

# Krvarenja u novorođenčeta

---

**Belčić, Sara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:757269>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-29**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Sara Belčić

KRVARENJA U NOVOROĐENČETA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Sara Belčić

KRVARENJA U NOVOROĐENČETA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Ana Milardović, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je 22. lipnja 2021. godine u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Iva Bilić Čače, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.
3. Izv. prof. dr. sc. Gordana Blagojević Zagorac, dr. med.

Rad sadrži 36 stranica, 40 literaturnih navoda.

## **Zahvala**

*Na kraju još jednog poglavlja u svom životu, želim se zahvaliti svima koji su bili uz mene svih ovih šest godina, a to su moji roditelji, brat, rodbina i prijatelji. Hvala na potpori, riječima ohrabrenja, smijehu i ljubavi. Hvala vam što ste bili uz mene i u dobru i u zlu jer bez vas ne bih uspjela. Nadam se da sam ispunila vaša očekivanja jer svoja, svakako, jesam...*

*Također, želim se zahvaliti i svojoj mentorici na pomoći, savjetima i vodstvu pri izradi diplomskoga rada.*

## SADRŽAJ RADA

1. UVOD.....	1
1.1. Fiziološke osobitosti hemostaze u novorođenčadi .....	2
1.2. Evaluacija krvarenja u novorođenčeta.....	3
1.2.1. Ostali vidljivi znakovi krvarenja .....	4
1.2.2. Dijagnostičke pretrage .....	4
2. SVRHA RADA .....	7
3. PPREGLED KRVARENJA U NOVOROĐENČETA .....	8
3.1. Hemoragijska bolest novorođenčadi .....	8
3.2. Hemoragijski šok novorođenčeta .....	9
3.3. Gastrointestinalno krvarenje .....	10
3.3.1. Poremećaji koagulacije .....	11
3.3.2. Nekrotizirajući enterokolitis (NEC).....	12
3.3.3. Hirschsprungova bolest.....	12
3.3.4. Kongenitalne anomalije .....	12
3.4. Porodne ozljede.....	14
3.4.1. Ozljede mozga novorođenčeta .....	15
3.4.1.1. Periventrikularno i intraventrikularno krvarenje .....	16
3.4.1.2. Parenhimno cerebralno krvarenje .....	17
3.4.1.3. Subduralno krvarenje.....	17
3.4.1.4. Subarahnoidalno krvarenje.....	18
3.4.1.5. Liječenje novorođenačkih intrakranijskih krvarenja.....	18
3.4.1.6. Ostale porodne ozljede- kefalhematom.....	19
3.5. Poremećaji hemostaze.....	20
3.5.1. Novorođenačke trombocitopenije.....	20
3.5.2. Hemofilija A .....	22
3.6. Plućno krvarenje.....	23
3.7. Hematurija u novorođenčeta.....	24
4. RASPRAVA.....	26
5. ZAKLJUČCI.....	28
6. SAŽETAK .....	29
7. SUMMARY .....	30
8. LITERATURA.....	31
9. ŽIVOTOPIS .....	36

## **Popis skraćenica i akronima**

NJIL- neonatalna jedinica intenzivnog liječenja

NATP- neonatalna aloimuna trombocitopenija

KKS- kompletna krvna slika

DIK- diseminirana intravaskularna koagulacija

HUS- hemolitičko- uremijski sindrom

TTP- trombotična trombocitopenična purpura

PV- protrombinsko vrijeme

PTV- tromboplastinsko vrijeme

TV- trombinsko vrijeme

VK- vrijeme krvarenja

CT- eng. Computed tomography (kompjuterizirana tomografija)

MRI- eng. Magnetic resonance imaging (magnetska rezonancija)

NEC- eng. Necrotizing enterocolitis (nekrotizirajući enterokolitis)

GI- gastrointestinalno

IUGR- eng. Intrauterine growth restriction (zastoj fetalnog rasta)

ITP- imuna trombocitopenija

PK- plućno krvarenje

PDA- eng. Persistent ductus arteriosus (perzistentni arterijski duktus)

## 1. UVOD

Krvarenje u novorođenčeta česta je pojava u kliničkoj praksi, a ujedno ima i veliki društveni značaj izravnim utjecajem na morbiditet i mortalitet navedene skupine djece. Povezanost s nepovoljnim ishodom proizlazi iz relativno malog ukupnog volumena cirkulirajuće krvi u novorođenčeta (volumen krvi nedonoščeta iznosi 89 do 105 ml/kg, a termenskog djeteta 82 do 86 ml/kg) (1) te mali apsolutni gubitci u navedene djece predstavljaju velik udio, kao i nerijetkog javljanja prikrivenih (okultnih) krvarenja. Novorođenačka krvarenja često predstavljaju ozbiljan problem, kako zbog utjecaja na kardiovaskularni sustav (gubitci krvi), tako i odjecima povezanim s razornim djelovanjem krvarenja na tkivo, posebice na mozak novorođenčeta. Četrdeset godina unazad, hemoragijska bolest novorođenčeta činila je 1-2% pojavnosti krvarenja u novorođene djece, u odnosu na danas kada je, uslijed kvalitetne prevencije i rutinske profilakse vitaminom K po porodu, ta pojava rijetkost u donošene novorođenčadi. (2) Kanadsko pedijatrijsko društvo 1997. godine dalo je preporuku s ciljem kojim bi liječnici mogli usavršiti jednostavan pristup novorođenačkim krvarenjima, odnosno kako bi intramuskularna doza od 0.5 mg (porođajna težina 1500 g ili manja) ili 1 mg (porođajna težina veća od 1500 g) vitamina K, trebala biti primijenjena unutar prvih šest sati od rođenja. (3) U Hrvatskoj se navedena profilaksa sustavno provodi od 1994. godine nakon preporuka skupine stručnjaka Hrvatskog pedijatrijskog društva i Hrvatskog perinatološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora. (4) Novorođenčad smještena u neonatalne jedinice intenzivnog liječenja (NJIL) češće imaju abnormalna krvarenja ili stanja koja povećavaju rizik od krvarenja (na primjer trombocitopenija s brojem trombocita ispod  $100 \times 10^9 / L$  prisutna je u 12% novorođenčadi u NJIL-u). (5)



Neočekivano je da su u siromašnijem dijelu svijeta, u kojemu su mogućnosti dijagnosticiranja i liječenja snižene u odnosu na razvijene zemlje, krvarenja u novorođenčadi rijetka pojava. Potreba za krvlju i krvnim proizvodima u razvijenim dijelovima svijeta, prožeta je brojnim problemima između kojih se ističu slabo opskrbljene banke krvi i nedostatak laboratorija u kojim se odvija centrifugiranje krvi. Stoga je imperativ da liječnici, koji rade u zemljama u razvoju, budu upoznati s jednostavnim kliničkim pristupom dijagnosticiranja poremećaja krvarenja novorođenčadi. (6)

### **1.1. Fiziološke osobitosti hemostaze u novorođenčadi**

Vrijednosti krvne slike djeteta najviše odudaraju u novorođenačkoj dobi, odnosno od rođenja do navršanih 28 dana. Novorođenče je, zbog intrauterine hipoksije, u odnosu na odrasle policitemično, što se spontano korigira u prva tri mjeseca života. Analizirajući krvnu sliku pri porodu, mogu se uočiti povišene vrijednosti eritrocita ( $5.25 \times 10^{12} / L$ ), hemoglobina (168 g/L) i hematokrita (53%). (7) Broj je retikulocita zbog autoregulacije neonatalne policitemije snižen, i to u prvih osam tjedana postnatalnog života. Iako vrijednosti trombocita za odraslu i novorođenačku dob iznose  $150-400 \times 10^9 / L$ , nedonoščad je više sklonija krvarenju zbog nezrelosti stijenke krvnih žila i posljedično lakšem nastajanju hematoma. (7) Plazmatske vrijednosti fibrinogena i faktora zgrušavanja V i VIII kod novorođenčadi, približno odgovaraju onima u odraslih. S druge strane, vrijednosti faktora zgrušavanja II, VII, IX, X, XI, XII i XIII značajno su snižene u novorođene djece u odnosu na odraslu populaciju. (8) Navedene nedostatne vrijednosti, još su niže u nedonoščadi jer jetrena sinteza faktora zgrušavanja ovisi o gestacijskoj dobi i niža je u novorođenčadi niže gestacije. (9) Vrijednosti inhibitora faktora zgrušavanja poput antitrombina III, plazminogena, proteina C i S, također su iznimno niske pri rođenju. Nedostatne vrijednosti inhibitora

faktora zgrušavanja štite novorođenčad od abnormalnih krvarenja, unatoč fiziološkom manjku faktora zgrušavanja.

Shodno tome, laboratorijske vrijednosti navedenih parametara, tijekom novorođenačke dobi, trebale bi se tumačiti uzimajući u obzir dob bolesnika.

## **1.2. Evaluacija krvarenja u novorođenčeta**

Poremećaj krvarenja može nastati *de novo* i pri tome izazvati brojne zabrinutosti, posebice kada je na neobičnome mjestu, kada je pretjerano ili produženo i kada je istovremeno na nekoliko mjesta. Takve epizode krvarenja mogu biti zbog bolesti uzrokovanih poremećajima trombocita (kvalitativne i kvantitativne), nasljednih poremećaja koagulacije ili pretjeranog odgovora uslijed nedostataka sastavnica koagulacijskog mehanizma.

Kada pristupamo evaluaciji krvarenja u novorođenčeta, prvi i osnovni korak je ustanoviti je li novorođenče bolesno. Naime, bolesno novorođenče može imati vrućicu, hipotermiju, biti iritabilno ili letargično, može odbijati hranjenje ili ga ne podnositi, može biti blijedo je i neumorno plakati. Znakovi krvarenja mogu uključivati spontano krvarenje iz pupčanog bataljka, krvarenje nakon injekcije ili venepunkcije, kefalhematom i subgalealni hematom, petehije, purpura, lake ozljede i ekhimoze. Ostale manifestacije uključuju krvarenje nakon cirkumcizije, krvarenje u mišiće i zglobove, mukozno krvarenje poput melene, hematokezije, hematemeze i hematurije. (10) Krvarenje, također, može biti prikriveno u kranijalnoj šupljini (najčešće ventrikularno, parenhimno ili subarahnoidalno) i pri tome se manifestirati simptomima povišenog intrakranijalnog tlaka, poput konvulzivnih napada i senzoričkih smetnji. Zbog toga su detaljna heteroanamneza i cjeloviti fizikalni pregled ključni u verificiranju etiologije te liječenju.

### **1.2.1. Ostali vidljivi znakovi krvarenja**

Osim klinički jasnih znakova krvarenja (nekontrolirano postepeno krvarenje, purpura, petehije, ekhimoze, bljedilo i znakovi cirkulatornog šoka), postoje drugi specifični, klinički znakovi koji mogu ukazivati na etiologiju krvarenja. Naime, mikrocefalija, korioretinitis, katarakta i hepatosplenomegalija obilježja su TORCH infekcija koje mogu biti povezane s krvarenjem u novorođenčadi. Jednako tako, dugotrajna žutica i hepatomegalija mogu se pojaviti kao znakovi bolesne jetre novorođenčadi. Novorođenačke konvulzije, apneja i ozbiljan respiratorni distres mogu se pojaviti u određenim slučajevima intrakranijalnog i plućnog krvarenja. Kongenitalni hidrocefalus javlja se kao posljedica intrauterinog intrakranijalnog krvarenja u neonatalnoj aloimunoj trombocitopeniji (NATP). (11) Brzorastući hemangiomi mogu biti značajka Kasabach- Merrit sindroma. Deformiteti udova, posebice nedostatak palčane kosti u TAR sindromu (trombocitopenija, nedostatak palčane kosti), mogu biti posljedicom neadekvatne produkcije trombocita.

### **1.2.2. Dijagnostičke pretrage**

Kompletna krvna slika (KKS): hematokrit može biti iznimno nizak ( $<0,45$ ) prateći veliki gubitak krvi u TORCH infekcijama. Vrijednosti leukocita su obično u granicama normale, osim u nekim slučajevima NATP kad se može pojaviti i neutropenija. Vrijednosti trombocita su od velike pomoći pri utvrđivanju etiologije novorođenačkih krvarenja. Trombocitopenija je povezana sa diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK), septikemijom, TORCH infekcijama, NATP, imunom trombocitopenijom, hemolitičko- uremijskim sindromom (HUS), trombotično trombocitopeničnom purpurom (TTP), Kasabach- Merritt sindromom i nasljednim poremećajima poput TAR sindroma, Wiskott- Aldrich sindroma i Fanconijeve anemije. (10) Pri nasljednoj trombocitopeniji, majčine vrijednosti trombocita također se

moraju evaluirati. Najčešće su sniženih vrijednosti u autoimunim , a u granicama normale u aloimunim (majka je najčešće HPA negativna, a novorođenče HPA- 1a pozitivno) slučajevima trombocitopenije. (11) S druge strane, krvarenja zbog manjka vitamina K, bolesti jetre, hemofilija, von Willebrandova bolest i poremećaji funkcije trombocita poput Glanzmannove trombastenije, povezana su sa normalnim vrijednostima trombocita.

Periferni razmaz krvi: Fragmentirani eritrociti i ehinociti tipična su pojava u DIK-u i Kasabach-Merritt sindromu. Vrijednosti retikulocita i granulocita povišene su u TORCH infekcijama.

Makrotrombociti vidljivi su kod imunotrombocitopenije u majke, NATP i Kasabach- Merritt sindromu, dok su „displastičnog“ izgleda u TAR i Bernard- Soulier sindromu. (10)

Razgradni produkti fibrina i D- dimer: Vrijednosti su povišene u situacijama povećane fragmentacije kao u DIK-u i Kasabach- Merritt sindromu.

Apt test: Jednostavan, jeftin i pouzdan test koji pomaže u razlikovanju novorođenačkog krvarenja iz probavnog sustava i neonatalne melene zbog progutane majčine krvi, kada se novorođenčad prezentira sa slikom melene ili *pseudo* krvarenjem iz probavnog sustava.

Osnovica testa je u razlikovanju adultnog i fetalnog hemoglobina pri izloženosti lužini i posljedičnoj denaturaciji koja karakterizira adultni hemoglobin, za razliku od fetalnog koji je rezistentan. Mješavina vode i krvi kojoj se doda natrijev hidroksid ostat će ružičasta ako je krv djetetova, a promijenit će boju u žuto-smeđu ako je krv majčina. (12)

Pregled koštane srži: Relevantan je u slučajevima krvarenja uslijed neadekvatne proizvodnje trombocita kao što može biti u slučajevima urođene leukemije i Wiskott Aldrich sindromu, gdje su blastične stanice i displastični megakariociti tipičan nalaz.

Testovi jetrene funkcije: Hiperbilirubinemija, snižene vrijednosti serumskog albumina i promjene u vrijednostima jetrenih enzima, karakteriziraju TORCH infekcije i jetrene bolesti općenito.

Koagulogram: Protrombinsko vrijeme (PV) mjeri vrijednosti komponenata vanjskog puta zgrušavanja te je normalno vrijeme u rasponu od 11 do 15 sekundi. Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (PTV) mjeri vrijednosti komponenata unutarnjeg puta zgrušavanja te je normalno vrijeme u rasponu od 30 do 40 sekundi. Trombinsko vrijeme (TV) pretraga je zadnjeg koraka u zgrušavanju, a vrijeme iznosi između 11 i 15 sekundi. Vremenom krvarenja (VK) bilježi se koliko dugo krvari razrezana površina bez sudjelovanja vanjskih faktora.

Procjenjuje se i vaskularno- trombocitna hemostaza.

Pretrage mjerenja vrijednosti faktora zgrušavanja, izuzev afibrinogenemije i hemofilije, rijetko se rade jer su nedostaci određenih faktora zgrušavanja rijedi u novorođenačkoj dobi.

Slikovne metode: Kranijalni ultrazvuk, kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MRI) važne su pretrage za isključivanje intrakranijskog krvarenja. Intrakranijsko krvarenje česta je komplikacija u NJIL-u, a može biti asimptomatsko („tihu“) i simptomatsko.

Osobito je često u nedonoščadi; otprilike 20% prijevremno rođene djece <1500g ima intrakranijalno krvarenje. (13) Iako je patogeneza intrakranijskog krvarenja komplicirana i nedovoljno razjašnjena u prijevremeno rođene djece, povezuje se sa stanjima poput DIK-a, hemofilije, s manjkom vitamina K, i stoga, velika je dijagnostička potreba za slikovnim metodama. Naglasak je na promptnoj intervenciji koja znatno može smanjiti veličinu moždanog oštećenja, a kasnije i stupanj neurološkog oštećenja.

## 2. SVRHA RADA

Novorođenačka krvarenja predstavljaju ozbiljan pedijatrijski problem jer utječu na sveukupni kardiovaskularni sustav, budući da je volumen cirkulirajuće krvi u novorođenčeta relativno malen, a nerijetko se javljaju u formi intrakranijskih krvarenja, koja mogu dovesti do dramatične kliničke slike i naposljetku do fatalnog ishoda. Novorođenačka krvarenja, od sveukupnih pedijatrijskih patoloških stanja, čine samo manji dio, no posljedice nekih su trajne i katastrofalne. Napretkom neonatalne medicine tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, prerano i kritično bolesna djeca žive mimo neonatalnog razdoblja i preživljavanja, a trend rođenja nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi je sve veći. Broj ovakvih novorođenčadi koji zahtijevaju bolničko liječenje u NJIL-u je u porastu. (14) Stoga je za svakog liječnika važno biti upoznat s najčešćim krvarenjima u novorođenčeta i ujedno znati promptno reagirati na znakove i simptome koji bi upućivali na neki od procesa krvarenja. Na umu svakako treba imati da nisu sva krvarenja vidljiva i odmah uočljiva, već da su u nekim slučajevima krvarenja prikrivena (okultna) i tada pažljivo treba pratiti laboratorijske vrijednosti, nalaze dobivene nekom od slikovnih metoda i što je najvažnije, obratiti pažnju na samo kliničku prezentaciju novorođenčeta. Svrha ovoga rada, pregledom literature, sustavno je sistematizirati krvarenja novorođenčeta te ukazati na specifičnosti krvne slike i pristupa liječenja novorođenčadi. Ujedno, želi se istaknuti posebnost hemoragijskih stanja i bolesti pedijatrijske populacije u odnosu na odraslu dob, kao i važnost detaljne anamneze i iscrpnog fizikalnog pregleda pri tome .

### **3. PPREGLED KRVARENJA U NOVOROĐENČETA**

Svako je krvarenje u roditelja i liječnika uznemirujuća pojava, iako je u rijetkim slučajevima pravo hitno stanje. Uzroci krvarenja u novorođenčadi uistinu su brojni, no na temelju anamneze i osnovne kliničke procjene usmjerava se daljnji dijagnostički postupak s ciljem što bržeg i temeljitijeg prepoznavanja mjesta i etiologije krvarenja, te odabira optimalne terapije. Pristup ovisi o općem stanju novorođenčeta, opsegu krvarenja i mogućem uzroku, a čine ga suportivne mjere, dijagnostičke mjere i kauzalno liječenje. Ovo je pregled najčešćih uzroka krvarenja u novorođenčadi.

#### **3.1. Hemoragijska bolest novorođenčadi**

Hemoragijska bolest novorođenčeta javlja se između 48. i 72. sata života, uslijed prolaznog smanjenja faktora zgrušavanja krvi II, VII, IX i X, s povratkom na koncentracije pri rođenju nakon 7. ili 10. dana života. (15) Vitamin K je liposolubilan vitamin i neophodan je kofaktor za sintezu i aktivaciju svih navedenih koagulacijskih faktora u jetri, a njihovo smanjenje u plazmi nastaje zbog nezrele funkcije jetre novorođenčeta, nedostatka flore debelog crijeva koja je zaslužna za sintezu vitamina K i smanjenog placentarnog prijenosa vitamina K fetusu. Oblici bolesti, s obzirom na dob kada krvarenje započinje, mogu biti rani, klasični i kasni. Rani se oblik javlja u prva 24 sata života, nerijetko u obliku melene. Zatim ako je majka uzimala lijekove poput varfarina i antiepileptika, antituberkulotika i nekih antibiotika tijekom trudnoće. Klinički se očituje subperiostalnim hematomom, krvarenjem intrakranijalnih, kranijalnih, intratorakalnih ili intraabdominalnih struktura. Klasični se oblik javlja od 2. do 7. dana nakon rođenja i to u one novorođenčadi koja pri rođenju nisu primila preventivnu intramuskularnu dozu vitamina K. U kliničkoj slici dominira krvarenje iz GI sustava, epistaksa,

krvarenje iz pupčane ranice, potkožno krvarenje ili pojava kefalhematoma. Kasni oblik nastaje isključivo u dojene djece koja odmah nakon rođenja nisu primila obaveznu profilaktičku dozu vitamina K, s obzirom da majčino mlijeko sadržava malo vitamina K. Javlja se u dobi od 2. do 12. tjedna života, u obliku potkožnog, probavnog ili katkad opasnog intrakranijalnog krvarenja.

Dijagnoza se potvrđuje laboratorijski: PV te faktori VII, IX i X su sniženi, dok su VK, fibrinogen, faktori V i VIII i broj trombocita normalni. Hemoragijska bolest novorođenčadi prevenira se intramuskularnim davanjem preparata vitamina K, 1 mg intramuskularno donošenoj i 0,5 mg intramuskularno nedonošenoj novorođenčadi neposredno nakon rođenja, što praktički uklanja bolest iz novorođenačke populacije. Stoga je ovakva preventivna mjera u novorođenačkoj dobi prihvaćena kao standard, kako u nas, tako i u većini razvijenih zemalja svijeta. Već razvijena bolest, ako je riječ o opasnijem krvarenju, liječi se hitnim davanjem 10-15 mL/kg svježe smrznute plazme i u svakom slučaju 1-3 mg vitamina K potkožno ili intravenski. (15)

### **3.2. Hemoragijski šok novorođenčeta**

Hemoragijski šok novorođenčeta stanje je neposredno nakon rođenja koje nastaje kao posljedica intrauterinog krvarenja pri kraju trudnoće ili tijekom poroda. Uzroci krvarenja mogu biti prerano odljuštenje placente, placenta previja ili membranska insercija pupkovine. U prva dva slučaja prekidaju se krvne žile placente, a u potonjem umbilikalne krvne žile koje se granaju po plodovim ovojcima. Krv se može izljevati kroz majčinu rodnicu ili intervilozni prostor pa se male količine krvi pojave kao vaginalno krvarenje, također dio krvi može prijeći i u cirkulaciju majke - fetomaternalna transfuzija. Ponekad se kod jednojajčanih blizanaca dogodi da jedan krvari u cirkulaciju drugoga - fetofetalna transfuzija (jedan se blizanac rađa



bljedad ili u hemoragijskom šoku, a drugi pletoričan). Novorođenčad, u hemoragijskom šoku, prezentira se kliničkom slikom blijedila, mlohavosti, ubrzane frekvencije srca, površnim i ubrzanim disanjem. U akutnoj hemoragiji koncentracije hemoglobina i hematokrita normalne su pri rođenju, ali se naglo smanjuju tijekom idućih sati dajući sliku anemije. U kroničnom postpartalnom krvarenju, dijete se rađa blijedo i bolje vitalnosti u odnosu na akutno krvarenje, uz niske koncentracije hemoglobina i hematokrita, eritroblastozu i retikulocitozu.

Iznimno je važno prepoznati posljedično stanje ugroženosti novorođenčeta i uz mjere reanimacije hitno primijeniti transfuziju eritrocita grupe „0“ ( 5-15 mL/kg brzinom 5 mL/kg/h), dok se ne osigura krv krvne grupe novorođenčeta, te zatim treba infundirati humanu plazmu ili nadomjestke za plazmu. (15) Prognoza hemoragijskog šoka u novorođenčeta dobra je uz pravovremene i ispravne terapijske mjere, jer se novorođenče brzo oporavi.

### **3.3. Gastrointestinalno krvarenje**

Gastrointestinalno (GI) krvarenje često je stanje u djece te može zahvatiti bilo koji dio GI trakta, od usta do anusa. U proteklih deset godina došlo je do poboljšanja u dijagnostici i evaluaciji GI krvarenja uslijed poboljšane resuscitacije i ispravne upotrebe dijagnostičke i terapijske endoskopije. Uzroci krvarenja iz gastrointestinalnog trakta brojni su u dječjoj dobi te ovakvi događaji nisu rijetkost, štoviše incidencija iznosi 6.4%. Uzroci variraju s dobi, ali pokazuju znatna preklapanja; štoviše, iako su neki od uzroka u pedijatrijskoj skupini slični onima u odraslih, određena stanja specifična su za djecu. Dijagnostički pristup uključuje definiranje etiologije, lokalizaciju izvora krvarenja i utvrđivanje težine krvarenja; pravodobna i točna dijagnoza neophodna je za smanjenje morbiditeta i smrtnosti. Treitzov ligament čini

prirodnu granicu između gornjeg i donjeg dijela GI trakta, na osnovu koje je i napravljena podjela krvarenja. U etiologiju krvarenja iz gornjeg GI trakta dominiraju poremećaji koagulacije (poput nedostatka vitamina K), preosjetljivost na bjelančevine kravljeg mlijeka, stresni gastritis ili ulkus, sepsa i trauma nakon postavljanja nazogastrične sonde. Najčešći uzroci krvarenja iz donjeg GI trakta uključuju alergijski kolitis, NEC, enterokolitis uz Hirschprungovu bolest i malrotaciju s volvulusom. (16) S obzirom na lokalizaciju i izgled krvarenja razlikujemo hematemezu, hematokeziju, melenu i rektoragiju. Hematemeza označuje povraćanje krvi iz gornjeg GI trakta, jednaka, želuca ili dvanaesnika. Krv brzo mijenja boju u katranastu, poput taloga kave, zbog miješanja sa želučanim ili crijevnim sokom jer se hem iz hemoglobina pretvori u hematin. Čest uzrok hematemeze, nakon rođenja, regurgitacija je progutane majčine krvi pri porodu. Za razlikovanje majčine od djetetove krvi koristi se Apt test. (17) Hematokezija je pojava crvene ili smeđe krvi pomiješane sa stolicom. Najčešće označava krvarenje iz distalnog ileuma i naniže ili opsežno krvarenje iz oralnijih dijelova. Melena je prisutstvo stolice crne poput taloga kave te je karakteristična za krvarenja iz gornjeg dijela GI trakta. Rektoragija označava evakuaciju svijetle krvi koja obavlja stolicu, per rektum, a porijeklom iz anorektalnog područja.

### **3.3.1. Poremećaji koagulacije**

Pojavi koagulacijskih poremećaja, u novorođenčeta, doprinosi nezrelost i relativno mala funkcionalna rezerva hemostatskog sustava, stoga je hemoragijska bolest novorođenčeta karakterističan poremećaj koagulacije za tu dob, a GI krvarenje može biti, iako rijetko, i jedina manifestacija. U 0.25%- 0.5% slučajeva može doći do obilnijeg krvarenja. (18) Laboratorijskim testovima potvrditi ćemo ili isključiti ovaj koagulacijski poremećaj.

### **3.3.2. Nekrotizirajući enterokolitis (NEC)**

Bolest karakteristična za neonatalnu dob, makar nije isključiva niti u nešto starijoj dobi. Iako manji broj novorođenčadi oboli, NEC je najčešće hitno stanje u neonatalnoj gastroenterologiji. U pravilu, simptomi se javljaju tek nakon hranjenja, a karakteristična klinička slika prostrirano je novorođenče velikog, napetog trbuha i krvavih stolica koje povraća sadržaj često obojen žuči. Slikovnim metodama pokazat će se pneumatoza crijeva. (19) Također, bolest se može prezentirati i samo povremenim nalazom krvi u stolici, nepodnošenjem hrane ili zadržavanjem hrane u želucu.

### **3.3.3. Hirschsprungova bolest**

Manifestacija bolesti u 24% slučajeva je krvarenje iz GI trakta uz proljev (okultno ili jasno uočljivo krvarenje). (20) Etiopatogeneza enterokolitisa vjerojatno je identična razvoju događaja u nekrotizirajućem enterokolitisu novorođenčadi - imunološki nezrela crijevna sluznica i zaštitne komponente koje nisu učinkovita barijera za proliferaciju bakterijske flore u crijevu. Nerijetko se iz stolice izolira *Clostridium difficile*.

### **3.3.4. Kongenitalne anomalije**

Kongenitalne anomalije uvijek treba imati na umu pri diferencijalnoj dijagnozi jer uzrokuju krvarenje iz GI trakta u bilo kojem uzrastu djece.

*Malrotacija* je rizični čimbenik za volvulus, odnosno zapletaj crijeva. Krvarenje je sekundarno te je posljedica torzije crijeva oko mezenterija, posljedične ishemije i nekroze koje nastupaju prekidom opskrbe krvlju mezenterijskim krvnim žilama. U kliničkoj slici vidljivi su znakovi crijevne opstrukcije i peritonealnog nadražaja, uz veliku bolnost i nerijetko šok. Dijagnoza se utvrđuje rendgenski, a krvarenje uslijed malrotacije rješava se kirurški.

*Duplikatura crijeva* označava kuglasto udvostručenje, najčešće tankog, dijela crijeva.

Fizikalnim pregledom utvrđuje se palpabilna masa u trbuhu i znaci crijevne opstrukcije, a krvarenje nastaje kada se udvostručenje obloži ektopičnom želučanom sluznicom ili uslijed invazije bakterijama tog segmenta. Temeljem pasaže crijeva i ultrazvukom može se posumnjati na ovu dijagnozu ili se nerijetko otkrije tek za vrijeme operacije. (21)

*Meckelov divertikul* česta je anomalija, a incidencija u populaciji je oko 2%. Što je dijete mlađe, to je vjerojatnije bezbolno primarno krvarenje u kliničkoj slici. Krvarenje je češće u bolesnika sa ektopičnom želučanom sluznicom koja oblaže divertikulum. Pretraga za ovu malformaciju je radioizotopska, a specifičnost je velika ako postoji ektopija želučane sluznice. Nerijetko se Meckelov divertikul otkrije tek nakon ponavljajućih rektoragija pa ima autora koji u klinički suspektnim slučajevima indiciraju eksplorativnu laparoskopiju. (22)

*Vaskularne malformacije* u GI traktu klinički se očituju u novorođenačkoj ili ranoj dojenačkoj dobi. Hemangiom je najčešća vaskularna malformacija crijeva te na hemangiomatozu crijeva treba pomisliti u svakog djeteta s multiplim kožnim promjenama, okultnim ili vidljivim krvarenjem iz GI trakta ili s anemijom nepoznatog uzroka. Iako patološki benignan, hemangiom može izazvati fatalno GI krvarenje. Klinički se očituje bezbolnim krvarenjem bez ostalih simptoma, no može krvariti i kronično polagano ili može doći do akutnog i opsežnog krvarenja uz hipovolemijski šok. (23) Hemanagiomske promjene su u većini slučajeva smještene u kolonu pa su vidljive i endoskopski. U oko polovine bolesnika postoji genetska predispozicija i pozitivna obiteljska anamneza. Mezenterijska arteriografija može prilično precizno utvrditi mjesto položaj hemangioma, osobito za vrijeme krvarenja.

*Alergijski kolitis* novorođenčeta nerijetko prati neki od oblika krvarenja (hematokezija, rektoragija ili okultno krvarenje). Bolest se sve češće prepoznaje, u prvom redu

endoskopijom koja pokazuje točkasta krvarenja i edematoznu sluznicu s ponekad plitkim ulceracijama. Konačna dijagnoza postavlja se histološkom analizom bioptata crijevne sluznice i pronalaskom eozinofila. Važno je naglasiti da je alergijski kolitis moguć i u vrlo osjetljive djece na prehrani isključivo majčinim mlijekom. (24)

*Stres uklus* je još jedan mogući uzrok hematemeze u novorođenčeta, kao i hemoragijski gastritis. Ovakve promjene prate teže bolesti poput sepse ili bakterijskog meningitisa.

U novorođenčadi je najveća opasnost od zatajenja cirkulacije, zbog malog volumena cirkulirajuće krvi i male srčane rezerve, stoga je nužno odmah uspostaviti venski put te odrediti osnovne laboratorijske parametre. Terapija je najčešće kombinacija konzervativne i kirurške. Unatoč napretku medicine na području dijagnostike i terapije GI krvarenja do ¼ bolesnika ostaje bez etiološke dijagnoze, najčešće kad je mjesto krvarenja negdje u tankom crijevu.

### **3.4. Porodne ozljede**

Incidencija porođajnih ozljeda je oko 6-8 na 1000 živorođene djece uz perinatalnu smrtnost od 2%. (25) Čimbenici su rizika hipertrofična novorođenčad, nedonoščad, malpozicija ploda (položaj zatkom ili poprečni položaj), dugotrajni porođaji i primjena opstetričkih instrumenata (vakuumska ekstrakcija i forceps). Osim mehaničkih sila, kao neposredan uzrok djeluju ishemija i hipoksija vitalnih organa. Ranim prepoznavanjem čimbenika rizika i primjenom pravodobne porodničke skrbi mogu se smanjiti i ublažiti porodne ozljede.

Od porodnih ozljeda koje uzrokuju krvarenja, posebno ću izdvojiti ozljede mozga novorođenčeta te ozljede mekih tkiva u koje se ubrajaju hematomi.

### 3.4.1. Ozljede mozga novorođenčeta

Intrakranijska krvarenja i posljedice koje nose, danas su najčešća i najvažnija ozljeda mozga u novorođenačkoj dobi. Klinička slika nije specifična i samim kliničkim promatranjem teško je dokazati intrakranijsko krvarenje u novorođenčadi, stoga se podliježe primjeni slikovnih dijagnostičkih metoda (ultrasonografija, CT i MRI).

Ultrasonografija kroz veliku fontanelu, kao jedna od najjeftinijih slikovnih metoda u novorođenačkom periodu, zbog svoje neinvazivne i nekomplikirane uporabe u današnje vrijeme predstavlja neizostavni pregled bolničkih odjela u ranom otkrivanju i razlikovanju krvarenja, edema, cista i komplikacija. (26) U novije vrijeme ostvaren je bitan napredak na prilagođavanju MRI za potrebe novorođenčadi.

Danas, intrakranijska krvarenja jedan su od najvažnijih uzroka smrti u novorođenačkoj dobi, a u onih koji prežive, česte su trajne posljedice poput cerebralne paralize, zaostajanje u psihomotoričkom razvoju, epilepsija, oštećenje vida i ostale. Uzroci koji najčešće dovode do intrakranijskog krvarenja su hipoksija i mehaničke traume u porođaju, dok su rjeđe anomalije krvožilja i poremećaji zgrušavanja.

Intrakranijsko krvarenje dijeli se s obzirom na mjesto nastanka na:

- periventrikularno i intraventrikularno krvarenje,
- parenhimno cerebralno krvarenje,
- subduralno krvarenje i
- subarahnoidalno krvarenje. (15)

### 3.4.1.1. Periventrikularno i intraventrikularno krvarenje

Krvarenje u područje germinativnog matriksa naziva se periventrikularno krvarenje, dio mozga između lateralnih ventrikula i glave nukleusa kaudatusa te oko trećeg ventrikula u kojemu se razmnožavaju budući embrionalni neuroni i glija stanice između 24. i 34. tjedna gestacije. Kako poslije 34. tjedna gestacije područje germinativnog centra postepeno nestaje, povećava se mogućnost krvarenja u to područje bogato krhkim gusto prožetim krvnim kapilarama koje su osjetljive na promjene tlaka i hipoksiju. Antenatalno krvarenje majke (abrupcija posteljice), infekcija koriona i amniona, rana sepsa, plućno krvarenje, respiratorni distres sindrom, konvulzije, hipotrofičnost, hipertenzija majke i intrauterina aloimunizacija samo su još neki od uzroka ovog krvarenja.(15) Važno je istaknuti da je periventrikularno krvarenje najčešće od oblika intrakranijskih krvarenja i češće se javlja u nedonoščadi.

Polovica krvarenja u područje germinativnog matriksa nastaje u prva 24 sata života, ostatak do kraja trećeg ili rijetko do sedmog dana života. (15) Prvobitna krvarenja formiraju periventrikularni hematom koji se zatim udubi u šupljinu lateralnih ventrikula kao subependimni hematom (I. Stupanj po Papileu). Zatim, velik dio tih hematoma prodre u šupljinu lateralnog ventrikula ( intraventrikularno krvarenje – II. Stupanj po Papileu). U 30% slučajeva može nastati ventrikulomegalija zahvaćena krvarenjem (III. Stupanj po Papileu). (15, 27) Zbog toga razlikujemo neprogresivnu ventrikulomegaliju („ex vacuo“) koju ne prati visok intrakranijski tlak i ne zahtijeva neurokiruršku intervenciju, za razliku od progresivnog hipertenzivnog hidrocefalusa koji je zastupljen u manjem broju te zahtijeva operativni zahvat zbog opstrukcije izlaza likvora ili obliterirajućeg arahnoiditisa. Posebnu važnost treba obratiti na kliničke znakove porasta intrakranijskog tlaka: porast opsega glave, izbočenje fontanele, razdvajanje šavova i fenomen „ zalazećeg sunca“. (15)

### **3.4.1.2. Parenhimno cerebralno krvarenje**

IV. stupanj intraventrikularnog krvarenja po Papileu karakterizira istodobno intraventrikularno krvarenje i pojava žarišta u parenhimu. Takva ultrazvučno vidljiva hiperehoga žarišta važno je diferencijalno dijagnostički razlučiti od leukomalacije. S vremenom neka žarišta nestanu ili njihova mjesta zamijene parenhimne ciste, koje se u konačnici mogu spojiti i s ventrikulima, te stvoriti porencefaliju. Klinička slika parenhimnih krvarenja III. i IV. stupnja očituje se postupnim pojavljivanjem simptoma ili naglim narušavanjem zdravlja djeteta. (15, 27) Važno je razlučiti fizikalnim pregledom kliničke znakove koji prate postupan ili nagli početak simptoma. Postupan početak prate znakovi promjene motorike poput naglih, isprekidanih i grčevitih kretanja koje mogu oblikovati konvulzivne krize: mljackanje, devijacija pogleda, trptanje kapcima, stav boksača, pokreti žvakanja i drugi. Nagli početak prati dramatično pogoršanje zdravlja: teškoće disanja uz epizode apneje, cijanotična ili blijeda boja kože, pad saturacije uz potrebu mehaničke ventilacije, nepodnošenje hranjenja te acidoza u acidobaznom statusu. Uz to, u neurološkom statusu često su prvi znak konvulzivni elementi: decerebracijski položaj tijela ili lutajući klonički grčevi i tonički ekstenzorni grč trupa. (15)

### **3.4.1.3. Subduralno krvarenje**

Subduralno krvarenje najrjeđi je oblik intrakranijskog krvarenja, a trend se nastavlja uz sve bolju porodničku skrb novorođenčeta. Kao najčešći uzrok navodi se trauma i to obično u donošene novorođenčadi. Subduralno krvarenje možemo podijeliti, s obzirom na mehanizam nastanka, u 3 oblika. Prvi oblik nastaje rupturom tentorija s prodorom u infratentorij, a manifestira se kliničkim znakovima kompresije mozgovine i nerijetko smrtnim ishodom. Drugi oblik uzrokuje ruptura falksa cerebri s prodorom krvarenja u interhemisferičnu fisuru i



kasnije infratentorij, s posljedično slabim ishodom za preživljavanje. Treći oblik uzrokuje razdor površnih vena konveksiteta mozga što stvori subduralni hematoma, s tendencijom ekspanzivnog rasta i pretvrobe u kronični subduralni higrom. Klinička slika varira s obzirom na mehanizam nastanka, odnosno prvi se oblik može manifestirati neurološkim simptomima i simptomima povećanog intrakranijalnog tlaka; o drugom obliku rijetko se piše u literaturama; treći oblik nema izraženu kliničku sliku ili se manifestira u obliku neuroloških simptoma. (15, 28)

#### **3.4.1.4. Subarahnoidalno krvarenje**

Subarahnoidalno krvarenje dijeli se na primarno i sekundarno. Primarno subarahnoidalno krvarenje najčešće je posljedica traume glave uslijed ruptur vena subarahnoidalnog prostora. Manje krvarenje može proći i neprimjetno, no veća prate napadaji cerebralnih konvulzija. Dijagnozu ćemo potvrditi nalazom krvi u likvoru uz CT kranijuma. Liječenje je simptomatsko dok je ishod, uslijed nerijetko kompletnog oporavka, vrlo dobar. Mehanizam nastanka sekundarnog subarahnoidalnog krvarenja jest dotok krvi iz obližnjih hematoma te se više javlja u nedonošene novorođenčadi. Liječenje i prognoza ovise o primarnome uzroku pa je i ishod, zbog toga, neizvjestan. (15, 28)

#### **3.4.1.5. Liječenje novorođenačkih intrakranijskih krvarenja**

Liječenje je kompleksno i iziskuje stalno monitoriranje novorođenčeta, uz određene mjere opreza:

- bitno je pažljivo obavljati fizikalne preglede novorođenčeta i obzirivo obavljati nužne pretrage i zahvate;

- novorođenče smjestiti u inkubator radi lakšeg promatranja, održavanja termoregulacije i smanjenja mogućnosti zaraze;
- postaviti trajnu intravensku infuziju kroz koju treba osigurati minimalni unos vode, elektrolita i energije te primjenu terapiju. Unos hrane osigurati preko nazogastrične ili duodenalne sonde;
- ukoliko se posumnja na edem mozga, potrebno je smanjiti unos tekućine i u terapiju uvesti deksametazon i furosemid
- primijeniti vitamin K
- primijeniti svježu smrznutu plazmu ili koncentrate eritrocita po potrebi
- diazepamom liječiti konvulzivne napadaje
- ukoliko se sumnja na subduralno krvarenje, nužna je kirurška intervencija (15, 29)

Svaki rizičan porod ili postavljena sumnja na intrakranijsko krvarenje u novorođenčeta, iziskuje pomno praćenje i nadzor psihomotoričkog razvoja kako ne bi zaostala trajna motorička i mentalna oštećenja.

#### **3.4.1.6. Ostale porodne ozljede- kefalhematom**

Kefalhematom nastaje prodorom krvi između periosta i, najčešće, parijetalne kosti lubanje. Izgledom se pojavljuje kao ograničena fluktuirajuća oteklina od nekoliko centimetara. Mehanizam nastanka oteklina objašnjava se silom pritiska glave novorođenčeta na zdjelice kosti majke tijekom samog poroda. Oteklina se naknadno, nakon poroda, može i povećati. Resorpcija može, ovisno o veličini, potrajati tjednima ili mjesecima; periferno se može palpirati koštani bedem nastao reakcijom periosta. S vremenom i cijeli kefalhematom prekrije tanka koštana opna koja pri dodiru pucketa. Liječenje ne podrazumijeva aktivne mjere, osim pri nastanku sekundarne gnojne upala koja tada zahtijeva kirurški tretman. (15)

### **3.5. Poremećaji hemostaze**

Hemostaza, odnosno zaustavljanje krvarenja iz oštećene krvne žile, predstavlja složeni i udruženi mehanizam djelovanja vaskularnih, trombocitnih i plazmatskih faktora. Vaskularni odgovor čini vazokonstrikcija i retrakcija krvne žile, stvaranje trombocitnog čepa ( primarna hemostaza) i stabilizacija hemostatskog čepa fibrinom ( sekundarna hemostaza). Uzroci otklona hemostaze koji dovode do ekstravazacije krvi iz vaskularnog bazena mogu biti prekid vaskularnog integriteta, poremećaji trombocita i deficit faktora zgrušavanja. Krvarenje je vidljivo kao crvenkasta ili plavkasta promjena na koži i sluznicama, koja ne blijedi na pritisak. Tradicionalno se takve promjene dijele po veličini promjera u petehije, purpure i ekhimoze. U ovome dijelu obraditi ću novorođenačke trombocitopenije te hemofiliju kao predstavnika prirođenog deficita faktora zgrušavanja.

#### **3.5.1. Novorođenačke trombocitopenije**

Trombocitopenija, kao jedna od najčešćih hematoloških abnormalnosti u novorođenčadi, definirana je brojem trombocita od  $150 \times 10^9 / L$  i manje. Najčešće se javlja u nedonoščadi i bolesne novorođenčadi kao posljedica povećane destrukcije ili smanjenog stvaranja trombocita. U većini slučajeva krvarenje je slabo i nije potrebna liječnička intervencija, no u slučaju teške trombocitopenije ( broj trombocita manji od  $50 \times 10^9 / L$ ), velik broj novorođenčadi dobiti će profilaktičku dozu koncentracije trombocita ne bi li se preveniralo krvarenje. Različiti uzroci novorođenačke trombocitopenije mogu se sažeti u dvije velike skupine, s obzirom na vremenski slijed nastanka. Rana trombocitopenija javlja se unutar 72 sata od rođenja, a kasna nakon 72 sata i nadalje. (30) Rana trombocitopenija često se povezuje se zastojem fetalnog rasta (IUGR), dok su najčešći uzroci kasne trombocitopenije sepsa i NEC.

U nedonoščadi, rana trombocitopenija često prati kroničnu fetalnu hipoksiju, hipertenziju u trudnoći i preeklampsiju, HELLP sindrom ( hemoliza, povišene jetrene probe, niske vrijednosti trombocita) i trudnički dijabetes. U tim slučajevima, trombocitopenija stvara blagu do srednje tešku kliničku sliku i ozdravljenje je spontano nakon 10 dana. S druge strane, u donošene novorođenčadi, povećana destrukcija antitijelima obloženih trombocita najbitniji je uzrok trombocitopenije. U tu skupinu ubrajamo NATP i imunu trombocitopeniju (ITP). Mehanizam nastanka trombocitopenije u NATP je kada majčim imunosti sustav dođe u doticaj s antigenom na površini trombocita fetusa, koje je ono naslijedilo od oca. Majka tada stvara protutijela koja oblože djetetove trombocite koji se zatim destruiraju. U kliničkoj su slici vidljive petehije, purpura i mjeri se nizak broj trombocita. Trombocitopenija je također povezana i s visokom prevalencijom intrakranijskog krvarenja (oko 10- 20% simptomatske novorođenčadi). ITP nastaje kada majka već ima postojeća antitrombocitna protutijela na vlastite trombocite koji onda transplacentarno prođu ka novorođenčetu. Sama majka već može bolovati od iste bolesti, sistemnog lupusa ili limfoproliferativne bolesti. Novorođenčad pri porodu može imati normalan broj trombocita, koji onda naglo pada u slijedećim danima. Intrakranijsko krvarenje je, na sreću, rijetka pojava.

Najčešći uzroci kasne trombocitopenije su dokazana bakterijska infekcija, kao u novorođenačkoj sepsi, i NEC. U slučaju infekcije, trombocitopenija se rapidno razvije i stvori tešku sliku te liječenje zahtijeva nekoliko tjedana. Jedan od glavnih mehanizama koji dovodi do snižene razine trombocita u novorođenačkoj sepsi jest DIK s velikom potrošnjom trombocita. Ostali uzroci uključuju trombozu povezanu sa kateterima i lijekovima uzrokovanu trombocitopeniju.

Liječenje novorođenačke trombocitopenije zasniva se na transfuziji koncentrata trombocita. Transfuzija se može dati kao terapijska doza u liječenju aktivnog krvarenja ili kao profilaktička doza u prevenciji krvarenja. Preporučena doza u novorođenčeta varira između 10 i 20 mL/kg ili  $10\text{-}20 \times 10^9$  trombocita/kg. (31) Važno je naglasiti da NATP i ITP iziskuju specifičan terapijski pristup. U slučaju NATP, daju se „oprani“ trombociti te se sugerira i primjena imunoglobulina 2 mg/kg 2-5 dana, dok se u slučaju ITP također mogu dati imunoglobulini, ali i kortikosteroidi. Čak u 98% slučajeva transfuzija se daje u profilaktičke svrhe. (32)

### **3.5.2. Hemofilija A**

Hemofilija A nasljedni je poremećaj koagulacije uzrokovan nedostatkom faktora VIII, koji se prenosi X- vezano recesivno, što podrazumijeva da žene prenose bolestan gen. (33)

Hemofilija A klasificira se kao teška, umjerena i blaga. U novorođenačkoj dobi najopasniji je oblik teške hemofilije koja se već očituje u teškoćama pri rođenju i mogućnosti krvarenja u vitalne organe, a velika je incidencija i od intrakranijskog krvarenja. Oboljela novorođenčad zadobije velike kefalhematome, produljeno krvari iz pupčanog bataljka, iz mjesta gdje im se vadi krv za pretrage ili nakon cirkumcizije. Kod umjerenog i blagog oblika, krvarenje je moguće uslijed težih operacijskih zahvata ili nakon veće traume. (15)

U koagulogramu se ističe snižena koncentracija faktora VIII i produljeno PTV. Ostale komponente su uredne. Liječenje hemofilije A podrazumijeva nadomjesnu terapiju rekombiniranim faktorom VIII. Također, profilaksa manjim količinama faktora VIII, svaka 2 dana, ključna je kako bi se prevenirala teža ili spontana krvarenja.

### 3.6. Plućno krvarenje

Plućno krvarenje (PK) u neonatologiji predstavlja teško akutno pogoršanje kliničkog stanja novorođenčeta, čije je obilježje prisutnost svježe krvi u gornjim dišnim putevima ili tubusu ako je novorođenče intubirano. Obično se javlja u prvome tjednu kod hipotrofične novorođenčadi koja ima perzistentni arterijski duktus (PDA), dobile su surfaktant ili se nalaze na nekoj vrsti respiratorne potpore. Incidencija iznosi 1-12 na 1000 živorođene djece, a mortalitet je visok i znosi oko 50%. (34) Faktori rizika dijele se s obzirom na termin rođenja novorođenčadi. Kod donošene novorođenčadi, PK se javlja u slučaju aspiracije mekonija, sistemske hipotenzije i u onih kod kojih se potreba za ventilacijom javila već u porođajnoj sali. U nedonoščadi faktori rizika su intrauterini zastoj u rastu, primjena surfaktanta i PDA s lijevo- desnim šantom. Asfiksija i hipoksija su dodatni faktori rizika, a pojava sepse može se komplicirati razvojem DIK-a.

PK u novorođenčadi predstavlja završni oblik plućnog edema, odnosno akumulaciju ekstravaskularne tjelesne tekućine u intersticij pluća. Mehanizmi koji dovode do nastanka plućnog edema su povećan plućni mikrovaskularni tlak, smanjen intravaskularni onkotski tlak, smanjena limfatična drenaža i povećana mikrovaskularna permeabilnost. Uzroci su brojni, no posebno se izdvajaju hemodinamski značajan PDA i endotoksemija uslijed sepse. Klinička slika PK-a je dramatična i iznenadna jer dolazi do pogoršanja, između drugog i četvrtog postnatalnog dana, i pojave pjenušavog i crvenog sekreta u tubusu ili ustima. U fizikalnom pregledu novorođenčeta dominira blijeda ili ikterična boja kože, generalizirana hipotonija, cijanoza, bradikardija, agonalne respiratorne kretnje ili apneja te izostanak reakcija novorođenčeta. Donošena novorođenčad može biti i iritabilna uslijed hipoksije. Znakovi kardiovaskularnog kolapsa uključuju hepatosplenomegaliju i generalizirane edeme,

dok se na plućima čuju inspiratorni hropci. U krvnoj slici, u prvih 24 sata, vidljiva je ozbiljna anemija te je moguć sekundarni razvoj DIK-a. U biokemijskim nalazima obično se nalazi hipoglikemija, hipokalcemija i hipoalbuminemija, a uslijed DIK-a i hipovolemijskog šoka, vidljive su promjene i bubrežnih parametara uslijed akutne bubrežne ozljede. U acidobaznom statusu nalazimo hipoksiju, hiperkapniju, a kako stanje napreduje i metaboličku acidozu. Radiografski prikaz pluća metoda je izbora za potvrdu dijagnoze. U liječenju se primjenjuju mjere kardiopulmonalne reanimacije, bolus kristaloida od 10-15 mL/kg za 30 minuta, svježe smrznuta plazma, inotropna potpora, surfaktant i vitamin K. (35) Simptomatologija PDA zahtjeva multidisciplinarn pristup, intenzivno ultrazvučno praćenje i stalnu procjenu kliničke slike.

### **3.7. Hematurija u novorođenčeta**

Hematurija, odnosno pojava krvi u mokraći, u novorođenčeta rijetka je pojava i iako rjeđa u zdrave novorođenčadi, češća je u nedonoščadi, posebno u NJIL-u. Dijeli se na makrohematuriju, koja je vidljiva golim okom, i mikrohematuriju vidljivu tek prilikom mikroskopskog pregleda urina. Gornjom granicom normale smatra se nalaz do 5 eritrocita u  $\text{mm}^3$ . Hematurija može biti prolazna, no svejedno zahtijeva evaluaciju, pretrage i po potrebi intervenciju. Iako je često prolazna, hematurija koja ne prolazi kroz vrijeme, znak je uzbune. Incidencija hematurije raste s padom porodne težine i gestacijske dobi. (36) Važno je diferencijalno dijagnostički isključiti uratne kristale koji su česti u novorođenčadi i mogu obojati urin u ružičasto, lijekove poput nitrofurantoina, rifampicina i klorokina koji također daju boju urinu, rektalno krvarenje, krvarenje nakon cirkumcizije i vaginalno krvarenje koje je normalna pojava između drugog i desetog dana, od poroda, a uzrok je naglog pada majčinog estrogena.

U fizikalnom pregledu posebnu važnost treba obratiti na simptome i znakove koji bi usmjerili na uzrok hematurije. Porast temperature ukazuje na uroinfekciju, hipertenzija na promjene u bubrezima poput tromboze, kortikalne nekroze i tumorske tvorbe što iziskuje hitnu intervenciju. Novorođenčad s policističnom bolešću bubrega su posebice sklone hipertenziji. Edemi i hematurija vidljivi su i kod pacijenata sa glomerulonefritisom. Distendirani abdomen i palpabilna masa, mogu biti sekundarne posljedice opstruktivne uropatije, policističnih bubrega i tromboze renalne arterije ili vene. Od laboratorijskih nalaza, leukociturija je prisutna u uroinfekciji, proteinurija i eritrocitni cilindri pojavljuju se u glomerulonefritisu, a KKS nam je važna u dijagnostici uroinfekcije, anemije ili policitemije ili trombocitopenije. (37)

Najčešći uzrok hematurije je trauma nakon kateterizacije. Ozljeđa mukoze mokraćne cijevi često dovodi do mikrohematurije. Prolaskom katetera kroz suženu ili obstruiranu mokraćnu cijev, može dovesti i do makrohematurije. U slučaju traume, intervencije su rijetko potrebne.



#### 4. RASPRAVA

Krvarenje u novorođenčadi čest je znak u kliničkoj praksi, unatoč razvoju struke. Prema literaturi, još uvijek postoje dileme oko liječenja i nema univerzalnih smjernica za pojedina stanja te se smatra da je potrebna diskusija (31, 37). U liječenju trombocitopenije, smjernice za transfuziju široko se razlikuju između zemalja i bolnica. Referirajući se na taj problem, mnogi autori zaključuju da nema dovoljno dokaza o preporuci ili odbijanju transfuzije za kritično oboljelu novorođenčad s trombocitopenijom. Spominju se i rizici koje nosi transfuzija, od kojih su infekcija citomegalovirusa i tromboza samo neki od. (38) Međutim, unatoč riziku, rezultati posljednjeg istraživanja iz 2019. godine pokazuju da niske doze koncentrata trombocita mogu pozitivno utjecati na prognozu bolesti. (39) Drugi problem koji se nazire jest da se nije poznata sveukupna točna incidencija novorođenačkih krvarenja. Za češća krvarenja postoji više materijala i dokaza (11, 13, 16, 27, 30), dok su neka još nedovoljno istražena ili su rjeđa (34, 37). Stoga se, prema novijoj literaturi, potiče na novija istraživanja kako bi se znala točna incidencija. Pregledom literature, hemoragijska bolest novorođenčadi jedno je od rijetkih poremećaja krvarenja koje se uspješno prevenira i gotovo je u potpunosti iskorijenjeno (3,4). Medicina je svakako napredovala i napreduje u pogledu slikovnih metoda kojima možemo pratiti klinički tijek liječenja. (26) Posebice se ističe uporaba MRI koja daje bolji uvid u vizualizaciju mikrohemoragija i starost krvarenja kod novorođenčadi s intrakranijskim krvarenjima. (15) Unazad deset godina došlo je i do poboljšanja u dijagnostici i evaluaciji GI krvarenja, uslijed upotrebe endoskopije u dijagnostičke i terapijske svrhe. Kako bi tijek samoga pregleda bio što uspješniji, Američko udruženje pedijatara i Američko stomatološko udruženje, izdali su smjernice za monitoriranje novorođenčadi tijekom i nakon sedacije (40). Kako bi se spriječile posljedice krvarenja, pregledom literature, naglašava se velika važnost heteroanamneze i temeljitog

fizikalnog pregleda novorođenčeta, jer se na taj način već može zaključiti hoće li se hitno intervenirati i krenuti s daljnjom obradom. (10,15,37) Takvim promptnim pristupom mogao bi se spriječiti napredak krvarenja ili fatalan ishod. Niz je poznatih čimbenika rizika koji potiču patofiziološke procese i rezultiraju nastankom krvarenja. Čimbenici se dijele u genetske čimbenike i čimbenike trudnoće (11,25,30,33,34,36), čimbenike vezane za porod (2,14,17,25,30,34,36) i čimbenike vezane uz neonatalni period (5,12,13,16,18,20-24,27-30).

## 5. ZAKLJUČCI

- Krvarenje je čest znak u novorođenačkoj dobi i neposredno utječe na stope morbiditeta i mortaliteta navedene skupine djece.
- Posebnost vrijednosti KKS u novorođenačkoj dobi: povišene vrijednosti eritrocita, hemoglobina i hematokrita, uz fiziološki manjak faktora zgrušavanja.
- Osnovno je u evaluaciji krvarenja razlučiti je li novorođenče bolesno
- Uzroci su krvarenja u novorođenčadi brojni, a terapijski pristup podrazumijeva suportivne mjere te kauzalno liječenje.
- Hemoragijska se bolest novorođenčadi uspješno prevenira intramuskularnim davanjem preparata vitamina K
- Kliničkom slikom blijedila, mlohavosti, ubrzane frekvencije srca, površnim i ubrzanim disanjem prezentira se novorođenčad u hemoragijskom šoku, te je iznimno važno prepoznati ovo stanje jer uz pravovremenu i ispravnu terapiju dolazi do brzog oporavka.
- Najčešće ozljede mozga u novorođenačkoj dobi intrakranijska su krvarenja, ujedno i najvažniji uzrok smrti.
- Trombocitopenija je jedna od najčešćih hematoloških abnormalnosti u novorođenčadi (broj trombocita od  $\leq 150 \times 10^9 / L$ ); liječenje novorođenačke trombocitopenije zasniva se na primjeni transfuzije, uz dodatak imunoglobulina u slučaju NATP i ITP.
- Profilaksa manjim količinama faktora VIII, svaka 2 dana, ključna je kako bi se prevenirala teža ili spontana krvarenja u oboljelih od hemofilije.
- Hematurija u novorođenčeta rijetka je pojava i obično prolazna ako je izazvana traumom kao najčešćim uzrokom.

## 6. SAŽETAK

Novorođenačka krvarenja često predstavljaju ozbiljan problem zbog relativno malog ukupnog volumena krvi u novorođenčeta, utjecaja na kardiovaskularni sustav i raznog djelovanja na tkivo, posebice na mozak. Razlike u krvnoj slici u odnosu na odraslu dob, najizraženije su u novorođenčeta. Svakoj uspješnoj evaluaciji krvarenja prethodi detaljna anamneza i cjeloviti fizikalni pregled. Uzroci su krvarenja u novorođenčadi brojni, a svako krvarenje uznemirujuća je pojava. Hemoragijska bolest novorođenčeta prolazno je smanjenje aktivnosti faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K, no krvarenje se uspješno prevenira profilaktičkom intramuskularnom dozom istog odmah po porodu. Hemoragijski šok novorođenčeta nastaje kao posljedica intrauterinog krvarenja pri kraju trudnoće ili u porodu, te neposredno nakon rođenja i može dovesti do fetomaternalne i fetofetalne transfuzije u slučaju blizanačke trudnoće. U etiologiju krvarenja iz gornjeg GI trakta spadaju poremećaji koagulacije preosjetljivost na bjelančevine kravljeg mlijeka, stresni gastritis ili ulkus, sepsa i trauma, dok najčešći uzroci krvarenja iz donjeg GI trakta uključuju alergijski kolitis, NEC, Hirschsprungovu bolest i malrotaciju. Intrakranijska su krvarenja najčešće ozljede mozga u novorođenčeta, a dijele se na periventrikularno, parenhimno, subduralno i subarahnoidalno krvarenje. Od poremećaja hemostaze, u novorođenčadi se najčešće javljaju trombocitopenije i hemofilije, a važno je prevenirati teže oblike krvarenja ispravnim davanjem transfuzije ili rekombinantnog faktora VIII. PK predstavlja završni oblik plućnog edema i ima visok mortalitet. Hematurija je rijetka pojava i može biti prolazna, no svejedno zatijeva evaluaciju.

Ključne riječi: evaluacija; fizikalni pregled; krvarenje; novorođenčad

## 7. SUMMARY

Bleeding in neonates is often a serious problem due to relatively small total blood volume of newborn infants, adverse cardiovascular effects and the damaging effects on neonatal tissue, especially on the brain. Hematological differences of term newborns are excessively higher than those of adults. A detailed history and complete physical examination is, consequently, needed in management of bleeding. There are multiple causes of bleeding in neonates, and it is often a serious event. Vitamin K deficiency bleeding is observed in infants who did not receive vitamin K prophylaxis at birth. Coagulation factors II, VII, IX and X depend on the presence of vitamin K for their activity. Hypovolemic shock in neonates is mostly seen early at birth. The causes involve peripartum bleeding, fetomaternal hemorrhage, fetofetal hemorrhage, or a postpartum neonatal hemorrhage. Upper GI bleeding in neonates includes coagulopathies, milk protein allergies, neonatal peptic ulcer, sepsis and trauma, while the most common causes of lower GI bleeding are allergic colitis, NEC, Hirschsprung disease and intestinal malrotation. Intracranial hemorrhage is a relatively common complication of childbirth and is classified into subdural hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, cerebellar hemorrhage and intraventricular hemorrhage. Bleeding disorders, such as thrombocytopenia and hemophilia, mostly occur in the neonatal period. To prevent severe blood loss, platelet transfusion may be given for thrombocytopenia or recombinant factor VIII products to treat hemophilia A. Pulmonary hemorrhage is caused by development of pulmonary edema and has a high rate of neonatal mortality. Hematuria in neonates may be transient, but still requires evaluation.

Key words: bleeding; evaluation; neonates; physical examination

## 8. LITERATURA

1. Pediatric Blood Volume Calculator. Pristupljeno 15.6.2021. Dostupno na:  
<https://www.omnicalculator.com/health/pediatric-blood-volume>
2. Buchanan GR. Coagulation disorders in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:203–20.
3. Canadian Paediatric Surveillance Program 1997. Results. Ottawa: Canadian Paediatric Society, 1998.
4. Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Hrvatsko perinatološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora. Preporuke za profilaktičko davanje vitamina K novorođenčadi. Preporuke ad hoc radne skupine. *Gynecol Perinatol* 1994;3:95
5. Blanchette VS, Rand ML. Platelet disorders in newborn infants: Diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1997;21:53-62
6. Ogunlesi T.A, Oyelami O.A. Role of fresh plasma transfusion in the management of Neonatal Tetanus. *Annals of Tropical Paediatrics* 2004; 24: 367.
7. Esan AJ. Hematological differences in newborn and aging: a review study. *Hematol Transfus Int J.* 2016;3(3):178-190.
8. Rennie JM, Robertson NRN. A manual of neonatal th intensive care. 4 edition, Arnold Publishers, London, 2002: 433 455.
9. Andrew M, Vegh P, Johnston M et al. Maturation of the haemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80: 1998 1905.
10. Ogundeyi, M. (2010). Approach to the management of a bleeding neonate. *Nigerian Journal of Medicine*, 18(3).

11. Bussel J. Alloimmune thrombocytopenia in the fetus and newborn. *Semin Haematol* 2001; 27: 245-52.
12. Bulstrode NW, Cuckow PM, Spitz LS. Neonatal gastrointestinal pseudohaemorrhage. *J.R. Coll. Surg. Edinb* 1998; 43: 355-56.
13. Siffel C, Kistler DK, Sarda PS. Global incidence of intraventricular hemorrhage among extremely preterm infants: a systematic literature review. *De Gruyter*; 2021
14. Malusky S, Donze A. Neutral head positioning in premature infants for intraventricular hemorrhage prevention: An evidence-based review. *Neonatal Netw.* 2011;30:381–96.
15. Mardešić D, Benjak V. (2013). *Novorođenče*. U: Mardešić D, Barić I, urednici. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga, str. 309-403
16. Romano C, Oliva S, Martellosi S et al. Pediatric gastrointestinal bleeding: Perspectives from the Italian Society of Pediatric Gastroenterology. *World Journal of Gastroenterology* 2017; 23(8), 1328.
17. Vinton NE. Gastrointestinal bleeding in infancy and childhood. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 93-122.
18. Wolfram W. Pediatric Gastrointestinal Bleeding. Pristupljeno 15.6.2021.  
Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1955984-overview#a5>
19. Frković M. *Radiološki atlas probavnog sustava djece*. 1. izd. Zagreb: Informator 1998
20. Westfal, M. L., & Goldstein, A. M. (2018). Diagnosing and Managing Hirschsprung Disease in the Newborn. *NeoReviews*, 19(10), e577–e588.

21. Khan RA, Wahab S, Ghani I. Neonatal Intestinal Obstruction: When to Suspect Duplication Cyst of Bowel as the Cause. *J Neonatal Surg.* 2016 Oct-Dec; 5(4): 52.
22. Brown RL, Azizkhan RG. Gastrointestinal bleeding in infants and children: Meckel's diverticulum and intestinal duplication. *Simin Pediatr Surg* 1999; 8:202-4
23. Irish MS, Caty MG, Azizkhan RG. Bleeding in children caused by gastrointestinal vascular lesions. *Semin Pediatr Surg* 1999; 8: 210-3.
24. Wilson NW, Self TW, Hamburger RN. Severe cow's milk induced colitis in an exclusively breast fed neonate. *Clin Pediatr* 1990; 29: 77-80.
25. Medix. Porodajne ozljede. Pristupljeno 24.5.2021. Dostupno na: <https://www.medix.hr/porodajne-ozljede>
26. Van Wezel-Meijler, G., Steggerda, S. J., & Leijser, L. M. (2010). Cranial Ultrasonography in Neonates: Role and Limitations. *Seminars in Perinatology*, 34(1), 28–38.
27. Waldemar AC, Ambalavanan N, Intracranial- Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia. U: Kliegman RM, Stanton B, Geme JS, i sur. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20.izd. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2015. str. 835-7.
28. Rešić B. Intrakranijalno krvarenje u novorođenačkoj dobi. *Paediatr Croat.* 2005;49:243-54.
29. Bano S, Chaudhary V, Garga UC, Yadav S, Singh SC. Intracranial Hemorrhage in the Newborn. *IntechOpen.* 2014.
30. Ulusoy E, Tüfekçi O, Duman N, et al. Thrombocytopenia in neonates: causes and outcomes. *Ann Hematol* 2013;92(7):961-7



31. Boulton F. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004;124(4):433-53
32. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics* 2009;124(5):e826-34
33. Peyvandi F, Garagiola I, Young G (2016). The past and future of hemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 388(10040):187-197
34. Berger TM, Allred EN, Van Marter LJ. Antecedents of clinically significant pulmonary hemorrhage among newborn infants. *J Perinatology*. 2000;20(5):295-300
35. Olomu N, Kulkarni R, Manco - Johnson M, Treatment of Severe Pulmonary Hemorrhage With Activated Recombinant Factor VII (rFVIIa) in Very Low Birth Weight Infant. *J perinatology*. 2002;22(8):672-674.
36. Delgado MM, Khan S, Satlin LM, et al. Incidence and duration of microscopic hematuria (MH) in the premature infant. *Pediatr Res* 1999;45:194a
37. Jernigan, S. M. (2014). Hematuria in the Newborn. *Clinics in Perinatology*, 41(3), 591–603.
38. Kim, D.-H. (2018). Transfusion practice in neonates. *Korean Journal of Pediatrics*, 61(9), 265–270.
39. Fustolo-Gunnink, S. F., Fijnvandraat, K., van Klaveren, D., Stanworth, S. J., Curley, A., Onland, W., ... van der Bom, J. G. (2019). Preterm neonates benefit from low prophylactic platelet transfusion threshold despite varying risk of bleeding or death. *Blood*, 134(26), 2354–2360.

40. Cote, C. J., & Wilson, S. (2016). Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Update 2016. *PEDIATRICS*, 138(1), e20161212–e20161212.

## 9. ŽIVOTOPIS

Sara Belčić rođena je 25. studenog 1996. godine u Zagrebu. Pohađala je Osnovnu školu Rudeš, a nakon toga nastavlja srednjoškolsko obrazovanje u VII. gimnaziji u Križanićevoj ulici 4. Nakon uspješne četiri godine, 2015. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci, kojeg završava 2020./2021. akademske godine s vrlo dobrim uspjehom. Za vrijeme studiranja, aktivno sudjeluje na kongresima, uključuje se u razne udruge fakulteta, bavi se znanstvenim radom te na Studentskom Kongresu Neuroznanosti dobiva nagradu publike za najbolji rad. Članica je organizacijskog odbora Kongresa hitne medicine s međunarodnim djelovanjem čiji je glavni cilj obrazovanje budućih mladih liječnika koji se zanimaju za hitnu medicinu. Također, jedna je od demonstratora na kolegiju Propedeutike gdje pomaže mlađim kolegama u što uspješnijem savladavanju gradiva. Početkom 2019. godine sudjeluje u studentskoj razmjeni u Moldaviji. Kroz 2020./2021. akademsku godinu, aktivno volontira u suzbijanju COVID-19 bolesti. Aktivno se služi engleskim i španjolskim jezikom.