

KONTROVERZE OKO PREVENCIJE HEMORAGIJSKE BOLESTI NOVOROĐENČETA

Milan STANOJEVIĆ

Klinika za ginekologiju i
porodništvo,
Opća bolnica »Sveti Duh«
Zagreb, Republika Hrvatska

Adresa za dopisivanje:
prim. dr. sc. Milan Stanojević
Klinika za ginekologiju
i porodništvo, Neonatologija,
Opća bolnica »Sv. Duh«
Sv. Duh 64, 10000 Zagreb, Hrvatska
milan.stanojevic@kc.htnet.hr

Primljeno: 26. 11. 2006.

Prihvaćeno: 10. 1. 2007.

Hemoragijska bolest novorođenčeta (HBN) je stečena bolest koja nastaje u dojenčadi zbog nedostatka vitamina K, a danas su poznata barem tri njezina oblika: rani (u prva 24 sata nakon rođenja), klasični (od 2. do 7. dana nakon rođenja) i kasni (nakon 7. dana nakon rođenja tijekom cijelog dojenačkog razdoblja). S obzirom na to da je u ranom i kasnom obliku HBN najčešća manifestacija intrakranijalno krvarenje, prevenciji ove bolesti posvećuje se pozornost već više od pola stoljeća, a prve pisane preporuke izašle su još davne 1961. godine. Prevencija HBN povezana je s brojnim kontroverzama. Menadion-vitamin K 3 u neke djece izazvao je kernicterus, zatim se je pojavilo pitanje parenteralne ili peroralne profilakse vitaminom K. Još više se je uskomešala medicinska javnost kad je postavljena sumnja na povećanje učestalosti leukoza i malignoma u dobi od 6 godina u djece koja su dobivala intramuskularnu profilaksu filokinonom. Ustanovljeno je da filokinon može djelovati kao oksidans i antioksidans, te može povećati izmjenu između sestara kromatida djelujući mutageno »in vitro«. Koncentracije filokinona u novorođenčadi nakon parenteralne primjene višestruko nadmašuju njegove fiziološke koncentracije, a peroralna primjena filokinona nije bila dostatna za sprečavanje kasnih intrakranijalnih krvarenja. Nakon što je opovrgnuta uzročno posljedična povezanost između primjene filokinona u novorođenačkoj dobi i povećane učestalosti malignoma kasnije u životu, opstale su najmanje dvije strategije prevencije HBN: intramuskularna primjena filokinona svima u dozi od 1 mg, te peroralna primjena malih doza filokinona bilo u tjednim ili dnevnim razmacima. Za prevenciju kasnog oblika HBN najsigurnija je intramuskularna primjena filokinona.

Ključne riječi: Hemoragijska bolest novorođenčeta ■ Vitamin K ■ Prevencija

Pedijatrija danas 2007;3(1):11-23

Uvod

Otkako je u XVII stoljeću prvi put prepoznata, hemoragijska bolest novorođenčeta (HBN) povezana je s mnoštvom kontroverzi (1). Pod ovim nazivom Townsend bolest spominje još 1894. godine opisujući pedesetero novorođenčadi s krvarenjem, koje se u većine bolesnika pojavilo drugoga ili trećeg dana života, a kod jednog djeteta krvarenje je nastalo prvog, dok je jedno prokrvarilo četrnaestog dana života (2, 3). Townsend je ovu bolest smatrao stečnim i prolaznim stanjem, za razliku od nasljednih i trajnih hemofilija (3, 4). Kasnije je pretpostavljeno i dokazano da je bolest povezana s nedostatkom protrombina i da se može prevenirati primjenom vitamina K (3, 4). Kad je još 1961. godine Američka pedijatrijska akademija dala definiciju bolesti koja uz manje izmjene vrijedi još i danas, preporučila je intramuskularnu primjenu vitamina K svoj novorođenčadi u svrhu prevencije HBN (5). Iako su te preporuke u više navrata modificirane, one ipak vrijede još i danas, jer ih je još 2005. godine AAP ponovila u jednom svome stajalištu (6). Povijesno gledajući, prva dilema koja se je pojavila bila je koji preparat vitamina K primijeniti u svrhu prevencije HBN, stoga što su sintetski analozi vitamina K (vitamin K3 - menadion) u neke novorođenčadi izazvali kernikterus (5). Potom se pojavila dilema oko puta primjene lijeka (5). Članak Goldinga i sur. iz 1992. godine o mogućoj povezanosti intramuskularne primjene vitamina K1 i povećanja učestalosti leukoza i drugih malignoma u djece u dobi od 6 godina izazvao je brojne diskusije kako unutar znanstvene zajednice tako i u široj društvenoj zajednici (7). S druge pak strane povećana osjetljivost javnosti na bolne postupke u novorođenačkoj dobi bacio je novo svjetlo na prevenciju HBN, koja je sve češće bila peroralna (8). Iako je prevencija peroralnim preparatima vitamina K provođena višekratnim dozama sukladno preporukama,

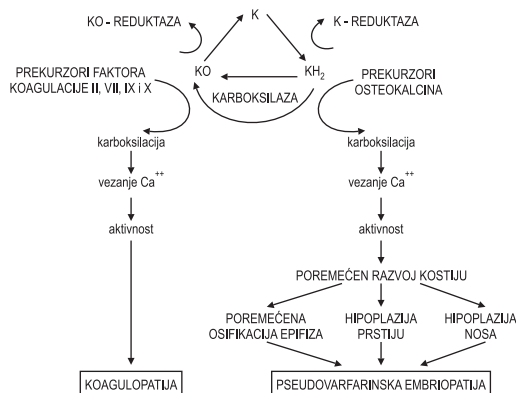
ipak je povećana učestalost kasnih krvarenja zbog nedostatka vitamina K opet uskomešala znanstvenu javnost (9). Ta je činjenica navela znanstvenike da pronađu takav preparat vitamina K za peroralnu primjenu koji bi imao slična farmakokinetička svojstva kao preparat za intramuskularnu primjenu, a rizik od mogućih posljedica zbog visokih serumskih koncentracija vitamina K trebao bi biti sveden na minimum kao i rizik od krvarenja u djece s prikrivenom kolestazom (10).

Cilj ovoga preglednog članka je ukazati na ulogu vitamina K u prevenciji HBN uz kratak osvrt na sve spomenute kontroverze, te preporuke za prevenciju HBN u svjetlu tih kontroverzi, sukladno novijim spoznajama.

Uloga vitamina K u organizmu

Vitamin K je kofaktor u posttranslacijskoj karboksilaciji proteina koji sudjeluju u procesu zgrušavanja, a sintetiziraju se u jetri, te ostalih proteina ovisnih o vitaminu K koji se sintetiziraju u drugim tkivima i sudjeluju u drugim metaboličkim procesima (10). Proteini ovisni o vitaminu K sintetiziraju se u mozgu, jetri, kostima, bubrezima, plućima, gušterači, slezeni, dojci, testisu i posteljici (11, 12, 13, 14). Smatra se da te bjelančevine mogu djelovati u tkivima u kojima su nastale i u ciljnim organima (11, 12, 13, 14). Najbolje je istražena građa osteokalcina koji se sintetizira u osteoblastima, a vežući se na hidroksiapatit, sudjeluje u kalcifikaciji kostiju (13, 15). Odnedavno je poznata uloga još jednog proteina koji je ovisan o vitaminu K, a nalazi se u matriksu kostiju (11, 12, 13). U varfarinskoj embriopatiji poremećena je osifikacija, a dokazano je prisustvo karboksiliranog i nekarboksiliranog osteokalcina (13, 15). Postoje radovi o primjeni vitamina K u liječenju osteoporoze (16). Na slici 1 je shematski prikazana uloga vitamina K u procesu zgrušavanja i u nastanku varfarinske embriopatije, čija varijabilnost kliničke slike prema nekim po-

dacima ovisi prvenstveno o varijabilnosti gena vitamin K epoksid reduktaze (13, 15).



KH_2 = vitamin K hidrokinon/vitamin K hydroquinone; KO = vitamin K epoksid/vitamin K epoxide; K = vitamin K kinon/ vitamin K quinone; ↓ = Smanjenje/Decrease.

Slika 1 Uloga vitamina K u ljudskom organizmu u karboksilaciji činitelja zgrušavanja i osteokalcina (13, 15)

Figure 1 Role of vitamin K in humans in the carboxylation of factors of coagulation and osteocalcin (13, 15)

O ulozi vitamina K u hipoprotrombinemiji novorođenčadi postojale su različite zablude, sve dok nije otkriveno da vitamin K ne djeluje na sintezu primarnog genskog produkta, već posttranslacijski (17, 18). Shematski je uloga vitamina K u procesu karboksilacije prikazana na slici 2 (18). U procesu karboksilacije vitamin K pretvara funkcionalno neaktivne proteine ovisne o vitaminu K (PIVKA – Protein Induced by Vitamin K Absance) u funkcionalno aktivne tvari (17, 18). Pri tome se glutaminska kiselina koja se nalazi na C završecima svih proteina ovisnih o vitaminu K, pretvara u γ -karboksilglutaminsku kiselinu, na koju se mogu vezati ioni kalcija, što ih onda čini funkcionalno djelotvornima (17, 18). U procesu regeneracije vitamina K (slika 2) sudjeluju i dvije reduktaze: vitamin K epoksid reduktaza i kinon reduktaza (17, 18).

Blokiranjem jedne od tih reduktaza može se poremetiti proces regeneracije vitamin K hidrokinona, čime se blokira karboksilacija (18). Tako npr. varfarin blokira vitamin K epoksid reduktazu, ali je dokazano postojanje i drugih reduktaza neovisnih o varfarinu (17, 18). U tome slučaju povećava se koncentracija PIVKA – inaktivnih prethodnika proteina ovisnih o vitaminu K (18). Treba napomenuti da vitamin K ne djeluje samo u procesu zgrušavanja, već i u drugim važnim procesima (17, 18).

Poznato je da je menadion ili vitamin K3 kinonski spoj koji može izazvati oksidativni stres u ljudskim stanicama, što je dokazano in vitro na kulturi tumorskih stanica i na eritrocitima (19, 20, 21). S druge pak strane također je poznata teoretska mogućnost da vitamin K ima dvostruku ulogu kao oksidans i antioksidans, što dodatno komplicira razumijevanje njegova djelovanja u ljudskome organizmu (22). Također je dokazano da vitamin K1 – filokinon povećava izmjenu među sestrama kromatidama in vitro u ljudskim leukocitima, te in vivo u stanicama ovčijih fetusa (23). Filokinon koči sintezu DNK u kulturi malignih stanica, dok u nemaliglnim staničnim sustavima nema takvog djelovanja (19). Kinoni se mogu reducirati tako da vežu jedan ili dva elektrona, što rezultira stvaranjem semikinona i hidrokinona (19, 20). Od hidrokinona se može regenerirati semikinon tako da reagira s molekularnim kisikom, a u tome procesu nastaje superoksid O_2^- (19, 20). Slično se i semikinon u reakciji s molekularnim kisikom pretvara u menadion, pri čemu nastaje superoksid (19, 20). Menadion kao i drugi kinoni ulazi u »redoks ciklus« u kome se stvara hidroksilni radikal i nativni kisik, koji mogu oštetiti makromolekule (19, 20). Smatra se da je citotoksičnost menadiona prema tumorskim ljudskim stanicama posljedica oksidativnog stresa, zbog koga dolazi do oštećenja DNK (19, 20). Slične mehanizme djelovanja imaju i drugi složeniji citostatici derivati kinona kao diazikon, mitomicin C, mitoksantron, dok-

sorubicin i drugi (19, 20). Zbog toga se menadion spominje kao pomoćni lijek u liječenju novotvorina kako in vitro tako i u kliničkim pokusima (19, 20). S druge pak strane postoji teza prema kojoj je nedostatak vitamina K u fetalno doba fiziološki opravdan, budući da bi koncentracije vitamina K u tkivima fetusa kao kod odraslih mogle u vrijeme brze proliferacije stanica izazvati mutagenezu (23). Ta pretpostavka je izazvala brojne rasprave u znanstvenome svijetu, te su se pojavila retrospektivna istraživanja kojima je sugerirana povećana učestalost leukoza u djece koja su primila intramuskularno filokinon nakon poroda (7). Te su se pretpostavke međutim pokazale posve neutemeljenima u drugim istraživanjima (24, 25).

Kliničke manifestacije nedostatka vitamina K

Definicija i klinička slika HBN

Američka pedijatrijska akademija je 1961. godine definirala HBN kao »krvarenje koje nastaje prvih dana života, uzrokovano nedostatkom vitamina K, koga karakteriziraju nedostatak protrombina, prokonvertina i vjerojatno drugih faktora« (5). Međutim, odjeljivanjem ranog i kasnog oblika HBN, pojavljuje se potreba za redefiniranjem ove bolesti (2). Definicija HBN sukladna današnjim spoznajama, mogla bi glasniti: HBN je krvarenje koje se češće javlja kod dojenčadi na prirodnoj prehrani, pretežno u ranom ali i u cijelom dojenačkom razdoblju, uzrokovano primarnim ili sekundarnim nedostatkom vitamina K, koga karakteriziraju poremećaji zgrušavanja, čija korekcija nastaje primjenom vitamina K (26). Primjenom vitamina K mogu se otkloniti posljedice njegovoga nedostatka, što se odnosi na HBN, a predstavlja i jedan od dijagnostičkih kriterija

bolesti (2). U skladu s ovom definicijom, u Tablici 1 su prikazani dosadašnji pogledi na podjelu, kliničku sliku, etiopatogenezu i mogućnosti prevencije HBN, a u Tablici 2 je prikazana diferencijalna dijagnoza krvarenja u novorođenčeta na osnovu jednostavnih koagulacijskih testova (2, 3).

Prevencija HBN

Izvori vitamina K za novorođenče

Vitamin K se već više od 60 godina primjenjuje u prevenciji HBN, ali još i danas postoje dileme o putu i načinu njegove primjene (10, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33). Izvori vitamina K za novorođenče su: transplacentarni prijelaz filokinona od majke, filokinon iz majčinoga i kravljeg mlijeka i pripravaka, te menakinoni koje proizvodi crijevna flora (34). Transplacentarni prijelaz vitamina K je slab, pa je zbog postojanja fetoplacentarne barijere njegova koncentracija u jetri fetusa svega 5 do 25% koncentracije odraslih (35). Količina menakinona u jetri novorođenčadi tek je nakon 14 dana jednaka kao u odraslih, kad se u kvalitativnom i kvantitativnom smislu razvije crijevna flora koja omogućuje proizvodnju dovoljnih količina vitamina K₂ (34).

Osim toga u ženinome mlijeku ima 4 do 10 puta manje vitamina K nego u kravljem mlijeku (34). Zbog svih navedenih razloga kod svakog je novorođenčeta moguć razvoj nedostatka vitamina K (2).

Dnevne potrebe vitamina K

Dnevne potrebe vitamina K nisu sasvim poznate, a smatra se da za odrasle one iznose 1 µg/kg/dan, a za novorođenče i dojenče od 5 do 15 µg/dan (2). Iako u jetri ima vitamina K, za sada još nije poznato postoje li i gdje su uskladištene pričuve vitamina K u ljudskome organizmu (2).

Tablica 1 Klinička slika, etiopatogeneza i mogućnosti prevencije hemoragijske bolesti novorođenčeta (HBN) (2)

Table 1 Clinical picture, etiopathogenesis and possibilities of prevention of the hemorrhagic disease of newborns (HDN) (2)

Oblik HBN/ Form of HDN	Vrijeme pojave simptoma/ Onset of symptoms	Najčešća mjesta krvarenja/ Most frequent sites of bleeding	Uzrok/Cause	Prevenција vitaminom K/ Prophylaxis with vitamin K	Komentar/Comment
Rani/ Early	0-24 sata/ hours	Kefalhematom, mjesto insercije skalp elektrode, intrakranijalno, intratorakalno, intraabdominalno krvarenje/ Cephalhematoma, site of insertion of scalp electrode, intracranial, intraabdominal	Sekundarni: lijekovi kod majke (varfarin, antikonvulzivi, tuberkulostatiki, antibiotici), K avitaminoza u majke/ Secondary: medications given to the mother (warfarin, anticonvulsants, tuberculostatics, antibiotics), mother's K avitaminosis Idiopatski/Idiopathic	Ne? / No? 14 dana prije poroda 20 mg vitamina K majci/14 days before delivery 20 mg of vitamin K to the mother Ne? /No?	Krvarenje često ugrožava život. Ustaliti postupak u visokorizičnoj trudnoći, a naročito kod trudnica niskog socijeonomskog statusa/ Often life threatening hemorrhage. Procedure in high risk pregnancies in women with low socioeconomic status should be defined.
Klasični/ Classic	1-7 dana (najčešće 3. dana)/ 1-7 days (most frequently on the 3 rd day)	Gastrointestinalno, krvarenje u kožu, iz nosa, pupka, nakon cirkumcizije, intrakranijalno, intraabdominalno/ Gastrointestinal, skin, nose, umbilical, after circumcision, intracranial, intraabdominal	Sekundarni: lijekovi kod majke, kasno stavljanje na prsa, rizična novorođenčad, K avitaminoza u majke/ Secondary: medications given to the mother, postponed breastfeeding, newborns at risk, mother's K avitaminosis Idiopatski/Idiopathic	Da/Yes Da/Yes	Veća učestalost kod isključivo dojene djece/ More frequent in exclusively breastfed infants
Kasni/ Late	1-12 mjeseci (najčešće u 3. mjesecu)/ 1-12 months (most frequently on the 3 rd month)	Intrakranijalno kod više od 50% slučajeva, koža, gastrointestinalno, pupak/ Intracranial in over 50% of cases, skin, gastrointestinal, umbilical	Sekundarni: Proljev duže od 7 dana, malapsorpcija vitamina K, duža primjena varfarina ili antibiotika/ Secondary: Diarrhea lasting more than 7 days, malabsorption, warfarin or antibiotic treatment for a longer period Idiopatski/Idiopathic	Ne/No Da?/Yes?	Čest uzrok intrakranijalnih krvarenja kod isključivo dojene djece u prvom tromjesečju života. Pogoršava primjena nekih cefalosporina/ Very often causes intracranial bleeding in exclusively breastfed infants in the 1 st trimester of life. Deterioration due to the treatment with some cephalosporins

Tablica 2 Diferencijalna dijagnoza krvarenja u novorođenčadi na osnovi rezultata jednostavnih koagulacijskih pretraga (2, 3)**Table 2** Differential diagnosis of bleeding in neonatal period according to the results of some screening coagulation tests (2, 3)

Bolest ili stanje/Disease or condition	Broj Trc/ PLTcount	APTV/ APTT	PV/ PT	TV/ TT	Fibrinogen
Hemoragijska bolest novorođenčeta/Hemorrhagic disease of newborns	-	↑	↑	-	-
Diseminirana intravaskularna oagulacija/Disseminated intravascular coagulation	↓	↑	↑	↑	- ili or↓
Izolirana trombocitopenija/Isolated thrombocytopenia	↓	-	-	-	-
Hemofilija A ili B/Hemophilia A or B	-	↑	-	-	-

Trc = trombociti/PLT = platelet; APTV = aktivirano parcijalno trombotoplastinsko vrijeme/ APTT= activated partial thrombotoplastin time; PV = protrombinsko vrijeme/PT = prothrombin time; TV = trombinsko vrijeme/TT = thrombin time; - normalne vrijednosti/normal level; ↑ povišeno/increased; ↓ sniženo/decreased

Rizične skupine novorođenčadi za razvoj nedostatka vitamina K

Iako je klinički manifestan nedostatak vitamina K u obliku krvarenja relativno rijedak u novorođenačkom razdoblju, skupine rizične novorođenčadi pokušali su pronaći različiti autori (36, 37). Shapiro i sur. našli su da je 2,9% od 934 novorođenčadi imalo pozitivan nalaz PIVKA II iz krvi pupkovine, pri čemu je PIVKA II bio pozitivan čak kod 7,4% nedonoščadi i samo kod 2,7% donošene eutrofične novorođenčadi (38). Sutor i sur. ispitivali prisustvo nekarboksiliranog protrombina kod 183 zdrave donošene novorođenčadi u dobi od 96 do 120 sati koja po rođenju nije dobila vitamin K profilaktički (27). Čak kod njih 93 našli su pozitivan nekarboksilirani protrombin, a najčešće je on bio pozitivan kod isključivo dojene djece sa smanjenim dnevnim unosom mlijeka u odnosu na ostale ispitanike (27). Motohara i sur. su u jednomjesečne dojenčadi koja nije primila profilaksu vitaminom K nakon rođenja, našli povećane koncentracije PIVKA II kod 0,51% isključivo dojene djece od 19029 ispitanika (39).

Karakteristika svih triju studija je da se niti u jednoga od ispitanika nije pojavilo manifestno krvarenje, a kod svih je došlo do značajnog smanjenja koncentracije ili potpunog nestanka nekarboksiliranog protrombina nakon profilaktičke primjene vitamina K (27, 38, 39).

Način i put primjene vitamina K u prevenciji HBN

Dilema o tome da li primijeniti selektivnu ili neselektivnu profilaksu vitaminom K prisutna je odavno (5). Ona je postala još dublja kad su se pojavile komplikacije nakon profilaktičke primjene vitamina K3 – sintetskog preparata vitamina K (5). Najteža komplikacija njegove primjene bila je pojava kernikerusa, a osim toga zabilježena je i hemolitička anemija, hiperbilirubinemija i nagla smrt (5). Međutim, 1961. godine Komitet za prehranu Američke pedijatrijske akademije dao je upute prema kojima je potrebna opća (neselektivna) profilaksa vitaminom K, kako bi se zaštitio mali broj ugrožene novorođenčadi (5). Komitet smatra da je vitamin K1 u dozi od 0,5 do 1,0 mg parenteralno ili 1,0 do 2,0 mg peroralno

Tablica 3 Usporedba profilakse hemoragijske bolesti novorođenčeta u nekim zemljama svijeta i u Republici Hrvatskoj (40)**Table 3** Comparison of the prophylaxis of hemorrhagic disease of newborns in some countries and in Croatia (40)

Zemlja i godina istraživanja/ Country and year of investigation	Profilaktička primjena vitamina K (%) / Prophylactic administration of vitamin K (%)			Opaska i doza vitamina K / Comment and dose of vitamin K
	IM	PO	Bez profilakse / No prophylaxis	
Ujedinjeno Kraljevstvo / United Kingdom, 1993	38	58	2	2% bez podatka o profilaksi / 2% without prophylaxis 1 mg vit. K1 im. i po. / 1 mg of vitamin K 1 im. or po
Švicarska / Switzerland, 1988	41	59	-	Vitamin K1 1 mg im., 2 mg PO
Njemačka / Germany 1993	6	94	-	20% rizičnih dobiva vitamin K1 im.; vit. K1 1 mg im., 2 mg po. / In 20% of infants at risk vitamin K 1 mg was given im.
Japan / Japan 1987.	?	70-80	20-30	Vitamin K 2 po.
Švedska / Sweden 1992	Većina / Majority (80)	Manjina / Minority (20)	1,9	Prije 1992. godine povećanje učestalosti kasnog oblika HBN nakon promjene od im., na po. profilaksu / Before 1992 increased incidence of late onset HDN after switching from im. to po prophylaxis
Hrvatska / Croatia 1989	25,8	-	74,2	Kod rizičnih ⁺ im. primjena vit. K1 / In at risk ⁺ newborns vitamin K 1 was given im.
Hrvatska / Croatia 1995	85,1	-	14,9	1 mg vitamina K1 im. / 1 mg of vitamin K 1 im.

im. = Intramuskularno/intramuscularly; PO = peroralno/perorally; HBN = hemoragijska bolest novorođenčeta / HDN hemorrhagic disease of newborns; +najčešće nedonoščad, nedostaščad, asfikična i bolesna novorođenčad / +most frequently premature, hypotrophic, asphyxiated and sick infants

lijek izbora za profilaksu HBN (5). Smatra se da je bolje dati vitamin K novorođenčetu nakon rođenja nego trudnici prije poroda ili dojilji (30, 31, 32, 33). Čini se da danas više nema dileme da li primijeniti selektivnu ili neselektivnu profilaksu, jer se u velikoj većini zemalja ipak primjenjuje neselektivna profilaksa vitaminom K čak i nakon rasprava o mogućoj povezanosti primjene vitamina K

novorođenčadi i kasnije povećane učestalosti obolijevanja od leukoza (24, 25). To proizlazi iz Tablice 3, iz koje je vidljivo da je Hrvatska nakon preporuka »ad hoc« stručne skupine od 1994. godine prihvatila neselektivnu intramuskularnu primjenu vitamina K (40).

Velika je dilema put primjene vitamina K. Komitet za fetus i novorođenčce kanadskog pedijatrijskog društva smatra da bi sva zdra-

va, donošena novorođenčad mogla dobiti vitamin K peroralno ili intramuskularno, dok bi nedonoščad, nedostaščad i bolesna novorođenčad morala dobiti vitamin K parenteralno (29). Danas je intramuskularni put primjene vitamina K potvrdila i ponovila Američka pedijatrijska akademija (6).

Dokazana je jednaka učinkovitost jednokratne peroralne i jednokratne intramuskularne doze vitamina K u prevenciji klasičnog oblika HBN, dok se jednokratna peroralna doza vitamina K smatra nedostatnom za prevenciju kasnog oblika HBN, s obzirom na to da se od date doze resorbira samo 30% (4, 40). Sada se klinički istražuje peroralni preparat vitamina K1 s boljim farmakokinetičkim osobinama, čime bi se trebala povećati učinkovitost peroralne profilaktičke primjene vitamina K (10). Radi se o miješanom micelarnom obliku lijeka, čija bolja farmakokinetička svojstva dokazana randomiziranim kontroliranim istraživanjem u zdrave djece, međutim, njegovom primjenom nije se poboljšala efikasnost smanjivanja učestalosti kasne HBN kod niti kod zdrave novorođenčadi niti kod djece s kolestazom (10, 42). Davanje dviju ili čak triju doza vitamina K peroralno nepodesno je, jer iako tri uzastopne doze vitamina K1 učinkovito štite od kasnog oblika HBN, samo 1/3 novorođenčadi dobije ih unutar prvoga mjeseca života (43). Cornelissen i sur. smatraju da jednokratna intramuskularna doza vitamina K nije dostatna za prevenciju kasnog biokemijskog nedostatka vitamina K, no epidemiološkim je istraživanjima ipak dokazano da je intramuskularna primjena vitamina K najučinkovitija, jer je rizik razvoja kasnog oblika HBN manji kako u novorođenčadi koja je dobila jednokratnu peroralnu dozu vitamina K, tako i u novorođenčadi koja uopće nije dobila vitamin K profilaktički (44). Od objavljivanja retrospektivne studije Goldinga i sur. o povećanoj učestalosti leukemije i drugih malignoma u djece koja su primila vitamin K1 intramuskularno nakon

rođenja, traju rasprave o tome na stranicama znanstvenih časopisa (7). Zauzeto je stajalište da bi intramuskularnu profilaksu vitaminom K1 bilo potrebno nastaviti, budući da je rizik od razvoja HBN siguran i poznat, a onaj od razvoja leukemije nedovoljno dokumentiran i iziskuje daljnja prospektivna istraživanja, tim više što mnogim istraživanjem nakon objavljivanja članka Goldinga i sur. nije dokazana povezanost između intramuskularne primjene vitamina K i povećanja učestalosti leukemije kod djece (24, 25). Meta analizom u Cochrane bazi nađeno je da niti intramuskularna niti peroralna doza vitamina K1 od 1 mg nije ispitana što se tiče učinkovitosti u sprečavanju kasnog oblika HBN, dok su obje bile podjednako učinkovite u prevenciji klasičnog oblika HBN (45). Istraživanjima u Danskoj prevencija HBN se provodi malim tjednim dozama vitamina K1 s dobrom suradnjom pacijenata i dobrim uspjehom (33). Cilj profilakse je razvoj metoda ranog otkrivanja novorođenčadi rizične za razvoj krvarenja uz primjenu bilo malih dnevnih ili tjednih doza vitamina K, tako da je budućnost profilakse vitaminom K ne profilaksa za sve već ciljane profilaksa (32). Međutim, sve dotle dok se ne nađu bolje metode probira otkrivanja nedostatka vitamina K u novorođenčadi, strategija profilakse za sve ostat će zlatni standard. U Tablici 4 su prikazane razlike između peroralne i intramuskularne profilaktičke primjene vitamina K (27).

Prevencija nekih sekundarnih oblika HBN

Na kraju bi trebalo iznijeti i stajališta o primjeni vitamina K kod majki kod kojih se primjenjuju antiepileptici, pri čemu se prvenstveno misli na fenitoin, barbiturate i primidon, te one majke koje se liječe varfarinom i njegovim derivatima, tuberkulostaticima i antibioticima dulje od 14 dana u zadnjem mjesecu trudnoće (46, 47, 48). U Tablici 5 su prikazane preporuke Mosleta i Hansena te Dalessia (za

Tablica 4 Razlika između peroralne i intramuskularne primjene vitamina K1 (27)

Table 4 Difference between per oral and intra muscular administration of vitamin K1 (27)

Osobine profilakse vitaminom K/Characteristics of vitamin K prophylaxis	Način profilaktičke primjene vitamina K1 i doza/ Route of prophylactic vitamin K 1 administration	
	Peroralna 2 mg/ Per oral 2 mg	Intramuskularna 1 mg/ Intra muscular 1 mg
Vrijeme primjene/Time of administration	Prva doza odmah po rođenju/ The 1 st dose immediately after birth Druga doza 3.-10. dan života/ The 2 nd dose at 3 to 10 days of life. Treća doza u dobi 4-6 tjedana/ The 3 rd dose at 4 to 6 weeks of life	Jedna doza odmah po porodu/One dose immediately after birth
Prednosti/Advantages	Dobra dostupnost i prisvojivost, jednostavna primjena/Acceptable availability and accessibility simple application	Sigurna: dostupnost i prisvojivost, apsorpcija i suradljivost/Safe: availability, accessibility, absorption and compliance
Nedostaci/Disadvantages	Neuspjeh u bolesnika s malapsorpcijom, ponavljane doze, loša suradljivost/Not efficient in patients with malabsorption, repeated doses, poor compliance	Ubodna rana, bol, moguće krvarenje kod djece s hemoraškom dijatezom, lokalna reakcija/Puncture wound, painful procedure, possible bleeding in infants with hemorrhagic diathesis, local reaction

postupke s trudnicom i novorođenčeta u gore spomenutim slučajevima (47, 48). U posljednje vrijeme su se pojavili radovi u

kojima se dokazuje da se bez obzira na prenatalnu profilaktičku primjenu vitamina K majci, sklonost krvarenja u novorođenčeta

Tablica 5 Postupak s trudnicom koja se liječi antiepilepticima, varfarinom i derivatima, tuberkulostaticima i antibioticima dulje od 14 dana u zadnjem mjesecu trudnoće i njezinim novorođenčeta nakon rođenja (47, 48)

Table 5 Management of pregnant women treated with antiepileptics, warfarin and derivatives, tuberculostatics and antibiotics for more than 14 days in the last month of pregnancy and with her newborn infant after birth (47, 48)

Vrijeme intervencije/ Time of intervention	Postupak/ Procedure
U trudnoći (majka)/In pregnancy (mother)	U zadnja 2 - 4 tjedna prije termina dati peroralno 20 mg vitamina K jedanput dnevno podijeljeno u dvije doze/In the last 2 to 4 weeks before term give per orally 20 mg of vitamin K 1 divided in two doses
Nakon rođenja (novorođenče)/ After birth (newborn)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Iz krvi pupkovine odrediti protrombinsko vrijeme (PV)/From the cord blood assess prothrombin time (PT) 2. Primijeniti 1 mg vitamina K1 im. čekajući nalaz PV/While waiting for results of PT, give 1 mg of vitamin K 1 im. <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je indeks PV manji od 10% tada dati 10-20 ml/kg svježe smrznute plazme i za 2 sata ponoviti PV/If PT index is below 10%, than 10 to 20 ml/kg of fresh frozen plasma should be given and PT should be repeated in 2 hours 2. Ako je PV 10% do 20%, tada PV ponoviti za 2 sata uz opservaciju djeteta, pa postupiti kao pod 3. ako nije došlo do porasta PV/ If PT is between 10% and 20%, than it should be repeated in 2 hours, and if PT did not increase, than proceed to point 3

ne mijenja, zbog čega su potrebna daljnja istraživanja na tome području (49, 50).

Zaključci

1. Hemoragijska bolest novorođenčeta, a naročito njezin kasni oblik, predstavljaju značajan zdravstveni problem u isključivo dojene djece u razvijenim zemljama, a kod nas se rijetko otkriva (51, 52).
2. Profilaktičkom neselektivnom primjenom vitamina K je moguće značajno smanjiti učestalost svih oblika HBN, pa vjerojatno i kasnog, koji se najčešće manifestira kao intrakranijalno krvarenje i ostavlja najteže posljedice (45). Time se može utjecati na daljnje smanjenje invalidnosti i smrtnosti dojenčadi.
3. Način primjene vitamina K i njegov oblik za sada predstavljaju određenu nedoumicu, s obzirom na činjenicu da injekcija vitamina K izaziva bol kod novorođenčeta, a peroralni pripravci vitamina K nisu učinkoviti čak niti u višekratnim dozama kao njegova jednokratna intramuskularna primjena (53). Rizik razvoja kasnog oblika HBN manji je za 13, 82 puta kad se vitamin K primijeni jednokratno intramuskularno nego jednokratno peroralno (54). Vitamin K primijenjen intramuskularno ne treba povezivati s povećanom učestalošću leu-

kemije ili raka u djece i još se uvijek smatra najučinkovitijom profilaktičkom metodom (25, 32).

4. Jednokratna intramuskularna doza vitamina K1 od 1 mg najučinkovitiji je oblik prevencije HBN, dok miješani micelarni oblik vitamina K1 za peroralnu primjenu, nije opravdao očekivanja (32). U slučajevima kada roditelji ne pristaju na injekciju vitamina K1, isti preparat je potrebno primijeniti u tri peroralne doze i to: neposredno po rođenju, pred otpust kući i u dobi od mjesec dana, a slično vrijedi i za miješani micelarni oblik lijeka (32). Roditelje isključivo dojene djece valja upozoriti na veći rizik razvoja kasnog oblika HBN pri peroralnoj profilaksi (6). U rizičnim trudnoćama za razvoj sekundarnih oblika HBN vjerojatno je potrebno trudnici davati vitamin K u zadnjem mjesecu trudnoće, a s novorođenčetom postupiti kako je navedeno u tablici 5, no o učinkovitosti toga postupka postoje oprečni podaci (49, 50).
5. Intramuskularna doza vitamina K je 1 mg za svu novorođenčad težu od 1500 g, za onu do 1500 g doza je 0.5 mg, iako postoje istraživanja i s drugačijim dozama (6, 54, 55).
6. Potrebna su daljnja istraživanja u području prevencije HBN, jer i nadalje postoje mnoge nedoumice i nepoznanice.

Literatura

1. Ratnoff OD. The ontogeny of clotting factors. *J Lab Clin Med.* 1988;112:403-4.
2. Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K in infancy. *J Pediatr.* 1985;106:351-9.
3. Nathan GD, Oski FA, ur. Hematology of infancy and childhood. 3. izdanje. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company, 1987.
4. Fridrich W. Vitamins. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 1988.
5. Committee on Nutrition. Vitamin K compounds and the water-soluble analogues. *Pediatrics.* 1961;28:501-7.
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics.* 2003;112:191-2.
7. Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *Brit Med J.* 1992;305:341-6.

8. Sann I, Leclercq M, Guillaumont M, Trouyez R, Bethenod M, Bourgeay-Causse M. Serum vitamin K 1 concentrations after oral administration of vitamin K 1 in low birth weight infants. *J Pediatr*. 1985;107:608-11.
9. Huysman MW, Sauer PJ. The vitamin K controversy. *Curr Opin Pediatr*. 1994;6:129-34.
10. Pereira SP, Shearer MJ, Williams R, Mieli-Vergani G. Intestinal absorption of mixed micellar phyloquinone (vitamin K1) is unreliable in infants with conjugated hyperbilirubinaemia: implications for oral prophylaxis of vitamin K deficiency bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F113-8.
11. Shaerer MJ. Vitamin K and vitamin K-dependent proteins. *Br J Hematol*. 1990;75:156-62.
12. Maddox J. The working of vitamin K. *Nature*. 1991;353:695.
13. Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1873-8.
14. Tsaïoun KI. Vitamin K-dependent proteins in the developing and aging nervous system. *Nutr Rev*. 1999;57(8):231-40.
15. Pauli RM, Lian JB, Mosher DF, Suttie JF. Association of congenital deficiency of multiple vitamin K-dependent coagulation factors and the phenotype of warfarin embryopathy: clues to the mechanism of teratogenicity of coumarin derivatives. *Am J Hum Genet*. 1987;41:566-83.
16. Adams J, Pepping J. Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62:1574-81.
17. Rishavy MA, Pudota BN, Hallgren KW, et al. A new model for vitamin K-dependent carboxylation: the catalytic base that deprotonates vitamin K hydroquinone is not Cys but an activated amine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:13732-7.
18. Johnson BC. The vitamin K dependent reaction. *J Chromatograph*. 1988;440:499-508.
19. Ngo EO, Sun TP, Chang JY, et al. Menadione-induced DNA damage in a human tumor cell line. *Biochem Pharmacol*. 1991;42:1961-8.
20. Shahal Y, Zmora E, Katz M, Mazor D, Mayerstein N. Effect of vitamin K on neonatal erythrocytes. *Biol Neonate*. 1992;62:373-8.
21. Tirapelli CR, De Andrade CR, Lieberman M, Laurindo FR, De Souza HP, de Oliveira AM. Vitamin K1 (phyloquinone) induces vascular endothelial dysfunction: role of oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;213:10-7.
22. Okayasu H, Ishihara M, Satoh K, Sakagami H. Cytotoxic activity of vitamins K1, K2 and K3 against human oral tumor cell lines. *Anticancer Res*. 2001;21:2387-92.
23. Israels LG, Friesen E, Jansen A, Israels ED. Vitamin K 1 increases sister chromatid exchange in vitro in human leucocytes and in vivo in fetal sheep cells: A possible role for 'vitamin K deficiency' in the fetus. *Pediatr Res*. 1987;22:405-8.
24. Roman E, Fear NT, Ansell P, et al. Vitamin K and childhood cancer: analysis of individual patient data from six case-control studies. *Br J Cancer*. 2002;86:63-9.
25. Fear NT, Roman E, Ansell P, Simpson J, Day N, Eden OB; United Kingdom Childhood Cancer Study. Vitamin K and childhood cancer: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer*. 2003;89:1228-31.
26. Stanojević M. Prevencija ranog, klasičnog i kasnog oblika hemoragijske bolesti u zdrave i donošene novorođenčadi (magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1991:116 str.
27. Sutor AH, Gobel U, von Kries RV, Kunzer W, Landbeck G. Vitamin K prophylaxis in the newborn. *Blut*. 1990;60:275-7.
28. von Kries R. Neonatal vitamin K. Prophylaxis for all. *Brit Med J* 1991;303:1083-4.
29. McMillan DD. Administration of Vitamin K to newborns: implications and recommendations. *CMAJ*. 1996;154:347-9.
30. Brousson MA, Klein MC. Controversies surrounding the administration of vitamin K to newborns: a review. *CMAJ*. 1996;154:307-15.
31. Costakos DT, Greer FR, Love LA, Dahlen LR, Suttie JW. Vitamin K prophylaxis for premature infants: 1 mg versus 0.5 mg. *Am J Perinatol*. 2003;20:485-90.
32. Sutor AH. New aspects of vitamin K prophylaxis. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29:373-6.
33. Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr*. 2003;92:802-5.
34. von Kries R, Shaerer MJ, Gobel U. Vitamin K in infancy. *Eur J Pediatr*. 1988;147:106-12.

35. Suzuki S, Maki M, Shirakawa K, Terao T. Metabolism of vitamin K dependent factors in mothers and their newborn infants. *J Perinat Med.* 1989;17:305-11.
36. McNinch AW, Tripp JH. Hemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study. *Brit Med J.* 1991;303:1105-8.
37. Hanawa Y, Maki M, Matsuyama E, et al. The third nationwide survey in Japan of vitamin K deficiency in infancy. *Acta Paediatr Jpn.* 1990;32:51-9.
38. Shapiro AD, Jacobson LJ, Armon ME, et al. Vitamin K deficiency in the newborn infant: Prevalence and perinatal risk factors. *J Pediatr.* 1986;109:675-80.
39. Motohara K, Endo F, Matsuda I. Screening for late neonatal vitamin K deficiency by acarboxyprothrombin in dried blood spots. *Arch Dis Child.* 1987;62:370-5.
40. Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Hrvatsko perinatološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora. Preporuka za profilaktičko davanje vitamina K novorođenčadi. *Pediatr Croat.* 1994;38:189.
41. Jorgensen FS, Felding P, Vinther S, Andersen GE. Vitamin K to neonates. Peroral versus intramuscular administration. *Acta Paediatr Skand.* 1991;80:304-7.
42. Schubiger G, Berger TM, Weber R, Banziger O, Laubscher B, Swiss Paediatric Surveillance Unit. Prevention of vitamin K deficiency bleeding with oral mixed micellar phyloquinone: results of a 6-year surveillance in Switzerland. *Eur J Pediatr.* 2003;162:885-8.
43. Sutor AH, Suzuki S, Yoshioka H. Vitamin-K-Prophylaxe in Japan. *Pädiatr Prax.* 1989;38:629-31.
44. Cornelissen EAM, Kollee LAA, De Abreu RA, et al. Effects of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on vitamin K1, PIVKA-II, and clotting factors in breast-fed infants. *Arch Dis Child.* 1992;67:1250-4.
45. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002776.
46. Moslet U, Hansen ES. A review of vitamin K, epilepsy and pregnancy. *Acta Neurol Skand.* 1992;85:39-43.
47. Shevchuk YM, Conly JM. Antibiotic-associated hypoprothrombinemia: a review of prospective studies, 1966-1988. *Rev Infect Dis.* 1990;12:1109-26.
48. Dalessio DJ. Seizure disorders and Pregnancy. *N Engl J Med.* 1985;312:559-63.
49. Choulika S, Grabowski E, Holmes LB. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:882-3.
50. Rezvani M, Koren G. Does vitamin K prophylaxis prevent bleeding in neonates exposed to enzyme-inducing antiepileptic drugs in utero? *Can Fam Physician.* 2006;52:721-2.
51. Zengin E, Sarper N, Turker G, Corapcioglu F, Etus V. Late haemorrhagic disease of the newborn. *Ann Trop Paediatr.* 2006;26:225-31.
52. Stanojević M, Gjurčić G. Profilaksa hemoragijske bolesti novorođenčeta u Republici Hrvatskoj 1995. godine. *Gynaecol Perinatol.* 1997;6:81-5.
53. Ansell P, Roman E, Fear NT, Renfrew MJ. Vitamin K policies and midwifery practice: questionnaire survey. *Br Med J.* 2001;322:1148-52.
54. Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society (CPS), and the Committee on Child and Adolescent Health, College of Family Physicians of Canada Routine administration of vitamin K to newborns. *Paediatrics & Child Health.* 1997;2:429-31.
55. Clarke P, Mitchell SJ, Wynn R, Sundaram S, Speed V, Gardener E, Rooves D, Shearer MJ. Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, controlled trial of 3 regimens. *Pediatrics.* 2006;118(6):e1657-66. Epub 2006 Nov 13.

Summary

CONTROVERSIES CONCERNING THE PREVENTION OF HEMORRHAGIC DISEASE OF NEWBORNS

Milan STANOJEVIĆ

Department of Obstetrics and Gynecology,
Medical School University of Zagreb, Sveti Duh Hospital, Zagreb, Croatia

Hemorrhagic disease of newborns (HDN) is an acquired condition due to vitamin K hypovitaminosis, presenting as early (onset of bleeding in the first 24 hours of life), classic (onset of bleeding from the 1st to the 7th day of life), and late (onset of bleeding from the 2nd week of life throughout the whole infancy) HDN. The prophylaxis of HDN is important because most bleedings in early and late HDN are intracranial. Prevention of HDN has gone on for more than fifty years. Although the first written guidelines date from 1961, the prevention of HDN is still controversial. The first issue is kernicterus after prevention with large doses of menadion. Another issue is whether parenteral or per oral prevention of HDN. The most striking controversy is the increased prevalence of leucosis and other malignancies in 6 year olds given phylloquinone intramuscularly after birth. It was proved that phylloquinone could at the same time play a role as an oxidant and antioxidant, increasing the exchange between sisters chromatides expressing »in vitro« mutagen effect. Concentrations of phylloquinone after parenteral application significantly exceed its physiological concentrations, while its per oral application is not preventing late HDN. The causative connection between phylloquinone application and increased prevalence of malignancies in infancy was disproved. There are at least two strategies for the prevention of HDN: intramuscular application of phylloquinone immediately after birth, and daily or weekly per oral application of small doses of phylloquinone. Intramuscular prophylaxis of HDN is safest for the prevention of late HDN.

Key words: Hemorrhagic Disease of Newborn ▪ Vitamin K ▪ Prophylaxis

Received: 26. 11. 2006.

Accepted: 10. 01. 2007.