

Aktivator protrombina pretvara protrombin u trombin koji cijepa fibrinogen u fibrin. Za navedene je reakcija potrebna prisutnost kalcijevih iona. Preuzeto i modificirano: Guyton i Hall (2017) (27).

4.1.1 Protrombin i trombin

Protrombin je protein plazme iz skupine alfa-2 globulina kojeg sintetizira jetra. Za njegovu je sintezu potreban vitamin K u čijoj prisutnosti nastaju vezna mjesta za kalcij na molekuli protrombina. Uslijed nedostatka vitamina K ili u prisutnosti antagonista vitamina K, sintetizira se nepotpuna molekula protrombina kojoj nedostaju vezna mjesta za kalcijeve ione (27,31). Trombin nastaje u krvi iz protrombina na mjestu ozljede krvne žile. Ujedno je

stimulator sekrecije različitih stanica u organizmu, a istražuju se i njegova mitogena svojstva (32).

4.2 Pretvorba fibrinogena u fibrin

Fibrinogen je plazmatski glikoprotein kojeg sintetizira jetra i otpušta u krvotok. U fiziološkim uvjetima zbog svoje veličine ne može prolaziti kroz stijenke kapilara. U patološkim stanjima povećane kapilarne propusnosti difundira u intersticij gdje će u slučaju ozljede tkiva nastati fibrinski ugrušak (27).

Trombin cijepa 4 peptida iz molekule fibrinogena i tako nastaje molekula fibrinskog monomera. Monomerne molekule fibrina međusobno se povezuju uslijed čega nastaju fibrinske niti. Procesom polimerizacije fibrinskih niti nastaju dugačke fibrinske niti koje stvaraju fibrinsku mrežicu budućeg ugruška (27). Fibrinski su monomeri međusobno vezani slabim nekovalentnim vezama zbog čega se tako stvoreni ugrušak lako raspada. Djelovanjem faktora XIII (faktor stabilizacije fibrina) koji se nalazi na površini trombocita nastaju kovalentne veze među molekulama fibrinskih monomera (33). Faktor XIII nalazi se u cirkulirajućoj krvi u malim količinama, a dodatne količine luče trombociti iz trombocitnog čepa. Faktor XIII aktivira trombin (27).

4.2.1 Retrakcija ugruška

Nekoliko minuta nakon formiranja ugruška započinje proces retrakcije istog tijekom 20 do 60 minuta. Pritom gotovo sva tekućina bude istisnuta iz ugruška. Istisnuta se tekućina naziva serum koji se od plazme razlikuje po tome što ne sadrži fibrinogen i ostale koagulacijske faktore, a što znači da se ne može zgrušati (27).

Proces retrakcije ugruška omogućavaju trombociti unutar fibrinske mrežice. U trombocitima se aktiviraju molekule trombosteina, aktina i miozina koje dovode do kontrakcije trombocita. Izvor kalcija za retrakciju su mitohondriji, endoplazmatski retikulum i Golgijev aparat trombocita (27).

4.2.2 *Fibrinski ugrušak*

Fibrinski se ugrušak sastoji od mreže fibrina u kojoj su zarobljeni trombociti, eritrociti i plazma (27).

4.3 **Mehanizam pozitivne povratne sprege**

Mehanizam koagulacije primjer je mehanizma pozitivne povratne sprege. To znači da proces stvaranja ugruška katalizira daljnje stvaranje istog. U središtu je te uloge trombin koji katalizira pretvorbu protrombina u trombin. Osim toga, trombin aktivira i koagulacijske faktore VIII, IX, X, XI, XII te potiče agregaciju trombocita (27).

4.4 **Inicijacija koagulacije: nastanak aktivatora protrombina**

Aktivator protrombina nastaje uslijed ozljede krvne žile, kontaktom krvi s oštećenim endotelnim stanicama, kontaktom krvi s kolagenom ili kontaktom krvi s nekim drugim elementom ekstravaskularnog podrijetla. Aktivator protrombina pretvara protrombin u trombin nakon čega slijede ostali opisani koraci u procesu koagulacije (27).

Aktivator protrombina nastaje u procesima poznatim kao vanjski i unutarnji put koagulacijske kaskade. Vanjski put se aktivira oštećenjem krvne žile ili perivaskularnog intersticija, dok se unutarnji put aktivira u samoj krvi. Koagulacijsku kaskadu čine koagulacijski faktori. Koagulacijski se faktori u krvi nalaze u inaktivnom stanju, a po aktivaciji izvršavaju svoju proteolitičku funkciju, tj. djeluju kao enzimi. Koagulacijski faktori prikazani su u tablici 1 (27).

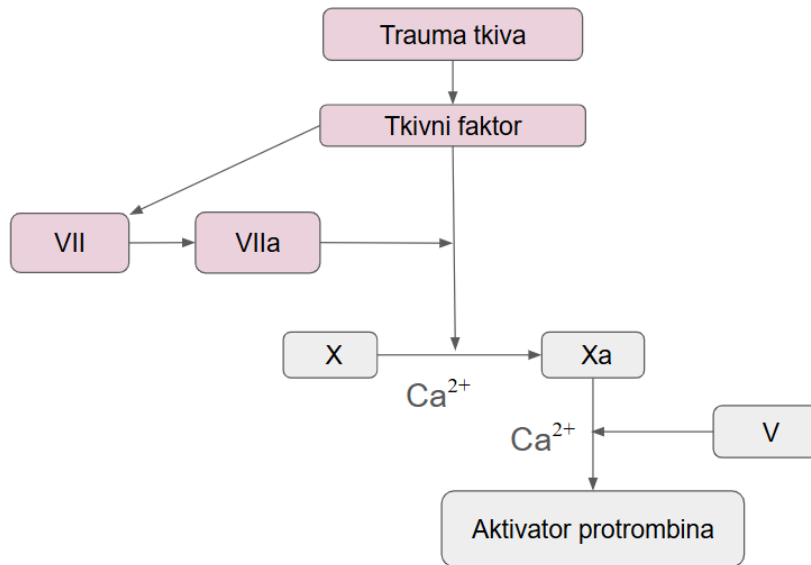
Tablica 1. Faktori zgrušavanja u krvi i njihovi sinonimi.

Preuzeto i modificirano: Guyton i Hall (2017) (27).

Faktor zgrušavanja	Sinonimi
Fibrinogen	Faktor I
Protrombin	Faktor II
Tkivni faktor	Faktor III; tkivni tromboplastin
Kalcij	Faktor IV
Faktor V	Proakcelerin
Faktor VII	Serumski akcelerator pretvorbe protrombina
Faktor VIII	Antihemofilijski faktor A
Faktor IX	Antihemofilijski faktor B; Christmasov faktor
Faktor X	Stuartov faktor
Faktor XI	Antihemofilijski faktor C
Faktor XII	Hagemanov faktor
Faktor XIII	Faktor stabilizacije fibrina

4.4.1 Vanjski put koagulacijske kaskade

Vanjski put koagulacijske kaskade aktivira se kao posljedica oštećenja krvne žile ili kao posljedica oštećenja ekstravaskularnog matriksa koji dolazi u kontakt s krvi. Elementi vanjskog koagulacijskog puta su tkivni faktor i faktor VII (34). Vanjski je put prikazan na slici 4.



Slika 4. Vanjski put koagulacijske kaskade.

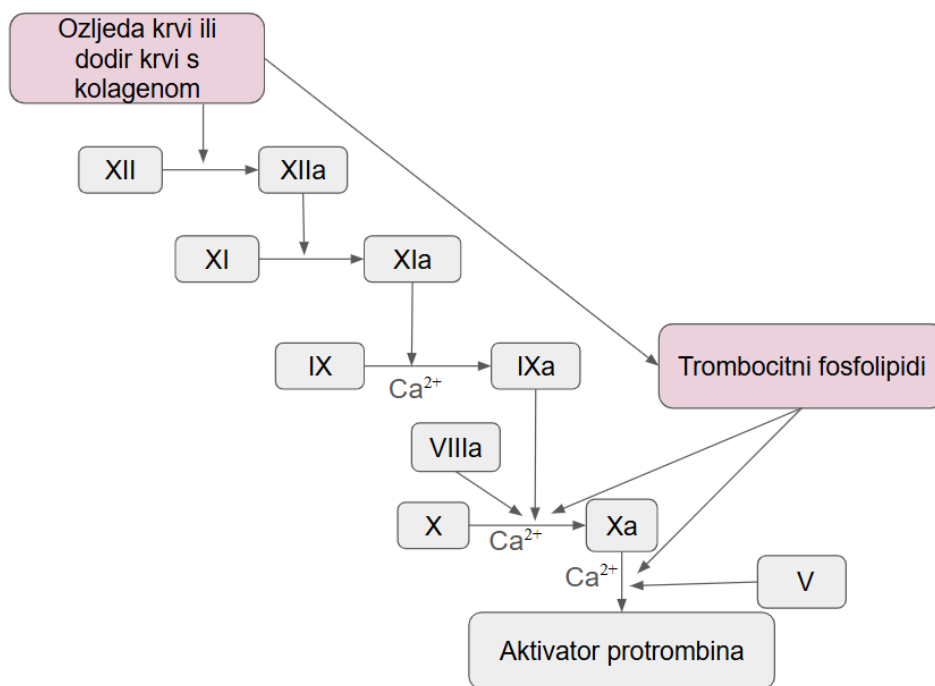
Slovo „a” pored koagulacijskog faktora označava njegov aktivni oblik. Preuzeto i modificirano: Guyton i Hall (2017) (27).

Uslijed traume tkiva otpuštaju se fosfolipidi s membrana i lipoproteini iz oštećenih stanica koji se zajedno nazivaju tkivnim faktorom ili faktorom III. Tkivni faktor zajedno s aktiviranim faktorom VII (faktor VIIa) čini kompleks koji aktivira faktora X (faktor Xa) (27).

Aktivator protrombina kompleks je koji se sastoji od aktiviranog faktora X, aktiviranog faktora V i fosfolipida u sklopu tkivnog faktora ili fosfolipida koje otpuštaju trombociti. Nastanak trombina omogućava aktivaciju faktora V (faktor Va). Faktor Va katalizira reakciju cijepanja protrombina u trombin. U reakciji sudjeluju i kalcijevi ioni (27).

4.4.2 Unutarnji put koagulacijske kaskade

Unutarnji put koagulacijske kaskade aktivira se u samoj krvi kao posljedica izlaganja krvi kolagenu. Koagulacijski faktori uključeni u unutarnji put koagulacijske kaskade su faktori XII, XI, IX i VIII. Također, kao i vanjski put koagulacijske kaskade i unutarnji put dovodi do formiranja aktivatora protombina (35). Unutarnji put prikazan je na slici 5.



Slika 5. Unutarnji put koagulacijske kaskade.

Slovo „a” pored koagulacijskog faktora označava njegov aktivni oblik. Preuzeto i modificirano: Guyton i Hall (2017) (27).

Trauma ili izlaganje krvi kolagenu dovode do aktivacije faktora XII i aktivacije trombocita. Aktivirani trombociti otpuštaju fosfolipide koji sadržavaju lipoprotein koji se naziva trombocitni faktor III. Aktivirani faktor XII proteolitički cijepa faktor XI koji poprima aktivni oblik (faktor XIa). Navedena je reakcija katalizirana visokomolekularnim kininogenom i prekalikreinom. Aktivirani faktor XI zajedno s aktiviranim faktorom VIII (faktor VIIIa), trombocitnim fosfolipidima i trombocitnim faktorom III aktivira faktor X (27).

Korak formiranja aktivatora protrombina jednak je u vanjskom i unutarnjem putu koagulacijske kaskade zbog čega se još naziva i zajedničkim putem. Koagulacijski faktori zajedničkog puta su faktor X i faktor V (27).

4.4.3 Uloga kalcija

Izuzevši prve dvije reakcije unutarnjeg puta koagulacijske kaskade, kalcijevi ioni potrebni su za odvijanje preostalih reakcija koagulacijske kaskade (27).

4.5 Interakcija vanjskog i unutarnjeg puta koagulacijske kaskade

Unutarnji i vanjski put koagulacijske kaskade zbivaju se istovremeno. Aktivator protrombina vanjskim putem nastaje brže u usporedbi s unutarnjim putem koagulacijske kaskade. Vanjski je put ograničen količinom otpuštenog tkivnog faktora III iz oštećenog tkiva te količinom faktora X, VII i V u krvi. Vanjskim putem ugrušak nastaje kroz 15 sekundi, dok unutarnjim putem nastaje kroz 1 do 6 minuta (27).

4.6 Antikoagulantni sustavi krvi

4.6.1 Luminalna površina endotelnih stanica

Luminalna površina vaskularnog endotela glatka je površina na kojoj se nalazi sloj mukopolisaharida - glikokaliks. Uslijed laminarnog protoka krvi krvnom žilom, glikokaliks onemogućava kontakt endotelnih stanica i faktora koagulacije u krvi. Na površini endotelnih stanica nalazi se i trombomodulin, receptor za trombin. Trombomodulin veže trombin koji slobodno cirkulira krvlju i nalazi se izvan krvnog ugruška (27).

4.6.2 Fibrin i antitrombin III

Do 90% trombina koji nastaje cijepanjem iz protrombina apsorbira se iz krvi u fibrinsku mrežicu. Trombin koji se otpusti u krv veže antitrombin III što onemogućava njegovo daljnje djelovanje na fibrinogen (27).

4.6.3 Heparin

Heparin zajedno s antitrombinom III djeluje antikoagulantno uklanjajući iz plazme trombin i faktore XII, XI, X i IX (27).

4.6.4 Uloga plazmina

Plazmin nastaje cijepanjem plazminogena djelovanjem enzima koji se naziva tkivni aktivator plazminogena. Plazmin u krvi otapa ugrušak, no nastaje sporo pa se navedena reakcija zbiva i po nekoliko dana nakon nastanka ugruška. Ipak, ovaj je proces važan jer u fiziološkim

uvjetima otapa ugruške u malim perifernim žilama koji nemaju funkciju okluzije krvne žile radi prevencije krvarenja iz iste (27).

4.6.5 *Protein C i protein S*

Proteini C i S sintetiziraju se u jetri u prisutnosti vitamina K. Protein S sintetiziraju i druge stanice (trombociti, endotelne stanice, osteoblasti). Kompleks trombomodulin-trombin aktivira slobodno cirkulirajući protein C. Protein S služi kao kofaktor proteinu C u reakcijama inaktivacije faktora V i VIII. Pritom se narušava mehanizam aktivacije protrombina što djeluje antikoagulantno (27,36).

5. SPECIFIČNOSTI KOAGULACIJSKIH MEHANIZAMA U NOVOROĐENČADI

Koagulacijski mehanizmi u novorođenčadi razlikuju se od istih u starijoj životnoj dobi (1). S obzirom da se različite bolesti mogu dijagnosticirati praćenjem broja trombocita i aktivnosti faktora koagulacije u krvi, trombociti i faktori koagulacije nazivaju se „reaktantima akutne faze“ (28).

5.1 Nedostatnost koagulacijskih faktora

U donošene novorođenčadi koncentracije fibrinogena, faktora V, VIII i XIII jednake su koncentracijama u odrasloj životnoj dobi, a vrijednosti ostalih koagulacijskih faktora su snižene. Nezrelost jetre doprinosi 20-50% manjoj koncentraciji faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K (faktori II, VII, IX i X). Snižena je koncentracija koagulacijskih faktora posebno izražena u nedonoščadi. Međutim, navedeno ne dovodi nužno do krvarenja jer je kod zdrave terminske novorođenčadi aktivnost navedenih faktora od samo 20-30% dovoljna za formiranje fibrinskog ugruška (28). Štoviše, i neki su od antikoagulantnih sustava u novorođenačkom razdoblju također nezreli (1).

5.2 Poremećaj koagulacije povezan s nekim specifičnim stanjem u novorođenačkom razdoblju

Poremećaj koagulacije javlja se u sklopu diseminirane intravaskularne koagulacije, kao posljedica infekcije i šoka, u sklopu nekrotizirajućeg enterokolitisa i dr. Nепреpoznata jetrena bolest također može biti uzrokom nedostatnosti faktora koagulacije. Novorođenčad u koje se provodi izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO) može razviti koagulopatiju zbog terapijske primjene antikoagulansa kao i zbog gubitka faktora koagulacije pri prolasku krvi kroz sistem (1).

5.3 Nasljedne abnormalnosti faktora koagulacije

U skupinu X-vezanih recesivnih bolesti ubrajaju se hemofilija A i hemofilija B. Prilikom uzimanja obiteljske anamneze važno je imati u vidu da je kod trećine oboljelih od hemofilije riječ o novoj mutaciji te obiteljska anamneza može biti neupadljiva (1).

Predstavnik autosomalno dominantno nasljednih bolesti je Von Willebrandova bolest, najčešća nasljedna koagulopatija koja se u općoj populaciji javlja s prevalencijom od 1%. Von Willebrandov faktor nositelj je koagulacijskog faktora VIII i izravno sudjeluje u agregaciji trombocita. Novorođenčad ima više razine von Willebrandovog faktora u odnosu na osobe starije životne dobi (1).

U skupinu autosomalno recesivnih nasljednih poremećaja koagulacijskih faktora ubrajaju se deficijencije fibrinogena i faktora II, VII, X, XI, XIII. Nedostatnost faktora VII ili XIII može dovesti do teškog intrakranijalnog krvarenja u novorođenčadi (1).

5.3.1 Nasljedna nedostatnost faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K (eng. VKCFD – hereditary combined vitamin K-dependent clotting factor deficiency)

Nasljedna nedostatnost faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K rijedak je poremećaj kod kojeg je različito snižena aktivnost prokoagulacijskih faktora II, VII, IX, X i antikoagulacijskih proteina C i S. U kliničkoj se slici javlja krvarenje, od blažih do životno ugrožavajućih oblika. Krvarenje može nastupiti spontano ili se može javiti na mjestu kirurške incizije. U podlozi bolesti su mutacije enzima gama-glutamil transferaze ili enzima vitamin

K_{2,3}-epoksid reduktaze. U sklopu sindroma često su prisutni zaostajanje u neurološkom razvoju i anomalije skeletnog sustava. Za razvoj fenotipski manifestne bolesti potrebna je mutacija u oba alela što znači da se bolest nasljeđuje autosomalno-recesivno. Oba navedena enzima sudjeluju u reakcijama posttranslacijske modifikacije faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K. Osim faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K, gama-karboksilacijom se posttranslacijski modificiraju i brojni drugi proteini. Neadekvatna funkcija ostalih proteina dovodi do različitih skeletnih anomalija (kratke distalne falange prstiju i osteoporoza) i do pojave pseudoksantoma. Dijagnoza se postavlja genetskim testiranjem. Glavna je terapijska opcija primjena vitamina K. Općenito, prognoza je ove bolesti dobra te se uz adekvatni pristup pacijentima vrlo malo narušava svakodnevno funkcioniranje (37).

5.4 Poremećaj broja i/ili strukture trombocita

Unatoč istom broju trombocita u krvi nedonoščadi, terminske novorođenčadi i u odrasloj životnoj dobi, postoji značajna razlika u funkciji trombocita u novorođenčadi i odraslih osoba. U nedonoščadi i novorođenčadi izmijenjena je površinska reaktivnost trombocita i smanjena je aktivnost tromboksana A₂ kojeg otpuštaju (28).

U skupinu kvalitativnih poremećaja trombocita ubrajaju se rijetke bolesti kao što su Glanzmannova trombastenija i Bernard-Soulierov sindrom. U skupinu kvantitativnih poremećaja trombocita ubrajaju se imunosna trombocitopenija, trombocitopenija vezana uz preeklampsiju ili HELLP sindrom u majke i nasljedni sindromi u sklopu kojih se javlja i trombocitopenija kao što je na primjer May-Hegglin sindrom ili Fanconijeva anemija (1).

Od ostalih specifičnosti novorođenačkog razdoblja važno je naglasiti i mogućnost traumatskog porođaja. Ukoliko je novorođenče rođeno stavom zatkom, može doći do ruptуре jetre i/ili slezene i posljedičnog krvarenja. Kefalhematom i subduralni hematom mogu biti posljedica upotrebe vakuum ekstraktora pri porođaju (1).

6. RAZLOZI NEDOSTATNOSTI VITAMINA K U NOVOROĐENČADI

Razlozi nedostatnosti vitamina K u novorođenčadi mogu biti primarne i sekundarne etiologije kao što je prikazano u tablici 2. U izdvojenju se skupinu ubraja posebno rizična novorođenčad za razvoj HBN kao što je prikazano u tablici 3.

Tablica 2. Primarni i sekundarni razlozi nedostatnosti vitamina K u novorođenčadi.

Preuzeto i modificirano: Napolitano (2010), Warren (2013), McNinch (2010) (37–39).

Etiologija nedostatnosti vitamina K	Razlozi
Primarna	<ul style="list-style-type: none">• Smanjena mogućnost prijenosa vitamina K proz placentarnu barijeru.• Novorođenče u jetri ima svega 25% koncentracije vitamina K u odnosu na koncentracije vitamina K u jetri majke.• Niska mogućnost sinteze vitamina K u crijevima novorođenčeta.• Autosomalno recesivna mutacija enzima gama-glutamil transferaze ili vitamin K_{2,3}-epoksid reduktaze.
Sekundarna	<ul style="list-style-type: none">• Uzimanje tuberkulostatika, varfarina, antiepileptika ili antibiotika dulje od 14 dana od strane majke tijekom trudnoće.• Avitainoza vitamina K u majke.• Kasno započeto dojenje iz bilo kojeg razloga.• Kolestaza, malapsorpcija vitamina K, dugotrajna žutica ili proljev dulje od 7 dana u novorođenčeta.• Liječenje novorođenčeta antibioticima ili antikoagulansima iz varfarinske skupine dulje od 14 dana.

Tablica 3. Posebno rizična novorođenčad za razvoj HBN.

Preuzeto i modificirano: Van Winckel (2009) (40).

Posebno rizična novorođenčad za razvoj HBN	<ul style="list-style-type: none">• Nedonoščad• Nedostaščad• Asfiktična novorođenčad• Teško bolesna i/ili neurorizična novorođenčad
---	--

7. FIZIOLOGIJA VITAMINA K

Vitamini K skupine uključeni su u posttranslacijsku modifikaciju proteina u jetri, odnosno gama-karboksilaciju glutaminskih ostataka u proteinima. Gama-karboksiglutaminski ostatci imaju ulogu vezanja kalcija u proteinima te su neophodni za funkciju istih. Vitamin K potreban je za sintezu koagulacijskih faktora II, VII, IX, X, proteina C i S te proteina uključenih u metabolizam kostiju (osteokalcin), rast stanica i apoptozu. Poznate su brojne reakcije u kojima vitamin K djeluje kao oksidans, dok u drugima djeluje kao antioksidans (41). Visoke koncentracije vitamina K uslijed brze diobe stanica mogu djelovati mutageno te se smatra da je navedeno jedan od razloga niski koncentracija vitamina K u fetalnom razdoblju (42). Vitamin K kofaktor je mikrosomalnom enzimu gama-glutamil transferazi koji posttranslacijski modificira navedene proteine. Pritom vitamin K prelazi u inaktivni oblik, a enzim epoksid reduktaza zatvara ciklus redukcijom vitamina K u njegov inicijalno aktivni oblik (43).

7.1 Dnevne potrebe vitamina K

Točne dnevne potrebe vitamina K u ljudi nisu poznate te se potrebne vrijednosti izračunavaju na temelju procjene unosa vitamina K u prehrani zdravih osoba. Štetan učinak kod osoba koje konzumiraju veće količine vitamina K od onih koje su smatraju potrebnima nije zabilježen. Smatra se da su dnevne potrebe vitamina K u odraslih osoba 90 mikrograma za žene

i 120 mikrograma za muškarce. Prosječna koncentracija vitamina K u zreom ljudskom mlijeku iznosi 2.5 mikrograma/L i neznatno se mijenja u prvih 6 mjeseci laktacije (44). Preporučeni dnevni unos vitamina K u majke koja doji iznosi 75 mcg te isti nije potrebno dodavati u obliku dodataka prehrani za vrijeme dojenja (45). Dodatak 5 mg vitamina K dnevno majci tijekom dojenja može poboljšati status vitamina K kod dojenčadi, iako je važno napomenuti da isto ne može zamijeniti profilaksu vitaminom K intramuskularno kod rođenja (46). Prevladavajući oblik vitamina K u majčinom mlijeku je vitamin K1 (filokinon), dok je koncentracija vitamina K2 (menakinona) dvostruko manja (47). Dnevne potrebe vitamina K u dojenčadi u dobi od 0 do 6 mjeseci prosječno iznose 2.0 mikrograma. Navedena dnevna potreba podrazumijeva da je novorođenče primilo profilaksu vitaminom K pri rođenju i da se hrani majčinim mlijekom. Dnevna potreba vitamina K za dojenčad od 7 do 12 mjeseci starosti iznose 2.5 mikrograma (44).

7.2 Apsorpcija, metabolizam i izlučivanje vitamina K

Glavni oblik vitamina K u prehrani je vitamin K1 (filokinon). Apsorpcija vitamina K odvija se u duodenumu i jejunumu, a njezina brzina ovisi o urednom protoku žuči, adekvatnom radu gušterače i količini masti u prehrani. Apsorbirani vitamin K se izlučuje u limfu kao komponenta hilomikrona nakon čega odlazi u cirkulaciju. Cirkulirajući filokinon prisutan je u krvi u frakcijama lipoproteina vrlo niske gustoće. U jetru ulazi endocitozom hilomikronskih ostataka. Najveća koncentracija vitamina K nalazi se u jetri, značajna također i u srcu, dok se manje količine nalaze u skeletnim mišićima. Metabolizam vitamina K u jetri uključuje procese oksidativne razgradnje bočnog lanca i konjugaciju glukuronidom. Izlučuje se uglavnom kroz žuč, a manjim dijelom mokraćom. Katabolizam u jetri je vrlo brz, a zbog čega su zalihe značajno ovisne o adekvatnom unosu prehranom. Bakterije u ljudskim crijevima proizvode spojeve vitamina K2 (menakinona) čiji doprinos održavanju statusa vitamina K nije poznat. Iako je količina vitamina K2 u jetri 10 puta veća od količine vitamina K1, ukoliko dođe do izostanka unosa vitamina K1 prehranom izostaje maksimalna gama-karboksilacija proteina ovisnih o vitaminu K (48).

8. EPIDEMIOLOGIJA

Incidencija ranog oblika HBN u novorođenčadi koja nije primila profilaksu vitaminom K kreće se u rasponu od 6 do 12%. U klasičnom obliku bolesti kod novorođenčadi koja nije primila profilaksu vitaminom K, incidencija se kreće u rasponu od 0.01 do 0.44%. U kasnom obliku HBN incidencija se kreće u rasponu od 1/15 000 do 1/20 000 poroda (49).

Prema Cochranovoj metaanalizi jedna doza (1,0 mg) intramuskularnog vitamina K nakon rođenja učinkovita je u prevenciji klasičnog oblika HBN. Profilaksa vitaminom K poboljšava biokemijske indekse koagulacijskog statusa, odnosno smanjenje PIVKA-II proteina od 1. do 7. dana života u novorođenčadi (50). Incidencija kasne HBN nakon IM provedene profilakse kreće se od 0,24 do 3,2 slučaja na 100 000 živorođene novorođenčadi (51).

Kao posljedica trenda odbijanja IM profilakse vitaminom K od strane roditelja, zabilježen je porast incidencije HBN. U kohortnoj studiji provedenoj u SAD-u u razdoblju od 2012. do 2017. godine bilo je uključeno 1665 novorođenčadi. Incidencija HBN u tom je periodu u SAD-u iznosila 7 na 100 000 živorođenih. Za vrijeme trajanja istraživanja uočen je porast incidencije HBN. Veći je udio novorođenčadi oboljele od HBN bio muškog spola (67.9%), rođen u terminu (94%) i porođajne mase >2500 grama (96.7%). Moralitet je iznosio 15.6%. Među novorođenčadi s HBN 6% je razvilo intrakranijsko krvarenje, 5.4% intrapulmonalno krvarenje, a 3.9% gastrointestinalno krvarenje (52).

Epidemiološki podatci o učestalosti HBN i njezinih oblika u Republici Hrvatskoj, za sada, nažalost nisu dostupni.

9. ANAMNEZA

U sklopu cjelovitog pristupa novorođenčetu ili dojenčetu, iznimno je važno uzeti detaljnu perinatalnu anamnezu. Perinatalna anamneza treba uključivati podatke vezane uz prijašnje trudnoće majke, podatke o sadašnjoj trudnoći, podatke vezane uz sam porođaj, podatke vezane uz stanje novorođenčeta pri porođaju te podatke o novorođenčetu od trenutka rođenja do pregleda. Sastavnice perinatalne anamneze detaljno su prikazane u tablici 4.

Tablica 4. Sastavnice perinatalne anamneze važne pri sumnji na HBN.

Preuzeto i modificirano: Kher (2020.), Newborn Care (53,54).

Perinatalna anamneza

Anamneza prijašnjih trudnoća

- Jesu li prethodno rođena djeca tijekom novorođenačkog razdoblja imala žuticu, kada se ona javila i kakvog je bila tijeka?
- Prisutnost krvarenja u prethodno rođene djece tijekom novorođenačkog ili dojenačkog razdoblja.

Anamneza sadašnje trudnoće

- Procijenjena gestacijska dob novorođenčeta pri rođenju.
- Boluje li majka od nekih kroničnih bolesti neovisnih o trudnoći?
- Je li majka tijekom trudnoće bolovala od nekih bolesti?
- Je li majka tijekom trudnoće uzimala neke lijekove (iz skupine antikonvulziva, tuberkulostatika, varfarin i njegove derivate)? Ako da, koje i zašto?

Podatci o porođaju

- Jesu li bili prisutni znakovi fetalnog distresa prije ili tijekom samog porođaja?
- Je li novorođenče primilo profilaksu vitaminom K? Na koji način, IM, IV ili PO?

Posebno se naglašava ovaj podatak u situacijama kada profilaksa vitaminom K nije bila dostupna, kao što je na primjer prilikom porođaja kod kuće.

- Jesu li tijekom poroda provedene neke opstetričke procedure? Ako da, koje i zašto?

10. FIZIKALNI STATUS

Pri inicijalnom pregledu novorođenčeta potrebno je definirati opće stanje djeteta koje može biti dobro ili loše. Novorođenče koje krvari može se prezentirati znakovima šoka zbog obilnog krvarenje u tjelesne šupljine ili intrakranijalno. Procjena općeg stanja djeteta služi kao pomoć pri usmjeravanju kliničkog razmišljanja. Najčešći uzroci hemoragijske dijateze u novorođenčadi dobrog i lošeg općeg stanja prikazani su u tablici 5 (1).

Tablica 5. Najčešći uzroci poremećaja hemostaze u novorođenčeta dobrog i lošeg općeg stanja.

Preuzeto i modificirano: Buchanan (1986) (28).

Dobro opće stanje

- Imunosna trombocitopenija
- Hemoragijska bolest novorođenčeta
- Hemofilija

Loše opće stanje

- Diseminirana intravaskularna koagulacija
- Potrošna trombocitopenija
- Zatajenje jetre

Kliničkom pregledu novorođenčeta pristupa se sistematično, „od glave do pete”, pri čemu novorođenče mora biti potpuno razodjeveno.

Nakon definiranja općeg dojma kod novorođenčeta, slijedi opća inspekcija s naglaskom na detaljan pregled kože. Pregled kože uključuje pregled boje kože, prisutnost osutka, procjenu periferne perfuzije i uočavanje eventualnih znakova traume. Važno je ocijeniti ima li novorođenče znakove žutice. Pregledom kože mogu se uočiti znaci hemoragijske dijateze kao što su petehije, hematomi, purpura i dr. U slučaju pojave petehija potrebno je razmišljati o poremećaju primarne hemostaze. Ukoliko postoje veća kožna krvarenja razmišljanje je potrebno usmjeriti prema stanjima koja narušavaju sekundarne mehanizme hemostaze. U ovu se skupinu ubraja i HBN (28,55).

Inspekcijom je potrebno ocijeniti oblik glavice. U slučaju asimetrije glavice, palpacijom je važno procijeniti je li riječ o kefalhematomu ili subgalealnom krvarenju (55).

Pri pregledu prsnoga koša, osim inspekcije kože, simetričnosti pokreta prsnoga koša pri disanju i kliničkih znakova respiratornog distresa, posebno su važni perkusijski i auskultacijski nalazi nad plućima. U slučaju hematotoraksa perkusijski nalaz nad plućima uključuje postojanje mukline, a auskultacijskim nalazom mogu se naći hropci, krepitacije, bronhalno disanje ili tiši (odsutan) šum disanja (55).

Pri pregledu abdomena, osim inspekcije i auskultacije, važno je palpacijom ocijeniti eventualno postojanje organomegalije ili znakova peritonealnog nadražaja. Inspekcijom pupčanog bataljka potrebno je uočiti eventualno znakove krvarenja iz istog. Također, važan je i nalaz digitorektalnog pregleda kako bi se potvrdila sumnja na postojanje melene ili hematohezije (55). U slučaju krvarenja iz gastrointestinalnog sustava potrebno je razlučiti je li krv majčinog ili djetetovog podrijetla (56).

Pri pregledu ekstremiteta, osim postojanja hematoma ili nekih drugih oblika kožnih krvarenja, važno je pogledati i mjesto aplikacije IM injekcije te uočiti eventualno krvarenje (1).

Neurološki status razlikuje se ovisno o dobi djeteta. Moguća odstupanja u neurološkom statusu javljaju se kod intrakranijalnog krvarenja kao oblika prezentacije HBN. Odstupanja mogu uključivati iritabilno ponašanje, zauzimanje abnormalnog položaja tijela, asimetrične pokrete ekstremiteta, konvulzije, promjene u tonusu miškulature, izostanak postojanja kontakta ili praćenja pogledom, promijenjene ili odsutne primitivne reflekse, teškoće gutanja i hranjenja i dr. (54).

11. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika s obzirom na oblik HBN, vrijeme pojave simptoma, najčešća mjesta krvarenja i uzrok, prikazana je u tablici 6.

Tablica 6. Klinička slika i etiologija s obzirom na oblik HBN.

Preuzeto i modificirano: Pichler (2008) (57).

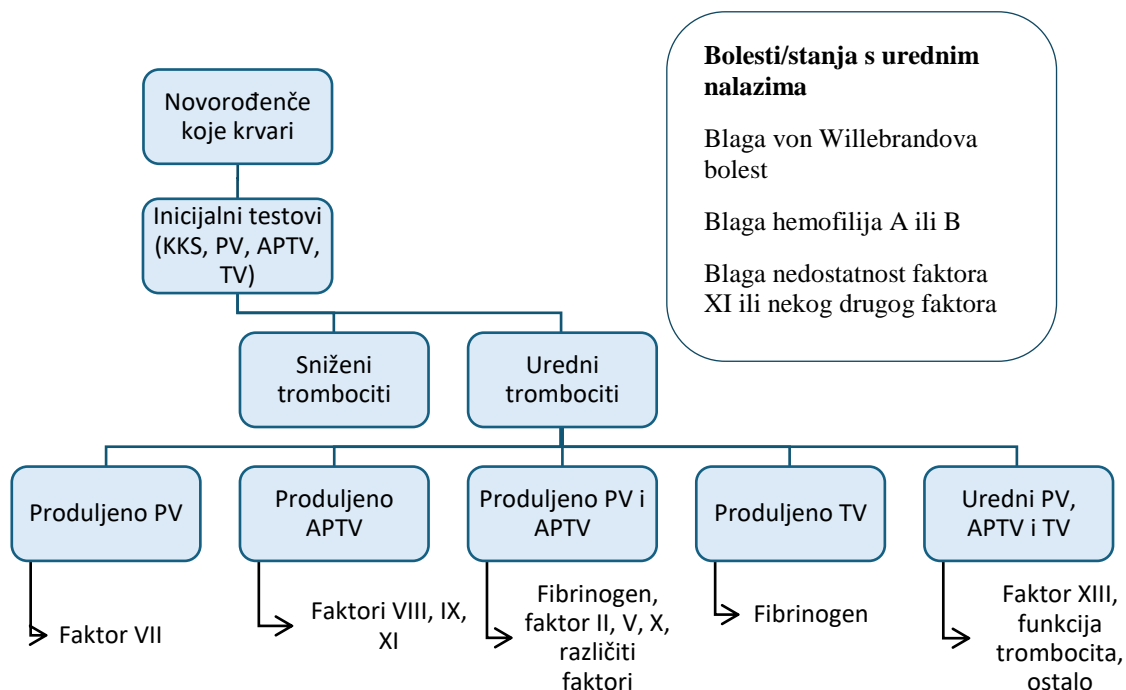
Oblik HBN	Vrijeme pojave simptoma	Najčešća mjesta krvarenja	Uzrok
Rani	0-24 sata života djeteta	Kefalhematom, mjesto insercije skalp elektrode, intrakranijalno, intratorakalno, intraabdominalno krvarenje.	Sekundarni: lijekovi od strana majke tijekom trudnoće (varfarin, antikonvulzivi, tuberkulostatici, antibiotici). Idiopatski
Klasični	1.-7. dana života djeteta	Kožna krvarenja, krvarenja iz nosa, pupka, na mjestu kirurškog reza, intrakranijalno, intraabdominalno, gastrointestinalno krvarenje.	Sekundarni: lijekovi kod majke, odgođeno započeto dojenje, rizična novorođenčad, avitaminoza K kod majke. Idiopatski
Kasni	1.-12. mjeseca života djeteta (najčešće do 12 tjedana starosti)	Intrakranijalno krvarenje u više od 50% slučajeva, kožna krvarenja, gastrointestinalno, krvarenja iz pupka.	Sekundarni: proljev dulji od 7 dana, malapsorpcija vitamina K, primjena varfarina ili antibiotika u novorođenčeta. Idiopatski

12. DIJAGNOZA

Prilikom postavljanja dijagnoze važno je objediniti informacije dobivene anamnezom, fizikalnim pregledom, laboratorijskim nalazima te eventualnom radiološkom obradom.

12.1 Pristup novorođenčetu koje krvari

Na slici 6 prikazano je usmjeravanje kliničkog razmišljanja u novorođenčeta koje krvari uz pomoć jednostavnih laboratorijskih testova.



Slika 6. Pristup novorođenčetu koje krvari.

Usmjeravanje kliničkog razmišljanja pomoću jednostavnih laboratorijskih testova. (KKS – kompletna krvna slika, PV – protrombinsko vrijeme, APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, TV – trombinsko vrijeme) Preuzeto i modificirano: Murki, Thakre (2016) (58).

12.2 Koagulacijski testovi

12.2.1 Broj trombocita

Krvarenje zbog trombocitopenije javlja se najčešće kod broja trombocita manjeg od $30\,000/\text{mm}^3$. U sklopu HBN broj trombocita nije snižen (1).

12.2.2 Vrijeme krvarenja

Funkcije trombocita, adhezija i agregacija, procjenjuju se mjerenjem vremena krvarenja. Navedeni se test u novorođenčadi rijetko izvodi jer su stanja kod kojih je narušena funkcija adhezije i agregacije trombocita rijetko klinički značajna u toj dobi (28).

12.2.3 Fibrinogen

Fibrinogen može biti snižen u stanjima neadekvatne jetrene funkcije ili u slučaju potrošne koagulopatije (1). Određivanje vrijednosti fibrinogena značajno je u diferencijalnoj dijagnozi DIK-a i HBN-a (28).

12.2.4 Trombinsko vrijeme

Trombinsko vrijeme služi kao procjena trajanja zajedničkog puta koagulacije. Produljeno trombinsko vrijeme pokazatelj je nedostatnosti fibrinogena (59).

12.2.5 Protrombinsko vrijeme i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

PV i APTV najkorisniji su testovi u procjeni hemostatskih mehanizama. PV procjenjuje vrijeme potrebno za formiranje ugruška aktivacijom vanjskog puta koagulacije, dok APTV procjenjuje vrijeme potrebno za formiranje ugruška aktivacijom unutarnjeg puta koagulacije. S obzirom da APTV procjenjuje sve koagulacijske faktore osim faktora VII i faktora XIII, taj je test vrlo osjetljiv, a posebno u nedonoščadi. APTV je produljen ako su jedan ili više faktora koagulacije prisutni u udjelu 20-40% normalnih vrijednosti ili manje od toga. Iz tog razloga, čak i značajno produljeno APTV ne mora biti znak hemoragijske dijateze. Pretpostavljeni uredni rasponi vrijednosti PV i APTV u novorođenčadi i nedonoščadi prikazani su u tablici 7.

Vrijednosti se mogu razlikovati od laboratorija do laboratorija, zbog čega je važno uvijek uspoređivati vrijednosti iz istog laboratorija (60,61).

Tablica 7. Referentni rasponi vrijednosti jednostavnih koagulacijskih testova po dobi.

Usporedba dvije prospektivne studije koje su koristile različitu metodologiju. *Ref – referenca, PV – protrombinsko vrijeme, APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, TV – trombinsko vrijeme, N/D – nije dostupno. Preuzeto i modificirano: Andrew (1987), Monagle (2006) (62,63).

	Dan 1		Dan 3	Dan 5	1 mjesec – 1 godina		Odrasli	
	Ref 62	Ref 63	Ref 62	Ref 63	Ref 62	Ref 63	Ref 62	Ref 63
PV (s)	14.4-16.4	11.6-14.4	13.5-16.4	10.5-13.9	11.5-15.3	10.7-13.9	11.5-14.5	11-14
APTV (s)	34.3-44.8	31.3-54.5	29.5-42.2	25.4-59.8	35.1-46.3	28.1-42.9	28.6-38.2	27-40
TV (s)	N/D	19-28.3	N/D	18-29.2	16.3-17.6	19.4-29.2	16.2-17.2	N/D
Fibrinogen (mg/dL)	192-374	225-341	283-401	237-387	82-383	150-387	190-430	156-400

12.2.6 INR

Protrombinsko vrijeme mjeri se u sekundama potrebnim za stvaranje ugruška u plazmi nakon dodavanja tromboplastina (kombinacija tkivnog faktora, kalcija i fosfolipida). S obzirom na postojanje različitih vrsta komercijalno dostupnih reagensa tromboplastina, WHO je predložila upotrebu standarda kao procjenu protrombinskog vremena, a taj standard je poznat kao INR – internacionalni normirajući omjer. INR je omjer protrombinskog vremena pacijenta i kontrolnog referentnog protrombinskog vremena koje je predložila WHO (64).

12.2.7 D-dimeri

D-dimeri su razgradni produkti fibrina, a njihova je vrijednost povišena u stanjima kao što su DIK ili bilo koje drugo stanje arterijske ili venske tromboembolije. Uslijed vrlo niske osjetljivosti testa, lažno pozitivan nalaz čest je slučaj posebno u stanjima intenzivnog liječenja zbog korištenja intravaskularnih katetera (1).

12.3 Aptov test

Kod krvarenja iz gornjeg ili donjeg dijela gastrointestinalnog sustava potrebno je isključiti mogućnost maternalnog podrijetla krvi. Novorođenče može progutati majčinu krv za vrijeme porođaja ili tijekom dojenja. Laboratorijski test temelji se na principu razlučivanja adultnog od fetalnog hemoglobina u stolici ili aspiratu želuca ili povraćenom sadržaju (1).

12.4 Razmaz periferne krvi

Kod DIK-a, u razmazu se periferne krvi nalaze fragmentirani eritrociti, dok se kod imunosne trombocitopenije uočavaju veliki trombociti (1).

12.5 PIVKA-II protein (eng. *protein induced by vitamin K absence or antagonist II*)

PIVKA-II protein je nefunkcionalni protrombin (faktor II) čija je sinteza inducirana manjkom vitamina K. Služi kao indikator nedostatnosti vitamina K u novorođenčadi. Detekcija PIVKA-II smatra se potencijalno boljim testom u odnosu na koagulacijske testove PV-a i APTV-a. Koagulacijskim se testovima detektira smanjena aktivnost koagulacijskih faktora što može biti posljedica različitih stanja, a ne mora nužno značiti hemoragijsku dijatezu. Prema dosadašnjim istraživanjima, veća razina PIVKA-II proteina bila je povezana s boljim odgovorom novorođenčadi na primjenu vitamina K (65).

13. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

13.1 Diseminirana intravaskularna koagulacija

U sklopu diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) opće je stanje djeteta loše. U podlozi DIK-a nalazi se vitalno ugrožavajuće stanje kao što je nekrotizirajući enterokolitis, sepsa, asfiksija, šok i dr. Novorođenčad ima smanjenu funkciju antitrombina III i proteina C

što doprinosi usporavanju mehanizama koagulacije u DIK-u. Rezultat DIK-a je tzv. potrošna koagulopatija kao posljedica sistemske potrošnje koagulacijskih faktora i drugih elemenata koji sudjeluju u formiranju ugrušaka. Posljedično se stvaraju ugrušci u mikrocirkulaciji diseminirano po cijelom tijelu. Istovremeno, jetra nije u mogućnosti istom brzinom sintetizirati faktore koagulacije kako bi ih nadoknadila u potrebnom vremenu. U laboratorijskim testovima, PV i APTV su produljeni, a prisutna je i trombocitopenija (28).

Tablica 8. Najčešći uzroci potrošne trombocitopenije u novorođenčadi.

Preuzeto i modificirano: Buchanan (1986) (28).

Mehanička destrukcija trombocita

- Sistemska bakterijska ili virusna infekcija
- Nekrotizirajući enterokolitis
- Respiratorni distres sindrom
- Kavernozni hemangiom
- Tromboza renalne ili druge velike vene
- Asfiksija

Imunosna destrukcija trombocita

- Idiopatska trombocitopenična purpura kod majke
- Izoimunosna neonatalna trombocitopenija
- Bakterijska ili virusna infekcija (kompleks antigen-protutijelo)

13.2 Imunosna trombocitopenija

Imunosna trombocitopenija najčešći je uzrok krvarenja u novorođenčadi. Novorođenčad s imunosnom trombocitopenijom najčešće je dobrog općeg stanja. S obzirom da je riječ o generaliziranoj narušenosti mehanizama hemostaze, lokalizacija krvarenja može biti različita. Najčešće se prezentira petehijama po koži. S obzirom da je riječ o narušenosti mehanizama primarne hemostaze, najčešći oblik kožnog krvarenja su upravo petehije. Mogu se javiti i modrice po koži već na blagu traumu. Mali, ali značajan broj novorođenčadi s imunosnom trombocitopenijom ima unutarnje krvarenje ili krvarenje sa sluznica. 5-10% novorođenčadi s imunosnom trombocitopenijom ima intrakranijalno krvarenje. Mehanizam

nastanka imunosne trombocitopenije uključuje transplacentarni prijelaz majčinih IgG protutijela. IgG protutijela prepoznaju i vežu se na proteine na površini trombocita. Tako obložene trombocite razaraju stanice retikuloendotelnog sustava (28).

13.3 Hemofilija

Hemofilija A i hemofilija B mogu se prezentirati već u novorođenačkom razdoblju s obzirom da ni faktor VIII ni faktor IX ne prelaze placentarnu barijeru. Kod hemofilije A smanjena je aktivnost faktora VIII, a kod hemofilije B faktora IX. Sumnju na hemofiliju može potaknuti produljeno krvarenje iz pete nakon uzimanja uzorka periferne krvi već u rodilištu. Novorođenčad koja boluje od hemofilije uglavnom je dobrog općeg stanja. U laboratorijskim je nalazima APTV produljeno, dok su broj trombocita i PV urednih vrijednosti (28).

U tablici 9 prikazano je razlučivanje navedenih diferencijalnih dijagnoza pomoću jednostavnih koagulacijskih testova.

Tablica 9. Diferencijalna dijagnoza krvarenja u novorođenčadi na osnovi rezultata jednostavnih koagulacijskih testova.

Preuzeto i modificirano: Stanojević M. (2007) (66). (↓sniženo, ↑povišeno, - nepromijenjeno)

Bolest ili stanje	Broj Trc	APTV	PV	TV	Fibrinogen
Hemoragijska bolest novorođenčeta	-	↑	↑	-	-
Diseminirana intravaskularna koagulacija	↓	↑	↑	↑	- ili ↓
Izolirana trombocitopenija	↓	-	-	-	-
Hemofilija A ili B	-	↑	-	-	-

14. LIJEČENJE I PREVENCIJA

14.1 Liječenje aktivnog krvarenja

U slučaju aktivnog krvarenja u novorođenčeta koje nije primilo profilaksu vitaminom K, primjenjuje se SSP u dozi od 10 mL/kg i vitamin K1 u dozi 1 mg IM. Po potrebi, SSP se može ponoviti kroz 8 do 12 sati (1).

14.2 Profilaksa u novorođenčadi

Profilaksa HBN vitaminom K može se primjenjivati peroralnim, intramuskularnim ili intravenskim načinom primjene. Američka akademija za pedijatriju 2003. godine potvrdila je preporuku za primjenom jednokratne IM doze vitamina K u dozi od 0.5 do 1 mg neselektivno svakom novorođenčetu nakon rođenja (67).

Iste godine AAP citirala je mnoge nacionalne studije koje su pokazale manju učinkovitost jednokratne oralne doze vitamina K u usporedbi s parenteralnom dozom u prevenciji kasne HBN (68). Prema švicarskoj studiji, primjena vitamina K u dozi od 2 mg prvi i četvrti dan života smanjila je pojavnost kasne HBN iako je incidencija i dalje bila 3,79/100 000 (69). Potom je preporučeno oralno davanje 3 doze od 2 mg vitamina K, prvi i četvrti dan života te 4. tjedan života. Nakon 6 godina praćenja, incidencija je pala na 0.87/100 000 (70). U nizozemskoj je incidencija kasne HBN bila 3,2/100 000 kod novorođenčadi koja je oralno primala vitamin K. Inicijalna je doza iznosila 1 mg, a nakon toga dnevne doze su iznosile 225 mcg (71). Zaključno, oralna se primjena vitamina K ne smatra adekvatnom zbog lošije suradljivosti roditelja pri davanju vitamina K i zbog razlike u intestinalnoj apsorpciji vitamina K u novorođenčadi (72).

14.2.1 Profilaksa HBN u nedonoščadi

AAP preporuča primjenu 0,3-0,5 mg/kg vitamina K u prematurusa rođenih s porođajnom masom manjom od 1 000 grama jednokratno IM (73).

Preporuke doziranja vitamina K u nedonoščadi vrlo su različite zbog nepostojanja dovoljnog broja studija na tu temu. Studije su pokazale da su čak i doze manje od 0,3 mg/kg u nedonoščadi dovoljne. Prednost nije dana IV primjeni jer su tada inicijalne koncentracije vitamina K u krvi visoke, ali ipak smanjene s 2 tjedna života djeteta (74).

14.3 Vitamin K u Hrvatskoj

Pripravak vitamina K u Hrvatskoj je vitamin K1 (fitomenadion). Dolazi u ampulama u koncentraciji od 10 mg/1 mL i primjenjuje se intramuskularno. Primjenjuje se neselektivno u sve novorođenčadi sukladno preporukama iz 1994. godine od strane Hrvatskog pedijatrijskog društva i Hrvatskog društva za perinatalnu medicinu HLZ-a (75). Pridržavanje preporuka o intramuskularnoj primjeni vitamina K1 optimalna je zaštita u prevenciji HBN (24).

15. ODBIJANJE PROFILAKSE VITAMINOM K OD STRANE RODITELJA

Posljednjih se godina učestalo susreću situacije u kojima roditelji odbijaju IM primjenu vitamina K (76). S obzirom da su istraživanja pokazala kako roditelji nisu svjesni posljedica odbijanja profilakse HBN, istu odbijaju iz različitih razloga. Ti su razlozi prema nekim istraživanjima grupirani u tri skupine: uvjerenja, briga za potencijalnu bol prilikom primjene i potencijalne nuspojave, te vanjski utjecaji. Među vanjskim je utjecajima važno spomenuti i ulogu zdravstvenih djelatnika u edukaciji roditelja (77). Uvjerenja potječu iz 1990. god. kada je objavljena studija prema kojoj se profilaktička primjena vitamina K povezuje s većom učestalošću tumora u dječjoj dobi (78). Istraživanja koja su uslijedila, nisu pokazala povezanost između primjene vitamina K i češće pojave tumora u djece (79). Odbijanje vitamina K također se povezuje i s porođajem kod kuće, a često i generalnim stavom o odbijanju cjepiva za djecu (80). U tablici 10 prikazan je informacijski listić objavljen u časopisu *Pediatrics* 2022. god. kao izvor potrebnih informacija za roditelje u vezi prevencije HBN.

Tablica 10. Informacijski list o vitaminu K za roditelje.

Preuzeto i modificirano: *Pediatrics* (2022) (81).

1. Vitamin K služi tijelu za stvaranje ugrušaka i sprječavanje krvarenja.
2. Novorođenčad ima male zalihe vitamina K. Vitamin K ne prolazi kroz posteljicu i ima ga malo u majčinom mlijeku. Zbog toga je djeci potrebno nekoliko mjeseci da osiguraju potrebne zalihe vitamina K.
3. Novorođenčad koja ne primi vitamin K po rođenju ima 80 puta veću šansu za ozbiljnim krvarenjem u odnosu na novorođenčad koja primi vitamin K po rođenju. Najčešće mjesto krvarenja je u mozak. Među djecom koja razviju takvo krvarenje, 1 od 5 ih umire.
4. Rizik od krvarenja traje prvih 12 mjeseci života djeteta.
5. Krvarenje uslijed nedostatka vitamina K je rijetko, upravo zbog neselektivne prevencije istog.
6. Vitamin K nije cjepivo.
7. Vitamin K ne sadrži živu.
8. Vitamin K ne izaziva tumore u dječjoj dobi.
9. Oralni oblik vitamina K ne može zamijeniti jednokratnu intramuskularnu primjenu vitamina K u obliku injekcije.
10. Trenutna bol zbog injekcije vitamina K može se ublažiti čuvanjem novorođenčeta i dojenjem.

16. ZAKLJUČAK

Hemoragijska bolest novorođenčeta je stečena bolest koja nastaje zbog nedostatka vitamina K (primarnog i/ili sekundarnog) i prateće nedostatnosti koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K. Vitamin K sudjeluje u posttranslacijskoj modifikaciji koagulacijskih proteina u jetri – faktora II, VII, IX, X, proteina C i S. Prema vremenskom razdoblju pojavljivanja, HBN

dijeli se na ranu koja se javlja u prva 24 sata života djeteta, klasičnu koja se javlja od 2. do 7. dana života djeteta i kasnu koja se javlja od 8. dana života djeteta do navršenih 12 mjeseci života djeteta. U kliničkoj se slici javljaju kefalhematom, kožna krvarenja, krvarenja na mjestu kirurškog reza, krvarenja iz pupka, intrakranijalno, gastrointestinalno, intratorakalno krvarenje i drugi oblici krvarenja. Uz detaljnu anamnezu i sistematičan klinički pregled, u postavljanju dijagnoze važnu ulogu imaju jednostavni laboratorijski testovi koji uključuju kompletnu krvnu sliku, protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme i trombinsko vrijeme. Prevencija svih oblika HBN provodi se intramuskularnom primjenom vitamina K svoj novorođenčadi neposredno nakon porođaja. Uspješno provedena prevencija i posljedično mala incidencija HBN razlogom su niske svijesti o važnosti neselektivnog provođenja prevencije. U posljednje vrijeme roditelji nerijetko odbijaju profilaksu vitaminom K iz različitih razloga. Nezanjanje kao razlog odbijanja IM profilakse vitaminom K ne bi smjelo biti prepreka te je pravovremena edukacija roditelja o važnosti profilakse vitaminom K i rizicima izostanka iste od velikog značaja. U edukaciji roditelja trebaju sudjelovati perinatolozi, neonatolozi i medicinske sestre u rodilištima te primarni pedijatri i patronažne sestre.

17. ZAHVALA

Zahvaljujem se prof.dr.sc. Nadi Sindičić Dessardo, dr.med., mentorici diplomskog rada na usmjeravanju, savjetovanju, konzultacijama i odvojenom vremenu tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Neizmjereno se zahvaljujem cijeloj svojoj obitelji na velikoj podršci na putu do ostvarenja mogućnosti studiranja na medicinskom fakultetu, svakom obliku podrške i pomoći tijekom cijelog procesa studiranja te konačno tijekom izrade ovog diplomskog rada.

18. LITERATURA

1. Neufeld EJ. Bleeding. U: Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, Stark AR, ur. Manual of neonatal care. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. Str. 538-545.
2. Koperska M. Pediatric blood volume calculator [internet]. Omni calculator; 2024. [ažurirano 14.4.2024., pristupljeno 15.5.2024.].
Dostupno na: <https://www.omnicalculator.com/health/pediatric-blood-volume>.
3. Marchili MR, Santoro E, Marchesi A, Bianchi S, Rotondi Aufiero L, Villani A. Vitamin K deficiency: a case report and review of current guidelines. Ital J Pediatr. 2018 Mar 14;44:36.
4. Behera M, Kulkarni S. Vitamin K deficiency haemorrhagic disease of newborn and present controversis. Med J Armed Forces India. 1998 Apr;54(2):143–5.
5. McNinch A. Vitamin K deficiency bleeding: early history and recent trends in the United Kingdom. Early Hum Dev. 2010 Jul;86(1):63-5.
6. Kher P, Verma RP. Hemorrhagic Disease of Newborn [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 26.6.2023. [pristupljeno 5.5.2024.].
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558994/>.
7. Rajeev A, Chawla N. Unusual presentation of late vitamin K deficiency bleeding in an infant. Med J Armed Forces India. 2016 Dec;72:142–3.
8. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. 23.8.2000. [pristupljeno 4.5.2024.]. U: Cochrane Database Syst Rev [internet]. Amsterdam: Academic Medical Center.
doi: 10.1002/14651858.CD002776.
9. Obladen M. Innocent blood: A history of hemorrhagic disease of the newborn. Neonatology. 2015 Feb 1;107:206–12.
10. Ingram GI. The history of haemophilia. J Clin Pathol. 1976 Jun;29(6):469–79.
11. Minot F. On hemorrhage from the umbilicus in newborn infants, with an analysis of forty-six cases. Am J Med Sci 1852;24:310-20.
12. Townsend CW. The haemorrhagic disease of the newborn. Archieves of Pediatrics. 1894;11:559-565.
13. Lambert S. Melaena neonatorum with report of a case cured by transfusion. Medical records. 1908;73(22)885-887.
14. Bernheim BM. An emergency cannula: transfusion in a thirty-six-hour old baby suffering from melena neonatorum. J Am Med Assoc. 1912;58(14):1007-8.

15. Dam H. Haemorrhages in chicks reared on artificial diets: a new deficiency disease. *Nature*. 1934 Jun;133(3372):909-10.
16. Norn S, Permin H, Kruse E, Kruse PR. On the history of vitamin K, dicumarol and warfarin. *Dan Med Arbog*. 2014;99-119.
17. Waddell WW, Guerry D. The role of vitamin K in etiology, prevention, and treatment of hemorrhage in the newborn infant: Part II. *J Pediatr*. 1939 Dec 1;15(6):802-11.
18. Waddell WW, Guerry D. Effect of vitamin K on the clotting time of the prothrombin and the blood: with special reference to unnatural bleeding of the newly born. *J Am Med Assoc*. 1939 Jun 3;112(22):2259.
19. Beck AC, Taylor ES, Colburn RF. Vitamin K administered to the mother during labour as a prophylaxis against hemorrhage in the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol*. 1941 May;41(5):765-75.
20. Hardwicke SH. Studies on minimal effective dose of water-soluble vitamin K substitute in the prevention of hypoprothrombinemia in the newborn infant. *J Pediatr*. 1944 Mar;24(3):259-69.
21. Moore T, Sharman IM, Laurence B. Danger of vitamin K analogues to newborn. *The Lancet*. 1955 Apr 16;265(6868):819.
22. Allison AC. Danger of vitamin K to newborn. *The Lancet*. 1955 Mar 26;265(6865):669.
23. Crosse VM, Meyer TC, Gerrard JW. Kernicterus and prematurity. *Arch Dis Child*. 1955 Dec;30(154):501-8.
24. Stanojević M, Bilić E, Bucat M, Čulić S, Grčić BF, Ahmetašević SG, i sur. Smjernice za prevenciju hemoragijske bolesti novorođenčeta – krvarenje nastalo zbog nedostatka vitamina K. *Gynaecol Perinatol*. 2015 Jan 1;24:71-6.
25. Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus*. 2011 Jan;9(1):4.
26. Kher P, Verma RP. Hemorrhagic Disease of Newborn [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2.6.2020. [pristupljeno 9.6.2024].
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558994/>.
27. Guyton AC, Hall JE. Hemostaza i zgrušavanje krvi. U: Andreis I, Kukulja Taradi S, Taradi M, ur. *Medicinska fiziologija*. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str. 483-492.
28. Buchanan GR. Coagulation disorders in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 1986 Feb 1;33(1):203–20.

29. Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):938–49.
30. Curley R, Lotha G, Rogers K, Setia V. Prothrombin: blood clotting, coagulation, plasma protein [internet]. *Britannica*; 2020 [pristupljeno 25.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/prothrombin>.
31. Mann KG. *Methods in enzymology: Prothrombin*. Academic Press [internet]. 1976 [pristupljeno 25.5.2024.];45:123-156.
Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0076687976450164>.
32. Davie EW, Kulman JD. An Overview of the Structure and Function of Thrombin. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Feb;32(S 1):3–15.
33. Mangla A, Hamad H, Killeen RB, Kumar A. Factor XIII deficiency [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 25.5.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557467/>.
34. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the Extrinsic Pathway of Blood Coagulation in Hemostasis and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Aug;27(8):1687–93.
35. Grover SP, Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Mar;39(3):331–8.
36. Padda IS, Patel P, Citla Sridhar D. Protein C and S [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 7.6.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557814/>.
37. Napolitano M, Mariani G, Lapecorella M. Hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Jul 14;5:21.
38. McNinch A. Vitamin K deficiency bleeding: early history and recent trends in the United Kingdom. *Early Hum Dev*. 2010 Jul;86(1):63–5.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis. Tennessee, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013 Nov 15;62(45):901–2.
40. Van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S, Van Biervliet S. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr*. 2009;168:127–34.
41. Tirapelli CR, De Andrade CR, Lieberman M, Laurindo FR, De Souza HP, de Oliveira AM. Vitamin K1 (phylloquinone) induces vascular endothelial

- dysfunction: role of oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006 May 15;213(1):10–7.
42. Okayasu H, Ishihara M, Satoh K, Sakagami H. Cytotoxic activity of vitamins K1, K2 and K3 against human oral tumor cell lines. *Anticancer Res.* 2001;21(4A):2387–92.
 43. Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus.* 2011 Jan;9(1):4–9.
 44. Institute of Medicine. Panel on micronutrients: Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc [internet]. Washington: National Academies Press; 2001 [pristupljeno 7.5.2024.].
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222299/>.
 45. National Institutes of Health. Office of dietary supplements: Vitamin K [internet]. National Academy Press: 2021 [pristupljeno 7.5.2024.].
Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional/>.
 46. Shahrook S, Ota E, Hanada N, Sawada K, Mori R. Vitamin K supplementation during pregnancy for improving outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Scientific Reports.* 2018 Jul 30;8(1).
 47. Kojima T, Asoh M, Yamawaki N, Kanno T, Hasegawa H, Yonekubo A. Vitamin K concentrations in the maternal milk of Japanese women. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2004 Apr;93(4):457–63.
 48. Beulens JWJ, Booth SL, Heuvel EGHM van den, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *Br J Nutr.* 2013 Oct;110(8):1357–68.
 49. Marchili MR, Santoro E, Marchesi A, Bianchi S, Rotondi Aufiero L, Villani A. Vitamin K deficiency: a case report and review of current guidelines. *Ital J Pediatr.* 2018 Mar 14;44:36.
 50. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. 23.8.2000. [pristupljeno 7.5.2024.]. U: Cochrane Database of Systematic Reviews. [internet]. Amsterdam: Academic Medical Center. doi: 10.1002/14651858.CD002776.
 51. Sachin K, Ramesh H, Chaya K. Late hemorrhagic disease of newborn: can it be prevented by changing prophylaxis policy? *Asian J Pediatr Res.* 2020 Jan 17;14-9.

52. Puthuraya S, Sripathi R, Qattee I, Karnati S, Schelzig C, Jennings S, et al. Trends and morbidities associated with hemorrhagic disease of newborn: Analysis of the US national data. *Pediatrics*. 2022 Feb 23;149(1):570.
53. Kher P, Verma RP. Hemorrhagic Disease of Newborn [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2.6.2020. [pristupljeno 7.5.2024].
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558994/>.
54. Newborn Care. Clinical history and examination [internet]. Bettercare [pristupljeno 14.5.2024.]. Dostupno na: <https://bettercare.co.za/newborn-care/03a.html>.
55. Queensland clinical guidelines. Newborn baby assessment (routine) [internet]. Queensland Health; 2021. [pristupljeno 14.5.2024.].
Dostupno na: <http://www.health.qld.gov.au/qcgc>.
56. McMillan D, Wu J. Approach to the bleeding newborn. *Paediatr Child Health*. 1998;3(6):399–401.
57. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding - a mini review. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2008;158(13–14):385–95.
58. Murki S, Thakre R. *Protocols in Neonatology: Approach to a bleeding newborn*. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical; 2016.
59. Bevan D, Sørensen B. Hemostasis. U: Porwit A, McCullough J, Wendy N, ur. *Blood and bone marrow pathology*. Edinburg: Elsevier; 2011. Str. 473-490.
60. Zipursky A, deSa D, Hsu E, Johnston M, Milner R. Clinical and laboratory diagnosis of hemostatic disorders in newborn infants. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1979;1(3):217–26.
61. Andrew M, Karpatkin M. A simple screening test for evaluating prolonged partial thromboplastin times in newborn infants. *J Pediatr*. 1982 Oct;101(4):610–2.
62. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost*. 2006 Feb;95(2):362–72.
63. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987 Jul;70(1):165–72.
64. Yang R, Zubair M, Moosavi L. Prothrombin Time [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [pristupljeno 21.5.2024.].
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544269/>.

65. Motohara K, Endo F, Matsuda I. Effect of vitamin K administration on acarboxy prothrombin (PIVKA-II) levels in newborns. *Lancet Lond Engl.* 1985 Aug 3;2(8449):242–4.
66. Stanojević M. Kontroverze oko prevencije hemoragijske bolesti novorođenčeta. *Pedijatrija danas.* 2007;3(1):11-23.
67. Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics.* 2003 Jul 1;112(1):191–2.
68. Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P, Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr.* 1997 Feb;156(2):126–30.
69. Schubiger G, Berger TM, Weber R, Bänziger O, Laubscher B, Swiss Paediatric Surveillance Unit. Prevention of vitamin K deficiency bleeding with oral mixed micellar phylloquinone: results of a 6-year surveillance in Switzerland. *Eur J Pediatr.* 2003 Dec;162(12):885–8.
70. Laubscher B, Bänziger O, Schubiger G, Swiss Paediatric Surveillance Unit. Prevention of vitamin K deficiency bleeding with three oral mixed micellar phylloquinone doses: results of a 6-year (2005-2011) surveillance in Switzerland. *Eur J Pediatr.* 2013 Mar;172(3):357–60.
71. Ijland MM, Pereira RR, Cornelissen EAM. Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline. *Eur J Pediatr.* 2008 Feb;167(2):165–9.
72. Hand I, Noble L, Abrams SA. Vitamin K and the newborn infant. *Pediatrics.* 2022 Mar 1;149(3). doi: 10.1542/peds.2021-056036.
73. Kleinman RE, Greer FR. *Pediatric nutrition* [internet]. Chicago: American Academy of Pediatrics; 2014 [pristupljeno 29.5.2024.].
Dostupno na:
https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Pediatric%20Nutrition&author=RE%20Kleinman&author=FR%20Greer&publication_year=2019&book=Pediatric%20Nutrition.
74. Costakos DT, Greer FR, Love LA, Dahlen LR, Suttie JW. Vitamin K prophylaxis for premature infants: 1 mg versus 0.5 mg. *Am J Perinatol.* 2003 Nov;20(8):485–90.

75. Darlow BA, Phillips AA, Dickson NP. New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998-2008. *J Paediatr Child Health*. 2011 Jul;47(7):460–4.
76. Loyal J, Taylor JA, Phillipi CA, Goyal NK, Dhepyasuwan N, Shapiro ED, et al. Refusal of vitamin K by parents of newborns: A survey of the better outcomes through research for newborns network. *Acad Pediatr*. 2017;17(4):368–73.
77. Miller H, Kerruish N, Broadbent RS, Barker D, Wheeler BJ. Why do parents decline newborn intramuscular vitamin K prophylaxis? *J Med Ethics*. 2016 Oct;42(10):643–8.
78. Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *Br J Cancer*. 1990 Aug;62(2):304–8.
79. Roman E, Fear NT, Ansell P, Bull D, Draper G, McKinney P, et al. Vitamin K and childhood cancer: analysis of individual patient data from six case-control studies. *British Journal of Cancer*. 2002 Jan;86(1):63-9.
80. Sahni V, Lai FY, MacDonald SE. Neonatal vitamin K refusal and nonimmunization. *Pediatrics*. 2014 Sep;134(3):497–503.
81. Hand I, Noble L, Abrams SA. Vitamin K and the newborn infant: Supplemental information. *Pediatrics*. 2022;149(3).

19. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 3.3.2000. godine u Varaždinu. Osnovnu školu završila sam u Svibovcu 2014. godine, a opću gimnaziju u Zagrebu 2018. godine. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija bila sam demonstrator na Zavodu za anatomiju i kliničku anatomiju, te na Zavodu za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju na Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb.