



## ANEMIJA U NEONATALNOM PERIODU

*Slobodanka Ilić*

### DEFINICIJA

- **Patofiziološki**, anemija je definisana kao nesposobnost cirkulišućih eritrocita da zadovolje potrebu tkiva za kiseonikom.
- **Klinički**, anemija je kompleksno stanje za čiju je dijagnozu i terapiju neophodan tim koji čine:
  - Neonatolog;
  - Hematolog;
  - Transfuziolog;
  - Pedijatar (kasnije).
- **Laboratorijski** anemija je definisana vrednostima Hb ili Hct nižim od srednjih vrednosti u odnosu na uzrast za više od 2 SD.

### ETIOLOGIJA

Multifaktorijalna, a u osnovi su:

#### Povećani gubitak krvi

- Krvarenje:
  - Fetalno;
  - Placentalno;
  - Traumatski porođaj;
  - Koagulacioni poremećaji.
- Kasno podvezivanje pupčane vrpce;
- Feto-fetalna-trfansfuzija;
- Feto-materalna transfuzija.

#### Jatrogeni gubitak krvi



### **Povećana destrukcija eritrocita**

- Hemolizna anemija:
  - Imuna
    - Aloimuna (Rh, ABO, minor grupne);
    - Autoimuna.
  - Neimuna
    - Hemoglobinopatija;
    - Talasemije.
- Nestabilni hemoglobin;
- Enzimski defekti eritrocita;
- Strukturalni defekti eritrocitne membrane;
- Mehanička destrukcija;
- Mikroangiopatska hemolizna anemija;
- Infekcija;
- Vitamin E deficijencija.

### **Smanjena produkcija eritrocita**

- Urođena:
  - Diamond-Blackfan anemija;
  - Fanconi anemija;
  - Urođena diseritropoetska anemija;
  - Anemija usled prematuriteta.
- Stečena:
  - Parvovirus B19 infekcija;
  - Tranzitorna eritroblastopenija;
  - HIV infekcija;
  - Sifilis;
  - Deficijencija gvožđa;
  - Trovanje.

### **PODELA ANEMIJE NA OSNOVU MORFOLOGIJE ERITROCITA**

#### **Makrocitna anemija**

- Retikulocitoza;
- Deficijencija folne kiseline;
- Deficijencija vitamina B12;
- Diamond-Blackfan anemija;



- Fanconi anemija;
- Stečena aplastična anemija;
- Lekovi.

### **Mikrocitna anemija**

- Deficijencija gvožđa;
- Trovanje;
- Talasemija;
- Hronična infekcija.

### **Normocitna anemija**

#### Retikulociti

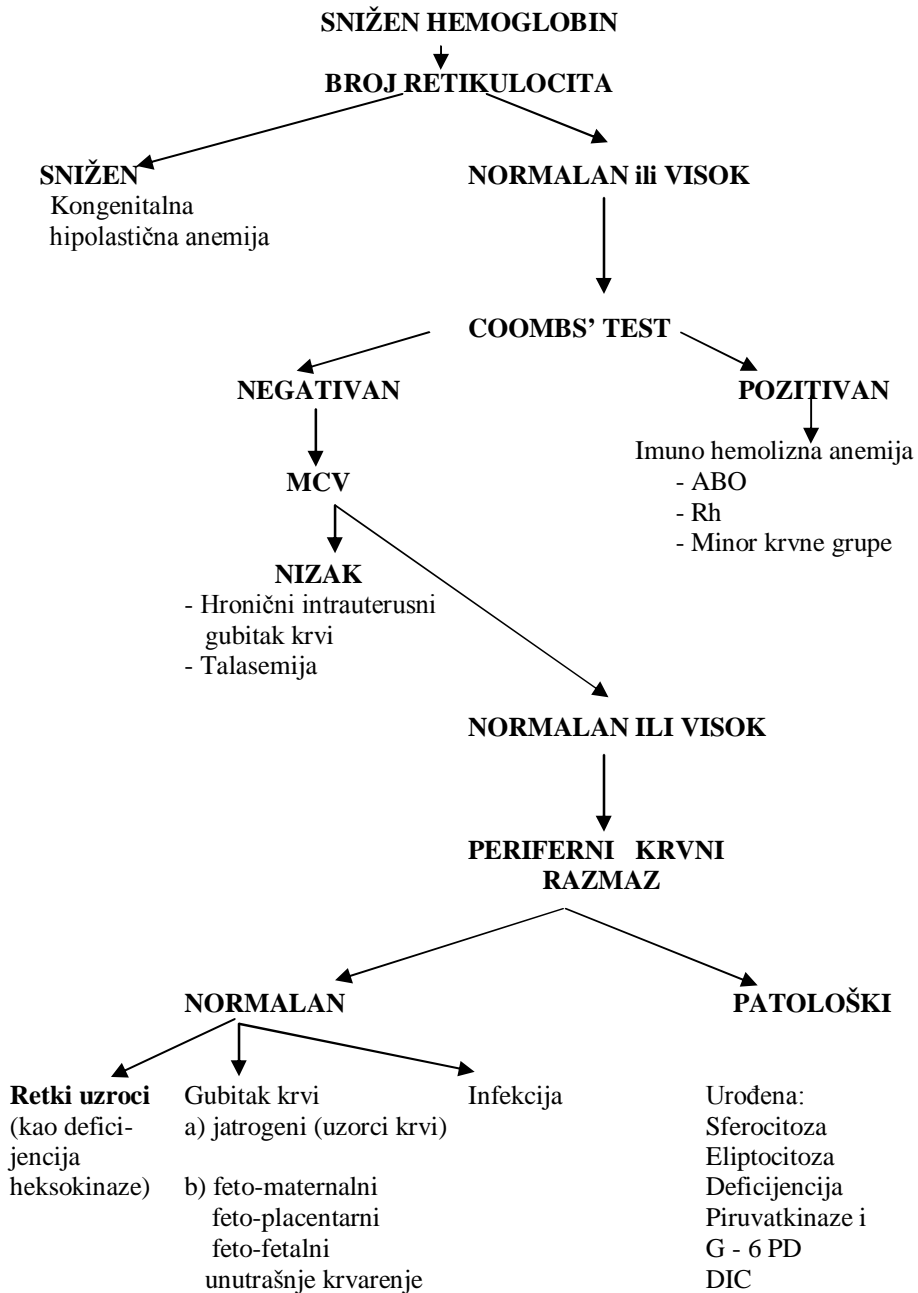
- **Snižen broj:**
  - Infekcija;
  - Parvovirus B19;
  - Prolazna eritroblastopenija;
  - Hronične bolesti;
  - Imuna hemolizna anemija;
  - Mehanička hemolizna anemija;
  - Lekovi;
  - Leukemija;
  - Hemoglobinopatija;
  - Nestabilni hemoglobin.
- **Normalan ili visok broj retilocita**
  - Gubitak krvi;
  - Sekvestracija;
  - Enzimski defekti eritrocita;

### **MORFOLOŠKI NALAZ PERIFERNE KRVI U ANEMIJI**

- Hipohromija;
- Target ćelije;
- Sickle ćelije;
- Heinz telašca;
- Howell-Jolly telašca;
- Sferocitoza;
- Eliptocitoza;
- Šizocitoza;
- Eritrociti sa jedrom;
- Polihromazija.



## DIJAGNOSTIČKI PRISTUP NEONATALNOJ ANEMIJU





## **ANEMIJA USLED PREMATURITETA**

### **KARAKTERISTIKE**

- **Hiporegenerativna**
- **Normocitna**
- **Normohromna**

### **Prisutni su:**

- Snižen nivo eritropoetina;
- Redukovana eritropoetska aktivnost kostne srži;
- Retikulocitopenija;
- Pad broja eritrocita;
- Pad koncentracije hemoglobina.

### **Dodatni faktori:**

- Kratak poluživot eritrocita (povećana sklonost hemolizi);
- Naglo povećanje volumena plazme (hemodilucija);
- Jatrogeni gubitak krvi (intenzivni monitoring).

### **Specifičnosti:**

- Češće se javlja kod dece < 32 GN;
- Nije fiziološka kao kod terminske dece:
  - pad hemoglobina je veći;
  - počinje ranije (4-10. nedelje);
  - kod terminske dece (10-12. nedelje);
- Prolaznog je karaktera;
- Spontan oporavak dolazi posle porasta endogenog EPO;
- Nestaje posle 3-6 meseci.



### **Klinički simptomi:**

- \* Vezani uglavnom za hipoksiju
  - Tahikardija / bradikardija;
  - Tahipnea sa epizodama apneja;
  - Slabo napredovanje u težini;
  - Povećana potreba za kiseonikom;
  - Povišena koncentracija laktata u serumu.

### **Refrakтерна je na terapiju:**

- Gvožđa;
- Folata;
- Tokoferola;
- \* Povećana je potreba za eritrocitnim transfuzijama;
  - najčešće transfundovana grupa novorođenčadi (deca sa TM < 1000 g 100%);
- \* Dobro reaguje na terapiju eritropoetinom.

### **JATROGENA ANEMIJA (USLED UZIMANJA KRVI ZA LABORATORIJSKE ANALIZE)**

- Veoma važan uzrok anemije u jedinicama za intenzivnu negu novorođenčadi  
(1 ml uzete krvi deci < 1500 g predstavlja 1% ukupnog volumena krvi).

### **Postupci za smanjenje jatrogenog gubitka krvi:**

- Koristiti mikrometode pri uzimanju krvi iz perifernih arterijskih katetera;
- Koristiti zatvorene sisteme koji omogućavaju vraćanje inicijalnog uzorka pacijentu;
- Uzeti najmanju količinu krvi potrebnu za datu analizu (25% uzoraka pokazuje da je uzeto više krvi nego što je potrebno);



- Smanjiti uzimanje krvi transkutanim monitoring tehnikama (40% uzete krvi je za gasove i elektrolite);
- Striktno meriti ukupni volumen krvi uzete od deteta za laboratorijske analize.

### **FAKTORI KOJI BITNO UTIČU NA “NORMALAN” BROJ KRVNIH ELEMENATA**

- Mesto i vreme uzimanja uzorka;
- Vreme podvezivanja pupčane vrpce;
- Gestacijska i postnatalna starost deteta;
- Transfuzija:
  - majka - fetus;
  - fetus - majka;
  - fetus - fetus.

### **VREDNOSTI PARAMETARA IZ KRVI PUPČANIKA**

- Srednja vrednost Hb varira između 167 i 179 g/l (od 112-266 g/l);
- Granična vrednost hemoglobina je 130 g/l;
- Normalan hemotokrit varira između 51,3 i 56,0%.

### **VREDNOSTI PARAMETARA IZ KAPILARNE KRVI**

- Kapilarni hemoglobin i hematokrit najmanje su za 20 - 30% veći od venskog.

\* Napomena: U slučaju placentalne ili fetofetalne transfuzije razlika može biti i veća od 60%.

\* Napomena: Videti “Referentne vrednosti laboratorijskih analiza u neonatologiji”.



## **TERAPIJA**

### **Terapijski pristup anemiji**

- Veoma je specifičan
- Bazira se na:
  - poznavanju egzaktnih etioloških faktora (kad god je to moguće);
  - na definisanim normalnim vrednostima hematoloških parametara.
- Individualan je za svako dete.

### **Terapija uključuje:**

- Transfuzijsko lečenje;
- Medikamentozno lečenje.

## **TRANSFUZIONA TERAPIJA**

- Odluku o transfuziji krvi bazirati na osnovu kliničkog stanja i laboratorijskog nalaza;
- Transfuzionu terapiju je komponentna - substicijona (daje se ono što nedostaje);
- Koncentrovani eritrociti zadovoljavaju transfuziju simptomatske anemije uz normovolemiju i normotenziju;
- Cela krv samo kod masivnog gubitka krvi (> 25% cirkulišućeg volumena);
- Različit je pristup kod akutnog i hroničnog gubitka krvi i kod dece male telesne mase.





**Neophodna uputstva:**

**Uputstvo za Rh kompatibilne komponente krvi**

Rh tip (dete)	Rh tip Er i granulociti	Rh tip plazma (SSP)	Rh tip trombociti
Pozitivan	Pozitivni ili negativni	Pozitivna ili negativna	Pozitivni ili negativni
Negativan	Negativni	Pozitivna ili negativna	Negativni

**Uputstvo za ABO kopatibilne komponente krvi**

Krvne grupe ABO(dete)	ABO grupa Er i granulociti	ABO grupe plazma (SSP) ili trombociti
O	O	O,A,B ili AB
A	A ili O	A ili AB
B	B ili O	B ili AB
AB	AB, A,B ili O	AB

**Koncentrovani eritrociti (karakteristike)**

- Sadrže Er, Tr, Le i malo plazme;
- Hct je 70-80%;
- 10 ml/kg podiže Hct za 10% ili Hb za 30 g/l;
- Maksimalna doza 15 ml/kg;
- Vreme davanja transfuzije 2-4 h;
- Pre davanja koncentrovanih Er obavezno uraditi interreakciju.

**Ozračeni eritrociti**

- $\gamma$  (iradijacija 15-30 GY);
- Prevencija Graft-versus-host bolesti (GVHD).

**Indikacije**

**Apsolutne**

- Novorođenčad koja su sumnjiva na sindrom kongenitalne imunodeficijencije;
- Intrauterusne transfuzije u bilo kom periodu gestacije;



- Za EST kod sve dece koja su tretirana intrauterusnim transfuzijama.

### **Relativne**

- Ekstremno nezrela i deca veoma male TM;
- Deca sa sindromom stečene imunodeficijencije;
- Komponente krvi koje sadrže veliki broj leukocita (koncentrati trombocita i granulocita za novorođenčad nezavisno od telesne mase i gestacijske starosti);
- Izolovana apsolutna limfopenija (broj limfocita  $< 500 \text{ mm}^3$ ).

### **IZRAČUNAVANJE VOLUMENA POTREBNE KRVI ZA TRANSFUZIJU**

Volumen krvi

$$(\text{konc. ER})/\text{ml} = \text{TM} \times 6 (3) \times (\text{potreban Hb/g} - \text{nađeni Hb/g})$$

\*Napomena: Koristiti poznatu činjenicu da je za porast hemoglobina za 1 g potrebno 6 ml cele krvi ili 3 ml koncentrovanih eritrocita na kg/TM pomnoženo razlikom između potrebnog i nađenog hemoglobina, u gramima.

### **AKUTNI GUBITAK KRVI**

- Dati 15 - 20 ml/kg O Rh negativne krvi bez prethodne interreakcije unutar 5 - 10 min. (odmah, čak i u porođajnoj sali);
- Ponoviti nakon 15 - 20 min. (ako je dete i dalje bledo, u hipotenziji i acidozi);
- Dati 50 ml/kg krvi ako se normalizovao krvni pritisak, pH krvi, a hemoglobin je manji od 120 g/l.

### **HRONIČNI GUBITAK KRVI**

- Uraditi jednovolumensku EST (80 ml/kg) koncentrovanim eritrocitima (ako je  $\text{Hb} < 80 \text{ g/l}$ , ako je prisutna srčana insuficijencija ili se razvija hidrops);
- Dati transfuziju Er. od 20 - 30 ml/kg uz diuretik (ako je  $\text{Hb} 80\text{-}120 \text{ g/l}$ ).



**\* Karakteristike akutnog i hroničnog gubitka krvi kod novorođenčadi**

<b>Karakteristike</b>	<b>Akutni gubitak krvi</b>	<b>Hronični gubitak krvi</b>
Kliničke	Akutni distres, bledilo, površno, ubrzano, iregularno disanje Tahikardija, slab ili odsutan periferni puls, nizak ili nemepljiv krvni pritisak, nema hepatosplenomegalije	Izrazito bledilo nije u korelaciji sa prisutnim distresom. Mogu biti prisutni znaci kongestivne srčane insuficijencije, uključujući i hepatomegaliju
Venski pritisak	Nizak	Normalan ili povišen
Hemoglobin	Inicijalno normalan, zatim brzo pada tokom prvih 24 h života	Nizak na rođenju
Morfologija eritrocita	Normohromija i makrocitoza	Hipohromija i mikrocitoza
Serumsko gvožđe	Normalno na rođenju	Nisko na rođenju
Hitan terapijski pristup	Brzo lečenje anemije i šoka što često prevenira smrt.	Obično nije potreban
Terapija	Intravenski unos tečnosti i pune krvi, terapija gvoždem kasnije	Terapija gvoždem. Koncentrovani eritrociti ponekad dolaze u obzir



## **TRANSFUZIJA KRVI KOD DECE MALE TELESNE MASE NA ROĐENJU**

### **INDIKACIJE**

- Bazirati više na objektivnim kliničkim kriterijumima;
- Stanje Hb nije odlučujuće.

### **KLINIČKI KRITERIJUMI**

**(za TS kod dece male telesne mase)**

- Perzistentna tahikardija ( $F > 160/\text{min}$ );
- Perzistentna tahipneja ( $F > 50/\text{min}$  u odsustvu plućnog oboljenja);
- Letargija (odsustvo oboljenja CNS ili metaboličkih poremećaja);
- Teškoće pri ishrani;
- Slabo napredovanje u težini ( $< \text{od } 25 \text{ g dnevno}$ );
- Niska saturacija kiseonika.

### **LABORATORIJSKI MONITORING**

**(za TS kod dece male telesne mase)**

- Odrediti nivo Hb i Hct na rođenju ili prijemu (ponavljati više puta tokom prve nedelje života, a zatim najmanje jedanput nedeljno);
- Striktno meriti ukupni volumen krvi uzet od deteta za laboratorijske analize (ako iznosi više od 5-10% volumena unutar 48 h dati transfuziju koncentrovanih eritrocita);
- Deci sa težinom manjom od 1500 g treba održati nivo Hb iznad 130 g/l i hematokrit iznad 0,45, tokom prve nedelje života.



## **OPŠTE UPUTSTVO ZA PRIMENU ERITROCITNIH TRANSFUZIJA**

- Hb < 130 g/l (Hct < 40%) uz teško kardiorespiratorno oboljenje;
- Hb < 100 g/l (Hct < 30%) uz umereno kardiorespiratorno oboljenje;
- Hb < 100 g/l (Hct < 30%) priprema za velike hirurške intervencije;
- Hb < 80g/l (Hct < 24%) sa simptomskom anemijom;
- Krvarenje sa > 25% gubitka cirkulišućeg volumena krvi.

## **UPUTSTVO ZA PRIMENU ERITROCITNIH TRANSFUZIJA NA OIN**

\* Bazirano na visini Hct, potrebi za O<sub>2</sub>, respiratornoj potpori i kliničkom stanju i primeni eritropoetina.

- Dati TS deci sa Hct ≤ 20%:
  - ako nemaju simptome i broj retikulocita < 100.000 μl
- Dati TS deci sa Hct ≤ 30%:
  - ako zahtevaju < 35% dodatni kiseonik;
  - ako su na CPAP ili mehaničkoj ventilaciji sa srednjim pritiskom < 6 cmH<sub>2</sub>O;
  - ako je signifikantna apneja i bradikardija (>9 epizoda za 12h ili 2 epizode za 24 h na ventilaciji balonom i maskom i pod terapijskim dozama metilksantina);
  - ako je puls > 180 u minuti ili respiracije > 80 u minuti perzistiraju 24h;
  - ako je napredovanje u težini < 10g/dan u roku od 4 dana na kalorijskom unosu ≥ 100 kcal/kg/d;
  - ako se podvrgava hirurškoj intervenciji.
- Dati TS sa Hct ≤ 35%:
  - ako zahteva > 35% dodatnog kiseonika uz HOOD;
  - ako je intubirano, na CPAP ili mehaničkoj ventilaciji sa pritiskom ≥ 6-8 cm H<sub>2</sub>O;



- Ne dati transfuziju:
  - samo zbog nadoknade uzete krvi za laboratorijske analize;
  - samo zbog niskog Hct.

\* Napomena: “Transfuziona praksa u neonatologiji je kontroverzna, promenljiva i često bazirana na logičnim pretpostavkama pre nego na naučnim podacima iz kontrolisanih kliničkih studija” (3).

## **POTENCIJALNE KOMPLIKACIJE TRANSFUZIONE TERAPIJE**

### **Infekcije:**

- Virusne;
- Bakterijske;
- Protozoalne.

### **Metaboličke:**

- Hipoglikemija;
- Hiperglikemija;
- Hipernatrijemija;
- Hiperkalijemija;
- Hipokalcijemija;
- Acidoza (alkaloza);

### **Kardiovaskularne:**

- Hipervolemija;
- Aritmija;
- Kardialni arrest;
- Perforacija krvnih sudova;
- Hiperviskozitet;
- Tromboembolija;
- Portalna hipertenzija.



**Hemoragijske:**

- Trombocitopenija;
- Poremećaji koagulacije;
- Hiperheparinizacija.

**Oštećenje eritrocita:**

- Mehaničko;
- Termičko;
- Imunološko.

**Aloimunizacija:**

- Antieritrocitni i
- Antileukocitni antigen.

**Ostale komplikacije:**

- Hipotermija;
- NEC;
- Anemija;
- Vazdušna embolija;
- ROP;
- Promene intrakranijalnog pritiska;
- GVHD.

\* Napomena: sve reakcije uključuju i EST.

**MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA**

**ERITROPOETIN (rHu EPO)**

- Snažno stimulise eirtropoezu;
- Smanjuje broj transfuzija;

\* Redukcija potrebe za TS:

- veća kod dece >1000 g;
- ne tako efikasna kod dece < 1000 g i dece koja zahtevaju mehaničku ventilaciju.



### Indikacije

- Relativno stabilno kliničko stanje;
- Gestacijska starost  $\leq 34$  nedelje;
- Postnatalna starost  $\geq 2$  nedelje;
- Odsustvo hemolizne bolesti;
- Anemija srednjeg intenziteta:  
Hb  $< 100$ g/l dva uzastupna određivanja  
Hct  $\leq 0,30$  (u roku dva-tri dana)

### Doza

- 200 - 250 IJ /kg/TM 3 x nedeljno, SC 6 nedelja;
- Dodati (od prvog dana terapije): gvožđe 6 mg/kg/dan;
- E vitamin (2 x nedeljno IM 30 mg) ;
- Folna kiselina 5 mg (dnevno).

### Kontrola

- Kliničke slike (kožne promene);
- Krvnog pritiska;
- Krvne slike (neutropenija);
- Retikulocita;
- Feritina, transfeina.

### \* Napomena:

Eritropoetin, uz rigorozne standardizovane kriterijume za transfuziju i smanjenje jatrogenog gubitka krvi, ima najveći doprinos smanjenju anemije prematuriteta.

### VITAMIN E (dnevno)

- 5/IJ kod terminske novorođenčadi i
- 20/IJ kod prevremeno rođene dece ili 100 mg IM tokom prve nedelje života.





#### VITAMIN B12

- 0,3 µg dnevno (terminska novorođenčad).

#### VITAMIN C

- 30 - 50 mg (dnevno).

#### VITAMIN B6

- 0,3 mg (dnevno).

#### VITAMIN A

- 0,4 mg (dnevno).

\*Napomena: doze vitamina su preporučene.

#### FOLNA KISELINA

- 1-5 mg dnevno počev od druge nedelje života.

#### BAKAR

- 2-3 mg dnevno 1% bakar sulfat.

#### GVOŽĐE

- 2 mg/kg/TM dnevno kod dece težine < od 2000 g;
- 4 mg/kg/TM dnevno kod dece ispod 1500 g;
- 6 mg/kg/TM dnevno kao terapijska doza.

\* Napomena: Terapiju gvoždem ne treba početi pre četvrte nedelje postnatalnog života, a najkasnije kada dete udvostruči porođajnu težinu.



## **LITERATURA**

1. Bifano EM, Ehrenkranz RA. Perinatal hematology, *Clinics in perinatology* 1995; 22(3).
2. Christensen RD. Neonatal Hematology, *Clinics in perinatology* 2000; 27(3).
3. Christensen RD. Hematologic Problems of the Neonate. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
4. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine. 6<sup>st</sup> ed. Louis: Mosby; 1997.
5. Nathan DG, Orkin SH. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1998.
6. Red cell transfusions in neonatal care. 2001 Blackwell Science, *Vox Sanguinis* 2001; 80:122-133.
7. Rennie JM, Robertson NRC. A manual of neonatal intensive care. London: Arnold; 2002.