

¹Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinička bolnica „Sveti Duh“ Zagreb,²Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb,³Klinika za ženske bolesti i porode, Klinički bolnički centar Zagreb,⁴Klinika za ženske bolesti i porode, Klinički bolnički centar Split,⁵Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split,⁶Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek,⁷Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka

SMJERNICE ZA PREVENCIJU HEMORAGIJSKE BOLESTI NOVOROĐENČETA – KRVARENJA NASTALOG ZBOG NEDOSTATKA VITAMINA K*

Milan Stanojević¹, Ernest Bilić², Marija Bucat⁴, Srdana Čulić⁵, Boris Filipović Grčić²,
Snježana Gverić Ahmetašević³, Vjekoslav Krželj⁵, Julije Meštrović⁵,
Vesna Milas⁶, Jelena Roganović⁷

Smjernice

Ključne riječi: vitamin K, dojenčad, prevencija, hemoragijska bolest novorođenčeta

SAŽETAK. Cilj. Aktualizirati prevenciju hemoragijske bolesti novorođenčeta (HBN) ili krvarenja nastalog zbog nedostatka vitamina K u dojenačkom razdoblju sukladno novijim preporukama i praksi u svijetu. **Materijal i metode.** Već više od 50 godina Američka pedijatrijska akademija preporučuje intramuskularnu primjenu 0,5 mg do 1,0 mg vitamina K1 u novorođenačkom razdoblju, što je ponovila u svome najnovijem stajalištu od 2003. godine. U Hrvatskoj se navedena profilaksa sustavno provodi od 1994. godine nakon preporuka *ad hoc* skupine stručnjaka Hrvatskog pedijatrijskog društva i Hrvatskog društva za perinatalnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora. U međuvremenu je ustanovljeno da jednokratna intramuskularna (im.) primjena vitamina K1 u novorođenačkom razdoblju ne štiti isključivo dojenu djecu od kasnog oblika hemoragijske bolesti novorođenčeta (najčešće od 2. do 13. tjedna života), koja se u većine dojenčadi manifestira kao intrakranijalno krvarenje koje može biti fatalno ili dovesti do teških neurorazvojnih posljedica. Osim toga neki roditelji su zabrinuti zbog mogućih komplikacija primjene im. injekcije, a stručna javnost se je uznemirila nakon retrospektivnog istraživanja kojim je postavljena sumnja na povezanost između primjene im. injekcije vitamina K1 i pojave leukoza i drugih malignoma u djece u dobi od 6 godina, koje je kasnije opovrgnuto. U nekim je zemljama dokazano da se peroralnom (po.) primjenom malih dnevnih doza vitamina K1 od 2. do 13. tjedna u isključivo dojene djece može značajno smanjiti učestalost kasnog oblika HBN. Sličan učinak je postignut i po. primjenom 1 mg vitamina K1 od 2. do 13. tjedna, ali su protivnici te metode prigovarali zbog prekomjerno visokih koncentracija vitamina K1 u plazmi dojenčadi nakon primjene jednokratne visoke doze. Uz niske dnevne doze vitamina K u nekim se zemljama primjenjuje u istom razdoblju i vitamin D 3 u dozi od 400 IU sukladno preporukama Američke pedijatrijske akademije. **Zaključak.** U Hrvatskoj bi postojeće preporuke trebalo prilagoditi najnovijim preporukama prema kojima neposredno nakon rođenja sva novorođenčeta treba dobiti 0,5 mg do 1,0 mg vitamina K1 im. i nakon toga isključivo dojena i rizična novorođenčad od 8. dana do 13. tjedna života po. 25 µg/dan vitamina K1 i 400 IU vitamina D 3.

1. Uzroci nedostatka vitamina K u dojenačkom razdoblju

Krvarenje zbog nedostatka vitamina K u dojenčadi, poznatije pod prijašnjim nazivom hemoragijska bolest novorođenčeta (HBN), je stečena bolest koja nastaje zbog nedostatka vitamina K uslijed:¹

- slabog transplacentarnog prijelaza vitamina K u trudnoći (u jetri ploda koncentracije vitamina K su samo od 5 do 25% koncentracija u majke),
- niskih koncentracija vitamina K u majčinom mlijeku (koncentracija vitamina K u majčinom mlijeku je 4 do 10 puta niža u usporedbi s kravljim mlijekom i tvorničkim zamjenskim pripravcima mlijeka za dojenčad), te
- nedostatnoj proizvodnji vitamina K u crijevnoj bakterijskoj flori dojenčeta (tek u dobi od 14 dana

količina bakterija crijevne flore novorođenčeta je jednaka onoj u kasnijoj dojenačkoj dobi).

Osim primarnog nedostatka vitamina K zbog navedenih razloga, postoji i sekundarni nedostatak vitamina K.²

- u novorođenčadi majki koje su se tijekom trudnoće liječile varfarinom, antiepilepticima, tuberkulostaticima i antibioticima dulje od 14 dana,
- u novorođenčadi majki koje imaju avitaminozu K,
- u novorođenčadi koja je kasno nakon rođenja stavljena na prsa zbog bilo koga razloga,
- u novorođenčadi s kolestazom, malapsorpcijom vitamina K, dugotrajnom žuticom, proljevom duljim od 7 dana, te
- u novorođenčadi liječene antibioticima i antikoagulantima iz varfarinske skupine dulje od 14 dana.

Osim ove novorođenčadi, za razvoj HBN rizične su i sljedeće skupine novorođenčadi:³

- nedonoščad (sva novorođenčad rođena prije navršanih 37 tjedana gestacije),
- nedostaščad (sva djeca porođajne mase ispod 10. percentile za gestacijsku dob),
- novorođenčad koja se hrani isključivo majčinim ili ženinim mlijekom,
- asfiktična novorođenčad, te
- ostala teško bolesna i/ili visoko neurorizična novorođenčad.

2. Definicija krvarenja nastalog zbog nedostatka vitamina K – hemoragijske bolesti novorođenčeta

Sukladno današnjim spoznajama, HBN se može definirati kao krvarenje koje se češće javlja u dojenčadi na prirodnoj prehrani, pretežno u ranom, ali i u cijelom dojenačkom razdoblju, uzrokovano primarnim ili sekundarnim nedostatkom vitamina K, karakterizirano poremećajima zgrušavanja koji se korigiraju primjenom vitamina K.^{1,4} Danas su poznata barem tri oblika HBN:¹⁻⁴

- rani (javlja se u prva 24 sata nakon rođenja),
- klasični (javlja se od 2. do 7. dana nakon rođenja) i
- kasni (javlja se od 8. dana nakon rođenja najčešće tijekom prvih 12 tjedana, ali i tijekom cijelog dojenačkog razdoblja).

3. Uloga vitamina K u ljudskom organizmu

Uloga vitamina K u procesu koagulacije u ljudskom organizmu je neupitna i dobro poznata. Vitamin K ne djeluje na primarni genski produkt nego post-translacijski u procesu aktivacije neaktivnog protrombina,⁵ dok je uloga u procesu osifikacije manje poznata.^{6,7} Vitamin K povećava izmjenu među sestrama kromatidama u humanim leukocitima^{8,9} i djeluje kao oksidans s povećanjem nastanka slobodnih kisikovih radikala, ali u nekim reakcijama vitamin K može djelovati upravo suprotno kao antioksidans.¹⁰ Osim toga u kulturi malignih stanica vitamin K može kočiti sintezu DNK, dok takvo djelovanje nije još ustanovljeno u zdravim stanicama.¹¹ Visoke koncentracije vitamina K u fazi brze proliferacije stanica mogu izazvati mutagenezu, te se smatra da su između ostalih i to razlog razmjerno niskih koncentracija vitamina K u fetalnom razdoblju.¹¹ Koliko je poznato, hipervitaminoza K u ljudi do sada nije opisana.^{12,13}

4. Dnevne potrebe vitamina K

Točne dnevne potrebe vitamina K nisu poznate. Smatra se da za odrasle odgovarajući dnevni unos iznosi 90 (žene) do 120 (muškarci) µg/dan. Za dojenčad od 0 do 6 mjeseci odgovarajući dnevni unos je 2,0 µg/dan, dok je za onu od 7 do 12 mjeseci 2,5 µg/dan.^{12,13} Iako u jetri ljudi ima vitamina K, za sada još nije poznato postoje li i gdje su uskladištene njegove pričuve u ljudskom orga-

nizmu.^{12,13} Poznato je da vitamina K ima u mozgu, bubrezima i gušterači, ali nisu posve jasni razlozi njegova nastanka i uloga u ovim tkivima.^{5,13}

5. Prevencija HBN

Činitelji koji utječu na primjenu vitamina K u novorođenčadi

Obzirom da je u ranom i kasnom obliku HBN najčešća manifestacija bolesti intrakranijalno krvarenje, prevenciji HBN posvećuje se pozornost već više od pola stoljeća. Prve pisane preporuke objavljene su 1961. godine.¹⁴ Od samog početka prevencija HBN je povezana s brojnim kontroverzama. Najprije su sintetski analogi vitamina K (menadion – vitamin K3) u neke djece izazvali kernikterus.¹⁴ Zatim je postavljeno pitanje da li je baš svoj novorođenčadi potrebno davati vitamin K parenteralno ili je moguća peroralna profilaksa.¹⁵ Još više je uznemirena medicinska javnost kad je postavljena sumnja na veću učestalosti leukemija i ostalih malignoma u dobi od 6 godina u djece koja su primila intramuskularnu profilaksu vitaminom K1 (filokinon, fitomenadion) u novorođenačkoj dobi.¹⁶ Ustanovljeno je da vitamin K1 može djelovati kao oksidans i antioksidans, te može povećati izmjenu između sestara kromatida i djelovati mutageno *in vitro*.¹⁷ Koncentracije vitamina K1 u novorođenčadi nakon parenteralne primjene višestruko nadmašuju njegove fiziološke koncentracije, a peroralna primjena vitamina K1 nije bila dostatna za sprečavanje kasnih intrakranijalnih krvarenja.¹⁷⁻²⁰ Niti peroralna primjena miješanog micelnog oblika filokinona, koji bi trebao imati slična farmakokinetička svojstva kao intramuskularno primijenjeni lijek, nije opravdala očekivanja.¹⁵ Nakon što je opovrgnuta uzročna posljedica povezanost između primjene vitamina K1 u novorođenačkoj dobi i povećane kasnije pojavnosti malignoma,²¹ opstalo je nekoliko strategija prevencije HBN:²²⁻²⁵

- najstarija (i čini se najučinkovitija) strategija je intramuskularna primjena vitamina K1 u dozi od 0,5 – 1 mg svoj novorođenčadi,
- peroralna primjena triju doza vitamina K1 za parenteralnu primjenu ili miješanog micelnog oblika vitamina K1 u količini od 2 mg,
- peroralna primjena malih doza vitamina K1 u tjednim ili dnevnim razmacima posebice u isključivo dojene djece, te
- primjena vitamina K1 dojiljama tijekom cijelog razdoblja dojenja.

Dilema da li primijeniti selektivnu ili neselektivnu profilaksu vitaminom K prisutna je odavno.¹⁴ Dilema oko primjene vitamina K postala je još veća kada su se pojavile komplikacije nakon profilaktičke primjene vitamina K3 – sintetskog preparata vitamina K.¹⁴ Najteža komplikacija njegove primjene je bila pojava kernikterusa, a osim toga zabilježene su hemolitička anemija, hiperbilirubinemija i nagla smrt (14). Nakon pojave vitamina K1, ustrajalo se na neselektivnoj profilaksi HBN.²²

Velika je dilema put primjene vitamina K. Odbor za fetus i novorođenče Kanadskog pedijatrijskog društva (Fetus and Newborn Committee – Canadian Pediatric Society) smatra da bi sva zdrava, donošena novorođenčad mogla dobiti vitamin K peroralno ili intramuskularno, dok bi nedonoščad, nedostaščad i bolesna novorođenčad morala dobiti vitamin K intramuskularno.²⁶ Američka pedijatrijska akademija (American Academy of Pediatrics) nije izdala nove preporuke o davanju vitamina K od 2003. godine, tako da se i dalje preporučuje i primjenjuje intramuskularna primjena vitamina K1 kako je preporučeno 1961. i ponovno 2003. godine.^{1,14,22}

Primjeri provođenja profilakse HBN u nekim zemljama

Danas se prevencija HBN većinom provodi kombinirano (Nizozemska, Velika Britanija, Italija, Poljska) – prva doza vitamina K se primjenjuje intramuskularno, a od drugog tjedna života pa do navršena tri mjeseca isključivo dojenoj djeci se preporučuju male dnevne doze vitamina K1 peroralno.^{2,27–31} Osim toga, u nekim se zemljama preporučuju peroralne tjedne doze vitamina K1 od 2. tjedna života sve do navršenih 12 tjedana (Danska, Belgija).^{3,28} U Švicarskoj se preporučuju tri peroralne doze miješanog micelnog oblika vitamina K1 u prevenciji HBN.³²

Prema preporukama u Poljskoj sva novorođenčad bi trebala dobiti 0,5 mg vitamina K1 intramuskularno obzirom da primjena doze od 1 mg više tisuća puta premašuje fiziološke koncentracije vitamina K u organizmu novorođenčeta. Alternativa za zdravu donošenu novorođenčad je 2 mg vitamina K peroralno jednokratno. Preporuke za rizičnu novorođenčad su sljedeće: nakon instrumentalnog porođaja, porođajne asfiksije, intrauterinog zastoja rasta, aspiracije mekonija, te ako je majka prije porođaja liječena karbamazepinom, fenitoinom, barbituratima, cefalosporinima, rifampicinom, izonijazidom i kumarinskim preparatima primijeniti 0,5 mg vitamina K1 intramuskularno. Prijevremeno rođena novorođenčad porođajne mase do 1,5 kg treba dobiti 0,3 mg vitamin K1 intramuskularno, a ona iznad 1,5 kg 0,5 mg intramuskularno. Sva novorođenčad koja je na prsima od 2. tjedna života do navršena 3 mjeseca treba dobivati dnevno 25 µg vitamina K1 peroralno. Dojenčad na prsima koja ima dugotrajni proljev ili prolaznu kolestazu treba dobivati dnevno 50 µg vitamina K peroralno.³¹ U slučaju trajne kolestaze i cistične fibroze doze vitamina K trebaju biti veće, sukladno preporukama za liječenje svake od navedenih bolesti.³¹ U dojenčadi hranjene zamjenskim mlijekom, a koja su nakon rođenja primila profilaksu vitaminom K1, nije u dojenačkom razdoblju potrebna svakodnevna profilaktičku primjenu vitamina K.³¹

Dokazana je jednaka učinkovitost jednokratne peroralne i jednokratne intramuskularne doze vitamina K u prevenciji klasičnog oblika HBN. Jednokratna peroralna doza vitamina K se smatra nedostatnom za prevenciju kasnog oblika HBN, obzirom da se od peroralne doze resorbira samo 30%.¹⁵ Provedena su klinička istraživa-

nja na peroralnom preparatu vitamina K1 s boljim farmakokinetičkim osobinama, s ciljem veće učinkovitosti njegove profilaktičke primjene.¹⁵ Radi se o miješanom micelnom obliku lijeka, čija su bolja farmakokinetička svojstva dokazana randomiziranim kontroliranim istraživanjem u zdrave djece, ali nije poboljšana učinkovitost u smislu smanjivanja učestalosti kasnog oblika HBN kako u zdrave novorođenčadi tako i u djece s kolestazom.^{15,23} Davanje dviju ili čak triju doza vitamina K peroralno je nepodesno, jer iako tri uzastopne doze vitamina K1 učinkovito štite od kasnog oblika HBN, samo ih 1/3 novorođenčadi dobije unutar prvoga mjeseca života.³³ Cornelissen i sur. smatraju da jednokratna intramuskularna doza vitamina K nije dostatna za prevenciju kasnog biokemijskog nedostatka vitamina K. Ipak, epidemiološkim je istraživanjima dokazano da je intramuskularna primjena vitamina K najučinkovitija, jer je rizik razvoja kasnog oblika HBN manji kako u usporedbi s novorođenčadi koja je dobila jednokratnu peroralnu dozu vitamina K, tako i u usporedbi s novorođenčadi koja uopće nije dobila vitamin K profilaktički.³⁴ Od objavljivanja retrospektivne studije Goldinga i sur. o povećanoj učestalosti leukemije i drugih malignoma u djece koja su primila nakon rođenja vitamin K1 intramuskularno, vode se znanstvene rasprave o ovim rezultatima.²¹ Zauzeto je stajalište da je intramuskularnu profilaksu vitaminom K1 potrebno nastaviti, obzirom na visok rizik od razvoja HBN. Veća učestalost leukemije je nedovoljno dokumentiran i iziskuje daljnja prospektivna istraživanja, tim više što više istraživanja nije dokazalo povezanost između intramuskularne primjene vitamina K i povećane učestalosti leukemije u djece.³⁵ Meta analiza u Cochrane bazi utvrdila je da ni 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.³⁶ U Danskoj se provodi istraživanje o prevenciji HBN malim tjednim dozama vitamina K1 s dobrom suradljivošću roditelja i uspješnim rezultatima.²⁴ Cilj profilakse je razvoj metoda ranog otkrivanja novorođenčadi rizične za pojavu krvarenja uz primjenu malih dnevnih ili tjednih doza vitamina K, dakle ciljane profilaksa umjesto profilakse za svu novorođenčad.^{19,20} Međutim, sve dok se ne pronađu bolje metode probira otkrivanja nedostatka vitamina K u novorođenčadi, zlatni standard ostaje strategija profilakse za sve.

Poteškoće povezane s provođenjem profilakse HBN i današnje stanje HBN u nekim zemljama

Danas se suočavamo s problemom odbijanja intramuskularne profilakse vitaminom K u novorođenčadi obzirom da je postupak bolan i povezan s potencijalnim komplikacijama intramuskularne injekcije. Prema istraživanjima u Kanadi na populaciji od 282.378 djece, 99,7% je primilo vitamin K, a u 0,3% su roditelji odbili primjenu.³⁷ Odbijanje primjene vitamina K bilo je češće ako je porođaj vodila primalja i ako je porođaj bio izvan rodilišta.³⁷ U novorođenčadi majki koje su odbile pri-

mjenu vitamina K češći je kasni oblik HBN u dobi od 7 do 20 tjedana. Iste majke su češće odbijale cijepljenje svoje djece u dobi od 15 mjeseci.³⁸⁻⁴⁰ Prema podacima iz literature incidencija ranog i klasičnog oblika HBN je od 0,25% do 1,7% porođaja, a incidencija kasne HBN je od 4,4 do 7,2 na 100.000 dojenčadi.³⁹ Relativni rizik razvoja kasnog oblika HBN u dojenčadi koja nije primila profilaksu vitaminom K nakon rođenja je 81 puta veći u usporedbi s djecom koja je profilaksu primila.¹ Prema podacima iz Švicarske, uz peroralnu profilaksu miješanim micelarnim oblikom vitamina K u dozi od 2 mg u prvome satu, potom u dobi od 4 dana i 4 tjedna, učestalost kasnog oblika HBN je bila 0,24 do 2,24 na 100.000 rođenih. Najvažniji rizični činitelji za razvoj kasnog oblika HBN su bili neprepoznata kolestaza, odbijanje profilakse vitaminom K od strane roditelja i primjena manje od tri peroralne doze vitamina K.³² U Novom Zelandu je učestalost klasičnog oblika HBN 0,54 do 2,45 na 100.000 porođaja i u nijednom slučaju nije primijenjena profilaksa vitaminom K. Kasni oblik HBN je prisutan u 0,64 do 2,65 na 100.000 porođaja, u većine nije primijenjena profilaksa vitaminom K i svi su bili isključivo dojeni.⁴¹

Istraživanje primjene vitamina K u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazalo je da svih 236 rodilišta provodi profilaksu za svu novorođenčad: 169 (72%) provodi intramuskularnu profilaksu, 19 (8%) peroralnu, a 48 (20%) daju roditeljima da izaberu žele li ili ne profilaksu.²⁸ Rodilišta koja daju intramuskularnu profilaksu koriste fitomenadion. Ona rodilišta koja primjenjuju peroralnu profilaksu u 91% daju više doze vitamina K dojenoj djeci u obliku filokinona, a 9% daju nelicencirane preparate koje mogu davati roditelji. U istom istraživanju je utvrđeno da su roditelji djece s kasnim krvarenjem većinom odbili profilaksu, oko trećine novorođenčadi je imalo žuticu u dobi od 21 dan, neki su dobili nepotpunu peroralnu profilaksu, a neki su imali neprepoznatu bilijarnu atreziju, bolest jetre ili su bili nedonoščad. Osamdeset dva posto ove djece je bilo isključivo dojeno.²⁸

U Nizozemskoj se prema preporukama vitamin K1 daje u dozi od 1 mg peroralno neposredno nakon rođenja, nakon čega se od 1 do 13 tjedana daje dnevno 25 µg vitamina K1 peroralno u sve dojene djece. Smanjena je učestalost HBN, iako je još uvijek učestalost kasne HBN 1,2 do 6,9 na 100.000 živorođenih od čega na idiopatske oblike kasne HBN otpada 0,0 do 2,9 na 100.000 živorođenih. Većina kasnih sekundarnih oblika HBN nastaje u isključivo dojene djece s kolestazom. Autori preporučuju povećanje dnevne doze na 50 µg, što bi možda moglo utjecati na smanjenje učestalosti kasne HBN.²⁹

6. Prevencija HBN u Hrvatskoj

U Hrvatskoj je registriran preparat vitamina K1 (10 mg/1 ml fitomenadiona, šifra lijeka B02BA01 062) za intravensku primjenu koji se primjenjuje intramuskularno. Ovaj preparat za intravensku primjenu se koristi intramuskularno u sve novorođenčadi sukladno prepo-

rukama neformalne skupine Hrvatskog pedijatrijskog društva i Hrvatskog društva za perinatalnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora koje su objavljene još 1994. godine.^{42,43} U međuvremenu se pokazala potreba primjene vitamina K1 peroralno u niskorizične novorođenčadi. Kako u Republici Hrvatskoj nema registriranog vitamina K za peroralnu primjenu, fitometadion za intravensku primjenu se koristi i peroralno. Stoga se je potrebno založiti za registraciju preparata vitamina K1 za peroralnu primjenu. Potpuno pridržavanje ovih preporuka osigurava zaštitu od pojave krvarenja uzrokovanog nedostatkom vitamina K, iako će i dalje postojati skupine rizične novorođenčadi koju peroralna profilaksa i jednokratna intramuskularna primjena vitamina K1 ne štite od pojave kasnog oblika HBN.

Preporuke za prevenciju HBN u Republici Hrvatskoj

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, stope isključivog dojenja u Hrvatskoj su za dob od 3 do 5 mjeseci porasle od 32% 2007. godine na 46,2% 2014. godine, što povećava rizik razvoja kasne HBN.⁴⁴ Imajući u vidu ovu činjenicu i sve prethodno navedeno, preporuke i iskustva iz drugih zemalja, te naše specifične uvjete, u Hrvatskoj treba preporučiti opću neselektivnu profilaksu HBN vitaminom K na sljedeći način:

1. Sva novorođenčad trebaju dobiti 0,5 do 1 mg vitamina K1 jednokratno intramuskularno neposredno (1 do 2 sata) nakon rođenja. Novorođenčad porođajne mase do 1500 grama treba primiti 0,5 mg, a ona iznad 1500 grama 1 mg vitamina K1 intramuskularno.
2. Novorođenčad roditelja koji ne pristaju na intramuskularnu primjenu vitamina K1 treba dobiti peroralno 1-2 mg vitamina K1 registriranog za intravensku primjenu neposredno (1 do 2 sata) nakon rođenja odnosno s prvim obrokom. Potrebno je registrirati preparat vitamina K1 za peroralnu primjenu.
3. Rizična novorođenčad treba od 8. dana života do navršanih 12 tjedana primiti 25 µg vitamina K1 i 400 IJ vitamina D 3 peroralno jednom dnevno, sukladno preporukama Američke pedijatrijske akademije i drugih društava koje se odnose na primjenu vitamina D u sve dojenčadi ubrzo nakon rođenja.^{45,46}
4. Posebnu pozornost treba posvetiti dojenčadi s kolestazom i s produljenom žuticom koja traje dulje od 21 dan.
5. U slučaju kolestaze i cistične fibroze doze vitamina K trebaju biti veće, sukladno preporukama za liječenje svake od navedenih bolesti.
6. Rizična novorođenčad i sva dojenčad hranjena zamjenskim mlijekom za dojenčad treba nakon rođenja dobiti profilaksu vitaminom K1, nakon čega u dojenačkom razdoblju ne iziskuju profilaktičku primjenu vitamina K.

U rizičnu skupinu novorođenčadi spadaju:

- isključivo dojena dojenčad od 8 dana do 12 tjedana,
 - sva dojenčad koja u dobi od 8 dana do 12 tjedana ima manje od 2 potpuna obroka zamjenskog mlijeka za dojenčad,
 - sva novorođenčad koja je u roku od 1 sata nakon peroralne primjene vitamina K1 bljucnula ili povratila,
 - novorođenčad s porođajnom asfiksijom, intrauterinim zastojem rasta, aspiracijom mekonija, nedonoščad, te novorođenčad majki koje su prije porođaja liječene karbamazepinom, fenitoinom, barbituratima, cefalosporinima, rifampicinom, izonijazidom i kumarinskim preparatima,
 - novorođenčad s dokazanom kolestazom.
7. Za provođenje profilakse odgovorni su neonatolozi u rodilištu, te pedijatri ili liječnici primarne zdravstvene zaštite i patronažne sestre nakon otpusta iz rodilišta. Neonatolozi trebaju na otpusnom listu novorođenčeta navesti dozu i način profilaktičke primjene vitamina K s daljnjim preporukama, a liječnici primarne zdravstvene zaštite i patronažne sestre trebaju provjeravati da li je profilaksa vitaminom K provedena u potpunosti. Navedena preventivna mjera nakon otpusta iz rodilišta će se zabilježiti u zdravstvenom kartonu.
 8. Roditelje je potrebno tijekom prenatalne skrbi na prikladan način informirati o prevenciji vitaminom K i zatražiti njihovu suglasnost.
 9. Potrebno je stalno pratiti suradljivost pri provođenju peroralne prevencije HBN, osiguravajući dostatan obuhvat djece s potpuno provedenom profilaksom.

Ove preporuke usvojili su: Sekcija za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Hrvatskog društva za perinatalnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora i Sekcija za neonatologiju Hrvatskog pedijatrijskog društva Hrvatskog liječničkog zbora.

Literatura

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: late vitamin K deficiency bleeding in infants whose parents declined vitamin K prophylaxis – Tennessee, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(45):901–2.
2. McNinch A. Vitamin K deficiency bleeding: early history and recent trends in the United Kingdom. *Early Hum Dev* 2010; 86 (Suppl 1): 63–5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.017.
3. van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S, Van Biervliet S. Vitamin K, an update for the paediatrician. *Eur J Pediatr* 2009;168(2):127–34. doi: 10.1007/s00431-008-0856-1.
4. 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.
5. Shearer MJ, Newman P. Recent trends in the metabolism and cell biology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis. *J Lipid Res* 2014;55(3): 345–62. doi: 10.1194/jlr.R045559.
6. 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.
7. Shah K, Gleason L, Villareal DT. Vitamin K and bone health in older adults. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2014;33(1): 10–22. doi: 10.1080/21551197.2014.875818.
8. 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.
9. Cornelissen M, Smeets D, Merckx G, De Abreu R, Kollee L, Monnens L. Analysis of chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral blood lymphocytes of newborns after vitamin K prophylaxis at birth. *Pediatr Res* 1991; 30(6):550–3.
10. Tirapelli CR, De Andrade CR, Lieberman M, Laurindo FR, De Souza HP, de Oliveira AM. Vitamin K1 (phylloquinone) induces vascular endothelial dysfunction: role of oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;213:10–7.
11. 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.
12. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academies Press (US), Washington (DC): 2001.
13. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health. *Br J Nut* 2013;110(8):1357–68. doi: 10.1017/S0007114513001013.
14. Committee on Nutrition. Vitamin K compounds and the water-soluble analogues. *Pediatrics* 1961;28:501–7.
15. Pereira SP, Shearer MJ, Williams R, Mieli-Vergani G. Intestinal absorption of mixed micellar phylloquinone (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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Sutor AH. New aspects of vitamin K prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:373–6.
20. Iijima S, Baba T, Ueno D, Ohishi A. International normalized ratio testing with point-of-care coagulometer in healthy term neonates. *BMC Pediatr* 2014;14:179. doi: 10.1186/1471-2431-14-179.
21. 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.

22. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003;112:191-2.
23. 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.
24. Hansen KN, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr* 2003;92:802-5.
25. 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.
26. McMillan DD. Administration of Vitamin K to newborns: implications and recommendations. *CMAJ* 1996;154:347-9.
27. Ijland MM, Pereira RR, Cornelissen EA. Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline. *Eur J Pediatr* 2008;167(2):165-9.
28. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev* 2009;23(2):49-59. doi: 10.1016/j.blre.2008.06.001.
29. Busfield A, Samuel R, McNinch A, Tripp JH. Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006-2008. *Arch Dis Child* 2013;98(1):41-7. doi: 10.1136/archdischild-2011-301029.
30. Guala A, Guarino R, Zaffaroni M, Martano C, Fabris C, Pastore G, Bona G, Neonatal Piedmont Group. The impact of national and international guidelines on newborn care in the nurseries of Piedmont and Aosta Valley, Italy. *BMC Pediatr* 2005;5:45. doi:10.1186/1471-2431-5-45
31. Dobrzańska A., Helwich E., Lukas W, i sur. Zalecenia zespołu ekspertów dotyczące profilaktyki krwawienia z niedoboru witaminy K u noworodków i niemowląt. *Przew Lek* 2007, 3: 26-28.
32. Laubscher B, Bänziger O, Schubiger G; Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Prevention of vitamin K deficiency bleeding with three oral mixed micellar phyloquinone doses: results of a 6-year (2005-2011) surveillance in Switzerland. *Eur J Pediatr* 2013;172(3):357-60. doi: 10.1007/s00431-012-1895-1.
33. Sutor AH, Suzuki S, Yoshioka H. Vitamin-K-Prophylaxe in Japan. *Pädiatr Prax* 1989;38:629-31.
34. 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.
35. 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.
36. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002776.
37. Sahni V, Lai FY, MacDonald SE. Neonatal vitamin K refusal and nonimmunization. *Pediatrics* 2014;134(3):497-503. doi: 10.1542/peds.2014-1092.
38. Schulte R, Jordan LC, Morad A, Naftel RP, Wellons JC 3rd, Sidonio R. Rise in late onset vitamin K deficiency bleeding in young infants because of omission or refusal of prophylaxis at birth. *Pediatr Neurol* 2014;50(6):564-8. doi: 10.1016/j.pediatr-neurol.2014.02.013.
39. Bernhardt H, Barker D, Reith DM, Broadbent RS, Jackson PM, Wheeler BJ. Declining newborn intramuscular vitamin K prophylaxis predicts subsequent immunisation refusal: A retrospective cohort study. *J Paediatr Child Health* 2015 Apr 14. doi: 10.1111/jpc.12887.
40. Woods CW, Woods AG, Cederholm CK. Vitamin K deficiency bleeding: a case study. *Adv Neonatal Care* 2013;13(6):402-7. doi: 10.1097/ANC.000000000000026
41. Darlow BA, Phillips AA, Dickson NP. New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998-2008. *J Paediatr Child Health* 2011;47(7):460-4. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01995.x.
42. Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Hrvatsko perinatološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora. Preporuka za profilaktičko davanje vitamina K novorođenčadi. *Pediatr Croat* 1994;38:189.
43. Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Hrvatsko perinatološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora. Preporuke za profilaktičko davanje vitamina K novorođenčadi. Preporuke ad hoc radne skupine. *Gynecol Perinatol* 1994;3:95.
44. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2014. godinu. HZJZ: Zagreb, 2015. http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/04/ljetopis_20141.pdf
45. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122(5):1142-52. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
46. Dall'Agnola A, Beghini L. Post-discharge supplementation of vitamins and minerals for preterm neonates. *Early Hum Dev* 2009;85(10 Suppl):S27-9. doi:10.1016/j.earlhum-dev.2009.08.008.

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Milan Stanojević, Klinika za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh”, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb