

## SMETNJE KOAGULACIJE U NOVOROĐENAČKOJ DOBI

MILAN STANOJEVIĆ, BRANKA KOPRČINA\*

*Nezrelost hemostatskog sustava u novorođenčadi i njegova razmjerno mala funkcionalna rezerva doprinose češćoj pojavi hemostatskih poremećaja u novorođenačkom razdoblju u odnosu na kasnija životna razdoblja. U toj se dobi poremećaji hemostaze mogu manifestirati bilo kao prirođeni bilo kao stečeni. Velike poteškoće se pojavljuju u dijagnostici hemostatskih poremećaja zbog prelaboratorijskih i laboratorijskih poteškoća, te poteškoća s interpretacijom rezultata. U ovome preglednom radu su prikazane neke posebnosti hemostaze, a napose procesa zgrušavanja u novorođenačkoj dobi uz osvrt na dijagnostiku i liječenje nekih stanja. Poremećaji hemostaze relativno su česti u novorođenačkom razdoblju, a nalazimo ih kod 40% obducirane novorođenčadi, dok 1% prijema na novorođenačke odjele otpada na poremećaje hemostaze. Učestalost trombocitopenije (trombociti  $<150 \times 10^9/l$ ) je od 1 do 5% u novorođenčadi neposredno nakon rođenja, a teška trombocitopenija (trombociti  $<50 \times 10^9/l$ ) je od 0,1 do 0,5%. Ona se javlja u 22 do 35% sve novorođenčadi zaprimljene u jedinicu intenzivne terapije, te u gotovo 50% onih koji iziskuju intenzivnu terapiju, od kojih 20% ima tešku trombocitopeniju, što iznosi 8% nedonoščadi i 6% sve novorođenčadi zaprimljene u jedinicu intenzivnog liječenja. Prirođeni poremećaji koagulacije rijetko se manifestiraju u novorođenačkom razdoblju, a češći su stečeni poremećaji zgrušavanja, poglavito oni koji nastaju zbog relativnog manjka činitelja zgrušavanja ovisnih o vitaminu K. Krvarenje zbog nedostatka vitamina K može se pojaviti u 1,7% novorođenčadi koja nije nakon poroda dobila profilaktičku dozu vitamina K, a relativni rizik pojave kasnog krvarenja u novorođenčeta koje je primilo samo jednu peroralnu dozu vitamin K nakon rođenja je 13,82. Tromboembolija je u novorođenčadi rjeđa nego u odraslih. Prema nekim podacima venska tromboembolija ima incidenciju od 2,4 na 1000 prijema u jedinicu novorođenačke intenzivne terapije. U općoj populaciji novorođenčadi učestalost tromboembolijskih incidenata je 0,51 na 10.000 poroda od čega polovina otpada na venske, a polovina na arterijske tromboembolije. U radu su prikazane neke osobitosti liječenja poremećaja koagulacije, te tromboembolijskih poremećaja u novorođenčadi, u kojima se naglašava nedostatak istraživanja toga područja u novorođenčadi.*

Deskriptori: HEMOSTAZA, KOAGULACIJA, TROMBOEMBOLIJA, NOVOROĐENČE, POREMEĆAJI

### UVOD

Kad je shvaćeno da dijete nije umanjeno odrastao, pedijatrija se odvojila od interne medicine, a slično se je dogodilo i s neonatologijom u okviru pedijatrije. Novorođenačka je dob posve različita u usporedbi s ostalim dobnim skupinama, a toj je spoznaji svojevremeno doprinio i van Crefeld, pionir koagulacijskih istraživanja u novorođenčadi (1). Hemostatski sustav je općenito vrlo dinamičan, a na tu dinamičnost u novorođenačkoj dobi

utječu gestacijska i postnatalna dob (2). U novorođenčadi je hemostaza nezrela, jer su koncentracije većine činitelja zgrušavanja u novorođenčadi snižene u usporedbi s odraslima, no ona je podložan fiziološkim promjenama koje štite zdravo novorođenče i od krvarenja i od trombotskih poremećaja (3-5). Međutim nezrelost hemostatskog sustava i njegova razmjerno mala funkcionalna rezerva doprinose češćoj pojavi hemostatskih poremećaja u novorođenačkom razdoblju u odnosu na kasnija životna razdoblja. U toj se dobi poremećaji hemostaze mogu manifestirati bilo kao prirođeni bilo kao stečeni, što uvijek predstavlja veliku poteškoću, te je za postavljanje konačne dijagnoze u dvojbjenim slučajevima uvijek potrebno vrijeme. Bez obzira što činitelji zgrušavanja ne prolaze fetoplacentnu barijeru, što znači da je njihova koncentracija prvenstveno

rezultat endogene sinteze, ipak se utjecaj majčinog faktora u pojavi poremećaja hemostaze ne smije nikada zanemariti. Cilj ovoga rada je prikazati specifičnosti hemostaze, a napose procesa zgrušavanja u novorođenačkoj dobi uz poseban osvrt na dijagnostiku i liječenje nekih stanja.

### HEMOSTAZA I ČINITELJI KOAGULACIJE

Iako je koncentracija faktora zgrušavanja u novorođenčeta niža nego kod odrasloga, ono je ipak sklonije trombozi nego krvarenju (6-9). Razlog za to mogli bismo potražiti u razvoju ljudske hemostaze (6-10). Ontogenetski gledajući, razvoj hemostaze u čovjeka predstavlja rekapitulaciju filogeneze, što je univerzalno pravilo razvoja (6). Na Tablici 1. je prikazan razvoj ljudske hemostaze od fetalnog do novorođenačkog razdoblja, uz vrijeme

\* Klinika za ginekologiju i porodništvo  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
Opća bolnica "Sveti Duh", Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Prim. mr.sc. Milan Stanojević  
Klinika za ginekologiju i porodništvo  
Opća bolnica "Sv. Duh"  
10000 Zabreb, Sv. Duh 64  
E-mail: milan.stanojevic@kc.htnet.hr

Tablica 1.

*Normalan razvoj humane hemostaze (6-9, 11-15)*

Table 1

*Normal development of human hemostasis (6-9, 11-15)*

| Hemostaze i osobine                 | Embrio i fetus                            | Nedonošće        | Donošeno novorođenče                                    | Dob postizanja vrijednosti odraslih |
|-------------------------------------|---|------------------|---|-------------------------------------|
| Vaskularna i trombocitna funkcija   |   |                  |   |                                     |
| Vazokonstrikcija                    | Prisutna pred kraj embrionalnog razdoblja | Prisutna         | Prisutna  | -                                   |
| Lomljivost kapilara                 | -   | Povećana         | Normalna  | -                                   |
| Vrijeme krvarenja                   | Produljeno                                | Normalno         | Normalno  | -                                   |
| Broj trombocita                     | Pojava u 10.-11. tjednu                   | Normalan         | Normalan  | -                                   |
| Funkcija trombocita                 | Pojava agregata s 12-15 tjedana           | ↓↓<br>Agregacija | ↓<br>Agregacija, retrakcija koaguluma i oslobađanje PF3 | ?                                   |
| Koagulacija                         |   |                  |   |                                     |
| Vrijeme zgrušavanja                 | Krv se ne zgrušava do 11. tjedna          | ↑                | ↓ ili N   | -                                   |
| Protrombinsko vrijeme               | ↑ Od 15-20 tjedana                        | ↑ ili N          | ↑ ili N   | 4-6 tjedna                          |
| Parcijalno tromboplastinsko vrijeme | ?   | ↑↑               | ↑   | 2-9 mjeseci                         |
| Trombinsko vrijeme                  | ?   | N                | N   | -                                   |
| Trombotest (IX, X, VII, II)         | Pozitivan s 10 tjedana                    | ↓                | ↓   | 2-12 mjeseci                        |
| XII                                 | ?   | ?                | ↓   | 9-14 dana                           |
| XI                                  | ?   | ↓↓               | ↓   | ≥6 mjeseci                          |
| IX                                  | 5-10%                                     | ↓↓               | ↓   | 3-9 mjeseci                         |
| VIII                                | ?   | N                | N   | -                                   |
| VII                                 | ?   | ↓                | ↓   | 2-12 mjeseci                        |
| X                                   | ?   | ↓↓               | ↓   | 2-12 mjeseci                        |
| V                                   | ?   | ↓                | ↓   | >6 mjeseci                          |
| II                                  | ?   | ↓                | ↓   | 2-12 mjeseci                        |
| I                                   | ↓   | ↓                | N   | -                                   |
| XIII                                | ?   | ↓                | ↓   | 5 dana                              |

- prenatalno postignute vrijednosti odraslih; N normalne vrijednosti; ↓ smanjena aktivnost (40-80%); ↓↓ jako smanjena aktivnost (<40%); ↑ povećano ili ubrzano; ↑↑ znakovito pojačano; PF3 trombocitni faktor 3; ? nepoznato

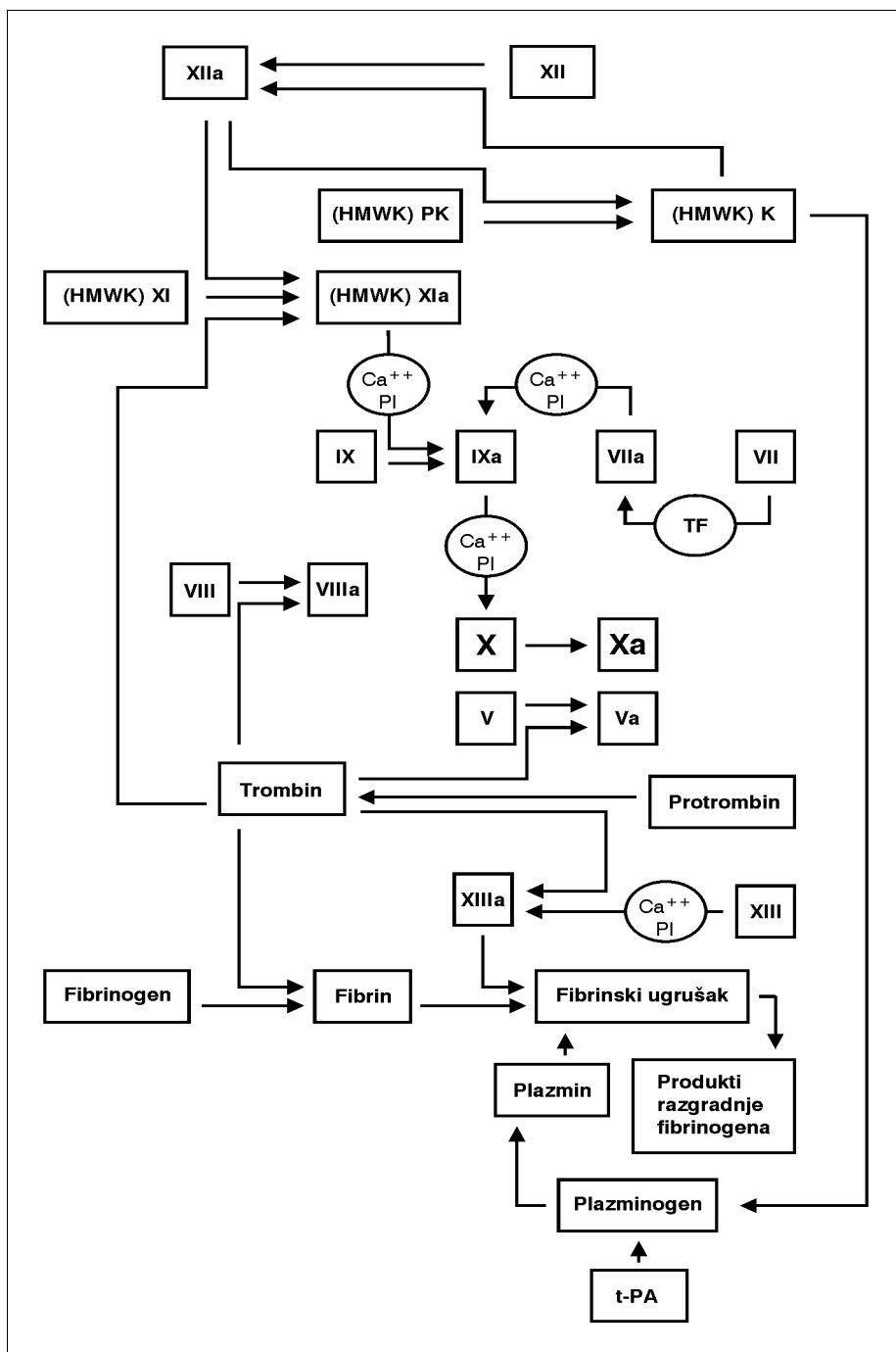
postizanja odraslih vrijednosti pojedinih funkcija ili činitelja (6-9, 11-15). Zbog fetomaterne barijere kakva je posteljica, aktivnost faktora zgrušavanja kod fetusa rezultat je pretežno endogene sinteze, pa stoga osim za faktore IX i XIII ne postoji korelacija između aktivnosti majčinskih i fetalnih činitelja zgrušavanja (6-8, 16). S edukacijskog stajališta hemostaza se sastoji od vaskularne, trombocitne i koagulacijske faze, koje predstavljaju međusobno uigran i vrlo precizan slijed zbivanja (17-22).

#### *Fiziologija zgrušavanja krvi*

Uloga trombocita u procesu zgrušavanja

Fiziološki se krv održava u tekućem stanju. Kao odgovor na oštećenje stjenke krvne žile, trombociti, činitelji zgrušavanja plazme i oštećena krvna žila pridonose stvaranju hemostatskog čepa (17-22). Početna reakcija trombocita je njihova adhezija za kolagen i von Willebrandov faktor (vWF) koji su dostupni nakon oštećenja krvne žile u čemu važnu ulogu imaju receptori na površini trombocita (23, 24). Reakcijom adhezije započinje aktivacija trombocita koja uključuje promjenu njihova oblika i razvoj dugačkih pseudopodija kako bi se olakšali kontakti među njima. Dolazi do izlučivanja iz trombocitnih granula te transformacije trombocitnih membranskih glikoproteina u aktivne

receptore za fibrinogen (GP IIB-IIIa), vWF (GP Ib-IX-V) ili kolagen (GP Ia-IIa, GPVI) (25). Fibrinogen koji izlučuju alfa granule trombocita zajedno s fibrinogenom iz plazme, veže se na receptore na trombocitima, započinjući i olakšavajući tako agregaciju trombocita i formiranje primarnog trombocitnog čepa (23, 24). Guste trombocitne granule luče adenozin difosfat te tromboksan A2 koji se sintetizira iz arahidonske kiseline, a oni su agonisti koji podržavaju aktivaciju trombocita (23, 24). Osim primarnih funkcija adhezije i agregacije, trombociti olakšavaju zgrušavanje pripremajući površinu oštećene žile za ključnu reakciju zgrušavanja - stvaranje trombina, koju



Slika 1.  
Fiziologija koagulacije i fibrinolize (1, 3, 20, 23, 25)

Figure 1  
Physiology of coagulation and fibrinolysis (1, 3, 20, 23, 25)

trombociti znakovito ubrzavaju (23, 24). Na trombocitopoezu utječe lučenje trombopoetina koje je ovisno o gestacijskoj dobi (26).

#### Kaskada zgrušavanja

Koagulacija je nesumnjivo koristan mehanizam s međusobno uravnoteženim

aktivatorima i inhibitorima (1, 6-9, 16). Poremećaji njihove ravnoteže mogu dovesti do krvarenja ili tromboze (1, 6-9, 16). Najvažniji inhibitori koagulacije su antitrombini, protein C i fibrinolitički sustav (1, 6-9, 16). Antitrombini inhibiraju trombin i aktiviraju činitelje zgrušavanja X, IX, XI i XII (1, 6-9, 16). Protein C je inhibitor koagulacije ovisan

o vitaminu K koji inaktivira činitelje Va i VIIIa s proteinom S kao kofaktorom (1, 6-9, 16). Protein C sudjeluje i u fibrinolizi, a prirodni nedostatak proteina C i/ili proteina S dovodi do teških krvarenja i razvoja purpura fulminans (1, 6-9, 16). Fibrinolitički sustav održava krv u tekućem stanju (1, 6-9, 16). Plasmin je nespecifična proteaza koja osim fibrina sudjeluje u razgradnji V, VIII i XII činitelja zgrušavanja, te komponenti C1 i C3 komplementa, imunoglobulina, glukagona, adrenokortikalnog hormona, somatotropina i angiotenzina (1, 6-9, 16). Produkti degradacije fibrina djeluju antikoagulacijski i smanjuju agregaciju trombocita. Među inhibitore fibrinolize spadaju alfa-1-antitripsin, alfa-2-makroglobulin, alfa-2-antiplazmin, inhibitor C1 esteraze komplementa i antitrombin (1, 6-9, 16).

Središnja reakcija u procesu koagulacije je stvaranje trombina iz protrombina. Nakon oštećenja krve žile faktor VII se veže sa subendotelijalnim tkivnim faktorom, što omogućuje cijepanje i aktivaciju faktora VII uz pomoć malih količina faktora Xa i faktora VIIa koji se nalaze u plazmi (1, 6-9, 16). Za početak zgrušavanja potreban je i najvažniji je kompleks tkivnog faktora i faktora VIIa (1, 6-9, 16). Taj kompleks dodatno neposredno ili aktivirajući faktor IX aktivira faktor X, što onda dovodi do ponovne aktivacije faktora VII (1, 6-9, 16). Za aktivaciju faktora X potreban je kompleks aktiviranih faktora IX i VIII. Za nastanak faktora IXa potreban je faktor XIa koji može nastati pod utjecajem trombina (1, 6-9, 16). Kontaktni sustav u koji spadaju prekalicrein, kininogen visoke molekularne težine (HMWK) i faktor XII nije neophodan za hemostazu, a nedostatak kontaktnih faktora ne izaziva jako krvarenje već samo produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) (1, 6-9, 16). Aktivacija činitelja II, VII, IX i X ovisna je o vitaminu K, jer oni postaju aktivni tek nakon  $\gamma$ -karboksilacije u jetri (1, 6-9, 16). Nedostatak vitamina K može smanjiti njihovu funkcionalnu aktivnost i dovesti do poremećaja zgrušavanja. Činitelji V i VIII nemaju kao drugi do sada spomenuti činitelji zgrušavanja ulogu enzima, već su to kofaktori drugih

Tablica 2.  
Laboratorijski testovi hemostaze (1, 17-22)

Table 2  
Laboratory tests of hemostasis (1, 17-22)

| Faza hemostaze                                | Test   | Svrha testa  |
|---|--|--|
| Stvaranje hemostatskog čepa                   | Broj trombocita  | Utvrđuje se broj trombocita  |
|   | Vrijeme krvarenja  | Test probira koji svjedoči o odgovarajućem stvaranju hemostatskog čepa neovisno o procesu zgrušavanja krvi   |
|   | von Willebrandov antigen (vW)  | Mjeri ukupnu količinu von Willebrandovih bjelančevina elektroimunoesejem   |
|   | Sastav vW multimera  | Pokazuje distribuciju veličine vW činitelja u plazmi (najveći multimeri nedostaju u tipu II vW bolesti)  |
|   | Aglutinacija ristocetinom  | Test probira za otkrivanje VW multimera srednje veličine   |
|   | Agregacija trombocita  | Otkriva odgovarajući odgovor trombocita na fiziološke stimulatore agregacije trombocita (kolagen, ADP, adrenalini)   |
| Stvaranje fibrina                             | Parcijalno tromboplastinsko vrijeme  | Test probira za vanjski put koagulacije gdje sudjeluju: fibrinogen, protrombin, činitelji V, VIII, IX, X, XI i XII, prekalkikrein i kininogen velike molekularne mase      |
|   | Protrombinsko vrijeme  | Test probira za unutarnji put koagulacije gdje sudjeluju: fibrinogen, protrombin, činitelji V, VII i X.  |
|   | Trombinsko vrijeme   | Test probira za posljednju stepenicu u zgrušavanju - reakciju trombina i fibrinogena   |
|   | Specifični funkcionalni testovi za protrombin, te činitelje od V. do XII.            | Određuje se aktivnost pojedinih činitelja kao postotak normalne aktivnosti   |
|   | Fibrinogen   | Obično se određuje indirektno nakon što se u plazmu doda trombin   |
| Stabilnost fibrina i fibrinolitička aktivnost | Stabilnost ugruška tijekom 24 satne inkubacije u fiziološkoj otopini soli i 5M ureji | Dolazi do lize ugruška u fiziološkoj otopini soli ako je fibrinolitička aktivnost prekomjerna ili u 5M ureji ako nedostaje činitelj XIII                                   |
|   | Euglobulinsko vrijeme lize   | Skraćeno kad krv sadrži veću koncentraciju aktivatora plazminogena ili veću aktivnost plazmina   |
|   | Aktivnost plazminogena   | Određuje se iz aktivnosti plazmina nakon dodavanja aktivatora plazminogena u plazmu  |
|   | $\alpha_2$ - antiplazmin   | Određuje se mjerenjem ostatne aktivnosti plazmina nakon kratkotrajne inkubacije s ispitivanom plazmom  |
| Regulacija zgrušavanja krvi                   | Antitrombin III  | Može se mjeriti njegova antigena aktivnost ili inaktivacija trombina nakon dodavanja heparina  |
|   | Proteini C i S   | Mjere se bilo kao antigeni imunoesejom ili se određuje njihova aktivnost   |
| Aktivacija zgrušavanja in vivo                | Trombocitni činitelj IV  | Odražava oslobađanje sadržaja $\alpha$ granula iz trombocita u plazmu zbog aktivacije trombocita   |
|   | Protaminski parakoagulacijski test plazme  | Pozitivan je kad plazma sadrži fibrinski monomer tj. kad se stvara trombin   |
|   | Raspadni produkti fibrinogena/fibrina u serumu                                       | Određuje se imunološki kao nezgrušani materijal u serumu koji reagira s protutijelima protiv fibrinskih fragmenata   |
|   | D-dimer u plazmi   | Određuje se imunološki pomoću monoklonskih antitijela koja prepoznaju fibrin koji sadrži D-dimer, što je rezultat sekundarne fibrinolize u kojoj sudjeluje i činitelj XIII |

faktora zgrušavanja (1, 6-9, 16). Faktor V izlučuju  $\alpha$ -granule trombocita, a faktor VIII zahtijeva prisustvo vWF, čiji nedostatak onemogućuje njegovo djelovanje (1, 6-9, 16). Činitelje V i VIII aktiviraju trombin i faktor Xa. Faktori VIIa, IX a, Va i Xa čine kompleks koji omogućuje stvaranje trombina (IIa) iz protrombina (II) (1, 6-9, 16). Ranije se smatralo da je zgrušavanje kaskadna reakcija koja rezultira stvaranjem fibrina (1, 6-9, 16). Danas su se pogledi na cijeli

proces ponešto promijenili. Trombin je serinska proteaza sa snažnom koagulacijskom ulogom jer omogućuje stvaranje fibrina iz fibrinogena, uz istovremenu aktivaciju faktora XIII, koji omogućuje stvaranje fibrinskog ugruška (1, 6-9, 16). Trombin međutim pomaže i vlastitom stvaranju aktivirajući faktore XI, V i VIII istovremeno djelujući kao snažan agonist trombocita (1, 6-9, 16). Trombin istovremeno djeluje i kao antikoagulacijski činitelj aktivirajući

protein C (1, 6-9, 16). Trombin osim toga djeluje kemotaktično na monocite i makrofage, olakšava adheziju granulocita i monocita, te stimulira kontrakciju glatkih mišića i njihovu proliferaciju (1, 6-9, 16).

#### Antikoagulacijski činitelji - inhibitori zgrušavanja

Postoje tri najvažnija sustava inhibicije hemostaze: inhibitor puta

Tablica 3.

Koagulacijski testovi probira u zdrave novorođenačadi i one s krvarenjem (6, 7-9, 11-15)

Table 3

Coagulation results in healthy neonates and neonates with bleeding syndromes (6, 7-9, 11-15)

| Ispitanici            | PTV <sup>1</sup> | PV <sup>2</sup> | TV <sup>3</sup> | Fibrinogen | D-dimer | Broj trombocita |
|-----------------------|------------------|-----------------|-----------------|------------|---------|-----------------|
| Zdravo donošče        | N-↑              | N-↑             | ↑               | N          | Neg.    | N               |
| Zdravo nedonošče      | ↑↑               | N-↑             | ↑               | N          | Neg.    | N               |
| Nedostatak vitamina K | ↑↑               | ↑↑↑             | ↑               | N          | Neg.    | N               |
| Bolest jetre          | ↑↑               | ↑↑↑             | ↑↑↑-↑↑          | ↓          | Poz.    | ↓               |
| Hemofilija            | ↑↑↑              | N-↑             | ↑               | N          | Neg.    | N               |
| DIK*                  | ↑↑↑              | ↑↑              | ↑↑              | ↓          | Poz.    | ↓↓              |

\* DIK diseminirana intravaskularna koagulacija; <sup>1</sup> Parcijalno tromboplastinsko vrijeme;<sup>2</sup> Protrombinsko vrijeme; <sup>3</sup> Trombinsko vrijeme; ↑ lagano no produljeno; ↑↑ umjereno produljeno;

↑↑↑ jako produljeno; ↓ sniženo

tkivnog faktora (tissue factor pathway inhibitor - TFPI), proteini C, S i Z i antitrombin (1, 20, 23, 25). Kompleks tkivni faktor s faktorom VIIa inhibira TFPI tako da se veže s faktorom Xa i taj kompleks onda inhibira faktor VIIa (1, 20, 23, 25). TFPI luče  $\alpha$ -granule trombocita, a on se oslobađa za vrijeme njihove aktivacije (1, 20, 23, 25).

Proteini C, S i Z su o vitaminu K ovisne bjelančevine koje djeluju antikoagulacijski. Protein C inaktivira faktore Va i VIIa, što se postiže vezivanjem trombina za trombomodulin - specifični endotelni receptor za trombin (1, 3, 20, 23, 25). Tim vezivanjem za trombomodulin, trombin gubi koagulacijske sposobnosti (1, 3, 20, 23, 25). Endotelne stanice imaju poseban receptor za protein C (endothelial protein C receptor - EPCR) koji olakšava aktivaciju proteina C djelovanjem kompleksa trombin-trombomodulin, a za nastanak aktiviranog proteina C (APC) potreban je protein S kao kofaktor (1, 3, 20, 23, 25). Protein Z je kofaktor koji omogućuje da proteaza inhibitor ovisan o proteinu Z (ZPI) inhibira faktor Xa (1, 3, 20, 23, 25). Smanjenje stvaranja trombomodulina izazivaju tumorski nekroza faktor (TNF), endotoksini, te interleukin 2 (IL-2) - medijatori upale koji na taj način djeluju prokoagulacijski (1, 3, 20, 23, 25).

Antitrombin (AT) je glikoprotein koji sintetizira jetra, a snažan je inhibitor trombina te faktora Xa, XIIa, XIa i IXa (1, 3, 20, 23, 25). Osim toga AT inaktivira i faktor VIIa, ali u manjoj

mjeri od TFPI. Njegovo djelovanje potiče heparin (1, 3, 20, 23, 25).

#### Fibrinoliza kao regulator hemostaze

Intravaskularna fibrinoliza primarno započinje djelovanjem enzima tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) koji se veže za fibrin i dovodi do stvaranja plazmina (1, 3, 20, 23, 25). Fibrinolitička aktivnost u velikoj mjeri ovisi o ravnoteži između t-PA i inhibitora aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) (1, 3, 20, 23, 25). Oba ta proteina se sintetiziraju u endotelnim stanicama. Proizvodnju PAI-1 stimulira trombin i endotoksini, a njegova visoka koncentracija se nalazi i u  $\alpha$ -granulama trombocita (1, 3, 20, 23, 25). Jaki inhibitor plazmina je i  $\alpha_2$ -antiplazmin koji je s fibrinom vezan preko faktora XIIIa, čime ugrušak postaje neosjetljiv na djelovanje plazmina (1, 3, 20, 23, 25). Koncentracija  $\alpha_2$ -antiplazmina je 50% niža od koncentracije plazminogena (1, 3, 20, 23, 25). Na Slici 1. je prikazana shema koagulacije i fibrinolize (1, 3, 20, 23, 25).

#### LABORATORIJSKE PRETRAGE ZA PROCJENU HEMOSTAZE OVOROĐENČETA

Važno pitanje pri izvođenju laboratorijskih pretraga novorođenačadi, a pogotovo male nedonoščađi je količina krvi potrebna za izvođenje pretrage. Za tzv. koagulacijske pretrage probira bilo bi potrebno 1 ml krvi, a za izvođenje detaljnijih pretraga još 1 ml (1, 3, 20, 22, 27). Općenito govoreći pretrage

hemostaze mogli bismo podijeliti na tzv. testove probira koji ukazuju na jednu ili više faza hemostaze, te specifične pretrage pojedinih činitelja koji sudjeluju u hemostazi i ukazuju na mogući poremećaj (1, 3, 20, 27). Obzirom na vrlo kratko poluvrijeme raspada, te na potrebu vrlo preciznog odnosa između antikoagulansa i krvi, te utjecaj hematokrita na rezultate pretrage, u novorođenačadi postoje velike prelaboratorijske poteškoće u izvođenju koagulacijskih pretraga (1, 3, 20, 27). Osim toga neki testovi probira su poprilično neprecizni i teški za interpretaciju u novorođenačkom razdoblju. To se posebno odnosi na vrijeme krvarenja kojim se određuje interakcija trombocita, vWF i subendotelnih činitelja nakon oštećenja krve žile ubodom novorođenačeta lancetom, a pretraga je jako ovisna o osobinama pacijenta i izvođača testa (1, 3, 20, 27). Stoga se pribjegava objektivnijem testu iz citratne pune krvi pomoću analizatora funkcije trombocita (platelet function analyzer - PFA), kojim se mjeri "vrijeme zatvaranja" otvora aparata, a test se pokazao manje invazivan, specifičniji i osjetljiviji od vremena krvarenja (27). U našim prilikama su aparati za laboratorijske pretrage češće prilagođeni potrebama odraslih, a mikrometode se rijetko upotrebljavaju. Bilo bi potrebno opremu u laboratorijima prilagođavati potrebama najmanjih pacijenata, a ne odraslih. To je preduvjet da jednostavni koagulacijski testovi probira nađu u nas češće svoje mjesto u neonatologiji (1, 17-22). Na Tablici 2. su prikazane dodatne pretrage kojima možemo ispitati pojedine faze hemostaze (1, 17-22). Na Tablici 3. su prikazani koagulacijski testovi probira u zdrave donošene i nedonešene novorođenačadi te u najčešćim poremećajima koagulacije u novorođenačadi (6, 7-9, 11-15). Na Tablici 4. su prikazani neki činitelji hemostaze ovisno o gestacijskoj dobi (6-9).

#### PRISTUP NOVOROĐENČETU KOJE KRVARI

Poremećaji hemostaze relativno su česti u novorođenačkom razdoblju, a nalazimo ih kod 40% obducirane novorođenačadi, dok 1% prijema na novorođenačke odjele otpada na

Tablica 4.  
Vrijednosti činitelja zgrušavanja ovisno o gestacijskoj dobi (6-9)

Table 4  
Coagulation factor values according to the gestational age (6-9)

| Ispitanici                              | I mg/dl   | II          | V           | VII         | VIII: C     | vWf: Ag     | IX          |
|---|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Fetus (-20 tjedana)                     | 96 (40)   | 0,16 (0,10) | 0,70 (0,40) | 0,21 (0,12) | 0,50 (0,23) | 0,65 (0,40) | 0,10 (0,05) |
| Nedonošće 26-31 tjedan                  | 250 (100) | 0,32 (0,18) | 0,80 (0,43) | 0,37 (0,24) | 0,75 (0,40) | 1,50 (0,90) | 0,22 (0,17) |
| Nedonošće 32-36 tjedana                 | 300 (120) | 0,45 (0,26) | 0,82 (0,48) | 0,59 (0,34) | 0,93 (0,54) | 1,66 (1,35) | 0,41 (0,20) |
| Donošeno novorođe                       | 240 (150) | 0,52 (0,25) | 1,00 (0,54) | 0,57 (0,35) | 1,50 (0,55) | 1,60 (0,84) | 0,35 (0,15) |
| Dojenče                                 | 340       | 0,97        | 1,00        | 0,90        | 0,93        | 1,13        | 0,70        |
| Vrijeme postizanja vrijednosti odraslih | 21 dan    | 45-60 dana  | 1 dan       | 21 dan      | 1-2 dana    | 1 tjedan    | 6 mjeseci   |

| Ispitanici                              | X           | XI          | XII         | XIII        | AT-III      | Protein C: Ag | Protein S: Ag |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|---------------|
| Fetus (-20 tjedana)                     | 0,19 (0,15) | -           | -           | 0,30        | 0,23 (0,12) | 0,10 (0,06)   | -             |
| Nedonošće 26-31 tjedan                  | 0,38 (0,20) | 0,20 (0,12) | 0,22 (0,09) | 0,11-0,40   | 0,35 (0,20) | 0,29 (0,21)   | -             |
| Nedonošće 32-36 tjedana                 | 0,44 (0,21) | -           | 0,25 (0,09) | -           | 0,40 (0,25) | 0,38 (0,23)   | -             |
| Donošeno novorođe                       | 0,45 (0,30) | 0,42 (0,20) | 0,44 (0,16) | 0,61 (0,36) | 0,56 (0,32) | *0,50 (0,30)  | *0,24 (0,10)  |
| Dojenče                                 | 0,55        | 0,52        | 1,00        | 1,0         | 0,82        | 0,82          | -             |
| Vrijeme postizanja vrijednosti odraslih | 6 tjedana   | 6 tjedana   | 14 dana     | 1 mjesec    | 3-6 mjeseci | 24 mjeseca    |               |

Srednje vrijednosti i donja granica normale (-2SD) u usporedbi s vrijednostima odraslih (100%=1,0). Sve ostale vrijednosti iz venske krvi. Novorođenačad je dobila 1 mg vitamina K nakon rođenja; \* krv iz pupkovine

poremećaje hemostaze (9). Krvarenje se kod novorođenačeta može pojaviti uslijed (6-9):

- prolaznog nedostatka činitelja zgrušavanja ovisnih o vitaminu K,
- diseminirane intravaskularne koagulacije u toku infekcije, acidoze ili hipoksije,
- nasljednih poremećaja koagulacije,
- kvalitativnih i/ili kvantitativnih poremećaja trombocita, vaskularnih poremećaja i
- traume same ili udružene s nekim od gore spomenutih stanja.

Na Slici 2. je prikazan pristup novorođenačetu koje krvari (28, 29). Indikacije za koagulacijske testove probira u novorođenačkom razdoblju su:

- novorođe koje krvari,
- pozitivna obiteljska anamneza o povećanoj sklonosti krvarenju, ovisno o činitelju koji nedostaje, težini kliničke slike i vjerojatnosti da se točna dijagnoza postavi u novorođenačeta,
- teška metabolička bolest, teži respiratorni distres sindrom,

poremećaji funkcije jetre i ostala stanja koja su rizična za razvoj diseminirane intravaskularne koagulacije,

- novorođenačad majki koje se liječe antikonvulzivima, antikoagulantima iz varfarinske skupine, tuberkulozicima ili dugotrajno liječene antibioticima u vrijeme termina porođaja,
- sva novorođenačad koja će biti podvrgnuta operativnom zahvatu ili biopsiji tkiva.

Kongenitalnu trombofiliju treba isključiti (28, 29):

- u svakog novorođenačeta s klinički znakovitom trombozom, uključujući spontane trombotičke incidente, te s neočekivanom opsežnom venskom trombozom, ishemijskim promjenama na koži ili purpuruom fulminans,
- te u novorođenačadi s pozitivnom obiteljskom anamnezom o novorođenačkoj purpuri fulminans.

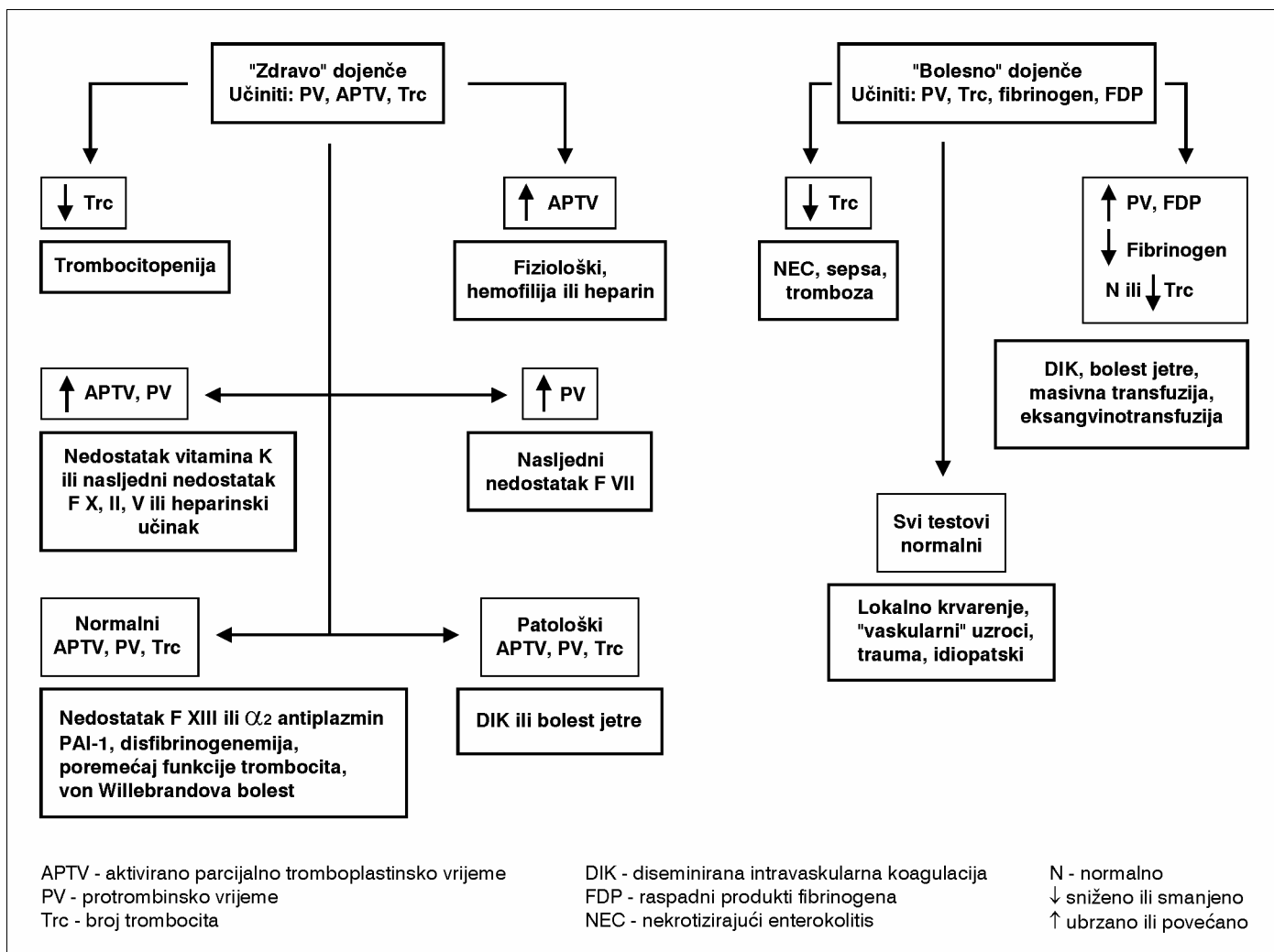
Novorođenačad bez simptoma krvarenja ili tromboze ne treba podvrgnuti laboratorijskim pretragama, osim ako u anamnezi nema podataka o

ranijem postojanju gore nabrojanih stanja.

#### TROMBOCITI U NOVOROĐENČADI

Megakariociti se mogu naći u jetri i slezeni embrija od 10 tjedana, a prvi se trombociti pojavljuju u cirkulaciji s 11 tjedana gestacije (1, 7, 8, 16). Megakariocitna aktivnost koštane srži potpuno je uspostavljena s 30 tjedana gestacije (1, 7, 8, 16). Smatra se da je u sve novorođenačadi broj trombocita veći od  $150 \times 10^9/l$  normalan (1, 7, 8, 16). Nezrela je funkcija trombocita sve do 12. - 15. tjedna gestacije, a nakon toga oni počinju pokazivati sposobnost adherencije, koja kasnije ne ovisi o gestacijskoj dobi, te agregacije koja može biti smanjena i kod donošene novorođenačadi (1, 7, 8, 16).

Najčešće je poremećen broj trombocita, dok je rjeđe poremećena njihova funkcija (1, 7, 8, 16). Najčešća je trombocitopenija. Pojava krvarenja je vjerojatna ukoliko je broj trombocita manji od  $30 \times 10^9/l$ , a opasnost od krvarenja je povećana ako je broj trombocita manji od  $50 \times 10^9/l$  (1, 7, 8, 16, 20-22, 25). Transfuzija trombocita je potrebna kad je broj trombocita manji od  $50 \times 10^9/l$  u nestabilnoj novorođenačadi, a



Slika 2.  
 Diferencijalna dijagnoza novorođenčeta koje krvari (28, 29)

Figure 2  
 Differential diagnosis of bleeding newborn (28, 29)

svakako ako je manji od  $30 \times 10^9/l$  (1, 7, 8, 16, 20-22, 25). Na Slici 3. je prikazan algoritam uzroka i postupaka kod trombocitopenije (18).

Trombocitoza u novorođenčadi je broj trombocita veći od  $500 \times 10^9/l$ , a obično se pojavljuje u majki ovisnica (pogotovo uz metadonsko liječenje majke) (17, 18). Kod nedonoščadi ispod 1500 g trombocitoza najčešće ukazuje na nedostatak vitamina E i česta je uz hemolitičku anemiju i edeme donjih ekstremiteta u dobi od 4 do 10 tjedana (1, 18, 30). Trombocitoza se također može pojaviti uz neke infekcije, neuroblastom, aspleniju, mijeloproliferativne bolesti i akutno krvarenje (1, 17, 18, 25).

Učestalost trombocitopenije (trombociti  $< 150 \times 10^9/l$ ) je 1-5% u novorođenčadi neposredno nakon rođenja, a teška trombocitopenija (trombociti  $< 50 \times 10^9/l$ ) je od 0,1 do 0,5% (31). Ona se javlja u 22 do 35% sve novorođenčadi zaprimljene u jedinicu intenzivne terapije, te u gotovo 50% onih koji iziskuju intenzivnu terapiju, od kojih 20% ima tešku trombocitopeniju što znači da 8% nedonoščadi i 6% sve novorođenčadi zaprimljene u jedinicu intenzivnog liječenja ima težu trombocitopeniju (31). Na Tablici 5. je prikazan podjela novorođenačke trombocitopenije na ranu i kasnu, na Tablici 6. su prikazane razlike među njima, a indikacije za transfuziju trombocita su prikazane na Tablici 7. (31).

#### POREMEĆAJI KOAGULACIJE U NOVOROĐENČADI

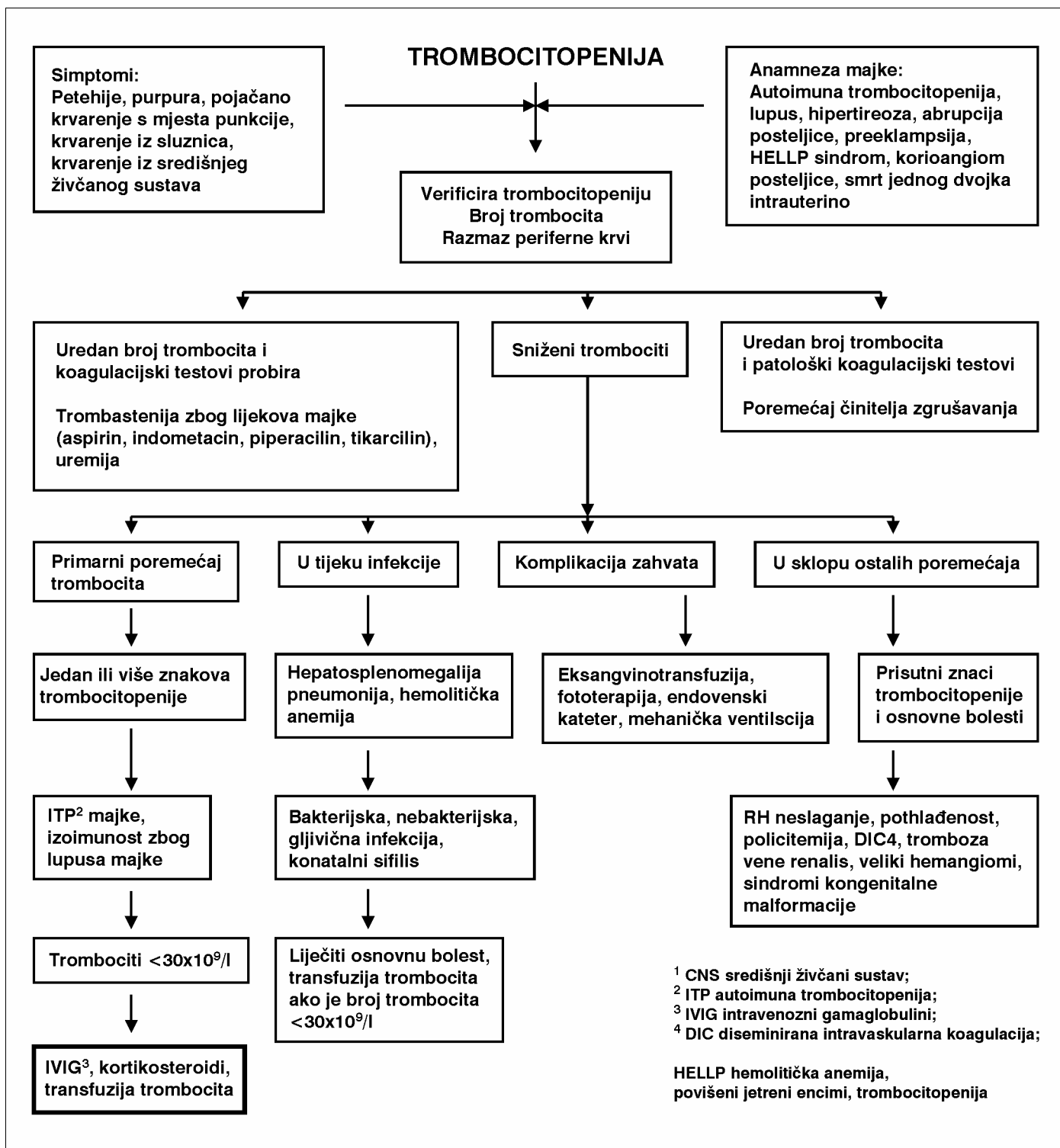
Hemoragijska bolest novorođenčeta ili krvarenje uzrokovano nedostatkom vitamina K

Prirodni poremećaji koagulacije rijetko se manifestiraju u novorođenačkom razdoblju, a češći su stečeni poremećaji zgrušavanja, poglavito oni koji nastaju zbog relativnog manjka činitelja zgrušavanja ovisnih o vitaminu K (1, 6-9, 16 32-34). Stoga je još 1961. godine Komitet za prehranu Američke pedijatrijske akademije dao definiciju hemoragijske bolesti novorođenčeta (HBN) ili krvarenje zbog nedostatka vitamina K i preporuku o davanju vitamina K svoj

novorođenači, što je i u nas prihvaćeno (33, 34). Nedostatak vitamina K u novorođenači može biti idiopatski i sekundarni (35,36). Sekundarni nedostatak vitamina K se javlja u novorođenači majki liječenih antiepilepticima, varfarinskim antikoagulansima, tuberkulostaticima i ostalim antibioticima, te majki koje

imaju vitamin K avitaminozu (37, 38). U tome se slučaju najčešće pojavljuje rani oblik hemoragijske bolesti novorođenačeta (HBN) koji se manifestira kao intrakranijalno krvarenje koje ugrožava život (32, 35, 36). Stoga se za prevenciju toga oblika bolesti trudnicama s ranije navedenim stanjima preporučuje od 36. tjedna gestacije

davanje 20 mg vitamina K1 dnevno, dok se postnatalna prevencija nije pokazala učinkovitom (32, 36). Učinkovitost prenatalne primjene vitamina K1 majci prije poroda još uvijek je upitna (12). Klasični oblik HBN se javlja od 1. do 7. dana života, a najčešće se manifestira kao gastrointestinalno i kožno krvarenje (32, 36).



Slika 3. Uzroci i liječenje trombotocitopenije u novorođenačadi (18)

Figure 3 Causes and treatment of neonatal thrombotocytopenia (18)

Prevenira se uspješno davanjem vitamin K1 nakon poroda svoj novorođenačadi (14, 15, 32-34, 37). Kasni oblik HBN javlja se od 2. tjedna života tijekom cijelog dojenačkog

razdoblja s najvećom učestalošću u dobi od 3 mjeseca (32, 36). Kod sekundarnog oblika bolesti naročito treba obratiti pozornost na proljeve duže od 7 dana, malapsorpciju, te dužu primjenu

antibiotika, a naročito cefalosporina koji sadrže N-metil-tiotetrazolski lanac (38).

Ovaj se oblik bolesti uspješno prevenira intramuskularnom primjenom

Tablica 5.  
Podjela fetalne i neonatalne trombocitopenije (31)

Table 5  
Classification of fetal and neonatal thrombocytopenias (31)

| Trombocitopenija                   | Bolest ili stanje  |
|------------------------------------|--|
| Fetalna                            | Aloimuna trombocitopenija;<br>Kongenitalne infekcije - CMV, toksoplazmoza, rubeola, HIV;<br>Aneuploidije - trisomije 18, 13, 21 i tetraploidija;<br>Autoimuna trombocitopenija - ITP, SLE;<br>Teška hemolitička bolest novorođenčeta;<br>Kongenitalna/nasljedna - sindrom Wiskott-Aldrich;   |
| Novorođenačka rana (dob <72 sata)  | Insuficijencija posteljice - preklampsija, dijabetes, zastoj u rastu;<br>Perinatalna asfiksija;<br>Perinatalna infekcija - E. coli, BHSB, Haemophilus influenzae;<br>DIK;<br>Aloimuna trombocitopenija;<br>Autoimuna trombocitopenija - ITP, SLE;<br>Kongenitalne infekcije - CMV, toksoplazmoza, rubeola, HIV;<br>Tromboza - aorta, bubrežna vena;<br>Transplantacija koštane srži - kongenitalna leukemija;<br>Kasabach- Merrittov sindrom;<br>Metaboličke bolesti - propionska i metilmalonska acidemija;<br>Kongenitalna/nasljedna - TAR, CAMT |
| Novorođenačka kasna (dob >72 sata) | Kasna sepsa;<br>Nekrotizirajući enterokolitis;<br>Kongenitalne infekcije - CMV, toksoplazmoza, rubeola, HIV;<br>Autoimuna trombocitopenija;<br>Kasabach-Merrittov sindrom;<br>Metaboličke bolesti - propionska i metilmalonska acidemija;<br>Kongenitalna/nasljedna - TAR, CAMT  |

BHSB beta hemolitički streptokok iz grupe B;  
CAMT kongenitalna amegakariocitna trombocitopenija;  
CMV cytomegalovirus; DIK diseminirana intravaskularna koagulacija;  
ITP idiopatska trombocitopenična purpura; IUGR intrauterini zastoj rasta;  
NEK nekrotizirajući enterokolitis; SLE sistemski lupus eritematodes;  
TAR trombocitopenija s odsutnim radijusom

Tablica 6.  
Usporedba prirodnog tijeka rane i kasne novorođenačke trombocitopenije (31).

Table 6  
Comparison of natural history of early and late onset thrombocytopenia in neonates (31).

| Rana trombocitopenija  | Kasna trombocitopenija   |
|--|--|
| Blagao do srednje teškog tijeka (trombociti rijetko <50x10 <sup>9</sup> /l)          | Teškog tijeka (trombociti često <50x10 <sup>9</sup> /l)                |
| Polako se razvija tijekom nekoliko dana  | Brzi početak i progresija tijekom 24 do 48 sati                        |
| Povezana sa:<br>komplikacijama u trudnoći<br>(preklampsija, IUGR, dijabetes u majke) | Povezana sa:<br>sepsom i NEK<br>ponavljanim transfuzijama trombocita   |
| Rijetko iziskuje liječenje   |  |
| Mehanizam:<br>poremećaj stvaranja trombocita   | Mehanizam:<br>kombiniran poremećaj potrošnje<br>i stvaranja trombocita |

IUGR intrauterini zastoj rasta; NEK nekrotizirajući enterokolitis;

vitamina K1 svoj novorođenači nakon poroda ili pak višekratnim (najmanje 3 doze) peroralnim davanjem fitomenadiona, menakinona ili pak primjenom posebnog peroralnog miješanog micelijskog preparata vitamina K1, koji je trebao biti zamjena

za parenteralnu primjenu vitamina K1, no on nažalost ne štiti novorođenač od kasnog oblika krvarenja zbog nedostatka vitamina K (33, 34, 39, 40).

Meta analizom je ustanovljeno da je nakon jednokratne peroralne doze vitamina K1 relativni rizik od razvoja

kasnog oblika HBN 13,82 u odnosu na intramuskularno primijenjen vitamin K1 nakon poroda (32, 34). Stoga treba preporučiti primjenu 1 mg vitamina K1 svoj novorođenači, iako svjesni nepoznatog utjecaja boli nakon intramuskularne injekcije neposredno po porodu na kasniji razvoj djece, te na reakciju roditelja (32, 34).

Novorođenači roditelja koji odbijaju intramuskularnu injekciju potrebno je dati 2 mg vitamina K1 peroralno (preparata za intramuskularnu primjenu, jer miješani micelarni oblik lijeka u nas nije dostupan) s prvim obrokom, potkraj prvoga tjedna života i u dobi od mjesec dana, ili dnevne male doze vitamina K1 sve dok je dijete na prsima (33, 34, 40).

Ukoliko postoji sumnja na krvarenje zbog nedostatka vitamina K, novorođenaču je potrebno dati 1 mg vitamina K1 intravenozno, imajući u vidu opasnost pojave anafilaktoidne reakcije (33, 34). U slučaju nedostupnosti intravenoznog puta, vitamin K1 treba dati subkutano, jer u novorođenači sa sklonošću krvarenju treba izbjegavati intramuskularni put (34, 36, 41). U novorođenača koje krvari potrebno je dati svježnu smrznutu plazmu 10-15 ml/kg, pazeći da ne dođe do naglog povišenja krvnog tlaka zbog prebrzog nadomještanja volumena (34, 36, 41). Moguća je i primjena koncentrata protrombinskog kompleksa u slučajevima po život opasnog krvarenja ili krvarenja u mozak kad je potrebno povećati koncentraciju činitelja zgrušavanja koji dokazano nedostaju (41). Doza koncentrata protrombinskog kompleksa za novorođenačad nije poznata, a preporučuje se doza od 50 U/kg (39-42).

#### Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)

DIK se uvijek pojavljuje kao sekundarni poremećaj tijekom neke druge bolesti ili stanja (3). Klinička slika DIK-a je jako varijabilna od asimptomatskog stanja, do blage kompenzirane potrošne koagulopatije pa sve do fulminantnog oblika bolesti koga karakteriziraju krvarenje i tromboza (3). Na Tablici 8. su prikazani poremećaji u fetalnom i novorođenačkom razdoblju

Tablica 7.

Preporuke za transfuziju trombocita u novorođenađi (31)

Table 7

Guidelines for platelet transfusion in neonates (31)

| Broj trombocita ( $\times 10^9/l$ ) | Novorođene koje ne krvari   | Novorođene koje krvari  | NAITP dokazana ili sumnjiva                            |
|-------------------------------------|---|-------------------------|--|
| <30                                 | Razmotriti transfuziju u svih bolesnika   | Primijeniti transfuziju | Primijeniti transfuziju (HPA kompatibilnih trombocita) |
| 30 - 49                             | U klinički stabilnih ne davati transfuziju<br>Transfuziju razmotri ako:<br><1000g i dob <1 tjedan<br>su klinički nestabilni<br>prethodno teško krvarenje (3. ili 4. stupnja u mozak, plućno krvarenje)<br>prisutno blaže krvarenje (petehije, krvarenje iz uboda, sukrvav sadržaj iz traheje)<br>udružena koagulopatija<br>indiciran je kirurški zahvat ili eksangvinotransfuzija | Primijeniti transfuziju | Primijeniti transfuziju (HPA kompatibilnih trombocita) |
| 50 - 99                             | Ne davati transfuziju   | Primijeniti transfuziju | Primijeniti transfuziju (HPA kompatibilnih trombocita) |
| >99                                 | Ne davati transfuziju   | Ne davati transfuziju   | Ne davati transfuziju                                  |

HPA humani trombocitni antigen; IVH intraventricular hemorrhage; NAITP novorođenačka aloimuna trombocitopenija

kao i neka stanja i bolesti u trudnoći povezani s DIK-om (3). Rezultati laboratorijskih pretraga pokazuju produljenje testova probira (PV, APTV, TV), nisku koncentraciju fibrinogena, trombocitopeniju, povećanu koncentraciju D-dimera ili raspadnih produkata fibrinogena (FDP), a smanjena je koncentracija i svih ostalih koagulacijskih i antikoagulacijskih činitelja, što ukazuje na njihovu povećanu potrošnju (3).

U liječenju DIK-a postoje mnoge kontroverze, no ako postoji krvarenje uz laboratorijske dokaz o postojanju DIK-a, potrebno je nadomjestiti faktore koji se troše primjenom svježe smrznute plazme (10-15 ml/kg), krioprecipitata (10 ml/kg) pogotovo ako postoji hipofibrinogenemija, koncentrate trombocita čiju bi razinu trebalo održavati iznad  $50 \times 10^9/l$  (3). Katkada će biti potrebni i eritrocitni koncentri ili eksangvinotransfuzija (3). U nekim slučajevima DIK-a može se pojaviti tromboza, te je tada dobro primijeniti heparin (3). Primjena antitrombina i proteina C kao prirodnih antikoagulansa u DIK-u je korisna ukoliko postoji zatajenje mnogih organa, no u liječenju DIK-a se ne preporučuje rutinska

primjena niti heparina, niti PC, niti AT (3).

#### Intrakranijalno intraventricularno krvarenje (IVH)

Uzrok intrakranijalnog intraventricularnog krvarenja u nedonoščadi nije primarno poremećaj hemostaze (3-5). Stoga se niti nije pokazala korisnom rutinska primjena svježe smrznute plazme ili trombocitnih koncentrata u visoko rizične nedonoščadi, te ih stoga rutinski ne treba primjenjivati (43, 44). U svakog novorođenačeta s IVH potrebno je isključiti prirodni poremećaj koagulacije, a trombocite je potrebno nadomjestiti ako su ispod  $30 \times 10^9/l$  u klinički stabilnog novorođenačeta, a u bolesnoga onda kad su trombociti ispod  $50 \times 10^9/l$  (3). U slučaju postojanja poremećaja koagulacije kod novorođenačadi s IVH, potrebno je primijeniti odgovarajuće liječenje (3, 43, 44).

#### Nasljedni nedostatak činitelja zgrušavanja

Velika većina krvarenja je u novorođenačkom razdoblju stečena, a

nasljedni poremećaji se mogu pojaviti i u novorođenačeta bez pozitivne obiteljske anamneze (9, 45). U slučaju postojanja pozitivne obiteljske anamneze treba vrlo oprezno postupati s roditeljima i novorođenačeta, kako bi se spriječila pojava krvarenja (3, 4, 9). Pri tome je jako važan multidisciplinarni pristup i međusobna suradnja porodničara, neonatologa i hematologa (3, 4, 9). U slučaju poznatog nedostatka činitelja VIII ili IX potrebno ih je nadomjestiti bilo primjenom krioprecipitata ili koncentrata pojedinog faktora (3, 4, 9). Primjena koncentrata protrombinskog kompleksa ili faktora XI može biti popraćena razvojem tromboze, te se primjena svježe smrznute plazme čini sigurnijom (3, 4, 9). Novorođenačeta koja dobiva koncentrate faktora zgrušavanja treba cijepiti protiv hepatitisa B (3, 4, 9). Svakom novorođenačetu sa sumnjom na prirodni nedostatak činitelja zgrušavanja u prvim satima života treba učiniti ultrazvučnu pretragu mozga kako bi se isključilo krvarenje a pogotovo kad se radi o sumnji na prirodni nedostatak faktora XIII, VII i X (3, 4, 9, 45). Najčešće se otkrivaju hemofilije, a manifestiraju se kao produljeno krvarenje bilo nakon intramuskularne injekcije vitamina K, vađenja krvi iz

Tablica 8.

*Poremećaji povezani s pojavom diseminirane intravaskularne koagulacije u novorođenađi (31)*

Table 8

*Disorders associated with neonatal disseminated intravascular coagulation (31)*

| Fetalni/neonatalni poremećaji   | Stanja majke/opstetrički poremećaji |
|---|-------------------------------------|
| Hipoksija - acidoza, porođajna asfiksija, RDS                                 | Umrli dvojak                        |
| Infekcija - bakterijska, virusna, gljivična, uzrokovana protozima, parazitima | Abrupcija posteljice                |
| Nekrotizirajući enterokolitis   | Teška preeklampsija                 |
| Mekonijska aspiracija   |                                     |
| Aspiracija aminjske tekućine  |                                     |
| Oštećenje mozga   |                                     |
| Pothlađenost  |                                     |
| Hemoliza  |                                     |
| Veliki kavernozi hemangiomi (Kasabach-Merrittov sindrom)                      |                                     |
| Homozigoti za nedostatak proteina C/S   |                                     |
| Maligna bolest  |                                     |

vene ili pete, te nakon cirkumcizije (3, 4, 9). Krvarenje iz pupka rjeđe je povezano s hemofilijama, a češće s hipofibrinogenemijom i homozigotnim nedostatkom činitelja XIII (3, 4, 9). Slično je i s moždanim krvarenjem koje je češće u novorođenađi s prirođenim nedostatkom činitelja VII, X i XIII (3, 4, 9). Rijetko se prirođeni nedostatak činitelja zgrušavanja može isključiti prenatalno sekvencijskom analizom gena roditelja i ploda (45).

TROMBOEMBOLIJA  
U NOVOROĐENAČKOJ DOBI

Tromboembolija izvan  
središnjeg živčanog sustava

Tromboembolija u novorođenađi je rjeđa nego u odraslih (46-48). Prema nekim podacima venska tromboembolija ima incidenciju od 2,4 na 1000 prijema u jedinicu novorođenačke intenzivne terapije (46, 47). U općoj populaciji novorođenađi učestalost tromboembolijskih incidenata je 0,51 na 10.000 poroda od čega polovina otpada na venske, a polovina na arterijske tromboembolije (46, 47). U općoj populaciji odraslih učestalost je 2,5 do 5% (46, 47). Na Tablici 9. su dati neki podaci o učestalosti, dijagnozi i liječenju najčešćih tromboembolijskih bolesti u novorođenačkoj dobi (46, 47).

Općenito su najčešći venski tromboembolijski incidenti povezani s centralnim venskim putovima, na koje otpada oko 80% tromboembolija u novorođenađi (46, 47). Mehanizam nastanka je oštećenje krvne žile, poremećen protok krvi, primjena otopina kao što su one za potpunu parenteralnu prehranu koje oštećuju endotel krvnih žila, te trombogeni materijali samih katetera (46, 47). Arterijski tromboembolijski incidenti također su najčešće povezani s arterijskim kateterima koji služe za monitoring, dijagnostiku ili primjenu lijekova. Arterijska tromboembolija zahtijeva hitno liječenje zbog opasnosti od gubitka okrajine ili organa, te smrti (46, 47). Zlatni standard u dijagnostici je kontrastna angiografija, a u liječenju se u novorođenačkoj dobi rijetko primjenjuje embolektomija zbog velike opasnosti od neuspjeha i ponovnog začepljenja vrlo nježnih i uskih arterija (46, 47). Nema dokaza da "visoki" (Th 6 do Th 10) odnosno "niski" (L3 do L5) položaj pupčanog arterijskog katetera utječe na učestalost tromboembolijskih incidenata (46, 47). U djece s ranom spontanom venskom tromboembolijom zbog nasljednog nedostatka antikoagulacijskih činitelja je u kasnijoj dobi veća opasnost od ponavljanja spontane venske tromboembolije, te bi svakog takvog pacijenta trebalo obraditi

i trajno liječiti, o čemu za sada postoje oprečni podaci (46, 47, 49).

Tromboembolija u  
središnjem živčanom sustavu

U novorođenađi postoji povećana opasnost od trombotičnog moždanog udara zbog slijedećih razloga koji povećavaju opasnost od tromboze: hiperkoagulabilno stanje u majke, perinatalna asfiksija, mehanički stres tijekom rađanja glave, prolazni intrakardijalni desno lijevi šant, relativno visoki hematokrit, te opasnost od dehidracije tijekom prvih dana života (46, 47). Novorođenački moždani udar je još uvijek bolest koja se rjeđe dijagnosticira nego što je njezina stvarna učestalost (46, 47). Na Tablici 10. su prikazani učestalost, liječenje i komplikacije tromboze središnjeg živčanog sustava u novorođenađi (4, 47).

Nasljedni nedostaci  
antikoagulacijskih činitelja

Nasljedni nedostaci antikoagulacijskih činitelja povezanih s tromboembolijom u novorođenađi obuhvaćaju nedostatak antitrombina (AT), proteina C i S, plazminogena, te prisustvo protrombinskog gena 20210A i faktora V Leiden (50-58). Nedostaci antikoagulacijskih činitelja mogu biti homozigotni i heterozigotni (50, 51, 52). Dok se homozigotni nedostaci u novorođenačkoj dobi obično manifestiraju teškom kliničkom slikom, dotle je heterozigotne nedostatke u novorođenačkom razdoblju teško otkriti zbog fiziološki niskih vrijednosti navedenih činitelja (50, 51, 52). Nedostatak proteina C u homozigota obično se manifestira kao cerebralna tromboza, tromboza oka koja dovodi do krvarenja u mrežnicu ili staklovinu, purpura fulminans ili rjeđe kao tromboza velikih krvnih žila (50, 51, 52, 56, 57). Purpura fulminans, kao vrlo akutno i po život opasno stanje, liječi se svježom smrznutom plazmom (SSP) 10-20 ml/kg svakih 12 sati (56, 57). No kako u SSP nisu inaktivirani virusi, daleko je bolje primijeniti koncentrat proteina C u dozi od 20 do 60 jedinica/kg s tim da se razina proteina C podigne do 0,60 U/ml (50-52). Nedostatak proteina S u

Tablica 9.

Učestalost, dijagnoza i liječenje tromboze u novorođenačadi (osim u središnjem živčanom sustavu) (46, 47)

Table 9

Incidence, diagnosis and treatment of non-central nervous system thrombosis in newborns (46, 47)

| Sistemska venska TE                                   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| Vrsta tromboze  | Incidencija  | Dijagnoza   | Liječenje   |
| Sistemska venska TE                                   | 2,4/1000 živorođenih primljenih u NICU   | Gornji venski sustav, intratorakalne vene - flebografija osjetljiva<br><br>Vratne vene - UZV osjetljiv            | Nema snažnih dokaza o učinkovitosti liječenja. Niskomolekularni (LMWH) ili obični (UFH) heparin ili samo pažljiva opservacija<br><br>Varfarin nije indiciran u dojenčadi osim ako nema mehanički zalistak. Trombolitička terapija je preporučljiva samo ako je potencijalna opasnost od smrti ili gubitka ekstremiteta, zbog velike opasnosti od krvarenja. |
| Plućna embolija                                       | 14% retrospektivno nakon autopsije   | V/Q scintigrafija   |   |
| TE povezana s centralnim venskim kateterima (CVK)     | Nema podataka za samu novorođenčad, a 0-30% za dojenčad  | Gornji venski sustav, intratorakalne vene - flebografija osjetljiva<br><br>Vratne vene - UZV osjetljiv            | Liječenje kao gore. Profilaktički bolus heparina (UHF) ili trajna infuzija niskim dozama (1-3 J/kg/sat)   |
| TE u desnom atriju                                    | Nema podataka  | Katetrizacija srca, ehokardiografija (nema podataka o usporedbi specifičnosti i osjetljivosti)                    | Liječenje kao gore  |
| Pupčani venski kateter (PVK)                          | 20-65% djece koja umiru s PVK in situ, 13% u kliničkim istraživanjima                                | Flebografija s kontrastom je zlatni standard, najčešće se rabi UZV. Nema podataka o specifičnosti i osjetljivosti | Liječenje kao gore. Profilaktički bolus heparina (UHF) ili trajna infuzija niskim dozama (1-3 J/kg/sat)   |
| TE koja nije povezana s CVK<br>Tromboza bubrežne vene | 2,2/100,000 živorođenih  | Flebografija s kontrastom je zlatni standard, najčešće se rabi UZV. Nema podataka o specifičnosti i osjetljivosti | Liječenje je proturječno. Razmotriti primjenu LMWH/UHF ako tromb došire do donje vene kave, zahvaća obje renalne vene ili postoji renalna insuficijencija   |
| Sistemska arterijska TE                               |  |   |   |
| A. Pupčani arterijski kateteri (PAK)                  | Klinički simptomi kod 1-5%. Gubitak prohodnosti bez heparina kod 13 do 73%, uz heparin kod 0 do 13%. | Kontrastna angiografija je zlatni standard. UZV dokazano 14-35%, angiografijom 64%, na autopsiji 9-28%            | Profilaksa: UHF niske koncentracije do 0,25 J/ml mogu smanjiti učestalost ili začepljivanje katetera, ali ne smanjuju učestalost aortne tromboze  |
| B. Ostali (femoralna ili periferna arterija)          | Učestalost nepoznata   | Kontrastna angiografija je zlatni standard  | Profilaksa: UHF 1 J/ml produljuje prohodnost perifernih arterijskih katetera. Ne povećava se učestalost IVH   |

TE tromboembolija; UZV ultrazvuk; UHF nefrakcionirani heparin; LMWH heparin niske molekularne mase, NICU jedinica intenzivne terapije novorođenčadi; CVK centralni venski kateter; PVK pupčani venski kateter; PAK pupčani arterijski kateter; IVH intraventrikularno krvarenje; V/Q odnos između ventilacije i perfuzije

homozigota također dovodi do purpura fulminans, a kako nema koncentrata proteina S, početno je liječenje primjena SSP (50-52). Dugotrajno liječenje nedostataka proteina C i S obuhvaća oralnu antikoagulantnu terapiju, nadomjestak proteina C primjenom koncentrata, te naposljetku transplantaciju jetre (50-52). Nasljedni nedostatak AT je izvanredno rijedak, a obično se manifestira tromboembolijom u prvih desetak godina života, kad je u homozigota koncentracija AT manja od 10% koncentracije odraslih (50-52). Nedostatak plazminogena se obično manifestira kao pseudomembranozni konjunktivitis (50, 59).

#### Antikoagulacijsko i trombolitičko liječenje

U novorođenčadi ćemo se susresti s brojnim poteškoćama u provođenju takvog liječenja zbog nedostatka istraživanja i preporuka, a istraživanja koja se odnose na kasniju životnu dob ne mogu se primijeniti na novorođenče, jer je sasvim različit odnos između rizika od krvarenja i učinkovitosti liječenja u novorođenčadi i u ostalim dobnim skupinama (60, 61). Ukratko će biti prikazani antikoagulansi, te trombolitičko liječenje, uz preporuke za njihovu primjenu u različitim stanjima.

Idealan antikoagulans u novorođenačkoj dobi je onaj koji se može primijeniti peroralno, subkutano i intravenozno, ne iziskuje pretjerano monitoriranje i ima malo nuspojava (60, 61). Takvog antikoagulansa naravno nema, a oralni se antikoagulansi varfarinskog tipa rijetko ili uopće ne primjenjuju u novorođenčadi, jer djeluju kao anti vitamin K, te utječu negativno na gustoću kostiju i rast u djece (62). Noviji antikoagulansi koji su inhibitori trombina (melagatran) još su u fazi ispitivanja i ne primjenjuju se u novorođenčadi (63). Nefrakcionirani heparin (NFH) in vitro djeluje kao antikoagulans, a in vivo kao

Tablica 10.

*Učestalost, dijagnoza i liječenje novorođenačke tromboze u središnjem živčanom sustavu (46)*

Table 10

*Incidence, diagnosis, and treatment of neonatal central nervous system thrombosis (46)*

| Vrsta tromboze                             | Učestalost   | Dijagnoza   | Liječenje   |
|--|--|---|---|
| Cerebralna venska tromboza                 | 41/100,000   | Angiografija - zlatni standard,<br>NMR s venografijom,<br>ultrazvuk s Dopplerom ima dobru osjetljivost  | Primjena antikoagulansa u novorođenačadi je dvojbena, vjerojatno nije indicirana u slučaju opsežnog infarkta ili krvarenja u središnji živčani sustav |
| Sinovenozna tromboza                       |  | CT bez kontrasta manja osjetljivost i specifičnost<br>CT s kontrastom manja osjetljivost  |   |
| Cerebralna arterijska tromboza             | 28,6 do 93/100,000 živorođenih   | Difuzijska NMR<br>dijagnosticira rane stadije infarkta  | Primjena antikoagulansa je dvojbena i rijetko indicirana sa zanemarivim rizikom ponavljanja   |
| Arterijski ishemijski moždani udar         |  | CT nije osjetljiv u dijagnostici ranih stadija infarkta<br><br>NMR/NMA je osjetljivija za dijagnozu malih i početnih infarkta, ograničena je uloga ultrazvuka | Trombolitičko liječenje je rijetko, ako je uopće, indicirano  |
| Komplikacije sinovenozne tromboze          | Smrtnost 12%<br>Recidiv <5%<br>Konvulzije 20%<br>Neurološki ispadi 38% |   |   |
| Komplikacije arterijskog ishemijskog udara | Smrtnost <10%<br>Recidiv <1%<br>Konvulzije 15%                         |   |   |

NMR nuklearna magnetska rezonancija; CT kompjutorizirana tomografija; NMA nuklearna magnetska angiografija

antitrombotički lijek (61, 64). Njegova se aktivnost može povećati povećanjem doze ili dodavanjem AT. On djeluje kao antitrombin i kao anti faktor Xa, a odnos između jedne i druge njegove aktivnosti je 1:1 (61). Najvažnije nuspojave primjene heparina su krvarenje, trombocitopenija izazvana heparinom i osteoporozna (61). Terapijsko djelovanje heparina određuje se praćenjem APTV, a u slučaju predoziranja potrebno je primijeniti protamin sulfat (61). U novorođenačadi liječene terapijskim dozama heparina nepoznata je učestalost krvarenja kad je APTV u terapijskom rasponu (65). Primjenjuje se venozno, a njegova optimalna doza nije poznata u novorođenačkom razdoblju (61). Niskomolekularni heparin (NMH) je derivat nefrakcioniranog heparina koji ima manje nuspojave i veća je sigurnost njegove primjene (66). Odnos između antitrombinske aktivnosti i aktivnosti faktora anti Xa je 1:3-5 (66). Primjenjuje se samo subkutano, a nepoznata je točna doza u novorođenačadi (66).

Nešto je manja učestalost krvarenja i ostalih nuspojava. Antidot je protamin sulfat koji dobro djeluje na antitrombinsku aktivnost NMH, dok je znakovito slabije djelovanje na aktivnost NMH kao anti faktora Xa (66).

Preporučene profilaktičke i terapijske doze antikoagulansa u pojedinim stanjima prikazane su u Tablici 11. (60-62, 66).

Trombolitički lijekovi dovode do pretvorbe plazminogena u plazmin, čime se povećava raspad fibrinogena i fibrina, te nastaju raspadni produkti fibrinogena/fibrina (FDP) Snižena koncentracija plazminogena u novorođenačadi ograničava učinkovitost trombolitičkih lijekova u novorođenačadi (61, 67). Obzirom na rizik od pojave krvarenja u novorođenačadi tijekom trombolitičkog liječenja, ono u novorođenačadi mora biti rezervirano samo za novorođenčad u koje je ugrožen život, vitalnost nekog organa ili ekstremiteta (61, 66, 67). Prije početka liječenja treba učiniti ultrazvučni pregled mozga i koagulacijske pretrage probira kako bi se isključilo postojanje intrakranijalnog krvarenja i koagulopatije (61, 68, 69). Najvažniji trombolitici su streptokinaza, urokinaza i aktivator tkivnog plazminogena, a preporučljive doze i način primjene su prikazani u Tablici 12. (61, 68, 69).

## ZAKLJUČAK

Ovim preglednim člankom niti izdaleka nisu iscrpljena sva pitanja povezana s poremećajima koagulacije u novorođenačadi, no to mu nije bio cilj. Željeli smo upozoriti na neke probleme s kojima se možemo susresti u svakodnevnom kliničkom radu. Iako nema egzaktnih podataka o učestalosti poremećaja koagulacije u novorođenačadi u nas, čini se da se oni rijetko prepoznaju, jer se na njih rijetko pomišlja. Problem s izvođenjem i tumačenjem koagulacijskih testova u novorođenačkoj dobi je u nas još poprilično velik pogotovo u nedonoščadi najmanjih težinskih skupina. Bilo bi potrebno makar i retrospektivno istražiti praktične dijagnostičke i terapijske postupke u novorođenačadi s poremećajima koagulacije, a bilo bi zanimljivo vidjeti kolika je učestalost transfuzije trombocita, svježe smrznute plazme, koncentrata činitelja zgrušavanja, te napose ostalih rijetkih prokoagulacijskih i antikoagulacijskih lijekova. Kao što proizlazi iz članka, daleko su češće indikacije za koagulacijske pretrage, nego se to u praksi čini. Jedan od razloga su zasigurno i poteškoće s dobivanjem

Tablica 11.

Antikoagulacijsko liječenje u novorođenačkoj dobi (60-62, 66)

Table 11

Heparin anticoagulation therapy in newborns (60-62, 66)

| Vrsta lijeka i indikacija       | Profilaksa                                   | Liječenje   |
|---------------------------------|--|---|
| Nefrakcionirani heparin         |  |   |
| Centralni venski kateteri       | 1-3 U/kg/h iv.                               | -   |
| Umbilikalni arterijski kateteri | 3-5 U/kg/h iv                                | -   |
| Venska tromboembolija           | -  | Početna doza 75 U/kg, zatim doza održavanja 28 U/kg/h iv.               |
| Tromboza bubrežne vene          |  | (APTV odgovara razini anti faktora Xa od 0,3 do 0,7 U/ml                |
| Arterijska tromboza u SŽS       |  | ili 1,5 do 2 puta normalna vrijednost za gestacijsku i postnatalnu dob) |
| Sinovenozna tromboza            |  |   |
| Niskomolekularni heparin        | Da - doza?                                   | Enoksaparin 1,5 mg/kg sc. dva puta dnevno                               |
| Venska tromboembolija           | Enoksaparin 0,75 mg/kg sc. dva puta dnevno   | Natrij reviparin 150 IU/kg sc dva puta dnevno                           |
| Centralni venski kateteri       | Natrij reviparin 50 IU/kg sc dva puta dnevno | Praćenje terapije - vidjeti gore  |

Tablica 12.

Sistemska trombolitičko liječenje u novorođenačkoj dobi (61, 68, 69)\*

Table 12

Systemic thrombolytic therapy in newborns (61, 68, 69)\*

| Lijek         | Početna doza                       | Doza održavanja i trajanje                 | Praćenje                 |
|---------------|------------------------------------|--|--------------------------|
| Urokinaza     | 4400 U/kg                          | 4400 U/kg/h 6-12 h                         | Fibrinogen, TV, PV, APTV |
| Streptokinaza | 2000 U/kg (max. 25000 U)           | 2000 U/kg/h 6-12 h                         | Isto                     |
| t-PA          | 0,7 mg/kg iv. tijekom 30-60 minuta | 0,1-0,6 mg/kg/h 6h (4-10 IU/kg/h heparin)* | Isto                     |

Preporučljivo je održavati razinu fibrinogena >1g/L i broj trombocita >50x10<sup>9</sup>/l TV = trombinsko vrijeme, PV =protrombinsko vrijeme, APTV = aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, UHF= nefrakcionirani heparin

\* Započeti s heparinom bilo tijekom ili odmah po završetku trombolitičkog liječenja. Početna doza se može izostaviti. Trajanje liječenja nije poznato. Navedeno trajanje su samo okvirne preporuke, jer neki pacijenti mogu zahtijevati duže, a neki kraće liječenje.

odgovarajućih uzoraka krvi i citratne plazme, te potreba učestalih vađenja krvi. U svim bolnicama gdje se liječi novorođenčad mora postojati mogućnost primjene mikrometoda i u izvođenju koagulacijskih pretraga u novorođenčadi. Cijela naša nacionalna medicina uglavnom je prilagođena potrebama odraslih, a mi se moramo izboriti da svako novorođenče od njih oko 40000 godišnje u Republici Hrvatskoj dobije, ako to zatreba, i u području poremećaja homeostaze najbolju moguću skrb, prilagođenu njihovim potrebama i suvremenim stavovima.

## LITERATURA

- Nathan DG, Oski FA, ed. Hematology of infancy and childhood. 4. izdanje. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company, 1993.
- Salonvaara M, Riikonen P, Kekomäki R, Vahtera E, Mahlamäki E, Halonen P. Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: 319-23.
- Williams MD, Chalmers EA, Gibson BES. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. Br J Haematol 2002; 119: 295-309.
- Abshire TC. An approach to the diagnosis and treatment of bleeding disorders in infants. In J Hematol 2002; 76 (suppl II): 265-70.
- Andrew ME, Monagle P, de Veber G, Chan AKC. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. Hematology 2001; 358-74.
- Ratnoff OD. The ontogeny of clotting factors. J Lab Clin Med 1988; 112: 403-4.
- Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in full-term infant. Blood 1987; 70: 165-72.
- Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. Blood 1988; 72: 1651-7.
- Barnard DR. Inherited bleeding disorders in the newborn infant. Clin Perinatol 1984; 11: 309-37.
- Latin V, Janković Đ, Bernt T, Ivanišević M, Fudurić I, Dražančić A. Antitrombin III i protein C u fetalnoj krvi. U: Zbornik radova II, III. Jugoslavenskog kongresa perinatalne medicine. Ljubljana, 1990. Ljubljana: Udruženje za perinatalnu medicinu Jugoslavije 1990: 560-3.
- Grgičević D. Utjecaj tromboplastina na protrombinsko vrijeme. Liječ vjesn 1979; 101: 45-8.
- Stanojević M, Gjurić G. Utjecaj primjena vitamina K<sub>1</sub> roditeljama na protrombinsko vrijeme zdrave donošene novorođenčadi. Gynaecol Perinatol 1994; 3: 39-43.
- Stanojević M, Gjurić G. Usporedba učinka peroralne ili intramuskularne primjene vitamina K<sub>1</sub> novorođenčadi na protrombinsko vrijeme dojenčadi u dobi od 4 do 6 tjedana. Pediatr Croat 1994; 38: 7-11.
- Stanojević M, Gjurić G, Husinec F. Prophylaxis of vitamin K deficiency in newborns. Croatian Medical Journal 1996; 37: 84-8.
- Stanojević M, Gjurić G, Husinec F. Prophylaxis of vitamin K deficiency in newborns. Sažetak. JAMA 1996; 276: 658.
- Djelmis J, Ivanisevic M, Kurjak A, Mayer D. Hemostatic problems before, during and after delivery. J Perinat Med 2001; 29: 241-6.
- Taeusch WH, Ballard RA. Avery's diseases of the newborn. 7. izdanje. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company, 1998.
- Korones SB, Bada-Ellzey HS. Neonatal Decision Making. St. Louis: Mosby Year Book, 1993.
- Mardešić D, ur. Pedijatrija, 6. izmijenjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 2000.

20. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman Ma. Hematology. 4. izdanje. New York: Mac Graw Hill Publishing Company, 1990.
21. Labar B, Hauptmann E i sur. Hematologija. Zagreb:Školska knjiga, 1998.
22. Premužić Lamdič M. Hematologija klinička i laboratorijska. Zagreb: Medicinska naklada, 2000.
23. Gerog JN, Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. N Engl J Med 1991; 324: 27-39.
24. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: 359-64.
25. Marenstein GB, Gardner SL. Handbook of neonatal intensive care, 4. izdanje. St. Louis, Baltimore, Boston, Carlsbad, Chicago, Minneapolis, New York, Philadelphia, Portland, London, Milan, Sydney, Tokyo, Toronto: Mosby, 1998.
26. Paul DA, Leef KH, Taylor S. Thrombopoietin in preterm infants: gestational age-dependent response. J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24: 304-9.
27. Cariappa R, Wilhite TR, Parvin AC, Luchtman-Jones L. Comparison of PFA-1000 and bleeding time testing in pediatric patients with suspected hemorrhagic problems. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25: 474-9.
28. Goodnight SH, Hathaway NE. Disorders of hemostasis. A clinical guide. New York: The McGraw-Hill Companies, 2001.
29. Abshire TC. An approach to the diagnosis and treatment of bleeding disorders in infants. Int J Hematol 2002; 76 (Suppl. II): 265-70.
30. Oberiter V. Od simptoma do dijagnoze u pedijatriji. Zagreb: Medicinska naklada, 1999.
31. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and amangement. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: 359-64
32. Committee on Nutrition. Vitamin K compounds and the water-soluble analogues. Pediatrics 1961; 28: 501-7.
33. American Academy of Pediatrics. Controversies concerning vitamin K and the newborn. Pediatrics 1993; 91: 1001-3.
34. Fetus and Newborn Committee, Committee on Child and Adolescent Health. Routine administration of vitamin K to newborns. Pediatrics and Child Health 1997; 2: 429-31.
35. Garrow D, Chisholm M, Radford M. Vitamin K and thrombotest values in full term infants. Arch Dis Child 1986; 61: 349-51.
36. Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K in infancy. J Pediatr 1985; 106: 351-9.
37. Žurga B, Benjak V, Stanojević M, Nikolić E, Gjuric G. Hemoragijska bolest novorođenčeta. Jugosl ginekolog perinatol 1990; 30: 93-6.
38. Shaerer MJ, Bechtold H, Andreassy K. Mechanism of cephalosporin-induced hypoprothrombinaemia: relation to cephalosporin side chain, vitamin K metabolism, and vitamin K status. J Clin Pharmacol 1988; 28: 88-95.
39. von Kries R, Hachmeister A, Göbel U. Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: 109-12.
40. Pereira SP, Shearer MJ, Williams R, Mieli-Vergani G. Intestinal absorption of mixed micellar phyloquinone (vitamin K<sub>1</sub>) is unreliable in infants with conjugated hyperbilirubinaemia: implications for oral prophylaxis of vitamin K deficiency bleeding. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: 113-8.
41. Hey E. Vitamin K - what, why, and when. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: 80-3.
42. Ipahi T, Kara C, Tavit B, Inci A, Oksal A. Alpha-1 antitrypsin deficiency: an overlooked cause of late hemorrhagic disease of the newborn. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25: 274-5.
43. Beverly DW. Prevention of intraventricular hemorrhage by fresh-frozen plasma. Arch Dis Child 1985; 60: 710.
44. Van De Bor M. Hemostasis and periventricular-intraventricular hemorrhage of the newborn. Am J Dis Child 1986; 140: 1131.
45. Ariffin H, Millar DS, Cooper DN, Chow T, Lin HP. Prenatal exclusion of severe factor VII deficiency. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25: 418-20.
46. Andrew ME, Monagle P, de Veber G, Chan AKC. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. Hematology 2001; 358-74.
47. Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, David M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the canadian childhood thrombophilia registry. Pediatr Res 2000; 47: 763-6.
48. Al-Omran A, Al-Alaiyan S. Vascular thrombosis in newborn infants. Annals of Saudi Medicine 1999; 19: 52-4.
49. Nowak-Göttl U, Junker R, von Eckardstein A, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. Blood 2001; 97: 858-62.
50. Kurnik K, Kosch A, Strater R, Schobess R, Heller C, Nowak-Göttl U, Childhood stroke study group. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. Stroke 2003; 34: 2887-92.
51. Lao TTH, Yin JA, Yuen PMP. Coagulation and anticoagulation systems in newborns - correlations with their mothers at delivery. Gynecol Obstet Invest 1990; 29: 181-4.
52. Diley A, Austin H, Hooper WC, et al. Prevalence of the prothrombin 20210 G-to-A variant in blacks: infants, patients with venous thrombosis, patients with myocardial infarctions, and control subjects. J Lab Clin Med 1998; 132: 452-55.
53. Pipe SW, Schmaier AH, Nichols WC, et al. Neonatal purpura fulminans in association with factor V R506Q mutation. J Pediatr 1996; 128: 706-9.
54. Chowdhury V, Lane DA, Mille B, et al. Homozygous antithrombin deficiency: report of two new cases (99Leu to Phe) associated with arterial and venous thrombosis. Thromb Haemost 1994; 72: 198-202.
55. Newman RS, Spear GS, Kirschbaum N. Postmortem DNA diagnosis of factor V Leiden in neonate with systemic thrombosis and probable antithrombin deficiency. Obstet Gynecol 1998; 92: 702-5.
56. Gerson WT, Dickerman JD, Bovill EG, Golden E. Severe acquired protein C deficiency in purpura fulminans associated with disseminated intravascular coagulation: treatment with protein C concentrate. Pediatrics 1993; 91: 418-22.
57. Dreyfus M, Magyn JF, Bridey F, et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. N Engl J Med 1991; 325: 1565-8.
58. Abrantes M, Lacerda AF, Abreu CR, Levy A, Azevedo A, Da SL. Cerebral venous sinus thrombosis in a neonate due to factor V Leiden deficiency. Acta Paediatr. 2002; 91: 243-5.
59. Schuster V, Seregard S. Ligneous conjunctivitis. Surv Ophthalmol 2003; 48: 369-88.
60. Andrew M, Mitchell L, Vegh P, Ofosu F. Thrombin regulation in children differs from adults in the absence and presence of heparin. Thromb Haemost 1994; 72: 836-42.
61. Monagle P, Alan D, Michelson AD, Bovill E, Maureen Andrew M. Antithrombotic Therapy in Children. Chest 2001; 119 (Suppl. II): 344-70.
62. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. Blood 1999; 94: 3007-14.
63. Weitz JI, Hirsch J. New anticoagulant drugs. Chest 2001; 119: 95-107.
64. Vieira A, Berry L, Ofosu F, Andrew M. Heparin sensitivity and resistance in the neonate: an explanation. Thromb Res 1991; 63: 85-98.
65. Chang GY, Lueder FL, DiMichele DM, Radkowski MA, McWilliams LJ, Jansen RD. Heparin and the risk of intraventricular hemorrhage in premature infants. J Pediatr 1997; 131: 362-6.
66. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. J Pediatr 2000; 136: 439-45.
67. Andrew M, Brooker L, Leaker M, Paes B, Weitz J. Fibrin clot lysis by thrombolytic

- agents is impaired in newborns due to a low plasminogen concentration. *Thromb Haemost* 1992; 68: 325-30.
68. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatella R, Gruppo R, Grabowski EF, Valentino LA, et al. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 379-86.
69. Hartman J, Hussein A, Trowitzsch E. Treatment of neonatal thrombus formation with recombinant tissue plasminogen activator: six years experience and review of the literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85: 18-22.

### Summary

#### NEONATAL COAGULATION DISORDERS

M. Stanojević

*Immaturity of hemostasis and its' relatively poor functional reserve are reasons for the increased incidence of hemostatic disorders in newborns. Hemostatic disorders in newborn period can present either as hereditary or acquired, with poor possibility to make a distinction between them, because of sampling and interpretation difficulties of hemostatic tests in newborns. The aim of the review is to present some data on the diagnosis and the treatment of neonatal hemostasis, particularly of coagulation disorders and thromboembolic events. Hemostatic disorders account for 1% of all admissions to the neonatal wards, and they have been found on post mortem examinations in 40% of newborns. Thrombocytopenia (platelet count <  $150 \times 10^9/l$ ) is present in 1-5%, and severe thrombocytopenia (platelet count <  $50 \times 10^9/l$ ) occurs in 0,1-0,5% of newborns at birth. It develops in 22-35% of all babies admitted to the neonatal intensive care units (NICU) and in up to 50% of newborns who require intensive care after their admission to NICU. About 20% of these episodes of thrombocytopenia are severe, which means that 8% of preterm and 6% of all neonates admitted to NICU have severe thrombocytopenia. Congenital deficiency of coagulation factors rarely manifests in neonates, while acquired coagulopathy, especially that connected with vitamin K dependent factors deficiency, are more frequent. Vitamin K deficiency bleeding occurs in 1,7% of newborns who did not receive postnatal vitamin K prophylaxis. In those newborns who were given only one per oral dose of vitamin K1, the relative risk of late onset bleeding occurrence due to vitamin K deficiency is 13,82. Estimated incidence of symptomatic venous thromboembolic events (VTE), support the general accepted view that the frequency in newborns is significantly less than for adults. The reported incidence of symptomatic VTE in newborns is 2,4 per 1,000 admissions to NICUs. An incidence of symptomatic neonatal thromboembolic events (central nervous system events included) is 0,51 per 10,000 births, with approximately half of the cases being VTE and half arterial. The differences of the treatment of coagulation disorders and thromboembolic events in the neonates are presented in the paper, with the special accent on the lack of controlled trials of the issue in the neonatal period, without the possibility do transpose the data from adult studies to neonates.*

Descriptors: HEMOSTASIS, COAGULATION, THROMBOEMBOLIC EVENTS, NEWBORN, DISORDERS