



POREMEĆAJI HEMOSTAZE U NEONATALNOM PERIODU

Sladana Bulatović Stajković

Hemostazni sistem čine:

- Krvni sudovi;
- Trombociti;
- Prokoagulantni i antikoagulantni činioci;
- Fibrinolitički sistem.

Uzroci povećane sklonosti ka krvarenju u neonatalnom periodu

- Fiziološki nedostatak činilaca koagulacije (kvalitativni i kvantitativni);
- Kvalitativne i kvantitativne promene i trombocita;
- Prenatalni uticaj bolesti majke i lekova koje je uzimala (fenobarbiton, aspirin, izonijazid, cefalosporini, fenitoin, kumarin);
- Nezrelost krvnih sudova i vezivnog tkiva;
- Traume za vreme porođaja;
- Povećan broj incidenata (asfiksija, acidoza, hipotermija, sepsa).

Uzroci povećane sklonosti ka trombozama

Smanjeni nivoi:

- Antitrombina III;
- Proteina C i S;
- Plazminogena.



ETIOLOGIJA

Poremećaje hemostaze očekivati u sledećim stanjima:

- Patologija trudnoće:
 - Hipertenzija (PIH);
 - Lekovi u trudnoći (antikonvulzivi, antikoagulansi i dr.);
 - Hematološka i kardiovaskularna oboljenja majke.
- Opstetričke komplikacije:
 - Abrupcija placente;
 - Horioangiomi placente;
 - Carski rez, primena forcepsa ili vakum ekstraktora, karlična prezentacija;
 - Mrtav drugi blizanac.
- Apgar skor manji od 7;
- Gestacijska starost manja od 32 nedelje i telesna masa manja od 1500 g;
- IUGR;
- Telesna temperatura manja od 35oC;
- Acidoza (Ph < 7,25);
- Krvarenja (po koži i ostala);
- Suspektna septična infekcija;
- RDS;
- Suspektan DIC;
- Hemolizne bolesti (ABO, Rh i druge);
- Hiperbilirubinemija;
- Policitemija;
- NEC;
- Hemangiomi;
- Kateterizacija krvnih sudova.



Poremećaji hemostaze mogu biti:

- Nasledni;
- Stečeni.

Nasledni:

- Retki su u neonatalnom periodu;
- Moguća je prenatalna dijagnoza.

Stečeni

- Vitamin K deficijencija (hemoragijska bolest novorođenčeta kao naziv se sve manje koristi);
- U bolestima jetre;
- U RDS-u;
- U DIC-u;
- Fibrinoliza (primarna ili sekundarna kod DIC-a).

DIJAGNOZA

Ispitivanje hemostaze započeti na osnovu:

- Podataka iz istorije bolesti;
- Kliničke i laboratorijske procene stanja deteta.
- KKS;
- Skrining testovi:
 - Fibrinogen;
 - PT;
 - PTT;
 - TT;
 - Vreme krvarenja;
 - FDP.
- Posle analize dobijenih rezultata, ciljano ispitivati faktore koagulacije;



- Uvek evidentirati podatke o primeni vitamina K i krvnih derivata u porodilištu;
- Ne ordinirati vitamin K, plazmu i transfuziju krvi pre uzimanja uzoraka krvi za skrining testove;
- Na početku EST i PEST uzeti uzorak krvi za skrining testove;
- Testove za hemostazu ponoviti:
 - Ako su patološki;
 - Ako terapija nema efekta;
 - Posle završene terapije.

Uputstvo za uzimanje uzoraka krvi

Veoma je važno da krv bude pravilno uzeta! Krv uzimati iz:

- Periferne vene;
- Arterije radialis;
- Arterijskog ili venskog umbilikalnog katetera, ako su plasirani.

PERIFERNA VENA

- Najvažnije je ne traumatizovati tkivo pri ulasku igle u venu;
- Krv iz igle mora direktno da kaplje u PVC epruvetu sa 0,1 ml antikoagulansa do ukupnog volumena od 1,0 ml;
- Epruvetu odmah zatvoriti zapušačem i blagim okretanjem, bez mućkanja, izmešati sadržaj.

* Za uzorke krvi sa visokim hematokritom ($> 0,55$), odnos krvi i antikoagulansa treba da je 19 : 1.

ARTERIJA RADIALIS

- Uzeti 1,0 ml krvi u neheparinizovani špric;
- Krv odmah staviti u PVC epruvetu sa antikoagulansom do oznake;
- Epruvetu odmah zatvoriti zapušačem i blagim okretanjem, bez mućkanja izmešati sadržaj.



ARTERIJA ILI VENA UMBIKALIS

- Pomoću trokrake slavine prva 2ml krvi odložiti u poseban špric;
- Zatim u drugi neheparinizovani špric uzeti 1,0 ml krvi i krv odmah staviti u PVC epruvetu sa antikoagulansom do oznake;
- Epruvetu odmah zatvoriti zapašaćem i blagim okretanjem, bez mućkanja izmešati sadržaj;
- Na kraju prva 2 ml krvi vratiti detetu kroz kateter;
- Uzorak krvi odmah odneti u laboratoriju.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA KRVARENJA

Kliničko stanje	Laboratorijski testovi			Dijagnoza
	Tr	PT	PTT	
"Bolesno"	↓	↑	↑	DIC
	↓	N	N	potrošnja Tr (infekcija, NEC, renalna venska tromboza)
	N	↑	↑	bolesti jetre
	N	N	N	oštećen integritet krvnih sudova (hipoksija, acidoza, hiperosmolarnost)
"Zdravo"	↓	N	N	imuna trombocitopenija, infekcija u početku, tromboza, hipoplazija kostne srži (retko)
	N	↑	↑	vitamin K deficit (hemoragijska bolest novorođenčeta)
	N	N	↑	urođeni deficit faktora koagulacije
	N	N	N	krvarenje zbog lokalnih faktora (trauma, anatomska abnormalnost krvnog suda), kvalitativne abnormalnosti Tr (urođene, retke su), deficit XIII faktora (urođen, redak je)

N - normalno, ↑ - produženo, ↓ - skraćeno



OPŠTI TERAPIJSKI PRISTUP KRVARENJU

- Vitamin K (ukoliko nije dat na rođenju) 1mgI.V.
 - Vitamin K treba dati obavezno pre transfuzione terapije (barem nekoliko sati).
- SSP 10ml/kg:
 - kod aktivnog krvarenja ponavljati svakih 8-12 sati.
- Trombociti, 10 ml/kg koncentrata Tr;
- Puna, sveža krv kod hemoragijskog šoka, 10 ml/kg;
- Krioprecipitat, 10 ml/kg;
- Koncentrati faktora koagulacije (ciljano, kod dokazanog deficita);
- Lečiti osnovni uzrok (infekciju, bolesti jetre, NEC i dr.).

HEMORAGIJSKA BOLEST NOVOROĐENČETA

Etiologija

- Deficit vitamin K “zavisnih” faktora koagulacije (II, VII, IX i X).

Incidencija

- 1 : 200 - 400 novorođenčadi.

Klinička slika

- Krvarenja:
 - Kod dece koja nisu profilaktički primila vitamin K na rođenju.

Podela

U odnosu na vreme ispoljavanja

- Rani:
 - U prvih 24 h života;



- Čest je kod dece čije su majke uzimale antikoagulantnu i antikonvulzivnu terapiju u trudnoći;
- Krvarenja su ozbiljna, uključujući i intrakranijalna.
- Klasični:
 - Od drugog do sedmog dana;
 - Krvarenje je kožno, gastrointestinalno i posle cirkumcizije.
- Kasni:
 - Između treće i dvanaeste nedelje života;
 - Udružen je sa prirodnom ishranom;
 - Čest je kod poremećaja intestinalne apsorpcije;
 - Viđa se i kod dece koja dugo primaju antibiotike širokog spektra.

Dijagnoza

- Produženi PT i PTT;
- Normalani fibrinogen i Tr;
- Sniženi II, VII, IX i X faktor koagulacije.

Prevenција

* Preporuka Američke akademije za pedijatriju.

MAJKA

- 10 mg IM. vitamina K, 24 h pre porođaja (ukoliko je u trudnoći primala antikoagulantnu ili antikonvulzivnu terapiju).

DETE

- Svakom detetu na rođenju dati vitamin K I.V. ili SC, u dozi: 0,5 mg kod dece TM < 1000 g i 1mg kod dece >1000 g;
- Deca čije su majke u trudnoći primale antikoagulantnu ili antikonvulzivnu terapiju:
 - 1 mg vitamina K na rođenju;
 - Još 1 mg posle 24 h.



- Intramuskularnu primenu vitamina K treba izbegavati zbog hematoma;
- Ako su injekcije kontraindikovane dati 2-5 mg vitamina K oralno, a zatim 1 mg nedeljno u prva tri meseca života;
- Deca koja su na prolongiranoj TPI ili antibiotskoj terapiji (duže od 2 nedelje):
 - Jednom (1 x) nedeljno vitamin K 0,5 mg SC ili I.V., (zbog prevencije kasnog tipa ove bolesti).

Terapija

- Vitamin K 1mg I.V;
- SSP 10 ml/kg;
- Ako je krvarenje izraženo:
 - transfuzija sveže krvi;
 - EST svežom krvi;
 - Koncentrat protrombinskog kompleksa.

DISEMINOVANA INTRAVASKULNA KOAGULACIJA

Definicija

- Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIC), jeste sekundarna koagulopatija, praćena intravaskularnom potrošnjom trombocita i faktora koagulacije (fibrinogena, II, V, VIII, XIII), kao i ubrzanom konverzijom fibrinogena u fibrin.

Etiologija

- Infekcija (sepsa);
- Asfiksija;
- Opstetričke komplikacije;
- Vaskularno oštećenje;
- Teška hemolizna bolest;
- Bolesti jetre;
- TORCH infekcije.



Podela

Po lokalizaciji:

- Lokalizovana;
- Generalizovana.

Po toku može biti:

- Akutna;
- Subakutna;
- Hronična.

Klinička slika

- Dete izgleda teško bolesno;
- Dominiraju klinički znaci osnovnog oboljenja.

Dijagnoza

- Trombocitopenija (Tr obično manji od $50 \times 10^9/l$);
- Mikroangiopatska hemolizna anemija (u razmazu krvi vide se fragmenti Er);
- Produženi PT i PTT, niski fibrinogen;
- Sniženi II, V, VIII i XIII faktor;
- Snižen AT III, protein C;
- FDP i/ili d-dimeri u krvi jako povećani.

Terapija

- Lečenje osnovne bolesti;
- Korekcija svih poremećaja (hipotenzija, acidoza, vodeno-elektrolitni);
- Vitamin K 1mg I.V.;
- SSP, 10 ml/kg, (kod aktivnog krvarenja ponavljati svakih 8-12 h);
- EST
- Transfuzija Tr;



- Ako je DIC udružen sa trombozama velikih krvnih sudova, dati heparin kao bolus dozu 25-35 jedinica/kg, a zatim nastaviti kontinuiranu infuziju 10-15 j/kg/h, obično 7-14 dana (ukoliko nema kontraindikacija za heparin).

* Potrebno je održavati:

- Broj trombocita iznad $50 \times 10^9/l$;
- Fibrinogen iznad 1 g/l;
- Normalno PT za uzrast.

TROMBOZE U NEONATALNOM PERIODU

Podela

Tromboze u neonatalnom periodu mogu biti:

- Urođene i stečene;
- Arterijske i venske;
- Spontane i provocirane.

STEČENE TROMBOZE

Znatno su češće u neonatalnom periodu nego u bilo kom drugom pedijatrijskom uzrastu.

Predilekciona mesta su veliki krvni sudovi:

- Vena cava inferior;
- Vene i arterije renalis;
- Aorta;
- Femoralne arterije;
- Cerebralne arterije i vene.

Etiologija

- Povreda krvnog suda;
- Promene u protoku krvi;
- Aktivacija endotela.



Faktori rizika

- Kateteri (arterijski ili venski) - najveći rizik;
- Dehidracija;
- Asfiksija;
- Policitemija;
- Urođene srčane mane;
- Hipoksija;
- RDS;
- Loša perfuzija;
- Dijabetes majke;
- Lupus majke;
- IUGR.

ARTERIJSKE TROMBOZE

Etiologija

- Okluzija umbilikalnog arterijskog katetera (UAC);
- DIC;
- Najčešće su aortne.

Klinička slika

- “Minor” znaci za aortnu trombozu:
 - Hematurija;
 - Hipertenzija;
 - Povremeno bled ekstremitet ili smanjena perfuzija.
- “Major” znaci za aortnu trombozu:
 - Stalno bled ekstremitet i smanjena perfuzija;
 - Krvni pritisak različit na gornjim i donjim ekstremitetima;
 - Slabi ili gubitak pulseva na donjim ekstremitetima;
 - Oligurija i drugi znaci za bubrežnu insuficijenciju;
 - Znaci za kongestivnu srčanu insuficijenciju;
 - Znaci za NEC.



- Klinički znaci tromboze perifernih arterija:
 - Smanjena perfuzija;
 - Slabo palpabilni pulsevi;
 - Lividna koža;
 - Embolijski fenomeni (kao lezije kože ili petehije).

Dijagnoza

- Trombocitopenija, sniženi PT i PTT, fibrinogen visok;
- Doppler UZ pregled;
- Ako Doppler ne da jasnu dijagnozu, preći na invazivne procedure (radiografska kontrastna ispitivanja).

Prevenција

- 0,5 - 1 jedinica heparina/ml infuzije, kroz arterijski kateter.

Monitoring dece sa UAC

Proveriti:

- Da li je kateter na mestu (Rtg, UZ);
- Boju i perfuziju donjeg ekstremiteta;
- Diurezu i urin na prisustvo hema u urinu;
- Tenziju na gornjim i donjim ekstremitetima tri puta dnevno;
- Srčanu frekvencu i broj respiracija;
- Da li krv lako ide i lako se vraća kroz kateter.

Terapija

- Izvaditi kateter;
- Koristiti perifernu venu;
- Hirurški pristup (trombektomija) nije preporučljiv zbog visokog mortaliteta;
- Heparinska terapija (ukoliko nema krvarenja):
 - Heparin niske molekularne težine (Fraksiparin);
 - Doza: 1,69 mg/kg/dan, na 12 h, SC, 7-14 dana;
 - Proveravati PT i PTT svakodnevno.



VENSKE TROMBOZE

Etiologija

- Okluzija centralne venske linije (CVL);
- Spontane.

* Predilekciona mesta (v.c. inferior, renalne, lienalna, v. porte i hepaticne).

Klinička slika

- Otok ekstremiteta;
- Otok glave i vrata;
- Proširene površne vene;
- Renalna v. tromboza (trias: uvećani bubrezi palpabilno, hematurija i trombocitopenija).

Prevenција

- Heparin 0,5 - 1 jedinica / ml infuzije, kroz kateter.

Dijagnoza

- Trombocitopenija, produženi PT i PTT, visok fibrinogen;
- UZ Doppler;
- Ukoliko Doppler ne da dijagnozu, preći na invazivnu dijagnostiku (venografija).

* Trombocitopenija uz prisutan venski kateter - posumnjati na trombozu.

Terapija

- Izvaditi kateter;
- Ako je neophodan kateter (jer je stanje deteta loše kada je otežano plasirati perifernu venu):
 - Kroz kateter dati urokinazu: mala infuzija sa 1-2 ml urokinaze = 5.000 - 10.000 jedinica;
 - Posle 2-4 h nastaviti infuziju tečnosti kroz kateter;
 - Ako kateter nije dovoljno prohodan i pročišćen od agregata, prethodni postupak se može ponoviti.
- Hirurški pristup (trombektomija) nije preporučljiv.



* Kod primene umbilikalnih katetera treba se držati sledećeg:

- Primena samo u slučaju strogih indikacija;
- Krv i krvne komponente ne treba davati kroz kateter, a antibiotike, kalcijum glukonat i natrijum bikarbonat samo ako je neophodno;
- Ako se javi bledilo ili šarenilo kože na potkolenici, tamno obojeni palčevi ili slabo vraćanje krvi kroz kateter, treba izvršiti repoziciju katetera (uz Rtg kontrolu). Ako nema poboljšanja, za 20-30 minuta kateter treba izvaditi.

TROMBOCITOPENIJA

Definicija

- Broj trombocita (Tr) manji od $150 \times 10^9/l$.

Etiologija

1. Smanjana produkcija trombocita (kongenitalni nedostatak megakariocita):
 - Amegakariocitna trombocitopenija (Kostman-ov Sy, Diamond-Blackfanova anemija, Fanconieva anemija, Disceratosis congenita);
 - TAR Sy;
 - Kongenitalne infekcije (CMV, rubela i HIV);
 - Leukemije;
 - Trizomije 13, 18, 21;
 - Wiskott-Aldrich Sy.
2. Ubrzano raspadanje trombocita (Tr):
 - Sepsa;
 - DIC;
 - NEC;
 - TORCH infekcije;
 - Kod hemolize gigantskih hemangioma (Kasabach-Meritov Sy) i II b tip-a von Willebrandove bolesti;



- NAIT (neonatalna aloimuna trombocitopenija - bolest analogna Rh inkopatibiliji);
 - Izoimuna trombocitopenija (ukoliko majka ima ITP, lupus i druge autoimune bolesti).
3. Trombocitopenija zbog poremećaja funkcije trombocita
- Disfunkcija uzrokovana lekovima:
 - terapija majke aspirinom;
 - terapija deteta indometacinom, penicilinom, furozemidom i teofilinom.
 - Poremećaji metabolizma kod:
 - hiperbilirubinemije;
 - acidoze;
 - urođenih bolesti metabolizma;
 - fototerapije;
 - dijabetesa majke;
 - deficita masnih kiselina.
 - Hereditarna trombastenija (Glanzman-ova bolest).

Klinička slika

- Petehije (krvarenja u koži veličine do 3 mm, ne gube se na pritisak), često kao reakcija na minimalnu traumu. Kod zdrave dece petehije su obično na glavi i gornjem delu grudnog koša, ne ponavljaju se i uglavnom su imune prirode.
- Kod teške trombocitopenije ($< 20 \times 10^9/l$) česta su gastrointestinalna, intrakranijalna i krvarenja iz bešike;
- Kod većih ekhimoza (potkožni izlivi krvi - modrice) i hematoma (dublje položeni izlivi krvi pod kožom ili u mišićima), uzrok je verovatno neki drugi poremećaj koagulacije.

Dijagnoza

- Kompletna krvna slika majke;
- Kompletna krvna slika novorođenčeta;



- Krvna grupa i Coombs-ov test;
- Skrining testovi hemostaze (PT i PTT);
- Antitrombocitna antitela i tipizacija (kod majke i kod deteta), kod imunih trombocitopenija;
- Ako je indikovano uraditi:
 - Bakteriološke analize;
 - Titar za TORCH;
 - Pregled kostne srži (ako postoje znaci smanjene produkcije Tr).

- * Obratiti pažnju na podatke iz anamneze:
- trombocitopenija u porodici;
 - infekcija majke za vreme trudnoće;
 - lekovi u trudnoći.

Diferencijalna dijagnoza

1. Diferencijalna dijagnoza trombocitopenija u odnosu na kliničko stanje deteta

Bolesno dete		Zdravo dete	
Broj Tr↓		Broj Tr↓	
N PT, PTT	↑PT, PTT	majka ima N. br. Tr	majka ima ↓ br.Tr
infekcija (bez DIC-a)	DIC	NAIT	majčina ITP
NEC	sepsa	lekovi (koje je dete uzimalo)	lekovi (koje je majka uzimala)
hipersplenizam	hipoksija	hemangiomi	familijarna
infiltracija kostne srži (leukemija, neuroblastom)	acidoza	kongenitalna trombocitopenija	
	hipotermija	majčina ITP u remisiji	
	ozbiljne bolesti jetre		



2. Diferencijalna dijagnoza između povećane destrukcije i Smanjene produkcije trombocita

- Povećana destrukcija:
 - Trombociti su jako veliki;
 - Transfuzija Tr ne dovodi do dužeg povećanja broja Tr;
 - Broj megakariocita u kostnoj srži je normalan ili povećan.
- Smanjena produkcija:
 - Trombociti su normalne veličine;
 - Posle transfuzije Tr, u toku 4-7 dana održava se postignuti broj;
 - U kostnoj srži smanjen je broj megakariocita.

Terapija

- Lečiti osnovno oboljenje;
- Kod imune trombocitopenije:
 - Transfuzija Tr;
 - Uraditi EST;
 - Kortikosteroidi 2 mg/kg/dan;
 - Intravenski gama globulini (0,4-0,5g/kg/24h) u toku dva do pet dana.

Indikacije za transfuziju Tr

- $Tr < 100 \times 10^9/l$ i krvarenje;
- $Tr < 50 \times 10^9/l$ i invazivne procedure;
- $Tr < 20 \times 10^9/l$, nema krvarenja, dete klinički stabilno;
- $Tr < 100 \times 10^9/l$, nema krvarenja, dete klinički nestabilno.

Doza

- 5 - 10 ml/kg konc.Tr (10 ml koncentrata Tr sadrži oko 10×10^9 Tr).

Cilj transfuzije

- Održavati broj Tr preko $100 \times 10^9/l$.



Efikasnost transfuzije

- Trombocite kontrolisati 24 h posle transfuzije (dobar odgovor je povećan broj Tr za 50-60%, ne 100%).

Terapijsko dejstvo

- Traje 3-5 dana.

* Zbog nemogućnosti potpunog uklanjanja Er i Le treba davati ABO i Rh kompatibilne Tr.

LITERATURA

1. Christensen RD. Neonatal Hematology, Clinics in perinatology 2000; 27(3).
2. Claherty JP, M.D., and Ann R.StarkK, M.D. Manual of neonatal Care, 4rd Edition; 1998.
3. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine. 6 ed. st. Louis: Mosby; 1997.
4. Polin RA: Practical neonatology; 2001
5. Gomella T.L end all. Neonatology, 4rd Edition; 1998.