

## KASNA HEMORAGIJSKA BOLEST NOVOROĐENČETA UNATOČ INTRAMUSKULARNE PROFILAKSE VITAMINOM K PRI ROĐENJU

BORISAV JANKOVIĆ<sup>1</sup>, JELENA MARTIĆ<sup>1,2</sup>, KATARINA PEJIĆ<sup>2</sup>, ZORICA RAKONJAC<sup>2</sup>

*Neonatalna "fiziološka hipoprotrombinemija" uzrokovana deficitom vitamina K u nekim slučajevima može dovesti do spontanih ili provociranih krvarenja koja se ispoljavaju kao rana, klasična ili kasna hemoragijska bolest novorođenčeta (HBN). Bez odgovarajuće profilakse klasična forma se s veoma visokom učestalošću javlja tijekom prvog tjedna života, dok se kasna forma očekuje između 2. tjedna i 6. mjeseca života. U tom slučaju do 70% djece ima intrakranijalno krvarenje, dok smrtnost dostiže 25%, a i kod 50% preživjelih postoje trajne neurološke sekvele. U cilju profilakse HBN sva novorođena djeca odmah po rođenju dobivaju vitamin K<sub>1</sub> intramuskularno ili per os. Za razliku od otklanjanja rizika klasične HBN, poznato je da peroralna postnatalna profilaksa nije pouzdana u sprječavanju kasne HBN. Međutim, prema osobnom i iskustvima drugih autora, kasna HBN se može javiti i poslije inicijalne intramuskularne profilakse vitaminom K. U našem članku se kao mogući uzroci te pojave navode nedovoljan peroralni unos vitamina K kod djece na isključivoj prirodnoj ishrani, kao i prolazni poremećaji apsorpcije ili/i endogene sinteze vitamina K. Stoga se kao rješenje predlaže produžena peroralna profilaksa malim dnevnim dozama vitamina K od 3.-12. tjedna života.*

Deskriptori: KASNA HEMORAGIJSKA BOLEST, NOVOROĐENČE, VITAMIN K

### Uvod

Liposolubilni vitamin K je neophodan za aktivaciju prethodno sintetisanih faktora koagulacije iz tzv. protrombinskog kompleksa (FII, FVII, FIX, FX). Prirodni oblici vitamina K su fitomenadion (vitamin K<sub>1</sub>) koji se nalazi u hrani (uglavnom u lisnatom povrću), dok se menadion (vitamin K<sub>2</sub>) pretežno sintetizira u crijevima (1).

Vitamin K u veoma ograničenim količinama prolazi kroz placentu, u prvim tjednima života izostaje značajnija endogena sinteza menadiona, dok je sadržaj fiomenadiona u humanom, značajno

manji u odnosu na kravlje mlijeko. Iz tih razloga su djeca na isključivoj prirodnoj ishrani u riziku od hemoragijske bolesti novorođenčeta (u anglosaksonskoj literaturi se češće koristi i termin vitamin K deficiency bleeding-VKDB) (2).

Hemoragijska bolest novorođenčeta (HBN) se može ispoljiti kao rana, klasična ili kasna forma. U prvom slučaju se radi o izuzetno rijetkoj pojavi teških krvarenja u prvom danu života kod novorođene djece čije su majke tokom trudnoće dobivale antiepileptičnu ili antituberkuloznu terapiju. Nasuprot tome, klasična forma u odsustvu profilakse ima učestalost od 0,25-1,7% živorođenih i po tome spada u najčešće stečene poremećaje koagulacije ne samo u pedijatrijskoj medicini. Spontana ili provocirana krvarenja se javljaju od 2.-7. dana života, a u najvećem broju slučajeva se radi o umjerenom teškom hemoragijskom sindromu sa melenom, ili produženim krvarenjem iz pupčane rane, poslije cirkumcizije ili na mjestu intramuskularne injekcije.

Kasna forma HBN se po pravilu javlja između drugog tjedna i 6. mjeseca života (najčešće između 3. i 8. tjedna) sa incidencijom koja se u zapadnoj svijetu kreće u rasponu od 4-7 slučajeva na 100.000 živorođenih (u azijskim i zemljama dalekog istoka učestalost kasne forme HBN je znatno viša). Primarni ili idiopatski oblik kasne HBN nastaje kod prethodno zdrave djece koja su na prirodnoj ishrani, dok se sekundarni oblik viđa u slučaju kroničnih oboljenja i patoloških stanja koja prolongirano ometaju apsorpciju i/ili endogenu sintezu vitamina K (bilijarna atrezija, cistična fibroza, celijakija, deficit alfa1 antitripsina, produženi proljev i dr.).

Ozbilnost pojave kasne HBN ogleda se u činjenici da u 60-80% slučajeva dolazi do intrakranijalnog, ili opsežnih krvarenja u druge organe i meka tkiva uslijed čega umire i do 25% oboljele djece. U slučaju intrakranijalnog krvarenja prosječno 50% preživjelih ima trajne neurološke sekvele (2, 3).

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Beogradu

<sup>2</sup>Institut za zdravstvenu zaštitu majke i djeteta Srbije "Dr Vukan Čupić"

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sci. med. Borisav Janković,  
pedijatar-neonatolog, redovni profesor  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Beogradu,  
počasni predsjednik Sekcije za neonatologiju  
Udruženja pedijatara Srbije  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Beogradu  
Dr. Subotića 8, 11000 Beograd, Srbija  
E-mail: jankovib@gmail.com

### Profilaksa HBN na rođenju - postupci i efikasnost

Mada po pravilu ne ugrožava život novorođenog djeteta, klasična HBN zahtijeva terapiju, što bi zbog visoke učestalosti ovog poremećaja neminovno bilo praćeno svim neželjenim posljedicama produžene ili ponovne hospitalizacije znatnog broja novorođene djece. Iz tih razloga je prije više od pola stoljeća Američka akademija za pedijatriju izdala preporuku za rutinsku profilaksu klasične HBN intramuskularnom primjenom 1 mg vitamina K<sub>1</sub> odmah po rođenju (4). Takva praksa je ubrzo prihvaćena od velikog broja zemalja i primjenjivana je sve do 1992. godine kada su Golding i sar. publikovali rezultate prema kojima intramuskularna injekcija vitamina K<sub>1</sub> u prvim satima života povećava rizik pojave različitih oblika karcinoma u kasnijem djetinjstvu i adolescenciji (5). Očekivana posljedica bila je zamjena intramuskularnog načina, peroralnim davanjem 2 mg vitamina K<sub>1</sub>, također u prvim satima po rođenju. I mada su nalazi o kancerogenom potencijalu intramuskularne injekcije vitamina K osporeni brojnim veoma dobro dokumentovanim studijama, peroralni put je i dalje aktualan kao alternativa bolnoj parenteralnoj primeni.

S obzirom da je nanošenje boli novorođenom djetetu jedan od glavnih i prihvatljivih razloga odbijanja intramuskularnog načina, u Hrvatskoj je predviđena mogućnost roditeljskog izbora profilaktičkog postupka (6). I u Srbiji se još uvijek neslužbeno "ide u susret" također sve češćim nesporazumima sa roditeljima. To znači da i dalje vrijedi samo neslužbena preporuka po kojoj svako novorođenče odmah po rođenju intramuskularno dobiva 1 mg vitamina K<sub>1</sub> (0,5 mg za prijevremeno rođenu djecu sa TM <1500 g). Od roditelja se zahtjeva da potpišu odbijanje takvog pristupa uz obavezan savjet o mogućnosti peroralne primjene vitamina K (7, 8).

I u drugim zemljama postoje različiti pristupi, odnosno alternativna primjena parenteralne i peroralne profilakse HBN. Izuzeci su Danska i Nizozemska u kojima se kao inicijalna postnatalna profilaksa preporučuje samo davanje vitamina K per os (9, 10).

Danas se zna da intramuskularni i peroralni postupak imaju podjednaku, potpunu efikasnost u profilaksi klasične HBN (11). Nasuprot tome, klinička praksa je pokazala da jednokratna postnatalna peroralna doza vitamina K ne sprječava kasnu HBN, dok se dugo smatralo da je za profilaksu tog poremećaja dovoljna samo intramuskularna injekcija vitamina K data odmah po rođenju (11). Takvo mišljenje, međutim, novije spoznaje, kao i iskustva iz drugih sredina dovode u pitanje.

U razdoblju od 2000.-2015. godine u dvije beogradske tercijarne ustanove liječeno je 12 bolesnika sa dokazanom kasnom HBN (10 u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i djeteta Srbije; 2 u Sveučilišnoj dječjoj klinici). Bilo je 10 dječaka i 2 djevojčice, a uzrast naših bolesnika se kretao u rasponu od 21-51 dana. Prema medicinskoj dokumentaciji i anamnestičkim podacima sva djeca su na rođenju primila intramuskularnu dozu fitomenadiona. Svi su bili na prirodnoj ishrani, sa izuzetkom jednog bolesnika imali su zadovoljavajući porast TM (1,8-46,6 g), i osim jednog, bili su rođeni u terminu. Šest naših bolesnika prethodno je bilo zdravo, dok je troje neposredno pred nastanka hemoragijskog sindroma dobivalo antibiotike u trajanju od 2-15 dana. Jedan bolesnik je imao dvodnevni proljev, a zabilježeno je i jedan slučaj konverzije prolongirane indirektno u direktnu hiperbilirubinemiju (indirektni bilirubin 127, 0, direktni 43,6 μmol/). Dijagnoza kasne HBN postav-

ljena je na osnovu pojave spontanih ili provociranih krvarenja uz najmanje četverostruko produljenje PT; produljeno APTT na više od 60 sec, kao i INR >4, uz normalan broj trombocita i koncentraciju fibrinogena. Koagulacioni status je ponavljan poslije 12h i normalizacija prethodnih poremećaja, uz normalnu aktivnost koagulacionih faktora FV i F IX, su bili potvrda dijagnoze kasne HBN. Neuroradiološkim metodama (kompjuteriziranom tomografijom; magnetnom rezonancijom) intrakranijalno krvarenje je dokazano kod 9 (75%), a umrlo je 4 ili 25% naših bolesnika (12).

Na gravitacijskom području naših institucija godišnje se rodi približno 40.000 djece (≈ 40% od svih živorođenih u Republici Srbiji), što znači da je za period od 15 godina ukupno rođeno do 600.000 djece, odnosno da je incidencija kasne HBN 12:600.000, ili 1:50.000 živorođenih. Međutim, kako stopa ekskluzivnog dojenja u prvim 6 mjeseci života u Srbiji sa 40% opada na samo 13%, u stvarnom riziku od kasne HBN se nalazi približno jedno od 6-20.000 djece koja su isključivo na prirodnoj ishrani.

Kasna HBN usprkos intramuskularnoj profilaksi zabilježena je i u Hrvatskoj, a istovjetna iskustva sa pojedinačnim ili serijama slučajeva opisana su i u drugim zemljama (13-21).

Za razjašnjenje uzroka pojave kasne HBN usprkos postnatalnoj intramuskularnoj profilaksi od koristi mogu

Tablica 1.  
Kasna hemoragijska bolest novorođenčeta poslije intramuskularne profilaktičke doze vitamina K pri rođenju (13-22)

Autori	Zemlja	Bolesnici (broj)
Flood V et al.	SAD	1
Busfield A et al.	Velika Britanija	1
Krželj i sur.	Hrvatska	1
Ciantelli M et al.	Italija	2
Kasatkar P et al.	Indija	18
Elaify MS et al.	Egipat	21
Karaci m et al.	Turska	11
Unal E et al.	Turska	48
Klironomi I et al.	Albankija	7

biti nalazi Elaify i suradnika da djeca koja na rođenju dobiju vitamin K intramuskularno i potom razviju kasnu HBN sa intrakranijalnom hemoragijom, imaju značajno niže serumske vrijednosti fitomenadiona u pri rođenju sa kontrolnom grupom u kojoj poslije profilakse nije došlo do kasne HBN. Isti autori su također pokazali da su primjena antibiotika i/ili proljev bili značajno češći u grupi sa kasnom HBN (17). I prilično opsežna studija britanskih autora je potvrdila pojavu kasne HBN u slučaju kolestaze usprkos intramuskularnoj injekciji vitamina K pri rođenju (18). S obzirom da antibiotici, proljev i/ili kolestaza ne utječu na aktivnost parenteralno danog vitamina K, to se logično nameće da je nastanak kasne HBN posljedica nedovoljnog peroralnog unosa fitomenadiona. U prilog tome uvjerljivo govore i nalazi talijanskih autora koji su dokazali značajno niže koncentracije neaktivnih prekursora vitamina K (PIVKA II) u grupi novorođenčadi i dojenčadi poslije 0,5 mg fitomenadiona danog intramuskularno pri rođenju i nastavka profilakse svakodnevnim 25 µg vitamina K<sub>1</sub> tokom 12 tjedana, u usporedbi sa odgovarajućom kontrolnom grupom djece koja nisu imala produžen unos fitomenadiona (23).

Prema navedenim studijama jasno je da je i poslije intramuskularne postnatalne profilakse potreban dodatni peroralni unos fitomenadiona koji US Nutritional Board of NIH kvantificira na ukupnu dnevnu količinu od 2µg (24). S obzirom da se koncentracija vitamina K<sub>1</sub> u humanom mlijeku kreće u rasponu od 0,5-4 µg/l, pri podojima koji se u prvih 6 mjeseci ne prelaze 800 ml, novorođenčad i dojenčad na isključivo prirodnoj ishrani dnevno mogu dobiti 0,4-3,2 µg fitomenadiona (1). To dopušta mogućnost deficita vitamina K kod one djece čiji se unos nalazi ispod srednje vrijednosti spomenutog raspona sa rizikom hemoragijskog sindroma usprkos intramuskularnoj postnatalnoj profilaksi. Određenu pažnju zaslužuju iskustva po kojima je kasna HBN češća kod muške djece što se može objasniti njihovim većim potrebama (25).

Sa praktičnog aspekta su posebno značajna zapažanja da je rizik kasne HBN znatno viši kod prethodno zdrave djece sa prolaznim poremećajima koji

ometaju apsorpciju liposolubilnog fitomenadiona (kolestaza), ili sintezu menadiona u crijevima (proljev; primjena antibiotika) (17, 26). Činjenica da se neefikasnost postnatalne profilakse sa razvojem KHB pretežno susreće u zemljama u razvoju može se pripisati ishrani siromašnoj u fitomenadionu, ili nekritičkoj primjeni antibiotika (16, 17).

Nedovoljna pouzdanost inicijalne peroralne profilakse u prevenciji kasne HBN, ali mogućnost istovjetnog problema poslije intramuskularno danog fitomenadiona, otvorila je pitanje produžene profilaktične primjene vitamina K, odnosno njegovog dodatnog unosa u prvim tjednim i mjesecima života.

#### Produžena profilaktična primjena vitamina K

Usljed nedostatka randomiziranih studija iz razumljivih etičkih razloga, postnatalna intramuskularna ili peroralna profilaktična primjena vitamina K imaju razmjerno nizak stupanj dokaza, ali visok stupanj preporuka sa univerzalnim prihvaćanjem. Na osnovu objavljenih serija slučajeva kasne HBN poslije postnatalne peroralne profilakse, također postoji značajan stupanj suglasnosti da u cilju sprječavanja kasne HBN, peroralnoj profilaksi na rođenju treba da se nastavi s produženim unosom fitomenadiona. Međutim, do sada ne postoje "evidence based" odgovore na dva pitanja. Prvo, koji od postojećih "protokola" produženog unosa vitamina K treba primijeniti i drugo, da li se prolongirana profilaksa preporučuje i poslije intramuskularne primjene vitamina K (11).

U Švicarskoj i Njemačkoj se poslije peroralnog unosa 2 mg odgovarajućeg preparata vitamina K<sub>1</sub> pri rođenju, istovjetna doza ponavlja per os još dva puta: između 2. i 4., i 4. i 6. tjedna života (11). Usljed nedovoljne efikasnosti u slučaju kolestaze, u Danskoj se poslije 2 mg fitomenadiona pri rođenju, jednom tjedno daje 1 mg vitamina K per os sve do navršena tri mjeseca (ukupno 12 doza) (10). Nedavno je ESPGHAN oba navedena pristupa preporučio kao ravnopravne alternative, pri čemu je nedovoljno jasno zašto se u istu razinu stavljaju protokoli sa nejednakom efikasnošću, cijenom

i stupnjem prihvatljivosti od strane roditelja (27). Za razliku od opisanog intermitentnog pristupa koji se zbog naglih, pulsni porasta nivoa fitomenadiona, naziva i farmakološkim, u Nizozemskoj prevladava "fiziološki" postupak sa svakodnevnim unosom malih peroralnih doza fitomenadiona koje su po najnovijoj preporuci povišene na 150 µg (28).

Produžena peroralna profilaksa poslije inicijalne postnatalne intramuskularne injekcije fitomenadiona bila je potpuno zanemarena sve do objave talijanskih autora o pojavi kasne HBN sa intrakranijalnim krvarenjem kod prethodno zdrave 6-0 mjesecne djevojčice koja je primila 1 mg vitamina K<sub>1</sub> pri rođenju. To je bio razlog da Talijansko neonatološko društvo 2004. godine preporučilo da sva djeca koja su na isključivoj prirodnoj ishrani, poslije uobičajene postnatalne parenteralne doze, nastave sa dnevnim unosom 25 µg fitomenadiona u periodu od 2-12 tjedana života (14).

Imajući u vidu naša iskustva sa pojavom i teških oblika kasne HBN u ranije opisanoj grupi bolesnika, Republička stručna komisija za zdravstvenu zaštitu žena, djece i mladeži je na prijedlog grupe stručnjaka u lipnju 2014. godine donijela zaključak da je produžena peroralna profilaksa malim dozama (25 µg dnevno od 2.-12. nedjelje života) vitamina K<sub>1</sub> stručno opravdana. Ovakav pristup je namijenjen djeci koja su samo na prirodnoj prehrani, ili dobivaju manje od 300-500 ml adaptiranog mliječnog pripravka. Naime, prema važećoj regulativi svi adaptirani mliječni pripravci sadrže 50-60 µg/l fitomenadiona tako da se navedenim količinama osigurava minimalne potrebe za unos tog vitamina. Pored Srbije i Hrvatske, kontinuiranu produženu profilaksu razmatraju stručna udruženja i u zemljama regije (Crna Gora, Makedonija, Bosna i Hercegovina, Albanija) (6).

Osim toga što se "fiziološkim" održavanjem stalnih nivoa fitomenadiona, protokol svakodnevnog unosa u Srbiji ima i praktičnu prednost u odnosu na intermitentnim - tjednim pristupom. U našoj zemlji, naime, preparat koji sadrži potrebnu dozu fitomenadza intermitentnu profilasku (1 mg) nalazi se samo u ampuliranom obliku. Stoga bi primje-



na zahtijevala dodatnu obuku roditelja za otvaranje ampula, ili kao alternativu obavljanje postupka u ustanovama primarne zdravstvene zaštite sa njihovim dopunskim opterećenjem i povećanjem troškova.

Potencijalan nedostatak dnevnog unosa 25 µg preparata vitamina K<sub>1</sub> je kolestaza kada navedene doze nisu pouzdane u prevenciji kasne HBN (28). Taj rizik se može značajno umanjiti ukoliko se ima na umu tzv. "yellow alert", odnosno puni oprez ukoliko neonatalna žutica koja traje duže od 15 dana (29). U tom slučaju neophodno je mjerenje koncentracije bilirubina i ukoliko povišenje direktne frakcije prelazi 15-20% od ukupne vrijednosti, dolazi u obzir parenteralna primjena vitamina K<sub>1</sub> (17).

#### Zaključak

Intramuskularna injekcija ili odgovarajuća doza vitamina K<sub>1</sub> per os odmah po rođenju su opće prihvaćeni i efikasni načini profilakse klasične HBN. Za razliku od toga, poznata je nedovoljnost peroralne profilakse da spriječi nastanak kasne forme HBN. Rizik tog teškog hemoragijskog sindroma se prema vlastitom, ali i iskustvima drugih autora ne može isključiti ni poslije intramuskularne imedijatne postnatne profilakse. Pojava kasne HBN usprkos profilaktičnoj primjeni vitamina K pri rođenju može se objasniti nedovoljnim unosom fitomenadiona kod neke djece koja su na isključivoj prirodnoj prehrani. Prevladavanje tog problema postiže se produženom peroralnom profilaksom vitaminom K. Izbor načina produžene profilakse prvenstveno zavisi od raspoloživosti odgovarajućih preparata i načina organiziranja zdravstvenog sustava. Uzimajući u obzir te činjenice, u Srbiji se preporučuje fiziološki pristup sa svakodnevnim unosom malih doza fitomanadiona (25 µg/die) od 2. do 12. tjedna života.

#### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

#### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

#### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili the *Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf)

(*dostupno na zahtjev*) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

#### LITERATURA

1. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr* 2012; 3: 182-95.
2. Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EAM, Mc Ninch AW. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. *Thromb Haemost* 1999; 81: 456-61.
3. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Reviews* 2009; 23: 49-59.
4. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Vitamin K compounds and the water-soluble analogues: use in therapy and prophylaxis in pediatrics. *Pediatrics*. 1961; 28: 501-7.
5. Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. *BMJ* 1992; 305: 341-6.
6. Stanojević M, Bilić E, Bucat M et al. Smjernice za prevenciju hemoragijske bolesti novorođenčeta-krvarenja nastalog zbog nedostatka vitamina K. *Gynaecol perinatol* 2015; 24: 71-6.
7. Janković B, Bunjevački G, Banićević M, Vučević D. Profilaktička primjena vitamina K u novorođenčadi. *Srp Arh Celok Lek* 1995; 123: 45.
8. Republička stručna komisija za zdravstvenu zaštitu žena, dece i omladine. Stručno-metodološko uputstvo za sprovođenje Uredbe o Nacionalnom programu zdravstvene zaštite žena, dece i omladine. Zdravstvena zaštita novorođene dece i odojčadi s posebnim osvrtom na smanjenje perinatalne, neonatalne i smrtnosti odojčadi, Beograd, 2010; 1-51.
9. de Winter JP, Joosten KF, Ijland MM et al. New Dutch practice guideline for administration of vitamin K to full-term newborns. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011; 155: 936.
10. Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr* 2003; 92: 802-5.
11. Sankar MJ, Chandrasekaran A, Kumar P et al. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *J Perinatol* 2016; 36: 29-34.
12. Martić J, Pejić K, Veljković D et al. Late vitamin K deficiency bleeding despite intramuscular prophylaxis at birth-is there a need for additional supplementation? *Srp Arh Celok Lek* 2017; 145: 254-58.
13. Krželj V. Kasna hemoragijska bolest dojenčeta zbog nedostatka vitamina K. XX seminar Pedijatrijske škole Srbije, Zlatibor, Zbornik radova: 2017; 74-6.
14. Latini G, Quartulli L, De Mitri B, Del Vecchio A, Vecchio C. Intracranial hemorrhage associated with vitamin K deficiency in a breastfed infant after intramuscular vitamin K prophylaxis at birth. Follow-up at 18 months. *Acta Paediatr* 2000; 89: 878-86.
15. Flood VH, Galderisi FC, Lowas SR, Kendrick A, Boshkov LK. Hemorrhagic disease of the newborn despite vitamin K prophylaxis at birth. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 1057-77. doi:10.1002/pbc.
16. Pirincioğlu AG, Gurkan F, Bosnak M, Acemoglu HD, Davutoglu M. Intracranial hemorrhage: clinical and demographic features of patients with late hemorrhagic disease. *Pediatric International* 2011; 53: 68-71.
17. Elaiyf MS, Elagouza IA, Ibrahim FA, AbdElmesssieh SK, Gadallah M. Intracranial haemorrhage is linked to late onset vitamin K deficiency in infants aged 2-24 weeks. *Acta Paediatr* 2014; 103: 273-6. doi:10.1111/apa.12598.
18. Busfeld A, Samuel R, Mc Ninch A, Tripp JH. Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konaktion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006-2008. *Arch Dis Child* 2013; 98: 41-7. doi:10.1136/archdischild-2011-301029.
19. Karaci M, Toroslu E, Karsli T, Kanber Y, Uysal S, Albayrak D. Intracranial haemorrhage due to late-onset vitamin K deficiency. *HK J Paediatr* 2015; 20: 80-5.
20. Unal E, Ozsoylu S, Bayram A, Ozdemir MA, Yilmaz E et al. Intracranial hemorrhage in infants as a serious and preventable consequence of late form of vitamin K deficiency: a selfie picture of Turkey, strategies for tomorrow. *Childs Nerv Syst* 2014; 30: 1375-82. doi:10.1007/s00381-014-2419-2.
21. Kasatarak P, Shetty S, Ghosh K. Delayed vitamin K deficiency as a cause of bleeding: still a concern in the 21st century. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21: 608-10. doi: 10.1097/MBC.0bo.13e32833b645c.
22. Klironomi I, Celaj E, Kola E, Luka R, Sala D, Kito I et al. Intracranial hemorrhage due to late vitamin K deficiency in infants in Albania. *Paediatr Croat* 2014; 58: 101-6. doi: 10.13112/PC.2014.18.

23. Dituri F, Buonoconore G, Pietravallo A et al. PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants. *J Mat Fet Neon Med* 2012; 25: 1660-3.
24. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zink. The National Academic press 2001; Available from: [http://www.ods.od.nih.gov/fact\\_sheets/vitamin\\_k](http://www.ods.od.nih.gov/fact_sheets/vitamin_k).
25. Misirlioglu DE, Alifendioglu D, Bademci G et al. Intracranial hemorrhage due to vitamin K deficiency in infancy: Clinical and radiological findings. *J Neur Sci (Turkish)* 2009; 26: 18-25.
26. Mager DR, McGee LP, Furuya NK, Roberts AE. Prevalence of vitamin K deficiency in children with mild to moderate chronic liver disease. *JPGN* 2006; 42: 71-6.
27. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: A position paper by the ESPGHAN Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 123-29. doi:10.1097/MPG0000000000001232.
28. Clarke P, Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding: the readiness is all. *Arch Dis Child* 2007; 92: 740-1.
29. Pereira SP, Shearer MJ, Williams R, Mieli-Vergani G. Intestinal absorption of mixed micellar phylloquinone (vitamin K<sub>1</sub>) is unreliable in infants with conjugated hyperbilirubinemia: implications for oral prophylaxis of vitamin K deficiency bleeding. *Arch Dis Child* 2003; 88: 113-8.

### Summary

#### LATE HAEMORRHAGIC DISEASE OF THE NEWBORN AFTER INTRAMUSCULAR PROPHYLAXIS AT BIRTH

Borisav Janković, Jelena Martić, Katarina Pejić, Zorica Rakonjac

*Neonatal "physiological hypoprothrombinemia" due to vitamin K deficiency can lead to spontaneous or provoked bleeding presented as early, classic and late haemorrhagic disease of the newborn (HDN or vitamin K deficiency bleeding-VKDB). Without proper immediate prophylaxis at birth (vitamin K given intramuscularly or per os), classic HDN has high occurrence during the first week of life, while late form could be expected between 2 and 26 weeks (peak is between 3 and 8 weeks). Infants with the late HDN have an intracranial haemorrhage in nearly 70% of cases, with mortality up to 25%, and severe neurological sequels in 50% of survivors. Unlike initial oral prophylaxis, single intramuscular injection of vitamin K given after the birth was traditionally considered as an efficient way to prevent all forms of HDN. However, according to our own experience, as well as to the several different reports, late HBN can occur despite intramuscular prophylaxis. In this paper we discuss that inefficiency of postnatal vitamin K to prevent late HDN could be ascribed to the inadequate oral intake of vitamin K among exclusively breast fed infants, as well as to the transient impairments of absorption or endogenous synthesis of vitamin K. Therefore, we suggest prolonged prophylaxis with daily intake of small amounts of vitamin K<sub>1</sub> between 2 and 12 weeks of life.*

Descriptors: LATE HAEMORRHAGIC DISEASE, NEWBORN, VITAMIN K

Primljeno/Received: 28. 2. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 22. 3. 2018.