

Klinika za ženske bolesti i porodništvo Medicinskog fakulteta
i Kliničke bolnice »Sestre Milosrdnice«, Zagreb

SMRT NOVOROĐENČETA MAJKE LIJEČENE METILFENOBARBITONOM ZBOG RANOG TEŠKOG PLUĆNOG KRVARENJA VJEROJATNO UZROKOVANOG NEDOSTATKOM VITAMINA K

NEONATAL DEATH OF THE MOTHER TREATED BY METHYLPHENOBARBITONE DUE TO EARLY MASSIVE PULMONARY HAEMORRHAGE PROBABLY CAUSED BY VITAMIN K DEFICIENCY

Anija Matičević, Hrvojka Vranješ, Tomislav Ivičević Bakulić, Ahmed Pirkić

Prikaz bolesnika

Ključne riječi: plućno krvarenje novorođenčeta, rani oblik hemoragijske bolesti novorođenčeta, metilfenobarbiton, nedostatak vitamina K

SAŽETAK. Prikazano je zrelo donošeno novorođenče koje je neposredno po porodu očitivalo masivno plućno krvarenje koje se ponovilo u dobi od 8 sati, nakon čega je dijete umrlo. Krvarenja je vjerojatno uzrokovano nedostatkom vitamina K zbog liječenja majke epileptičarke metilfenobarbitonom (Phemiton) u trudnoći, što je ona zatajila i u trudnoći i dolaskom u rodilište. S obzirom na brzi tijek zbivanja i masivno krvarenje, nije ustanovljeno postojanje koagulopatije, no prestanak krvarenja neposredno po porodu nakon primjene vitamina K može svjedočiti o njegovom nedostatku. Tek smo nakon smrti novorođenčeta od majke saznali da se četiri godine liječi metilfenobarbitonom u dozi od 400 mg dnevno. Poznato je da liječenje antiepilepticima može u novorođenčeta izazvati sekundarni rani oblik hemoragijske bolesti, koja se može manifestirati kao intrakranijalno, intratorakalno, intraabdominalno i krvarenje na mjestu insercije skalp elektrode, dok plućno krvarenje kao u našega bolesnika izuzetno je rijetko. Važno je da se u trudnoći provede prevencija ranog oblika hemoragijske bolesti novorođenčeta primjenom vitamina K majci od 36. tjedna nadalje, te da se odmah po porodu u novorođenčeta učine koagulacijski testovi koje se onda mora na odgovarajući način zbrinuti bilo primjenom vitamina K ili svježe smrznute plazme.

Case report

Key words: pulmonary hemorrhage, early hemorrhagic disease in newborn, methylphenobarbitone, vitamin K deficit

SUMMARY. A case of a very mature well-developed newborn which manifested massive pulmonary hemorrhage immediately after birth is presented. The hemorrhage repeated within 8 hours and the child died. The hemorrhage was probably caused by a vitamin K deficit due to the fact that his epileptic mother had been treated with methylphenobarbitone (Phemiton) during pregnancy. She had kept it secret during pregnancy and on admission to maternity hospital. Considering the rapid course of events and massive hemorrhage, a coagulopathy was not discovered, but as the bleeding stopped immediately following birth after vitamin K had been administered it can be a sign of its deficit. Not before the newborn's death did we learn from the mother that for four years she had been treated with methylphenobarbitone taking a 400 mg dosage daily. It is well-known that the anti-epileptic drug treatment can, in newborns, cause a secondary early form of hemorrhagic disease, which can be manifested intracranially, intrathoracally, intra-abdominally and as a bleeding at the place of scalp electrode insertion. Pulmonary hemorrhage, like in our patient, appears exceptionally rarely. In order to prevent an early hemorrhage disease in pregnancy it is important to administer vitamin K to mother from 36th week onward, and to make coagulation tests immediately after birth. The child must be then cared for accordingly either by vitamin K or fresh frozen plasma administration.

Uvod

Liječenje fenobarbitonom tijekom trudnoće uzrokuje indukciju jetrenih mikrosomalnih enzima fetusa, što može poremetiti katabolizam vitamina K, povećati njegovu oksidativnu degradaciju ili pak spriječiti prijenos vitamina K kroz posteljicu.^{1,2} Posljedica toga djelovanja anti-konvulziva je nedostatak vitamina K, što uzrokuje poremetnju koagulacije i može izazvati rani sekundarni oblik hemoragijske bolesti novorođenčeta (HBN).³⁻⁵ Rani sekundarni oblik HBN manifestira se tijekom prvih 24 sata života najčešće kao cefalhematom, krvarenje na mjestu insercije skalp elektrode, intrakranijalno krvarenje, no moguća su i krvarenja u trbuh ili prsnu šupljinu, dok je plućno krvarenje izuzetno rijetko.³⁻⁷

Kako bi se spriječila pojava krvarenja koje može u zadnja 4 tjedna trudnoće ugroziti život novorođenčeta potrebno je trudnici koja se liječi antiepilepticima po porodu preventivno davati vitamin K, a njezinom novorođenčetu po porodu učiniti koagulacijske testove (protrombinsko vrijeme i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme) i primijeniti profilaktičku dozu K vitamina. Ukoliko je protrombinsko vrijeme manje od 0,20, potrebno je primijeniti svježu smrznutu plazmu kako bi se spriječilo krvarenje (jer primjena vitamina K novorođenčetu nakon poroda ne prevenira rani oblik HBN).² U našim se prilikama ovakav postupak s trudnicama epileptičarkama prema našem iskustvu gotovo ne provodi zbog neinformiranosti ginekologa i neurologa o mogućim po-

sljedicama primjene antiepileptika (pogotovo fenitoina i fenobarbitona) na novorođenče zbog pojave po život opasnog krvarenja.

Cilj ovog prikaza je upozoriti našu medicinsku javnost na opasnost od pojave ranog oblika hemoragijske bolesti u novorođenčadi majki liječenih u trudnoći antiepilepticima.

Prikaz bolesnika

Tijekom 1998. godine zaprimili smo u rodilište 32 godišnju drugorotkinju M. G. koja je 1996. godine rodila u našoj ustanovi živo, donošeno žensko novorođenče teško 3040 g, čiji je tijekom u rodilištu bio bez komplikacija. Osobna i obiteljska anamneza su bez osobitosti, a tijekom sadašnje trudnoće se spominje samo upala rodnice na početku trudnoće. Upala je liječena lokalnom primjenom Geonistin vaginaleta i općom primjenom Klavocin tableta.

Porod je nastupio nakon 39 tjedana trudnoće, vaginalno uz ručnu pomoć po Mülleru, jer je dijete bilo u stavu zatkom. Vodenjak je prsnuo oko 2 sata prije dolaska u rađaonicu. Porodeno je živo donošeno muško čedo teško 3750 g, duljine 52 cm, Apgar u 1. minuti 8, u 5. minuti 9, procijenjeno po Farrovoj na oko 39 tjedana.

U 10. minuti po porodu dijete postaje lividno i bradikardno, zbog čega se odmah pristupi hitnoj reanimaciji, tijekom koje se orotrahealno intubira. Iz tubusa se dobije obilje svježeg krvavog sadržaja. Nakon toaleta dišnih putova i intravenozne primjene vitamina K₁ u dozi od 3 mg, krvarenje prestaje, te se dijete nakon 30 minuta ekstubira. Zbog sumnje na infekciju (leukocitoza od $37,6 \times 10^9/l$, uz 18% nesegmentiranih granulocita u diferencijalnoj krvnoj slici) započne se liječenje ampicilinom i gentamicinom. Kako je sljedećih 5 sati dijete stabilno, nismo se odlučili za obradu koagulopatije ni na rentgensku snimku pluća, jer smo mislili da se radilo o aspiriranom krvavom sadržaju u dišne putove tijekom poroda, a bilo je bez respiratornih simptoma nakon toaleta dišnih putova. Tada nismo znali da je majka liječena antiepilepticima, jer je to zatajila.

U šestome satu života iznenada nastupi bradikardija, cijanoza, apneja, uz izraziti hipertonus, poput konvulzivne krize. Odmah se pristupi reanimaciji, dijete se orotrahealno intubira, a u traheji se nađe obilno tamne krvi. Unatoč svim nastojanjima, uz visoke inspiratorne tlakove na umjetnoj ventilaciji, krvarenje nije prestalo, te je dijete umrlo u dobi od 8 sati. Tada nije bilo vremena za primjenu svježeg smrznute plazme, a zbog teškog stanja djeteta ni za ostale postupke koje bi u tako vitalno ugroženog novorođenčeta bilo potrebno provesti. Dijete je obducirano, a patološko anatomske dijagnoze su bile: Shock et coagulopathia, *Haemorrhagia massiva pulmonum*, Aspiratio liquoris amnii, Colapsus pulmonum, Oedema cerebri acutum, Oedema myocardii acutum, Cyanosis acuta universalis gradus maioris.

Rasprava

Plućno krvarenje u novorođenčeta može biti povezano s mnogim predisponirajućim činiteljima kao što su nedo-

nošenost, liječenje surfaktantom, asfiksija, sepsa, intrauterini zastoj rasta, masivna aspiracija plodove vode, potlađenost, Rh-hemolitička bolest, prirodene srčane greške, teški respiratorni distress sindrom, kernikterus, intrakranijalno krvarenje, hiperamonijemija, prirodene greške u razvoju pluća, te koagulopatija.⁸ Prema nekim istraživanjima koagulopatija rijetko može dovesti do plućnog krvarenja, ali ga može pospješiti. Naš je bolesnik vjerojatno umro od poremećaja zgrušavanja koji se je manifestirao kao masivno plućno krvarenje, koje je dovelo do stanja šoka, a šok opet do svih ostalih posljedica koje su detaljno opisane u patohistološkom nalazu. Da smo anamnestički podatak o tome da se majka liječi metilfenobarbitonom znali ranije, naš bi postupak bio posve drugačiji i usmjeren na traženje koagulopatije, iako to ne znači da bi konačni ishod bio drugačiji. Naime, majka je dvije godine nakon početka liječenja metilfenobarbitonom rodila posve zdravo dijete bez znakova koagulopatije, što pobuđuje sumnju da se je u našega bolesnika, osim koagulopatije zbog nedostatka vitamina K uzrokovane liječenjem majke metilfenobarbitonom, moglo raditi i o rijetkom prirodnom nedostatku činitelja koagulacije ili antikoagulacijskih činitelja, što je moglo pospješiti nastanak krvarenja. Osim toga nisu isključeni ni drugi rijetki uzroci krvarenja koji su ranije spomenuti, tako da je naša dijagnoza samo spekulativna. U prilog nedostatka vitamina K govori prestanak krvarenja nakon njegova davanja odmah po porodu, što se uklapa u definiciju hemoragijske bolesti novorođenčeta koju je još 1961. godine dala Američka pedijatrijska akademija, koja je nedavno osnažila stajalište o parenteralnoj primjeni vitamina K₁ svoj novorođenčadi.⁹

U potrazi za opisanim primjerima krvarenja uz barbituarate nalazimo da se zaista radi o rijetkoj nuspojavi, koju je prvi opisao Van Creveld (cit. 8) 1957. godine. Do 1972. godine sakupljen je 21 primjer koagulopatije, od kojih 7 sa smrtnim ishodom,³ te se daju prve preporuke za vođenje takve trudnoće, poroda i novorođenčeta. Griffith¹⁰ 1981. godine napominje da se objavljene rane neonatalne hemoragije ne spominju u uputama za primjenu antikonvulzivne terapije trudnica s epilepsijom, što bi svakako trebalo ako lijek sadrži fenobarbiton ili femiton.¹¹ Lane i sur.¹² naglašavaju značenje prevencije hemoragične bolesti novorođenčeta vitaminom K, iako se rizik takvih komplikacija trudnica s epilepsijom još ne zna. Multicentrična studija² je objavljena 1992. godine, u kojoj je 16 trudnica s epilepsijom od 36. tjedna trudnoće uz antikonvulzive dnevno primalo 10 mg vitamina K1, a 10 trudnica nije primalo vitamin K1. Primijećeno je da terapija vitaminom K1 smanjuje učestalost deficijencije vitamina K novorođenčadi majki koje su uzimale antikonvulzivnu terapiju. Za difuziju kroz posteljicu potreban je visoki materno-fetalni koncentracijski gradijent vitamina K.² Važno je vrijeme posljednje terapije (najkasnije 4 sata prije poroda), a ne trajanje terapije, jer razina vitamina K u plazmi brzo opada.

Prema nekim istraživanjima, prenatalna intramuskularna primjena vitamina K₁ roditeljama unutar 4 sata prije poroda znakovito smanjuje protrombinsko vrijeme novorođenčadi neposredno po porodu.¹³ Hemoragijska bolest

novorođenčeta jedna je od rijetkih bolesti o čijoj prevenciji postoji stajalište domaćih stručnih društava, u kome se govori da se vitamin K treba dati svim trudnicama koje uzimaju varfarin, antiepileptike i tuberkulostatike.¹⁴

Lane i sur.¹² predlažu nekoliko oblika prevencije:

- 10 mg vitamina K1 dnevno peroralno tijekom zadnja dva mjeseca trudnoće,
- 20 mg vitamina K1 dnevno peroralno tijekom zadnja dva tjedna trudnoće,
- izbjegavanje salicilata i davanje vitamina K1 tijekom poroda,
- carski rez ukoliko se očekuje teški ili traumatični porod,
- davanje vitamina K1 intravenozno novorođenčetu u rađaonici odmah po rođenju te analiza zgrušavanja krvi iz pupkovine.

Ako profilaksa nije provedena i/ili novorođenče manifestira koagulopatiju:

- nakon primjene vitamina K1 intravenozno treba dati svježe smrznutu plazmu, 10–20 ml/kg težine djeteta tijekom 1–2 sata. Ako je zbog opterećenja cirkulacijskog volumena ili srčane slabosti nemoguće dati plazmu, preporučuju se komercijalni koncentracije faktora zgrušavanja II, VII, IX, X,
- dijete smjestiti u jedinicu intenzivne terapije,
- eksangvotransfuzija svježom krvlju ili eritrocitima suspendiranim u svježoj plazmi.

Zaključak

Masivno plućno krvarenje u donošene novorođenčadi nije često i izuzetno je rijetko opisana njegova povezanost s nedostatkom vitamina K i sekundarnim ranim oblikom hemoragijske bolesti novorođenčeta. U našem slučaju vjerojatno je upravo nedostatak vitamina K u novorođenčeta majke liječene metilfenobarbitonom zbog epilepsije u trudnoći doveo do fatalnog krvarenja, čiju etiologiju nismo uspjeli do kraja istražiti zbog sakrivanja anamnestičkih podataka te brzog i neočekivanog tijeka bolesti. Svakako dosadašnju praksu uskraćivanja vitamina K trudnicama liječenim antiepilepticima treba promijeniti, kako

bismo izbjegli opasnost pojave po život opasnog krvarenja u novorođenčeta.

Literatura

1. Renzulli P, Tuchschnid P, Eich G, Fanconi S, Schwöbel MG. Early vitamin K deficiency bleeding after maternal phenobarbital intake: management of massive intracranial haemorrhage by minimal surgical intervention. *Eur J Pediatr* 1998;157:663–5.
2. Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollee L et al. Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:888.
3. Bleyer WA, Skinner AL. Fatal neonatal hemorrhage after maternal anticonvulsant therapy. *JAMA* 1976;235:626.
4. Davis PP, Hirsh J, Gallus AS. Neonatal coagulation after maternal anticonvulsant therapy. *Lancet* 1970;1:413.
5. Kohler HG. Haemorrhage in the newborn of epileptic defect due to anticonvulsant drug treatment in pregnancy. *Lancet* 1966;1:267.
6. Evans AR, Forrester RM, Discombe C. Neonatal haemorrhage following maternal anticonvulsive therapy. *The Lancet* 1970;1:517–8.
7. Allen RW, Ogden B, Bentley FL. Fetal hydantoin syndrome, neuroblastoma and hemorrhagic disease in a neonate. *JAMA* 1980;244:1464–5.
8. Taeusch WH, Ballard RA. *Avery's Disease of the Newborn*. 7 izdanje. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998.
9. Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003;112:191–2.
10. Griffiths AD. Neonatal haemorrhage associated with maternal anticonvulsant therapy. *Lancet* 1981;2:1296–7.
11. Margolin FG, Kantor NM. Haemorrhagic disease of the newborn. An unusual case related to maternal ingestion of an antiepileptic drug. *Clin Pediatr* 1972;11:59–60.
12. Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K in infancy. *J Pediatr* 1985;106:351–9.
13. Stanojević M, Gjuric G. Utjecaj primjene vitamina K1 roditeljama na protrombinsko vrijeme zdrave donešene novorođenčadi. *Gynaecol Perinatol* 1994;3:39–43.
14. Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Hrvatsko perinatološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora. Preporuke za profilaktično davanje vitamina K novorođenčadi (Bujanović V i sur., ur.). *Paediatr Croat* 1994;38:189.

Članak primljen: 9. 06. 2003.; prihvaćen: 15. 09. 2003.

Adresa autorice: Anija Matičević, dr. med., Klinika za ženske bolesti i porodništvo Kliničke bolnice »Sestre Milosrdnice«, Vinska cesta 29, 10000 Zagreb