

# Intrakranijalna krvarenja u novorođenčadi liječene u Zavodu za intenzivnu pedijatriju KBC-a Split od 2008. do 2017. godine

---

**Grubiša, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:232590>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-27**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Grubiša**

**INTRAKRANIJALNA KRVARENJA U NOVOROĐENČADI LIJEČENE U ZAVODU  
ZA INTENZIVNU PEDIJATRIJU KBC-A SPLIT OD 2008. DO 2017. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2017./2018.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Branka Polić, dr. med.**

**Split, srpanj 2018.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Grubiša**

**INTRAKRANIJALNA KRVARENJA U NOVOROĐENČADI LIJEČENE U ZAVODU  
ZA INTENZIVNU PEDIJATRIJU KBC-A SPLIT OD 2008. DO 2017. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2017./2018.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Branka Polić, dr. med.**

**Split, srpanj 2018.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. KRVARENJE U GERMINATIVNI MATRIKS I INTRAVENTRIKULARNO KRVARENJE.....	2
1.1.1. Epidemiologija.....	3
1.1.2. Patogeneza .....	3
1.1.3. Klinička slika .....	4
1.1.4. Dijagnoza .....	5
1.1.5. Prevencija.....	7
1.1.6. Liječenje.....	7
1.1.7. Prognoza .....	8
1.2. INTRAPARENHIMSKO KRVARENJE.....	8
1.3. SUBDURALNO KRVARENJE.....	9
1.4. SUBARAHNOIDALNO KRVARENJE.....	11
1.5. CEREBELARNO KRVARENJE.....	12
1.6. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA .....	13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	15
3. ISPITANICI I METODE .....	17
3.1. Ispitanici i metode .....	18
4. REZULTATI.....	19
5. RASPRAVA.....	31
6. ZAKLJUČCI.....	37
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	39
8. SAŽETAK.....	45
9. SUMMARY .....	48
10. ŽIVOTOPIS .....	51

*Od srca se zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Branki Polić na susretljivosti, pristupačnosti i stručnoj pomoći pri izradi diplomskoga rada.*

*Zahvaljujem se svojim roditeljima i prijateljima na podršci, ohrabriranju i razumijevanju tokom svih ovih godina, a posebno hvala sestri Petri koja mi je bila posebna potpora tokom izrade diplomskog rada.*

## **1. UVOD**

## 1. UVOD

Intrakranijalna krvarenja najčešća su u novorođenačkoj dobi i važan su klinički problem zbog učestalosti i pridruženih neuroloških posljedica koje mogu dovesti i do smrti (1). Najvažniji su uzrok smrti u novorođenčadi, a u djece koja prežive često ostaju trajna oštećenja kao što su: cerebralna paraliza, zaostajanje u psihomotornom razvoju, oštećenja vida, sluha, epilepsija i druga. Neposredni uzroci krvarenja su hipoksija i promjene perfuzije odnosno tlaka u krvnim žilama mozga. Rjeđi uzroci su: mehanička trauma pri prolazu glave kroz porodni kanal, prirodene anomalije krvnih žila i poremećaji koagulacije. Uz nabrojene uzroke postoje i brojni drugi čimbenici važni za nastanak intrakranijalnog krvarenja kao što su: nezrelost novorođenčeta, roditelja primipara, starija roditelja multipara, nerazmjernost glavice i zdjelice (kefalopelvina disproporcija), dugotrajan ili nagao porod, stav zatkom, primjena vakuumske ekstraktor te teški i naglo dovršen porod forcepsom (2). Usprkos visokoj učestalosti intrakranijalnih krvarenja, ipak danas postoji razlika u odnosu na ranije u lokalizaciji i etiologiji njihovog nastanka. Zahvaljujući napretku porodništva, smanjen je broj traumatskih krvarenja, kao što su subduralna krvarenja, ali je povećan broj intraventrikularnih krvarenja u prijevremeno rođene djece i djece male rodne mase (1).

Intrakranijalno krvarenje novorođenčadi javlja se u nekoliko kliničkih oblika:

- krvarenje u germinativni matriks i intraventrikularno krvarenje (IVK);
- intraparenhimno krvarenje
- subduralno krvarenje (SDK) i
- subarahnoidalno krvarenje (SAK)
- cerebelarno krvarenje (1).

Subduralna i intraparenhimna krvarenja su češća kod donošene novorođenčadi, dok su intraventrikularna, subarahnoidalna i cerebelarna krvarenja češća kod nedonoščadi (3).

### 1.1. KRVARENJE U GERMINATIVNI MATRIKS I INTRAVENTRIKULARNO KRVARENJE

Intraventrikularno krvarenje (IVK) i krvarenje u germinativni matriks (GMK) je subependimalno krvarenje (krvarenje u germinativni matriks) sa ili bez prodora u komore i mogućeg širenja krvarenja u parenhim mozga (1). Najčešći je od svih oblika i u pravilu nastaje u nedonoščadi dok je u donošene novorođenčadi vrlo rijetko (2).

### 1.1.1. Epidemiologija

Incidencija IVK i GMK iznosi oko 15%, a izravno je povezana s manjom gestacijskom dobi. (1) Oko 20% djece vrlo male rodne mase (<1500 g) doživi ovaj oblik krvarenja (7). Kod 15% novorođenčadi s IVH postoji i koegzistirajuće intraparenhimno krvarenje (6). U novorođenčadi rodne mase između 1001 i 1500 g teški oblik krvarenja (III ili IV stupanj) je prisutan u 7 % novorođenčadi, dok kod onih rodne mase između 751 i 1000 g teški oblik krvarenja se javlja u 14%, a kod onih rodne mase manje od 750 g taj postotak iznosi 24% (4). U nedonoščadi ekstremno male rodne mase (između 500 i 750 g) IVK nastaje u 45% slučajeva. Posthemoragični hidrocefalus kao posljedica IVK nastaje u 30-50% nedonoščadi koji imaju IVH III. Ili IV. stupnja, a 25-30% njih razvije progresivni hidrocefalus (9).

### 1.1.2. Patogeneza

Germinativni matriks je dio mozga koji se nalazi između nukleusa kaudatusa i lateralnih ventrikula, u kojem nastaju embrionalni neuroni i fetalne glijalne stanice koje migriraju prema korteksu. Pojavljuje se oko 16. gestacijskog tjedna, najrazvijeniji je između 24. i 32. tjedna gestacije, i tada je krvarenje najučestalije (1,2). Uzrok nastanka krvarenja u ovoj regiji, koja je jako dobro prokrvljena, su nezrele krvne žile osjetljive na hipoksiju i na promjene perfuzijskog tlaka. Zbog hipoksije i ishemije razvije se acidoza i hiperkapnija što uzrokuje promjenu funkcioniranja krvnih žila mozga, odnosno dolazi do gubitka autoregulacije i do ovisnosti o sistemnom tlaku (4,2). Tijekom hipoksije dolazi do hipertenzije i povećanog protoka kroz krvne žile što dovodi do njihovog oštećenja (5). Poslije 34. tjedna gestacije germinativni matriks postupno nestaje pa time i mogućnost krvarenja u tom području. Ostali rizični čimbenici za nastanak IVK su: izostanak antenatalne terapije kortikosteroidima, antenatalno krvarenje majke, korioamnionitis, liječenje majčine neplodnosti, neonatalni transport, rana sepsa, hiperkapnija, pneumotoraks, plućna hemoragija, respiratorni distres sindrom, konvulzije, hipotrofija s obzirom na gestacijsku dob, liječenje acidoze, liječenje vazopresorima, hipertenzija u trudnoći, abrupcija placente, intrauterina aloimunizacija (9,20). Oko polovice krvarenja u germinativni matriks nedonoščadi nastaje u prva 24 sata života, preostala do kraja trećeg, iznimno do sedmog dana života (2). Većina ih se ne očituje klinički nego se dijagnosticiraju rutinskim ultrazvučnim pregledom (5).

Hidrocefalus nastaje kao posljedica uznapredovalog krvarenja, odnosno dolazi do posthemoragične dilatacije komora, a koja nekad zahtijeva hitnu neurokiruršku intervenciju



ugrađivanja drenažnog sustava. Uzrok je obično opstrukcija tijeka likvora ugruškom ili je oštećena apsorpcija likvora na razini arahnoidalnih resica (1). Važno je razlikovati statičku, neprogresivnu ventrikulomegaliju („ex vacuo“) bez povišenja intrakranijalnog tlaka, koja ne zahtijeva neurokiruršku intervenciju, od progresivnog hipertenzivnog hidrocefalusa koji nastaje u samo manjeg broja novorođenčadi, a zbog zapriječenog izlaza likvora iz četvrtog ventrikula ili arahnoiditisa na konveksitetu s opstrukcijom resorpcije likvora. Progresivni hipertenzivni hidrocefalus nalaže neurokirurški zahvat radi drenaže likvora (2). Posthemoragični hidrocefalus može nastati akutno unutar nekoliko dana ili subakutno, kronično kroz dulje vrijeme, odnosno kroz nekoliko tjedana. Akutni hidrocefalus nastaje kao posljedica zapriječene apsorpcije cerebrospinalnog likvora zbog krvnog ugruška. Subakutni hidrocefalus je uglavnom posljedica obliterirajućeg arahnoiditisa u stražnjoj lubanjskoj jami, dok je opstrukcija na razini akvedukta manje česta. Ventrikularna dilatacija obično napreduje unutar tjedna do tri tjedna nakon IVK, dok klinički znakovi porasta intrakranijalnog tlaka (porast opsega glave, izbočenje fontanele, razdvajanje šavova) nastaju danima i tjednima nakon pojave ventrikularne dilatacije. Glavni razlog kasnijeg nastanka kliničkih znakova povišenog intrakranijalnog tlaka je posebnost razvojnog stadija mozga nedonoščeta (1).

Iako intraventrikularno krvarenje češće nastaje u nedonoščadi, dijagnosticira se i u donošene djece. Razlikuju se po mjestu nastanka. U donošene novorođenčadi najčešće mjesto krvarenja je glomus pleksus koroideusa. U manjeg broja djece krvarenje nastaje u subependimalnom germinativnom matriksu, u području talamokaudalnog žljeba, koji posljednji nestaje (1). Uzroci krvarenja u donošenog novorođenčeta su najčešće porođajna trauma i perinatalna asfiksija.

### 1.1.3. Klinička slika

Klinička slika može biti različita, ali najčešće se radi o nedonoščadi s respiratornim distres sindromom koja su na strojnoj ventilaciji (1). Do 50 % slučajeva IVK ne prezentira se klinički (6). To su najčešće krvarenja blažeg stupnja (I. i dijelom II. stupnja) (2). Teža krvarenja (III. i IV. stupnja) mogu se očitovati postupnom pojavom simptoma ili naglim, dramatičnim pogoršanjem (2). Tri osnovna sindroma su pridružena IVK: brzoprogredirajući sindrom, sporoprogredirajući sindrom i klinički „silent“ sindrom. Brzoprogredirajući sindrom je najrjeđi i pojavljuje se u novorođenčadi s najtežim stupnjem krvarenja. Klinička slika se pogoršava kroz nekoliko minuta do nekoliko sati i dolazi do poremećaja svijesti sve do respiratornih poremećaja (hipoventilacije, apneje), generaliziranih toničkih napada, decerebrirajućeg stava, mlohavog tetrapareze, nereagirajućih zjenica, a očne jabučice ne

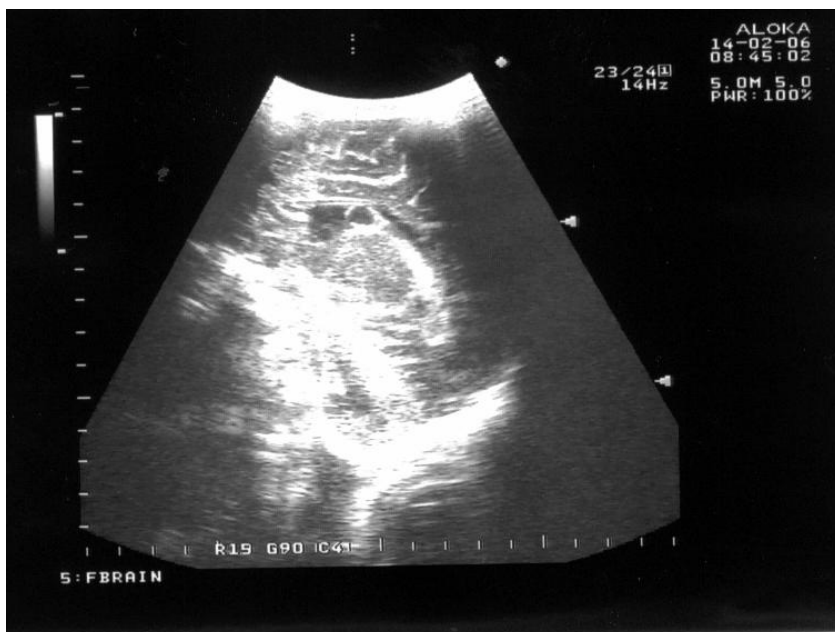
reagiraju na vestibularnu stimulaciju. Kod sporoprogredirajućeg sindroma klinički simptomi razvijaju se satima ili danima, a najčešći klinički znakovi su poremećaj svijesti, promjene u spontanoj motorici, smanjen tonus, poremećaj bulbomotorike, a mogući su i poremećaji disanja. Učestalost je nešto veća, a prognoza je povoljnija nego u novorođenčadi s brzoprogredirajućim sindromom. Kod kliničkog „silent“ sindroma neurološki znakovi su često neupečatljivi i lako se mogu previdjeti (1). Posthemoragični hidrocefalus najčešće se očituje povećanim opsegom glave i znakovima povećanog intrakranijskog tlaka. Ponekad klinička slika hidrocefalusa nije odmah vidljiva, odnosno, može se razviti nekoliko tjedana nakon IVK (9).

#### 1.1.4. Dijagnoza

Metoda izbora za praćenje razvoja periventrikularnog i intraventrikularnog krvarenja novorođenčadi je ultrazvučna slikovna pretraga jer je neinvazivna, prijenosna, osjetljiva i visoko specifična za postavljanje dijagnoze krvarenja. Pri tomu se koristi klasifikacija proširenosti krvarenja u četiri stupnja po Papile-u (2,4). Temelji se na lokalizaciji i stupnju krvarenja te ventrikularne dilatacije. U prvom stupnju krvarenje je ograničeno na subependimalno područje (Slika 1 i 2).

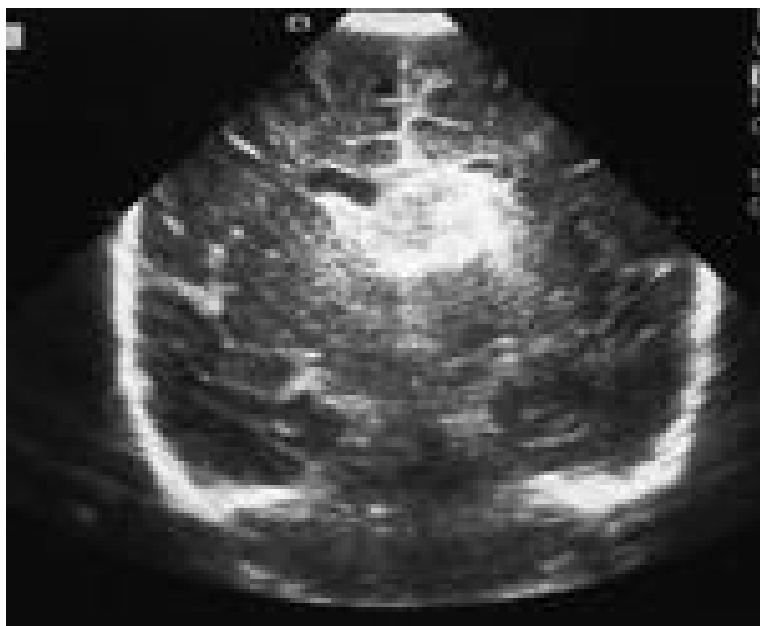


Slika 1. Krvarenje u subependimalni germinativni matriks (I st). (ljubaznošću doc. Polić)

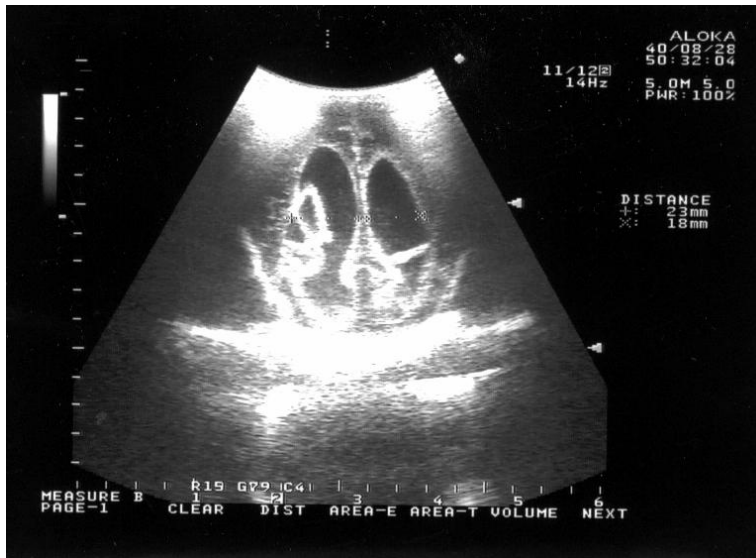


Slika 2. Subependimálna cista kao posljedica krvarenja I st. (ljubaznošću doc. Polić)

U drugom stupnju krvarenje je prisutno u ventrikulima, ali bez znakova njihove dilatacije. Treći stupanj karakterizira krvarenje u ventrikule i njihova dilatacija (Slika 3 i 4).



Slika 3. IVK u lijevi lateralni ventrikul (III st). (ljubaznošću doc. Polić)



Slika 4. Širenje ventrikula nakon IVK (III st.) (ljubaznošću doc. Polić)

U četvrtom stupnju krvarenje je osim u ventrikulima prisutno i u parenhimu mozga.

Ventrikulomegalija se definira kao blaga ako su ventrikuli dilatirani 0,5-1 cm, umjerena ako su 1-1,5 cm dilatirani i teška ako su dilatirani više od 1,5 cm (4). Sve češće se u dijagnosticiranju intrakranijalnog krvarenja koristi magnetska rezonancija koja se u nekim istraživanjima pokazala kao bolja metoda jer češće otkriva krvarenja manjeg stupnja (19). Ipak, ultrazvučna pretraga je najčešća i najdostupnija jer se može lako primijeniti i uz inkubator teško bolesnog novorođenčeta.

#### 1.1.5. Prevencija

Najvažniji čimbenik primarne prevencije je sprječavanje prijevremenog poroda. Antenatalna primjena kortikosteroida kod nedonoščadi značajno je smanjila učestalost IVK (12). Postnatalna prevencija odnosi se na sprječavanje hipoksemije i hiperkapnije postavljanjem novorođenčeta na strojnu ventilaciju, te korekciju ili prevenciju drugih hemodinamskih poremećaja (1). Profilaktička primjena niskih doza indometacina (0,1 mg/kg/dan kroz 3 dana) smanjila je učestalost nastanka teških stupnjeva intraventrikularnih krvarenja kod nedonoščadi jako niske porodne mase (4).

#### 1.1.6. Liječenje

Cilj liječenja je osigurati primjerenu ventilaciju, spriječiti metaboličku acidozu, održati perfuziju vitalnih organa i primjerenu hidraciju. Ukoliko su prisutne konvulzije terapija izbora je fenobarbiton (10). Anemija i koagulopatija zahtijevaju transfuzije plazme i crvenih krvnih stanica (4). Ako postoji nedostatak vitamina K potrebno ga je nadomjestiti. Trombocitopenija

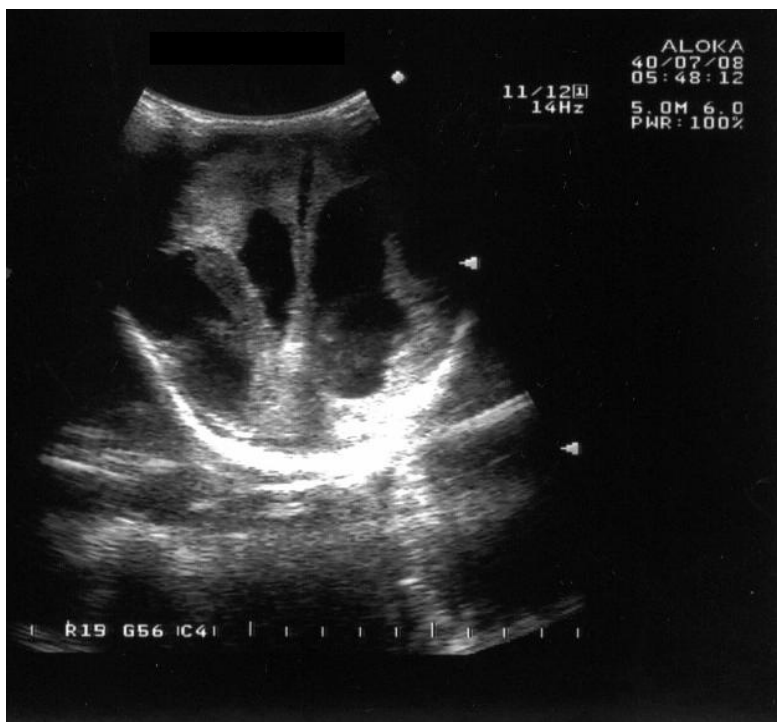
se liječi transfuzijom trombocita (10). Šok i acidoza liječe se bikarbonatima i nadomještanjem tekućine (4). Ako postoji sumnja na edem mozga treba smanjiti unos tekućine i dati deksametazon i furosemid (2). U slučaju razvitka progresivnog posthemoragičnog hidrocefalusa novorođenče treba podvrgnuti neurokirurškoj operaciji, postavljanju ventrikuloperitonealnog drenažnog sustava (shunt-a) (4).

#### 1.1.7. Prognoza

Prognoza ovisi o stupnju krvarenja. Kod težih krvarenja (stupanj III i IV) smrtnost je 20% i veći je rizik za nastanak cerebralne paralize, sljepoće i zaostajanja u psihomotornom razvoju. Neka istraživanja su pokazala da kod krvarenja blažeg stupnja (stupanj I i II) nema povećanog rizika za nastanak cerebralne paralize i zaostajanja u psihomotornom razvoju, dok su druga istraživanja pokazala da ipak postoji određeni rizik za njihov nastanak (11).

### 1.2. INTRAPARENHIMSKO KRVARENJE

U oko 15% djece s intraventrikularnim krvarenjem razvije se parenhimno krvarenje. To je IV. stupanj intrakranijalnog krvarenja po Papileu (2). Najčešće nastaje u periventrikularnoj bijeloj tvari oko već prisutnog intraventrikularnog krvarenja (IVK – PVK) (13). U daljnjem tijeku neka od žarišta krvarenja nestanu, na nekim mjestima nastaju višestruke parenhimne ciste ili jedna solitarna cista. Ciste se mogu spojiti s ventrikulima i stvoriti porencefaličnu šuplinu (2). U teškim slučajevima IVK-PVK ultrazvučno se može vidjeti više velikih parenhimskih cista kao i porencefaličnih šupljina (Slika 5).



Slika 5. Stanje nakon opsežnog IVK – PVK (IV st.). (ljubaznošću doc. Polić)

Većina primarnih krvarenja je udružena ili je posljedica koagulopatije u novorođenačkom periodu. Najčešća koagulopatija je uzrokovana manjkom vitamina K. Drugi slučajevi uključuju izoimunu trombocitopeniju kao uzrok parenhimskog krvarenja. Premda rijetko, uzroci mogu biti i tumori, arterio-venske malformacije koroidnog pleksusa ili aneurizma vene Galene. U kliničkoj slici mogu biti prisutni manji neurološki poremećaji, a često se javljaju konvulzije. Liječenje ovisi o uzroku. Ako postoji nedostatak vitamina K treba primijeniti nadomjesnu terapiju vitaminom K. Ako je uzrok krvarenja nedostatak nekog drugog faktora koagulacije onda se primjenjuje odgovarajući faktor. Trombocitopenija se liječi transfuzijom trombocita (1).

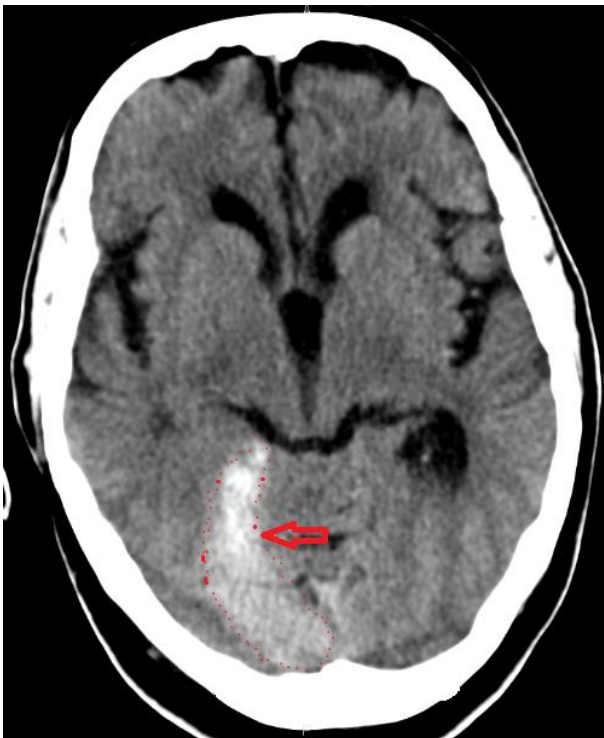
### 1.3. SUBDURALNO KRVARENJE

Subduralno krvarenje (SDK) je najrjeđi oblik intrakranijalnog krvarenja novorođenčadi (2). Obično je rezultat traumatskih oštećenja, naročito pri porodu. Različite studije navode učestalost subduralnog krvarenja od 4-11 % u novorođenčadi s kliničkim simptomima (1). Međutim, jedno istraživanje je pokazalo da je učestalost znatno veća, odnosno da iznosi čak 46 % u terminske novorođenčadi bez kliničkih simptoma (14).

Rizični faktori za nastanak SDK-a mogu biti majčini (primipara, uži porođajni kanal, produljeni porod, uporaba forcepsa ili vakuuma) i fetalni (makrocefalija, stav čelom, licem,

prezentacija zatkom ili nogama) (15,1). Nastaje zbog oštećenja intraduralnih kapilara tijekom poroda. Može nastati tijekom kontrakcija zbog: izravnog vanjskog pritiska na duru, hipoksičko-metaboličkog stresa intrakranijalno, prolazne venske okluzije u kranijalnom svodu zbog njegove deformacije uzrokovane kompresijom tijekom kontrakcija ili zbog aktivacije vazomotornog sustava zbog promjene intrakranijalnog tlaka (16).

Javlja se u tri oblika. Prvi oblik nastaje zbog rupture tentorija s ozljedom sinusa rektusa, Galenove vene ili lateralnih sinusa te s prodorom hematoma u supertentorijalni prostor s kliničkim znakovima kompresije moždanog debla i obično s letalnim ishodom (Slika 6).



Slika 6. Subduralni hematoma (CT). Preuzeto s <https://sinaiem.org/tentorial-subdural-hemorrhage/>

Drugi oblik je posljedica ruptur falksa cerebri s ozljedom donjeg sagitalnog sinusa, prodorom hematoma u interhemisferičnu fisuru iznad korpusa kalozuma i kasnije u supertentorijalni prostor s vrlo lošom prognozom za preživljenje. Treći oblik je prekid površnih vena na konveksitetu mozga pa nastane subduralni hematoma, često sa sporom evolucijom, pretvarajući se tijekom idućih tjedana i mjeseci u kronični subduralni higrom s ekspanzivnim rastom (2).

Klinička slika ovisi o mjestu nastanka SDK. Prvi oblik se može očitovati u obliku konvulzija, stupora, kome, nejednakih zjenica, izostankom okulocefaličkog refleksa,

simptomima povećanog intrakranijalnog tlaka. Drugi oblik se rijetko opisuje u literaturi. Treći oblik ne mora imati izraženu kliničku sliku ili se može očitovati simptomima iritabilnosti, konvulzijama ili apnejama (1,15).

Za postavljanje dijagnoze potrebne su slikovne radiološke metode. Mogu se koristiti kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR), ali s CT-om treba biti oprezan radi zračenja. Ultrazvuk je manje osjetljiv za dijagnozu pa zato nije metoda izbora (11).

Dvije su terapijske mogućnosti evakuacije subduralnog hematoma. Punkcija kroz fontanelu konzervativna je metoda. Kraniotomija je radikalniji zahvat za koji bi se trebalo opredijeliti u sljedećim slučajevima: kada je krvarenje obilnije ili lokalizirano tako da nije dostupno punkciji kroz fontanelu ili ako postoje znakovi difuzne cerebelarne lezije. Apsolutne indikacije za kraniotomiju su: postojanje znakova kompresije mozga i povišen intrakranijalni tlak (1).

U većini težih slučajeva prognoza je loša i otprilike polovica djece sa subduralnim krvarenjem ima neurološke ispade. Lezije manjeg opsega ulijevaju više optimizma jer se čini da većina takve djece ostaje bez posljedica (1).

#### 1.4. SUBARAHNOIDALNO KRVARENJE

Krvarenje u subarahnoidalnom prostoru nastaje kad dođe do oštećenja vena subarahnoidalnih vila (11). Može biti primarno ili sekundarno. Primarno subarahnoidalno krvarenje u donošene novorođenčadi najčešće je posljedica mehaničke traume glave s rupturom vena koje premošćuju subarahnoidalni prostor. Sekundarno subarahnoidalno krvarenje obično nastaje zbog dotoka krvi iz intraventrikularnog ili subduralnog hematoma pa je najčešće u nedonoščadi (2).

Klinička slika ovisi o opsegu krvarenja. Manja primarna krvarenja prolaze bez simptoma i posljedica, a veća se najčešće očituju napadajima cerebralnih konvulzija, između kojih opće stanje novorođenčeta ne mora biti teže poremećeno (2). Konvulzije su najčešće fokalne, ali mogu biti i generalizirane. Masivna krvarenja mogu vrlo brzo uzrokovati smrt novorođenčeta, a tada je obično u podlozi hipoksija (1).

Dijagnoza se potvrđuje nalazom krvi u likvoru (uz isključenje krvarenja zbog traumatske punkcije) i CT-om ili MRI kranija, budući da ultrazvučna pretraga ne daje uvijek pouzdane rezultate (2).



Liječenje obuhvaća simptomatsku kontrolu konvulzija i dobru njegu (2). Prognoza je većinom dobra. Djeca s minimalnim kliničkim znacima imaju dobru prognozu. Dobar neurološki ishod imaju donošena djeca koja imaju primarno subarahnoidalno krvarenje i konvulzije i to u 90 % slučajeva. Teške neurološke posljedice ili smrt mogu biti rezultat rijetkih masivnih subarahnoidalnih krvarenja. Posljedica može biti i posthemoragični hidrocefalus koji zahtijeva neurokirurški zahvat (1).

## 1.5. CEREBELARNO KRVARENJE

Cerebelarno krvarenje se sve češće dijagnosticira u novorođenčadi. Češće nastaje kod nedonoščadi nego kod donošene novorođenčadi (17). Difuzno mikroskopsko krvarenje cerebeluma u nedonošenih često je udruženo s periventrikularnim krvarenjem, a rijetko i s meningoencefalitisom. Može se protezati u moždanu koru cerebeluma ili manje često u subependimalne slojeve krova IV. komore. Masivna krvarenja u cerebelum opisana su čak i prenatalno (1).

Učestalost cerebelarnog krvarenja je teško odrediti jer se često ne prepoznaje. Istraživanja koja su se temeljila na obdukcijским nalazima pokazala su da je učestalost 10 - 25 %, dok su druga istraživanja temeljena na nalazima radioloških slikovnih metoda pokazala da je učestalost puno manja. Neka istraživanja su pokazala da je učestalost cerebelarnog krvarenja 3 %, a kod ekstremne nedonoščadi (mase manje od 750 grama) 8,7% (18).

Etiologija je uglavnom vezana za poremećaj koagulacije ili s Rh imunizacijom. Sekundarna krvarenja u cerebelum mogu biti uzrokovana venskom hemoragičnom infarkcijom, širenjem krvarenja iz komora ili pak iz subarahnoidalnih prostora. Isto tako krvarenje se može razviti zbog traumatskih laceracija cerebeluma, zbog rupture velikih vena ili zbog okcipitane diastaze što je učestalije među donošenom novorođenčadi (1). Istraživanja su pokazala da cerebelarno krvarenje često nastaje uz krvarenje u germinativni matriks i uz intraventrikularno krvarenje (18).

Patogeneza je multifaktorijalna, ali se pripisuje traumatskom porodu i poremećajima u cirkulaciji koji se odnose na prijevremeno rođenje. Krvarenje može biti uzrokovano intravaskularnim i vaskularnim poremećajima te ekstravaskularnim čimbenicima (1).

Vrijeme pojave kliničkih simptoma može biti različito i to od prvog postnatalnog dana do drugog ili trećeg tjedna poslije poroda. Neurološki znaci su posljedica kompresije moždanog debla: apneja ili iregularne respiracije, bradikardija. Može doći do poremećaja

protoka likvora i posljedično do proširenja komora i povećanog intrakranijalnog tlaka s napetom fontanelom i razmaknutim šavovima. Neurološki znaci mogu se očitovati u devijaciji očnih bulbusa, parezi živca facijalisa, opistotoničkom izvijanju. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih znakova. UZ pretraga mozga nije dovoljno senzitivna u dijagnostici cerebelarnog krvarenja. CT i MRI pouzdanije su slikovne metode i prikazat će sa sigurnošću cerebelarno krvarenje. Prognoza je u donošene djece bolja nego u nedonoščadi, ali kasnije ostaju neurološke posljedice. Liječenje je kirurško, osobito ako klinički simptomi progrediraju. U neke djece potrebno je ugrađivanje ventrikuloperitonealnog šanta. Terapijski pristup u nedonošenih je još uvijek nejasan, pa je dvojbeno pristupiti konzervativnom ili kirurškom liječenju (1).

## 1.6. ULTRAZVUČNA DIJAGNOSTIKA

Ultrazvučna dijagnostika je najčešća dijagnostička metoda koja se koristi za pregled središnjeg živčanog sustava novorođenčadi u jedinicama intenzivnog liječenja. Ultrazvuk je prijenosan, neinvazivan, ne zrači i visoko je osjetljiv i specifičan te je zato metoda izbora za otkrivanje i praćenje intrakranijalnih procesa, pa tako i krvarenja u novorođenčadi. Pregledi se mogu ponavljati sve dotle dok je otvorena velika fontanela (22).

Indikacije za uporabu ultrazvuka su: nedonošenost, perinatalni rizični čimbenici (asfiksija, intrauterini zastoj rasta, apneja, perinatalna infekcija, traumatski porođaj, dijabetes majke, hemoragijska dijateza), novorođenčad liječena u jedinicama intenzivnog liječenja, neurološki poremećaji (konvulzije, promjene mišićnog tonusa, slabo sisanje), makro/mikrocefalija, simptomi povećanog intrakranijalnog tlaka (22).

Ultrazvukom se mogu dijagnosticirati: intrakranijalna krvarenja, periventrikularna leukomalacija, hipoksično-ishemična oštećenja, kortikalna atrofija, subkortikalna leukomalacija, infekcije, malformacije mozga, tumori mozga, neurodegenerativne i nasljedne encefalopatije (22).

Pregled se najčešće obavlja dok je novorođenče u inkubatoru. Pritom treba paziti na temperaturu u inkubatoru i nastojati što manje pomicati novorođenče. Treba izbjegavati pritisak na prednju fontanelu, osobito ako se radi o teško bolesnom novorođenčetu kao i osigurati sve mjere asepse. Najbolji rezultati postižu se visokofrekventnim konveksnim sondama (5-8 MHz). Pregled se vrši kroz otvorenu veliku fontanelu, a ako je prednja fontanela mala to može uzrokovati tehničku poteškoću pri pregledu. Strukture mozga prikazuju se u koronarnim i sagitalnim ravninama. Color Doppler se koristi za pregled

vaskularnih struktura u mozgu (21). Pregled se može obaviti i kroz stražnju fontanelu, kroz foramen magnum i kroz tanku, skvamoznu temporalnu kost (23). Na taj način poboljšalo se otkrivanje krvarenja u stražnjoj lubanjskoj jami i procjena transverzalnog sinusa (21).

Subependimno krvarenje I. stupnja (SEK) je jasno uočljivo jednostrano ili obostrano hiperehogeno područje ispod endodima dna frontalnih rogova lateralnih komora. Sljedećih dana ili tjedana nakon krvarenja nastaje subependimalna cista kao posljedica krvarenja, na ultrazvuku dobro uočljiva, okrugla anehogenost tankog, hiperehogenog ruba. Ciste, koje su posljedica subependimnog krvarenja, nerijetko su sačastog izgleda. Nakon resorpcije ne ostaje vidljiv trag na ultrazvuku, a niti trajne neurorazvojne posljedice (22).

Intraventricularno krvarenje II. stupnja (IVK) ultrazvukom je dobro uočljivo ehogeno okruglasto područje (ugrušak), ali bez dilatacije lumena lateralne komore. Nakon 7-10 dana ehogeni ugrušak na ultrazvuku postaje anehogen u središnjem dijelu, da bi sljedećih dana ili tjedana potpuno nestao. Nekomplicirano krvarenje II. stupnja iznimno ostavlja trajne posljedice (22).

Intraventricularno krvarenje III. stupnja na ultrazvuku se vidi kao hiperehogeni ugrušak koji dilatira lumen komore više od 5 mm. Ako se krvarenje zaustavi, ugrušak od sredine kolikvira sljedećih dana ili tjedana, nakon čega se postupno resorbira, a lumen komore se smanjuje. Sljedećih mjeseci nastaje ventrikulomegalija u 13-32% djece, a zbog atrofije parenhima mozga nakon IVK III. stupnja. Veliko krvarenje III. stupnja često uzrokuje komplikacije, naročito ako je obostrano, a najteža je posthemoragični hipertenzivni hidrocefalus. Hidrocefalus može nastati od prvog tjedna do četiri mjeseca nakon krvarenja, pa je redovito ultrazvučno praćenje obvezno (22).

Intraparenhimno krvarenje IV. stupnja može nastati izolirano ili prodorom velikog krvarenja III. stupnja u moždani parenhim. Ultrazvučno je ponekad teško razlučiti radi li se o infarktiji ili o prodoru intraventricularnog krvarenja u parenhim mozga (22).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati učestalost intrakranijalnog krvarenja te ishod u novorođenčadi liječene u Zavodu za intenzivnu pedijatriju, Klinike za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017.
2. Ispitati utjecaj spola, gestacijske dobi, porodne mase i duljine, načina poroda, prednjačeće česti, Apgar zbroja u 1. i 5. minuti, perinatalne anamneze te načina transporta i liječenja (primjena reanimacije, strojne ventilacije, iNO, surfaktanta) na težinu intrakranijalnog krvarenja i na ishod liječenja novorođenčadi.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Ispitanici i metode

U ovom retrospektivnom istraživanju uključena su novorođenčad s intrakranijalnim krvarenjem koja su liječena u Zavodu za intenzivnu pedijatriju, Klinike za dječje bolesti, KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. godine.

Od 133 ispitanika primljeno je 108 (82,4%) ispitanika iz drugih gradova (Zadar, Knin, Livno, Mostar, Dubrovnik, Šibenik, Komiža, Imotski, Metković), dok su 23 (17,6%) ispitanika bili prebačeni s Kliničkog odjela za neonatologiju i Klinike za dječju kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split.

Koristila se bolnička medicinska dokumentacija kako bi se dobili opći podaci o svakom ispitaniku: prezime, ime majke, datum rođenja, spol, gestacijska dob, porodna masa i duljina, porod po redu, način poroda, prednjačeća čest, Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, način transporta, perinatalna anamneza, nalaz rentgenograma, primjena strojne ventilacije, iNO, surfaktanta, reanimacije, dani strojne ventilacije, pridružene dijagnoze i dani liječenja.

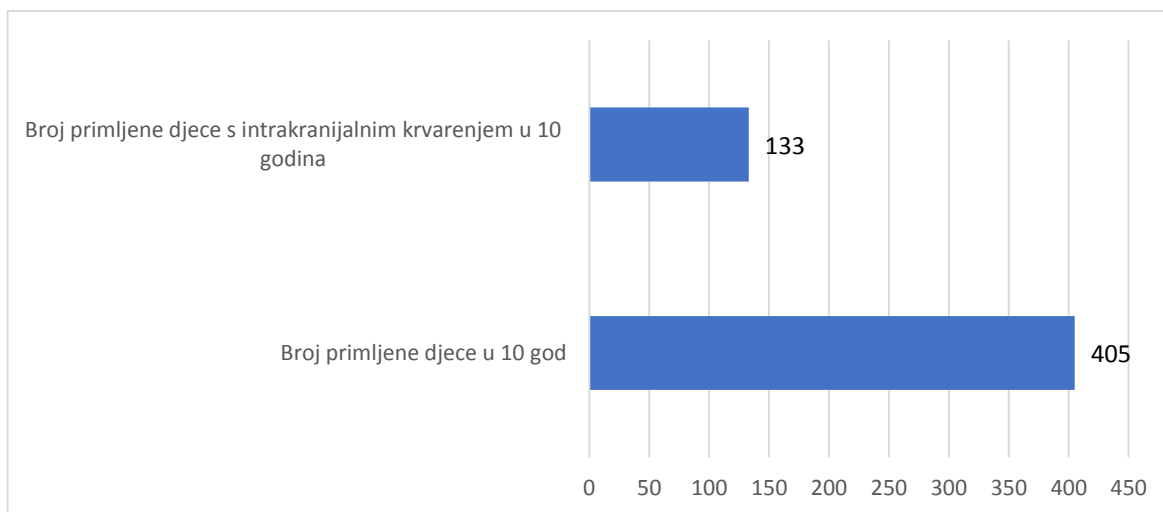
Zatraženo je odobrenje etičkog povjerenstva KBC-a Split, koje je dalo pristanak za provođenje ovog istraživanja u svrhu pisanja diplomskog rada.

Podaci su uneseni u Microsoft Excel program za tablično računanje, sastavni dio programskog paketa Microsoft Office za Windows. Obradeni su deskriptivnim (standardnim) statističkim metodama i prikazani su tablično i grafički. Za računanje statistički značajnog utjecaja varijabli korištena je funkcija logističke regresije u računalnom programu MedCalc Statistical Software version 17.6. (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Razina statističke značajnosti zaključivanja postavljena je na  $P < 0,05$ .

#### **4. REZULTATI**



U ovom istraživanju uključeno je 133 novorođenčadi koja su doživjela intrakranijalno krvarenje (IKK), u razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. Od ukupno 405 primljene novorođenčadi u jedinicu intenzivnog liječenja (JILD), njih 133 (32,8%) je imalo IKK , a što prikazuje Slika 7.



Slika 7. Odnos ukupnog broja primljene novorođenčadi i novorođenčadi s IKK u 10 godina

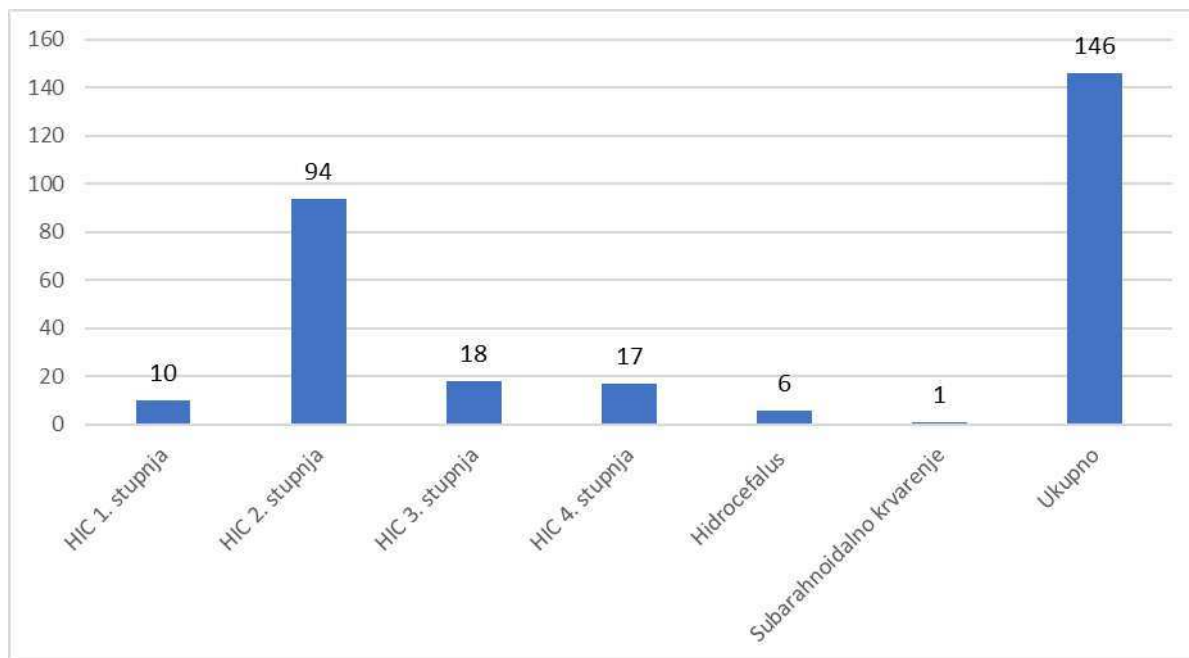
Kada se u ispitivanom razdoblju promatra svaka godina zasebno najmanji broj novorođenčadi s IKK je bio 2017. godine, a najveći 2012. godine (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela ukupnog broja primljene novorođenčadi i novorođenčadi s IKK

<b>Godina</b>	<b>Ukupni broj primljene novorođenčadi</b>	<b>Ukupni broj novorođenčadi s IKK</b>	<b>Postotak novorođenčadi s IKK</b>
<b>2017.</b>	33	1	3
<b>2016.</b>	45	18	40
<b>2015.</b>	36	14	38,9
<b>2014.</b>	54	18	33,3
<b>2013.</b>	46	12	26,1
<b>2012.</b>	41	21	51,2
<b>2011.</b>	37	11	29,7
<b>2010.</b>	44	9	20,5
<b>2009.</b>	30	16	53,3
<b>2008.</b>	39	13	33,3

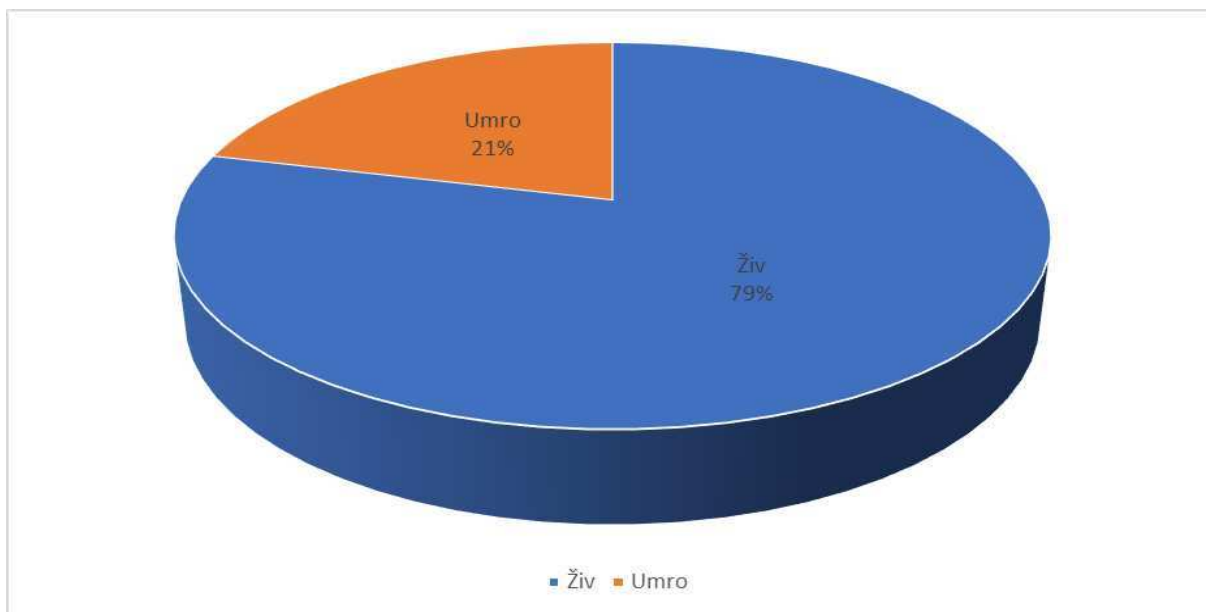
Analizirali smo ultrazvučne nalaze mozga u prva četiri tjedna života novorođenčadi. U prvom tjednu 10 (7,5%) ispitanika je imalo 1. stupanj intrakranijalnog krvarenja, 2. stupanj imala su 92 (69,2%) ispitanika, 3. stupanj 16 (12%) ispitanika, 4. stupanj 14 (10,5%) ispitanika, a subarahnoidalno krvarenje 1 (0,8%) ispitanik. U drugom tjednu 1. stupanj krvarenja imalo je 5 (5,3%) ispitanika, 2. stupanj 68 (72,3%) ispitanika, 3. stupanj 7 (7,4%) ispitanika, 4. stupanj 9 (9,6%) ispitanika, a posthemoragijski hidrocefalus 5 (5,3%) ispitanika. U trećem tjednu 1. stupanj krvarenja imala su 2 (3,4%) ispitanika, 2. stupanj 42 (75%) ispitanika, 3. stupanj 4 (7,1%) ispitanika, 4. stupanj 4 (7,1%) ispitanika, a hidrocefalus 4 (7,1%) ispitanika. U četvrtom tjednu 1. stupanj krvarenja imao je 1 (2,3%) ispitanik, 2. stupanj 31 (72,1%) ispitanik, 3. stupanj 3 (6,9%) ispitanika, 4. stupanj 3 (6,9%) ispitanika te hidrocefalus 5 (11,6%) ispitanika.

Ukupni broj intrakranijalnih krvarenja 1. stupnja bio je 10 (6,8%), 2. stupnja 94 (64,4%), 3. stupnja 18 (12,3%), 4. stupnja 17 (11,6%), subarahnoidalnog krvarenja 1 (0,7%), a hidrocefalus je razvilo 6 (4,1%) ispitanika (Slika 8). U po 2 ispitanika zabilježena je progresija iz 1. u 2. stupanj krvarenja, iz 2. u 3. stupanj, iz 3. u 4. stupanj te u 2 ispitanika razvoj hidrocefalusa. U 3 bolesnika zabilježena je progresija iz 3. stupnja u hidrocefalus, dok je u 1 bolesnika zabilježena progresija iz 3. u 4. stupanj pa u hidrocefalus.



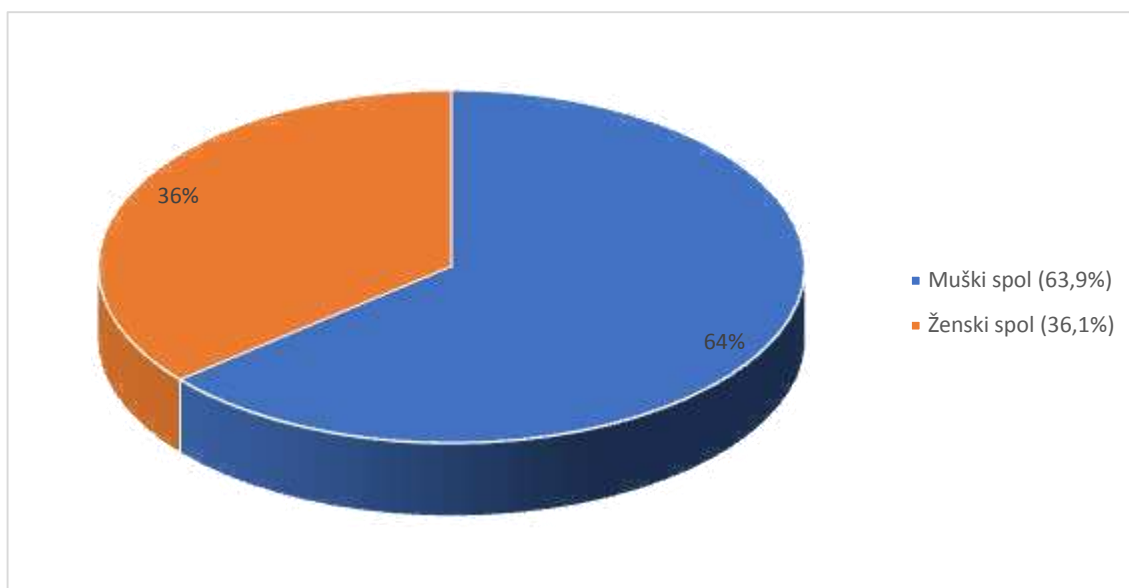
Slika 8. Raspodjela broja krvarenja po stupnjevima

Od ukupno 133 novorođenčadi 105 (78,9%) je preživjelo, a 28 (21,1%) je umrlo (Slika 9).



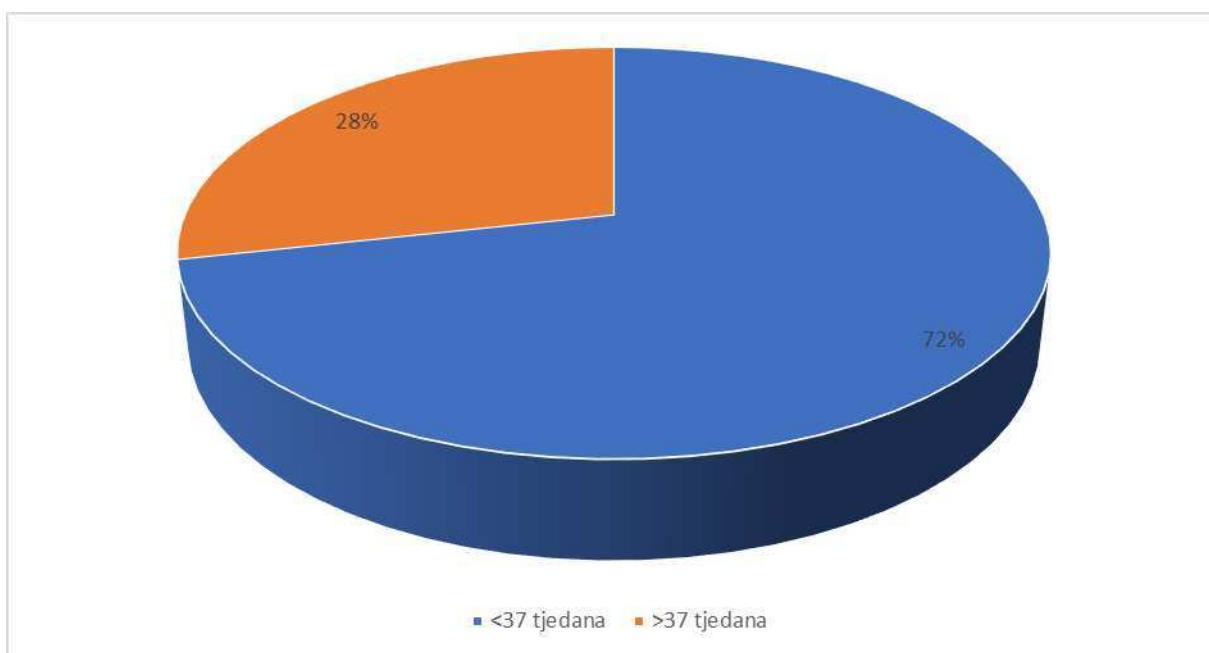
Slika 9. Raspodjela ispitanika prema ishodu

Od ukupno 133 novorođenčadi 85 (63,9%) je muškog spola, a 48 (36,1%) ženskog spola (Slika 10). Od 85 (81,2%) ispitanika muškog spola preživjelo ih je 69 (81,2%), a umrlo 16 (18,8%), a od ispitanika ženskog spola preživjelo ih je 36 (75%), a umrlo 12 (25%). Računajući utjecaj spola na nastanak lakšeg (1. i 2. stupanj) i težeg (3. i 4. stupanj, subarahnoidalno krvarenje i razvoj hidrocefalusa) intrakranijskog krvarenja te konačni ishod nismo našli statistički značajan utjecaj (za lakši i teži tip krvarenja  $P=0,577$ , a za konačni ishod  $P=0,405$ ).



Slika 10. Raspodjela ispitanika po spolu

Podatke o gestacijskoj dobi imali smo za 130 ispitanika. Medijan gestacijske dobi je bio 34 gestacijska tjedna (raspon od 22,5 - 42). S obzirom na gestacijsku dob, ispitanici su podijeljeni u dvije skupine. U skupini koja je rođena s <37 gestacijskih tjedana bilo je 93 (71,5%) ispitanika. U drugoj skupini je bilo 37 (28,5%) ispitanika (Slika 11). U skupini rođenih s <37 gestacijskih tjedana preživjelo je 70 (75,3%), a umrlo je 23 (24,7%) ispitanika, dok je u skupini rođenih  $\geq$ 37 gestacijskih tjedana preživjelo 32 (86,5%), a umrlo 5 (13,5%) ispitanika. Računajući utjecaj gestacijske dobi na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja te konačnog ishoda, nađen je statistički značajan utjecaj (za lakši i teži tip krvarenja  $P < 0,001$ , za konačni ishod  $P < 0,001$ ).



Slika 11. Raspodjela ispitanika prema gestacijskoj dobi

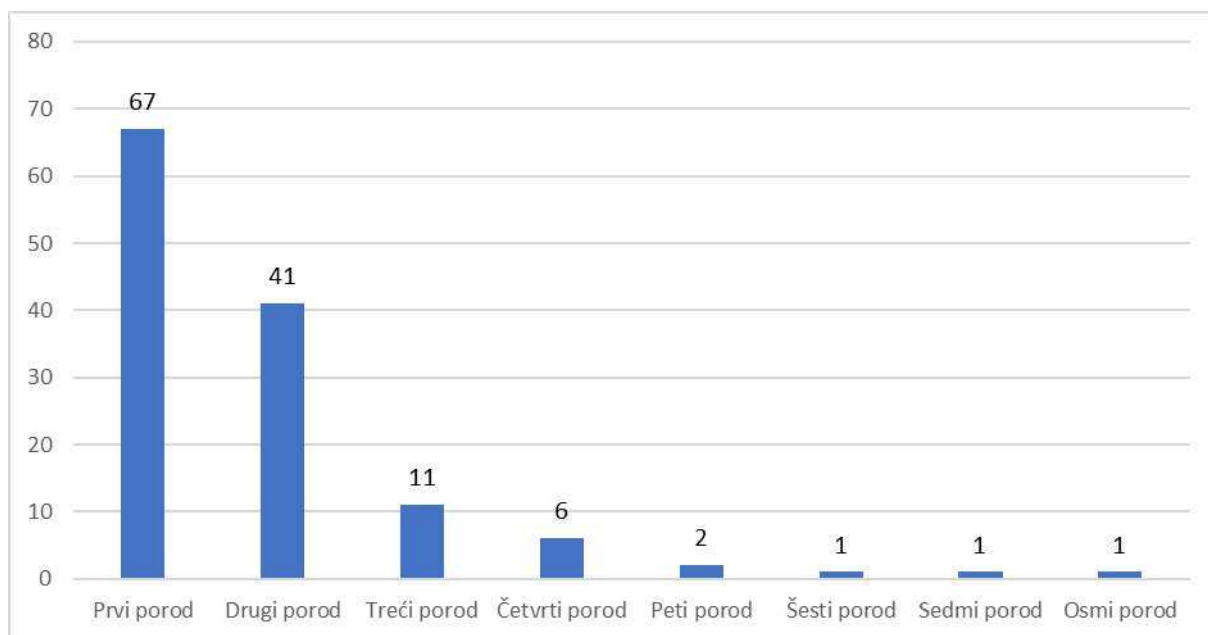
Podatke o porodnoj masi ispitanika imali smo za 127 ispitanika. Medijan porodne mase bio je 2100 g (raspon od 530 – 4195). S obzirom na porodnu masu ispitanici su podijeljeni u dvije skupine. U skupini koja je rođena s <2500 g bilo je 77 (60,6%) ispitanika, od čega je 56 (72,7%) preživjelo, a 21 (16,5%) umro. U skupini koja je rođena s  $\geq$ 2500 g bilo je 50 (44,1%) ispitanika, od čega je 49 (87,5%) preživjelo, a 1 (2,5%) je umrlo. Računajući utjecaj porodne mase na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja, nađen je statistički značajan utjecaj (za lakši i teži tip krvarenja  $P < 0,001$ , za konačni ishod  $P = 0,001$ ).

Podatke u porodnoj duljini ispitanika imali smo za 105 ispitanika. Medijan porodne duljine bio je 45 cm (raspon od 28 – 55). Računajući utjecaj porodne duljine na nastanak

lakšeg i težeg tipa krvarenja te ishoda, nađen je statistički značajan utjecaj (za lakši i teži tip krvarenja  $P < 0,001$ , za konačni ishod  $P = 0,001$ ).

Podatke Apgar zbroja u 1. minuti imali smo za 125 ispitanika, dok smo podatke za Apgar zbroj u 5. minuti imali za 91 ispitanika. Medijan za Apgar zbroj u 1. minuti iznosio je 8 (raspon od 0 – 10), dok je medijan za Apgar zbroj u 5. minuti također iznosio 8 (raspon od 0 – 10). Računajući utjecaj Apgar zbroja u 1. minuti na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja, nađen je statistički značajan utjecaj (za lakši i teži tip krvarenja  $P = 0,003$ , za konačni ishod  $P = 0,001$ ), dok za utjecaj Apgar zbroja u 5. minuti na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja nije nađen statistički značajan utjecaj ( $P = 0,143$ ), a za konačni ishod je nađen statistički značajan utjecaj ( $P = 0,001$ ).

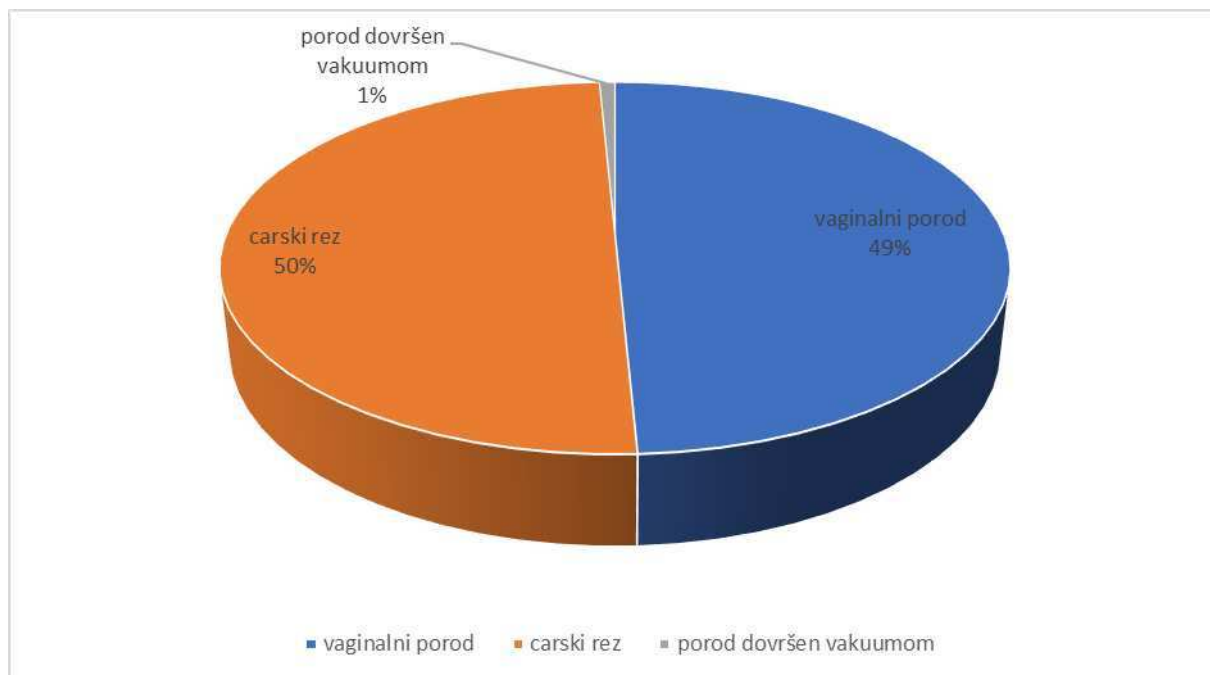
Iz prvog poroda je rođeno 67 ispitanika (51,5%), iz drugog 41 (31,5%), iz trećeg 11 (8,5%), iz četvrtog 6 (4,6%), iz petog 2 (1,5%), a iz šestog, sedmog i osmog poroda po 1 (0,8%) ispitanik (Slika 12). Nedostaju podatci za tri ispitanika. Računajući utjecaj koja je po redu majčina trudnoća na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja te konačnog ishoda nije nađen statistički značajan utjecaj (za lakši i teži tip krvarenja  $P = 0,212$ , za konačni ishod  $P = 0,613$ ).



Slika 12. Raspodjela ispitanika prema tome koji je po redu majčin porod

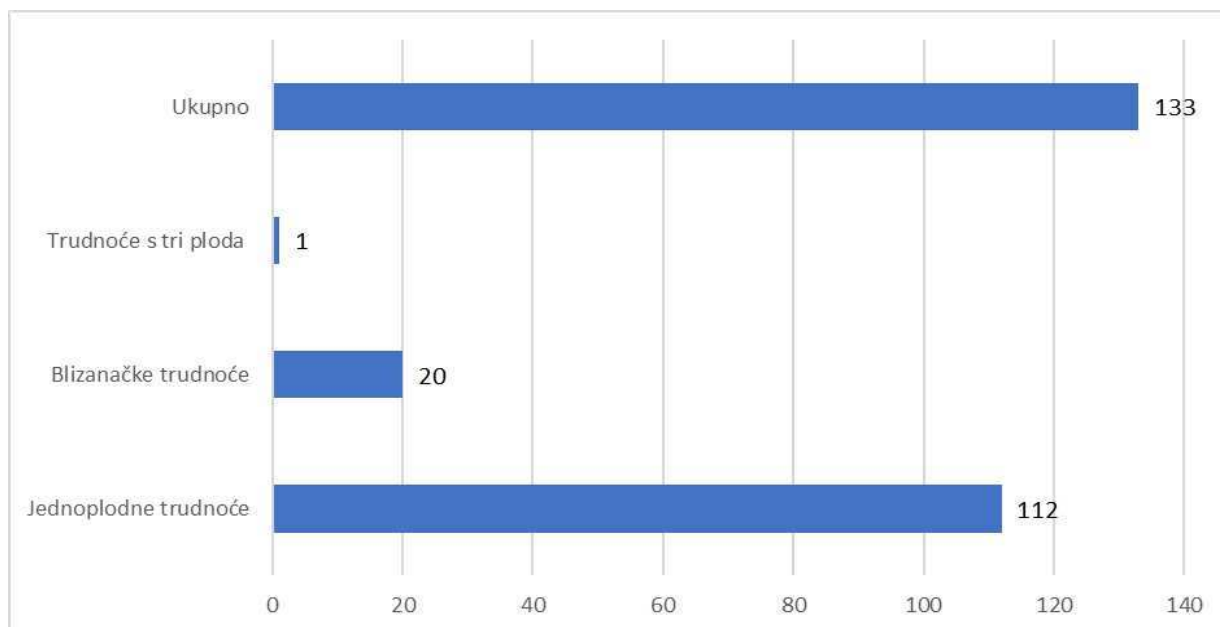
Prirodnim putem (vaginalno) je rođeno 65 (49,2%) ispitanika, dok je carskim rezom dovršen porod u 66 (50%) novorođenčadi, a vakuumom 1 porod (0,7%), što prikazuje Slika 13. Računajući utjecaj načina poroda na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja, nije nađen

statistički značajan utjecaj ( $P=0,557$ ), dok je za konačan ishod nađen statistički značajan utjecaj ( $P=0,023$ ).



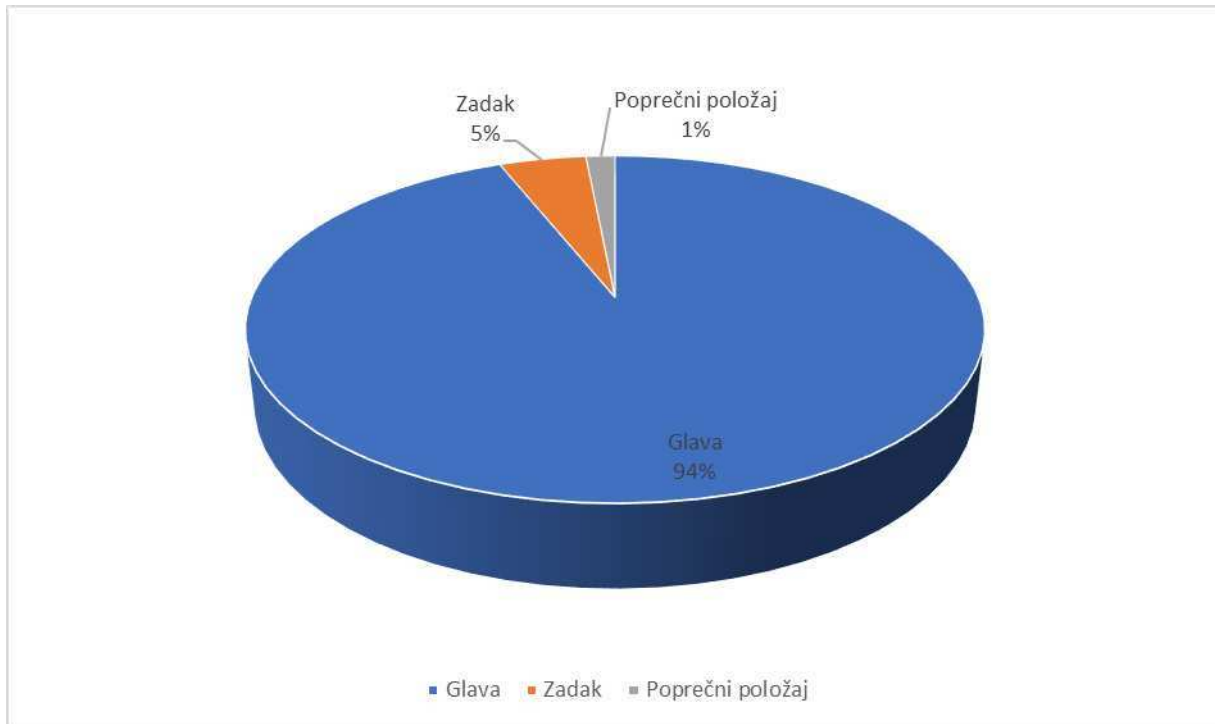
Slika 13. Raspodjela ispitanika po načinu poroda

Iz jedнопlodne trudnoće роdено је 112 (84,2%) ispitanika, iz blizanačke 20 (15%), a iz trudnoće s tri ploda 1 (0,8%) ispitanik (Slika 14).



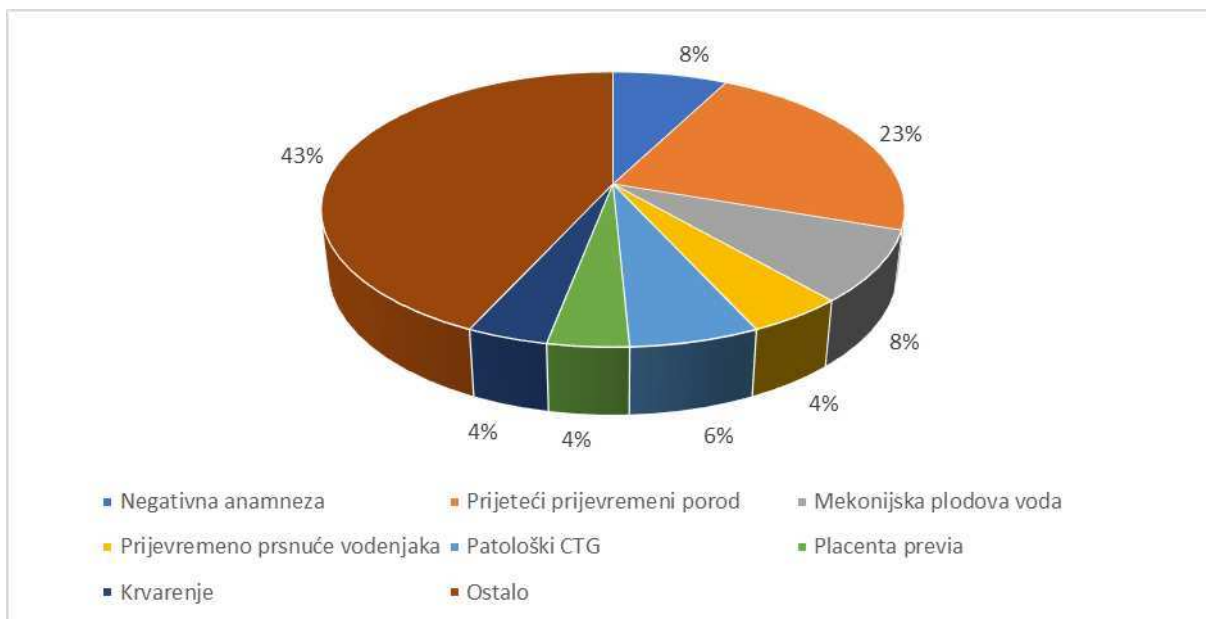
Slika 14. Raspodjela ispitanika prema jedнопlodnim, blizanačkim trudnoćama i trudnoćama s tri ploda

Prednjačeća čest je u 124 (93,9%) ispitanika bila glava, zadak u 6 (4,5%) ispitanika, a 2 (1,5%) ispitanika su bila u poprečnom položaju intrauterino (Slika 15). Računajući utjecaj prednjačeće česti na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja te na konačni ishod nije nađen statistički značajan utjecaj (za lakši i teži tip krvarenja  $P=0,793$ , za konačni ishod  $P=0,935$ ).



Slika 15. Raspodjela ispitanika prema prednjačećoj česti

Perinatalna anamneza je u 10 (7,5%) ispitanika bila negativna. Prijeteći prijevremeni porod je zabilježen u 30 (22,6%) ispitanika, mekonijska plodova voda u 11 (8,3%) ispitanika, prijevremeno prsnuće vodenjaka u 6 (4,5%) ispitanika, patološki CTG u 8 (6%) ispitanika, a placenta previa i krvarenje majke u po 5 (3,8%) ispitanika (Slika 16). Računajući utjecaj perinatalne anamneze na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja te ishod, nismo našli statistički značajan utjecaj (za lakši i teži tip krvarenja  $P=0,982$ , za konačni ishod  $P=0,316$ ).

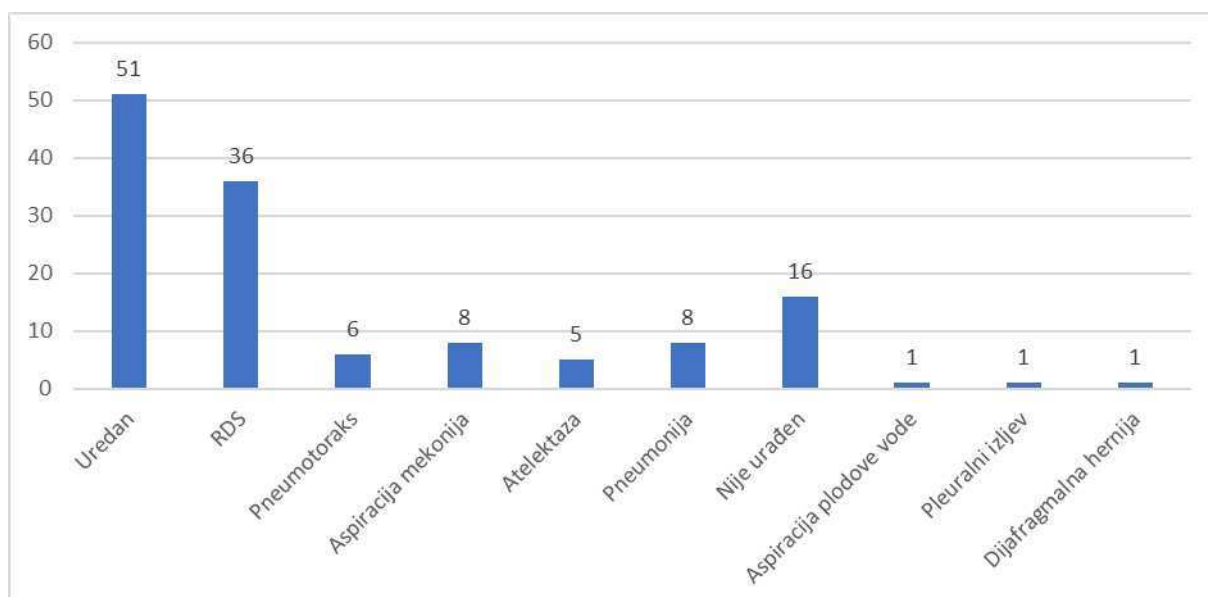


Slika 16. Raspodjela ispitanika prema perinatalnoj anamnezi

Podatke o transportu imali smo za 131 ispitanika. Transportirano je 108 (82,4%) ispitanika iz drugih gradova (Zadar, Knin, Livno, Mostar, Dubrovnik, Šibenik, Komiža, Imotski, Metković), dok su 23 (17,6%) ispitanika bili prebačeni s Kliničkog odjela za neonatologiju i Klinike za dječju kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split. Računajući utjecaj transporta na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja i na konačni ishod, nismo našli statistički značajan utjecaj (za lakši i teži tip krvarenja  $P=0,638$ , za konačni ishod  $P=0,866$ ). Helikopterom je transportirano 26 (24,1%) ispitanika, a kolima 82 (79,6%) ispitanika. Računajući utjecaj načina transporta na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja također nismo našli statistički značajan utjecaj (za lakši i teži tip krvarenja  $P=0,751$ , za konačni ishod  $P=0,478$ ).

Rentgenogrami pluća nakon poroda rađeni su u 117 ispitanika, od čega je u 51 (43,4%) ispitanika nađen uredan nalaz, u 36 (30,1%) respiratorni distress sindrom, u 6 (5,1%) pneumotoraks, u 8 (6,8%) aspiracija mekonija, u 5 (4,3%) atelektaza, u 8 (6,8%) pneumonija te u po 1 (0,9%) ispitanika aspiracija plodove vode, pleuralni izljev i dijafragmalna hernija. Rentgen pluća nije urađen u 16 (12%) ispitanika. Navedenu raspodjelu prikazuje Slika 17. Računajući utjecaj rentgena pluća na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja nismo našli statistički značajan utjecaj ( $P=0,413$ ), dok smo našli statistički značajan utjecaj na konačan ishod ( $P=0,029$ ).





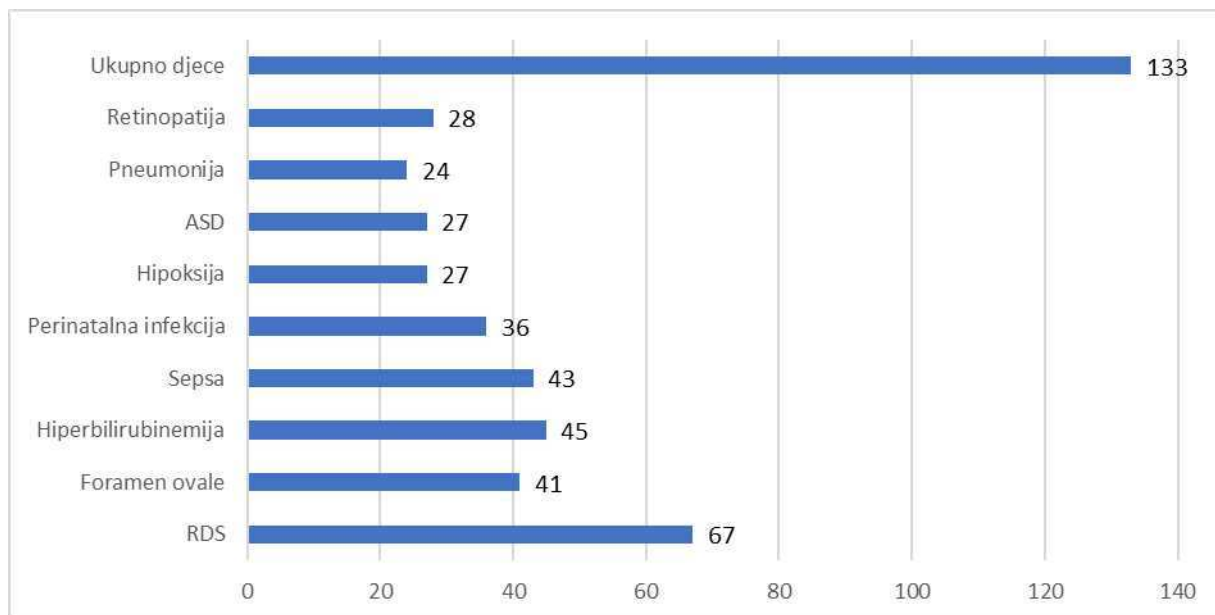
Slika 17. Raspodjela ispitanika prema nalazu rentgena pluća

U liječenju ispitanika korišteni su između ostalog strojna ventilacija (konvencionalna - CV i visokofrekventna oscilacijska ventilacija - HFOV), dušikov oksid, egzogeni surfaktant i reanimacija. Strojno je ventilirano 115 (86,5%) ispitanika, od toga je 26 (22,6%) bilo na HFOV. Medijan strojne ventilacije je bio 7 dana (raspon od 0 – 91). Liječenje dušikom provedeno je u 13 (9,8%) ispitanika, dok je egzogeni surfaktant korišten u terapiji 86 (64,7%) ispitanika. Reanimiran je 41 (30,8%) ispitanik, od čega je bilo 13 (31,7%) uspješnih reanimacija. Računajući utjecaj pojedinih terapijskih postupaka na nastanak lakšeg i težeg krvarenja nađen je statistički značajan utjecaj liječenja surfaktantom i reanimacije, dok je na nastanak konačnog ishoda nađen statistički značajan utjecaj liječenja strojnom ventilacijom (Tablica 2).

Tablica 2. Utjecaj terapijskih postupaka na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja te konačnog ishoda

	Lakši i teži tip krvarenja	Konačni ishod
<b>Strojna ventilacija</b>	P = 0,298	P = 0,002
<b>HFOV</b>	P = 0,570	P = 0,021
<b>Dani strojne ventilacije</b>	P = 0,083	P = 0,721
<b>NO</b>	P = 0,322	P = 0,852
<b>Surfaktant</b>	P = 0,006	P = 0,852
<b>Reanimacija</b>	P < 0,001	P = 0,852

Od pridruženih dijagnoza najučestalija je respiratorni distres sindrom kojeg je imalo 67 (50,4%) ispitanika, zatim slijedi hiperbilirubinemija koju je imalo 45 (33,4%) ispitanika, sepsa koju je imalo 43 (32,3%) ispitanika i otvoreni foramen ovale što je imao 41 (30,1%) ispitanik (Slika 18).



Slika 18. Najčešće pridružene dijagnoze

Tablica 3 prikazuje utjecaj pojedinih varijabli na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja te na konačni ishod.

Tablica 3. Utjecaj pojedinih varijabli na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja te na konačni ishod

<b>Varijabla</b>	<b>Lakši i teži tip krvarenja</b>	<b>Konačni ishod</b>
<b>Spol</b>	P = 0,577	P = 0,405
<b>Gestacijska dob</b>	P < 0,001	P < 0,001
<b>Porodna masa</b>	P < 0,001	P = 0,001
<b>Porodna duljina</b>	P < 0,001	P = 0,001
<b>Porod</b>	P = 0,212	P = 0,613
<b>Način poroda</b>	P = 0,557	P = 0,023
<b>Prednjačeca čest</b>	P = 0,793	P = 0,935
<b>Perinatalna anamneza</b>	P = 0,982	P = 0,316
<b>Apgar zbroj u 1. minuti</b>	P = 0,003	P = 0,001
<b>Apgar zbroj u 5. minuti</b>	P = 0,143	P = 0,001
<b>Transport</b>	P = 0,638	P = 0,866
<b>Način transporta</b>	P = 0,751	P = 0,478
<b>Reanimacija</b>	P < 0,001	P = 0,852
<b>Strojna ventilacija</b>	P = 0,298	P = 0,002
<b>HFOV</b>	P = 0,570	P = 0,021
<b>Dani strojne ventilacije</b>	P = 0,083	P = 0,721
<b>NO</b>	P = 0,322	P = 0,852
<b>Surfaktant</b>	P = 0,006	P = 0,852
<b>RTG pluća</b>	P = 0,413	P = 0,029

## **5. RASPRAVA**

Intrakranijalna krvarenja u novorođenčadi važan su klinički problem zbog učestalosti kao i mogućih neuroloških posljedica ili smrtnog ishoda. Najvažnije neurološke posljedice su: zaostajanje u psihomotornom razvoju, cerebralna paraliza, mentalna retardacija, epilepsija. Unatoč stalnom poboljšanju intenzivne njege i terapije nedonoščadi, još uvijek se procjenjuje da 20% nedonoščadi ima perinatalno oštećenje mozga uzrokovano krvarenjem (24). Ukupna prevalencija i incidencija nije poznata jer se često krvarenje ne očituje klinički (10). U istraživanju u kojem su uključena donošena novorođenčad kojima je učinjena magnetska rezonancija, nađeno je da 25% asimptomatske novorođenčadi ima intrakranijalno krvarenje (25). Ahmann i suradnici su proveli istraživanje u kojem su našli da je učestalost intrakranijalnog krvarenja 40,3% u nedonoščadi rođene s manje od 35 gestacijskih tjedana (26). Simptomatska intrakranijalna krvarenja u donošene novorođenčadi su mnogo rjeđa, te je učestalost 4 na 10000 živorođene djece (10). U našem istraživanju od ukupno 405 novorođenčadi primljene u jedinicu intenzivnog liječenja, njih 133 je imalo intrakranijalno krvarenje, odnosno 32,8%. Mogući razlog je što je istraživanje provedeno u jedinici intenzivnog liječenja, gdje se liječe najteže bolesna novorođenčad koja češće imaju pridružene dijagnoze koje zahtijevaju intenzivno liječenje.

U našem istraživanju intrakranijalno krvarenje je učestalije dijagnosticirano u nedonešene novorođenčadi (71,5% od ukupnog broja zabilježenih krvarenja), dok je broj dijagnosticiranih krvarenja u donošene novorođenčadi manji (28,5% od ukupnog broja zabilježenih krvarenja), što je u skladu s literaturom (10).

Najučestaliji zabilježeni stupanj krvarenja po Papile-u je bio 2. stupanj (64,4%), zatim slijedi 3. stupanj (12,3%), 4. stupanj (11,6%), a najrjeđe zabilježeni stupanj krvarenja je bio 1. stupanj (6,8%). Istraživanje provedeno u Poljskoj je pokazalo drugačije rezultate, pa je najčešći stupanj krvarenja bio 1. stupanj (71,68%), zatim slijedi 2. stupanj (27,55%), 3. stupanj je imalo 0,5% novorođenčadi, a 4. stupanj 0,25% novorođenčadi (27). Istraživanje koje su proveli Bayram i suradnici, pokazalo je da je najčešći zabilježeni stupanj krvarenja bio 1. stupanj (62,1%), zatim slijedi 2. stupanj (18%), 4. stupanj (13,9%) i naposljetku 3. stupanj (6%) (28).

Od ukupno 133 djece, njih 105 (78,9%) je preživjelo, a 28 (21,1%) ih je umrlo. U skupini nedonoščadi preživjelo je 70 (75,3%), a umrlo je 23 (24,7%) ispitanika. U usporedbi s istraživanjem koje su proveli Ertan i suradnici, u kojem je smrtnost nedonoščadi 35%, u našem istraživanju ta je smrtnost manja (29). U našem istraživanju 13,5% donošene novorođenčadi je umrlo, što je više nego u istraživanju koje su proveli Afsharkhas i suradnici

gdje je smrtnost donošene novorođenčadi 6,7% (30). Mogući razlog takvim razlikama može biti što je broj ispitanika u našem istraživanju mali. Također, uzrok većoj smrtnosti donošene novorođenčadi može biti u tome što je naše istraživanje provedeno u jedinici intenzivnog liječenja gdje novorođenčad ima i druge dijagnoze koje zahtijevaju intenzivno liječenje i koje su mogući uzrok smrti.

Od ukupno 133 ispitanika, 85 (63,9%) je muškog spola, a 48 (36,1%) ženskog spola. Iako je u našem istraživanju intrakranijalno krvarenje učestalije u ispitanika muškog spola, nismo našli statistički značajan utjecaj spola na nastanak intrakranijalnog krvarenja. U istraživanju Tioseco-a i suradnika, nađeno je da je u muških ispitanika statistički značajno učestalije intrakranijalno krvarenje i da je težeg stupnja (31). Nasuprot tomu, u istraživanju koje su proveli Adegoke i suradnici, u kojem su uključena novorođenčad porodne mase manje od 1500 grama, nije nađen statistički značajan utjecaj spola na nastanak intrakranijalnog krvarenja, a što je u skladu s našim istraživanjem (32).

Medijan porodne mase bio je 2100 g (raspon od 530 – 4195) što je zapravo očekivano jer većina ispitanika je prijevremeno rođena i porodne mase manje od 2500 grama (60,6%). Medijan porodne duljine bio je 45 cm (raspon od 28 – 55), što je također očekivano jer je u našem istraživanju većina ispitanika prijevremeno rođena i posljedično, u prosjeku, imaju manju porodnu duljinu. Medijan gestacijske dobi je bio 34 tjedna (raspon od 22,5 - 42), što je u skladu s literaturom koja navodi da je intrakranijalno krvarenje učestalije u nedonoščadi (1). Stoga, očekivan je statistički značajan utjecaj navedenih parametara na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja te na konačni ishod, a što smo u našem istraživanju i potvrdili.

Medijan za Apgar zbroj u 1. minuti i u 5. minuti je bio 8 (raspon od 0-10). Našli smo statistički značajan utjecaj Apgar zbroja u 1. minuti na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja te na konačni ishod, dok smo za Apgar zbroj u 5. minuti našli statistički značajan utjecaj na konačni ishod. Mogući razlog može biti to što je bio manji broj ispitanika s podatkom za Apgar zbroj u 5. minuti nego za Apgar zbroj u 1. minuti. U usporedbi s istraživanjem koje su proveli Asao i suradnici, naši ispitanici su imali veći Apgar zbroj u 1. i 5. minuti (33). Vjerojatno je razlog tome što su ispitanici u njihovom istraživanju bili ekstremno niske gestacijske dobi (od 22 do 29 gestacijskih tjedana).

Iz prvog poroda rođeno je 67 ispitanika (51,5%), a iz drugog i više poroda su rođena 63 ispitanika (48,5%). Nismo našli statistički značajan utjecaj na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja te na konačan ishod.

Iz blizanačke trudnoće rođeno je 20 (15%) ispitanika, a iz trudnoće s tri ploda 1 (0,8%) ispitanik. U istraživanju koje su proveli Wieczorek i suradnici nađeno je da intrakranijalno krvarenje češće nastaje u blizanaca nego u novorođenčadi rođene iz jednoplodne trudnoće (34). Takvi rezultati se slažu s ostalom dostupnom literaturom.

Vaginalno je rođeno 65 (49,2%) ispitanika, carskim rezom 66 (50%) ispitanika, a vakuumom je dovršen 1 porod (0,7%). Nismo našli statistički značajan utjecaj načina poroda na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja, ali smo našli za konačan ishod. Prednjačeća čest je u 124 (93,9%) ispitanika bila glava, zadak u 6 (4,5%) ispitanika, a 2 (1,5%) ispitanika su bila u poprečnom položaju intrauterino. Nismo našli statistički značajan utjecaj prednjačeće česti na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja ni na konačan ishod. Brojna istraživanja su pokazala da intrakranijalno krvarenje češće nastaje u produljenom vaginalnom porodu, porodu dovršenom forcepsom ili vakuumom i ako je plod u stavu zatkom (35).

Najučestalije zabilježene perinatalne anamneze bile su: prijeteci prijevremeni porod u 30 (22,6%) ispitanika, mekonijska plodova voda u 11 (8,3%) ispitanika, patološki CTG u 8 (6%) ispitanika, prijevremeno prsnuće vodenjaka u 6 (4,5%) ispitanika, placenta previa i krvarenje majke u po 5 (3,8%) ispitanika, a u 10 (7,5%) ispitanika perinatalna anamneza je bila negativna. Nismo našli statistički značajan utjecaj perinatalne anamneze na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja ni na konačan ishod. Najučestalija perinatalna anamneza je bila prijeteci prijevremeni porod, što je očekivano jer intrakranijalno krvarenje češće nastaje u nedonoščadi. Patološki CTG i prijevremeno prsnuće vodenjaka bili su uzrok prijevremenom porodu što je rizičan čimbenik za nastanak intrakranijalnog krvarenja. U istraživanju koje su proveli Shankaran i suradnici, nađeno je da je krvarenje majke prije poroda bio rizični čimbenik za nastanak intrakranijalnog krvarenja, a što je i u našem istraživanju bila jedna od učestalijih perinatalnih anamneza (36). Prijevremeno prsnuće vodenjaka, u istraživanju koje su proveli Thorp i suradnici, nije se pokazalo značajnim rizičnim čimbenikom za nastanak težeg tipa krvarenja (37). Istraživanje je pokazalo još neke rizične čimbenike za nastanak krvarenja kao što su: loša prenatalna skrb, korioamnionitis i abrupcija posteljice (37).

Većina naših ispitanika je bila transportirana iz drugih gradova (82,4%), dok je manji dio ispitanika bio prebačen s Kliničkog odjela za neonatologiju i Klinike za dječju kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split (17,6%). Helikopterom je transportirano 26 (24,1%) ispitanika, a kolima 82 (79,6%) ispitanika. Nismo našli statistički značajan utjecaj transporta i načina transporta na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja te na konačni ishod. Istraživanje koje su proveli Rong i suradnici je pokazalo da je transport novorođenčadi iz drugih bolnica

rizični čimbenik za nastanak intrakranijalnog krvarenja (38). Razlog zašto nismo našli statistički značajan utjecaj na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja te na konačni ishod može biti to što je velika većina naših ispitanika bila transportirana (82,4%). Istraživanje koje su proveli Mohamed i suradnici je također pokazalo da je transport rizičan čimbenik za nastanak intrakranijalnog krvarenja (39).

Nalazi prvog učinjenog rentgenograma pluća su pokazali: respiratorni distres sindrom u 36 (30,1%) ispitanika, pneumotoraks u 6 (5,1%) ispitanika, aspiraciju mekonija u 8 (6,8%) ispitanika, atelektazu u 5 (4,3%) ispitanika, pneumoniju u 8 (6,8%) ispitanika te u po 1 (0,9%) ispitanika aspiraciju plodove vode, pleuralni izljev i dijafragmalnu herniju. Uredan nalaz imao je 51 (43,4%) ispitanik, a u 16 (12%) ispitanika rentgen pluća nije urađen. Nismo našli statistički značajan utjecaj nalaza rentgenograma pluća na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja, ali smo našli za konačan ishod. Brojna istraživanja su dokazala statistički značajnu povezanost između pojavnosti intrakranijalnog krvarenja i respiratornog distres sindroma, stoga ne iznenađuje činjenica da je respiratorni distres sindrom bio najučestaliji patološki nalaz rentgenograma pluća (40-42). Istraživanje koje su proveli Wallin i suradnici pokazalo je da je pneumotoraks rizičan čimbenik za nastanak intrakranijalnog krvarenja (43). Stoga, ne iznenađuje što je pneumotoraks jedan od nalaza rentgenograma pluća i u naše novorođenčadi.

U liječenju ispitanika korišteni su strojna ventilacija (konvencionalna - CV i visokofrekventna oscilacijska ventilacija - HFOV), dušikov oksid, egzogeni surfaktant i reanimacija. Našli smo statistički značajan utjecaj liječenja surfaktantom i reanimacije na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja, dok smo našli statistički značajan utjecaj liječenja strojnom ventilacijom na konačan ishod. Istraživanje koje su proveli Caro-López i suradnici pokazalo je da su strojna ventilacija i liječenje egzogenim surfaktantom bili rizični čimbenici za nastanak intrakranijalnog krvarenja (44). Aly i suradnici također su pokazali da je strojna ventilacija rizičan čimbenik za nastanak intrakranijalnog krvarenja (45). Razlog zašto se u našem istraživanju strojna ventilacija nije pokazala rizičnim čimbenikom može biti mali broj ispitanika. Ipak, veliki dio ispitanika je bio strojno ventiliran (86,5%). Druga istraživanja su pokazala da surfaktant nije rizičan čimbenik za nastanak intrakranijalnog krvarenja, što se slaže s našim rezultatima (46,47). Našli smo povezanost između reanimacije i intrakranijalnog krvarenja, kao što su to pokazala i neka druga istraživanja (48,49). Dušikov oksid se nije pokazao kao rizičan čimbenik za nastanak intrakranijalnog krvarenja, što se slaže s nekim drugim istraživanjima koja su čak istakla da dušikov oksid ima neuroprotektivan učinak (50, 51).



Od pridruženih dijagnoza najučestalija je bila respiratorni distres sindrom koju je imalo 67 ispitanika (50,4%). Kao što je već spomenuto, brojna istraživanja su dokazala statistički značajnu povezanost nastanka intrakranijalnog krvarenja i respiratornog distres sindroma (40-42). Uz to, većina ispitanika je prijevremeno rođena novorođenčad što je samo po sebi rizičan čimbenik za nastanak respiratornog distres sindroma. Zbog svega navedenog, ovakav rezultat je očekivan. Sljedeća dijagnoza po učestalosti je hiperbilirubinemija koju je imalo 45 (33,4%) ispitanika. Istraživanja nisu našla povezanost između hiperbilirubinemije i intrakranijalog krvarenja (52). Među najučestalijim pridruženim dijagnozama bila je sepsa koju je imalo 43 (32,3%) ispitanika. Istraživanje koje su proveli Linder i suradnici pokazalo je da je rana sepsa rizični čimbenik za nastanak intrakranijalnog krvarenja (53). Sepsa je česta dijagnoza kod novorođenčadi liječene u jedinici intenzivnog liječenja, stoga je očekivano da je jedna od učestalijih pridruženih dijagnoza. Sljedeća dijagnoza po učestalosti je bila otvoreni foramen ovale. Do sada nije provedeno istraživanje o povezanosti s intrakranijalnim krvarenjem. Hiperbilirubinemija i otvoreni foramen ovale su učestale dijagnoze kod novorođenčadi i ne iznenađuje činjenica da su bile među najučestalijim pridruženim dijagnozama u naših ispitanika.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Ukupno je liječeno 133 novorođenčadi s dijagnozom intrakranijalnog krvarenja, od čega je 85 (63,9%) ispitanika muškog spola, a 48 (36,1%) ženskog spola.
2. Udio nedonoščadi je 71,5%, a donošene novorođenčadi 28,5%.
3. Najučestaliji stupanj krvarenja po Papile-u je bio 2. stupanj kojeg je imalo 64,4% novorođenčadi.
4. Od ukupno 133 novorođenčadi 105 (78,9%) je preživjelo, a 28 (21,1%) je umrlo.
5. Prirodnim putem (vaginalno) je rođeno 65 (49,2%) ispitanika, carskim rezom je dovršen porod u 66 (50%) novorođenčadi, a vakuumom 1 porod (0,7%).
6. Najučestalija perinatalna anamneza je prijeteci prijevremeni porod koju je imalo 22,6 % ispitanika.
7. Kod najvećeg broja novorođenčadi patološki nalaz rentgena pluća je respiratorni distres sindrom.
8. Najučestalija pridružena dijagnoza je respiratorni distres sindrom (50,4%).
9. Na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja našli smo statistički značajan utjecaj gestacijske dobi, porodne mase, porodne duljine, Apgar zbroja u 1. minuti, reanimacije i liječenja egzogenim surfaktantom.
10. Gestacijska dob, porodna masa, porodna duljina, način poroda, Apgar zbroj u 1. i u 5. minuti, liječenje strojnom ventilacijom, visokofrekventnom oscilacijskom ventilacijom i nalaz rentgenograma pluća imali su statistički značajan utjecaj na konačan ishod.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Rešić B. Intrakranijalno krvarenje u novorođenačkoj dobi. *Paediatr Croat.* 2005;49:243-54.
2. Mardešić D, Benjak V. Novorođenče. U: Mardešić D, Barić I, urednici. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 368-74.
3. Brouwer AJ, Groenendaal F, Koopman C, Nievelstein RJ, Han SK, De vries LS. Intracranial hemorrhage in full-term newborns: a hospital-based cohort study. *Neuroradiology*. 2010;52(6):567-76.
4. Waldemar AC, Ambalavanan N, Intracranial- Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia. U: Kliegman RM, Stanton B, Geme JS, i sur. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20.izd. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2015. str. 835-7.
5. Halliday HL, McClure G, Reid M. Neurological Problems. U: Halliday HL, McClure BG, Reid M. *Intracranial Handbook of Neonatal Intensive Care*. 4. izd. London: W.B. Saunders Company; 1998. str. 269-72.
6. Goetzman BW, Wennberg RP. Neurologic disorders of newborn. U: Goetzman BW, Wennberg RP, urednici. *Neonatal Intensive Care Handbook*. 3. izd. London: Mosby Incorporated; 1999. str. 130-32.
7. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*. 2010;67(1):1-8.
8. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2008;35(4):777-92.
9. Maduemem K, Khalid S, Hariharan M, Siddique A. Intraventricular Haemorrhage Complicated by Hydrocephalus in an Acutely Encephalopathic Preterm Infant. *Cureus*. 2018;10(2):2193.
10. Gupta SN, Kechli AM, Kanamalla US. Intracranial hemorrhage in term newborns: management and outcomes. *Pediatr Neurol*. 2009;40(1):1-12.
11. Shah NA, Wusthoff CJ. Intracranial Hemorrhage in the Neonate. *Neonatal Netw*. 2016;35(2):67-71.
12. Maksić H, Hadzagić-Catibusić F, Heljić S, Dizdarević J. The effects of antenatal corticosteroid treatment on IVH-PVh of premature infants. *Bosn J Basic Med Sci*. 2008;8(1):58-62.

13. Tsai AJ, Lasky RE, John SD, Evans PW, Kennedy KA. Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage. *J Perinatol.* 2014;34(5):399-404.
14. Rooks VJ, Eaton JP, Ruess L, Petermann GW, Keck-Wherley J, Pedersen RC. Prevalence and evolution of intracranial hemorrhage in asymptomatic term infants. *Am J Neuroradiol.* 2008;29(6):1082-9.
15. Umamaheswara Reddy V, Agrawal A, Suryaprakash H, Srikanth V, Mithilasri G. Extensive subdural hematoma in full term neonate due to falcine laceration. *Egypt Pediatr Assoc Gaz* 2015;63:32-34.
16. Gabaeff SC. Investigating the possibility and probability of perinatal subdural hematoma progressing to chronic subdural hematoma, with and without complications, in neonates, and its potential relationship to the misdiagnosis of abusive head trauma. *Leg Med (Tokyo).* 2013;15(4):177-92.
17. Limperopoulos C, du Plessis AJ, Volpe JJ. Cerebellar Hemorrhage. U: Volpe JJ. *Volpe's Neurology of the Newborn.* 6. izdanje, 2018. str. 623-36.
18. Haines KM, Wang W, Pierson CR. Cerebellar hemorrhagic injury in premature infants occurs during a vulnerable developmental period and is associated with wider neuropathology. *Acta Neuropathol Commun.* 2013;1:69.
19. Intrapromkul J, Northington F, Huisman TA, Izbudak I, Meoded A, Tekes A. Accuracy of head ultrasound for the detection of intracranial hemorrhage in preterm neonates: comparison with brain MRI and susceptibility-weighted imaging. *J Neuroradiol.* 2013;40(2):81-8.
20. Bano S, Chaudhary V, Garga UC, Yadav S, Singh SC. *Intracranial Hemorrhage in the Newborn.* IntechOpen. 2014.
21. Bhat V, Bhat V. Neonatal neurosonography: A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging.* 2014;24(4):389-400.
22. Polak Babić J. Ultrazvuk mozga novorođenčeta. *Paediatr Croat.* 2004;48:28-35.
23. Neonatal Neurosonography [Internet]. *Radiology Key.* 2016. [citirano 21.5.2018.]  
Dostupno na: <https://radiologykey.com/neonatal-neurosonography/>

24. Vohr B, Ment LR. Intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Early Hum Dev.* 1996;44:1-16.
25. Looney CB, Smith JK, Merck LH, Wolfe HM, Chescheir NC, Hamer RM, i sur. Intracranial hemorrhage in asymptomatic neonates: prevalence on MR images and relationship to obstetric and neonatal risk factors. *Radiology.* 2007; 242(2):535-41.
26. Ahmann PA, Lazzara A, Dykes FD, Brann AW, Schwartz JF. Intraventricular hemorrhage in the high-risk preterm infant: incidence and outcome. *Ann Neurol.* 1980;7(2):118-24.
27. Baumert M, Brozek G, Paprotny M, Walencka Z, Sodowska H, Cnota W, i sur. Epidemiology of peri/intraventricular haemorrhage in newborns at term. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59(4):67-75.
28. Bayram E, Torun Bayram M, Topcu Y, Hiz S, Kayserili E. Long Term Neurodevelopmental Outcome Of Preterm Infants With Periventricular-intraventricular Haemorrhage *Arch Dis Child.* 2014;99:518.
29. Ertan AK, Tanriverdi HA, Meier M, Schmidt W. Perinatal risk factors for neonatal intracerebral hemorrhage in preterm infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;127(1):29-34.
30. Afsharkhas L, Khalessi N, Karimi Panah M. Intraventricular Hemorrhage in Term Neonates: Sources, Severity and Outcome. *Iran J Child Neurol.* Summer 2015;9(3):34-39.
31. Tioseco JA, Aly H, Essers J, Patel K, El-mohandes AA. Male sex and intraventricular hemorrhage. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(1):40-4.
32. Adegoke SA, Olugbemiga AO, Bankole KP, Tinuade OA. Intraventricular hemorrhage in newborns weighing <1500 g: Epidemiology and short-term clinical outcome in a resource-poor setting. *Ann Trop Med PH.* 2014;7(1):48.
33. Asao C, Korogi Y, Kondo Y, Yasunaga T, Takahashi M. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage. Subacute and chronic MR findings. *Acta Radiol.* 2001;42(4):370-5.
34. Wieczorek AI, Krasomski G. Twin pregnancy as the risk factor for neonatal intraventricular hemorrhage. *Ginekol Pol.* 2015;86(2):137-42.

35. Brouwer AJ, Groenendaal F, Koopman C, Nieuvelstein RJ, Han SK, De vries LS. Intracranial hemorrhage in full-term newborns: a hospital-based cohort study. *Neuroradiology*. 2010;52(6):567-76.
36. Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150(5):491-7.
37. Thorp JA, Jones PG, Clark RH, Knox E, Peabody JL. Perinatal factors associated with severe intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(4):859-62.
38. Rong Z, Liu H, Xia S, Chang L. Risk and protective factors of intraventricular hemorrhage in preterm babies in Wuhan, China. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(12):2077-84.
39. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(6):403-7.
40. Levene MI, Fawer CL, Lamont RF. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child*. 1982;57(6):410-7.
41. Segerer H, Landendörfer W, Deeg KH, Richter K. Reduction of cerebral hemorrhage and respiratory distress syndrome in premature infants by avoiding perinatal asphyxia. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1988;136(4):176-80.
42. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG. Perinatal intracranial hemorrhage. Incidence and clinical features. *Arch Neurol*. 1977;34(9):570-3.
43. Wallin LA, Rosenfeld CR, Lupton AR, Maravilla AM, Strand C, Campbell N, et al. Neonatal intracranial hemorrhage: II. Risk factor analysis in an inborn population. *Early Hum Dev*. 1990;23(2):129-37.
44. Caro-López AM, Barrera-de León JC, Domínguez-Sánchez H, Alejandrina-Castillo Sánchez R, Higareda-Almaraz MA. Assessment of prenatal, perinatal, and postnatal factors for intraventricular hemorrhage in premature newborns less than 33 weeks of gestational age. *Gac Med Mex*. 2010;146(6):376-82.
45. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev*. 2012;34(3):201-5.



46. Gunkel JH, Banks PL. Surfactant therapy and intracranial hemorrhage: review of the literature and results of new analyses. *Pediatrics*. 1993;92(6):775-86.
47. Herting E, Gefeller O, Speer CP, Harms K, Halliday HL, Curstedt T, i sur. Intracerebral haemorrhages in surfactant treated neonates with severe respiratory distress syndrome: age at diagnosis, severity and risk factors. *Eur J Pediatr*. 1994;153(11):842-9.
48. Lu H, Wang Q, Lu J, Zhang Q, Kumar P. Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants Born at 34 Weeks of Gestation or Less Following Preterm Premature Rupture of Membranes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(4):807-12.
49. Jhawar BS, Ranger A, Steven D, Del maestro RF. Risk factors for intracranial hemorrhage among full-term infants: a case-control study. *Neurosurgery*. 2003;52(3):581-90.
50. Marks JD, Schreiber MD. Inhaled nitric oxide and neuroprotection in preterm infants. *Clin Perinatol*. 2008;35(4):793-807.
51. Yang Y, Feng Y, Zhou XG, Pan JJ, Zhou XY. Inhaled nitric oxide in preterm infants: An updated meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2016;21:41.
52. Amato M, Fauchere JC, von Muralt G. Relationship between peri-intraventricular hemorrhage and neonatal hyperbilirubinemia in very low-birthweight infants. *Am J Perinatol*. 1987;4(4):275-8.
53. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, i sur. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):590-5.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj je bio ispitati učestalost intrakranijalnog krvarenja te ishod u novorođenčadi liječene u jedinici intenzivnog liječenja. Ispitali smo i utjecaj spola, gestacijske dobi, porodne mase i duljine, poroda po redu, načina poroda, prednjačeće česti, perinatalne anamneze, Apgar zbroja u 1. i 5. minuti, načina transporta, reanimacije, strojne ventilacije, primjene iNO, surfaktanta i nalaza rentgenograma pluća na težinu intrakranijalnog krvarenja te na ishod liječenja novorođenčadi.

**Ispitanici i postupci:** Istraživanje je provedeno na 133 novorođenčadi s intrakranijalnim krvarenjem koja su liječena u Zavodu za intenzivnu pedijatriju, Klinike za dječje bolesti, KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2017. godine. Da bi se dobili opći podatci o svakom ispitaniku, koristila se bolnička medicinska dokumentacija. Prikupljeni podatci su uneseni u elektroničke tablice podataka i analizirani pomoću računalnih programa Microsoft Office Excel i MedCalc Statistical Software version 17.6. Obradeni su deskriptivnim (standardnim) statističkim metodama i prikazani su tablično i grafički. Za računanje statistički značajnog utjecaja varijabli korištena je funkcija logističke regresije u računalnom programu MedCalc Statistical Software version 17.6. Razina statističke značajnosti zaključivanja postavljena je na  $P < 0,05$ .

**Rezultati:** Od ukupno 405 primljene novorođenčadi u jedinicu intenzivnog liječenja (JILD), njih 133 (32,8%) je imalo intrakranijalno krvarenje. Najučestaliji zabilježeni stupanj krvarenja po Papile-u je bio 2. stupanj (64,4%), zatim slijedi 3. stupanj (12,3%), 4. stupanj (11,6%), a najrjeđe zabilježeni stupanj krvarenja je bio 1. stupanj (6,8%). Od ukupno 133 ispitanika, 105 (78,9%) je preživjelo, a 28 (21,1%) je umrlo. Bilo je 85 (63,9%) ispitanika muškog spola, a 48 (36,1%) ženskog spola. Medijan gestacijske dobi je bio 34 tjedna (raspon od 22,5 - 42). Nedonoščadi je bilo 93 (71,5%), a donošene novorođenčadi 37 (28,5%). Medijan porodne mase bio je 2100 g (raspon od 530 – 4195). Medijan porodne duljine bio je 45 cm (raspon od 28 – 55). Medijan za Apgar zbroj u 1. i 5. minuti iznosio je 8 (raspon od 0 – 10). Prirodnim putem (vaginalno) je rođeno 65 (49,2%) ispitanika, carskim rezom 66 (50%) novorođenčadi, a vakuumom je dovršen 1 porod (0,7%). Prednjačeća čest je u 124 (93,9%) ispitanika bila glava, zadak u 6 (4,5%) ispitanika, a 2 (1,5%) ispitanika je bilo u poprečnom položaju intrauterino. Najučestalija perinatalna anamneza su: prijeteci prijevremeni porod u 30 (22,6%) ispitanika, mekonijska plodova voda u 11 (8,3%) ispitanika, patološki CTG u 8 (6%) ispitanika, prijevremeno prsnuće vodenjaka u 6 (4,5%) ispitanika, placenta previa i krvarenje majke u po 5 (3,8%) ispitanika, a negativna anamneza je bila u 10 (7,5%) ispitanika. Većina ispitanika je bila transportirana iz drugih gradova (82,4%). Nalazi rentgenograma pluća bili

su: uredan nalaz u 51 (43,4%) ispitanika, respiratorni distres sindrom u 36 (30,1%) ispitanika, pneumotoraks u 6 (5,1%) ispitanika, aspiracija mekonija u 8 (6,8%) ispitanika, atelektaza u 5 (4,3%) ispitanika, pneumonija u 8 (6,8%) ispitanika te u po 1 (0,9%) ispitanika aspiracija plodove vode, pleuralni izljev i dijafragmalna hernija. Rentgen pluća nije urađen u 16 (12%) ispitanika. U terapiji su korišteni: CMV, HFOV, iNO i reanimacija. Najučestalije pridružene dijagnoze su: respiratorni distres sindrom kojeg je imalo 67 (50,4%) ispitanika, hiperbilirubinemija koju je imalo 45 (33,4%) ispitanika, sepsa koju je imalo 43 (32,3%) ispitanika i otvoreni foramen ovale što je imao 41 (30,1%) ispitanik.

**Zaključci:** Gestacijska dob, porodna masa, porodna duljina, Apgar zbroj u 1. minuti, reanimacija i liječenja egzogenim surfaktantom imali su statistički značajan utjecaj na nastanak lakšeg i težeg tipa krvarenja. Gestacijska dob, porodna masa, porodna duljina, način poroda, Apgar zbroj u 1. i u 5. minuti, liječenje strojnom ventilacijom, visokofrekventnom oscilacijskom ventilacijom i nalaz rentgenograma pluća imali su statistički značajan utjecaj na konačan ishod.

## **9. SUMMARY**

**Diploma title:** Intracranial hemorrhage in newborns treated at the Institute of Intensive Pediatrics, Children's Diseases Clinic, University Hospital of Split

**Objectives:** The aim was to examine the incidence of intracranial hemorrhage and the outcome of treatment in newborns treated in the pediatric intensive care unit. We also examined the effects of sex, gestation age, birth weight and length, parity, way of delivery, fetal presentation, perinatal anamnesis, Apgar score in the 1st and 5th minute, mode of transport, reanimation, mechanical ventilation, iNO, surfactant and findings of chest roentgenogram on the severity of intracranial hemorrhage and the outcome.

**Patients and Methods:** The study was conducted on 133 newborns with intracranial hemorrhage treated at the Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, University Hospital of Split in the period from 1 January 2008 to 31 December 2017. In order to obtain general information on each subject, medical documentation was used. Collected data was entered into electronic data tables and analyzed using Microsoft Office Excel and MedCalc Statistical Software version 17.6.

**Results:** Out of a total of 405 newborns received in the Intensive Care Unit, 133 (32.8%) had intracranial hemorrhage. The most commonly reported grade of hemorrhage on Papile was 2nd grade (64.4%), followed by 3rd grade (12.3%), 4th grade (11.6%), and the rarest reported grade of hemorrhage was 1st (6.8%). Of the 133 newborn, 105 (78.9%) survived and 28 (21.1%) died. There were 85 (63.9%) male and 48 (36.1%) female newborns. Median for gestational age was 34 weeks (range 22.5 - 42). There were 93 (71.5%) preterm newborn, and 37 (28.5%) term newborn. Median for birth weight was 2100 g (range 530-4195). The median birth length was 45 cm (range 28-55). Median for Apgar score in 1st minute was 8 (range 0-10), while the median for Apgar score in 5th minute was also 8 (range 0-10). 65 (49.2%) of the newborn were born naturally (vaginal), 66 (50%) were born via C-section, and 1 (0.7%) was delivered with vacuum extractor. Most common fetal presentation was cephalic presentation in 124 (93.9%) of the subjects, breech presentation in 6 (4.5%) subjects, and 2 (1.5%) subjects were in transverse lie. The most common perinatal anamnesis was: premature birth in 30 (22.6%) subjects, negative anamnesis in 10 (7.5%) subjects, meconium water in 11 (8.3%), abnormal CTG in 8 (6% ) of the examinees, premature rupture of membranes in 6 (4.5%) subjects, placenta previa and bleeding of a mother in 5 (3.8%) subjects. Most of the respondents were transported from other cities (82.4%). The findings of chest roentgenogram were: a normal finding in 51 (43.4%) subjects, respiratory distress syndrome in 36 (30.1%) subjects, pneumothorax in 6 (5.1%) subjects, meconium aspiration in 8 (6.8 %) of subjects,

atelectasis in 5 (4.3%), pneumonia in 8 (6.8%) subjects and in 1 (0.9%) subjects aspiration of water, pleural effusion and diaphragmatic hernia. The chest roentgen was not performed in 16 (12%) respondents. The therapy was used: CMV, HFOV, iNO and reanimation. The most commonly associated diagnoses were: respiratory distress syndrome with 67 (50.4%) subjects, hyperbilirubinemia with 45 (33.4%) subjects, sepsis with 43 (32.3%) subjects and open foramen ovale had 41 (30.1%) respondents.

**Conclusions:** Gestational age, birth weight, birth length, Apgar score in 1st minute, reanimation and treatment with exogenous surfactant had a statistically significant effect on the formation of mild and more severe type of hemorrhage. Gestational age, birth weight, birth length, way of delivery, Apgar score in 1st and 5th minute, treatment with mechanical ventilation, high frequency oscillatory ventilation and chest roentgenogram findings had a statistically significant effect on the ultimate outcome.

## **10. ŽIVOTOPIS**



**OSOBNI PODACI:**

*Ime i prezime:* Ivana Grubiša

*Datum i mjesto rođenja:* 19. srpnja 1994. godine, Zagreb, Republika Hrvatska

*Državljanstvo:* hrvatsko

*Adresa stanovanja:* Ljudevita Gaja 3, Krilo Jesenice, 21314

*E- mail:* ivanagrubisa3@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

2000. – 2008. Osnovna škola Jesenice

2008. – 2012. V. gimnazija „Vladimir Nazor“, Split

2012. – 2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

**ZNANJA I VJEŠTINE:**

Aktivno znanje engleskog i talijanskog jezika

Pasivno znanje španjolskog jezika

**OSTALE AKTIVNOSTI:**

2015.-2018. članica udruge CroMSIC

Vozačka dozvola kategorije B