

Obojestranska krvavitev v nadledvičnico: vzrok visoki zgodnji zlatenici in akutni primarni insuficienci nadledvičnic pri novorojenčku

Bilateral adrenal bleeding: the cause of high early jaundice and acute primary adrenal insufficiency in the neonate

Petja Fister,¹ Marta Žnidaršič Eržen,² Primož Kotnik,³ Mojca Tomažič⁴

¹ Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

² Zdravstveni dom Ljubljana, Ljubljana

³ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

⁴ Služba za radiologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Petja Fister, e:petja_fister@yahoo.com

Ključne besede:

krvavitev; nadledvičnica; zlatenica; akutna primarna insuficienca; novorojenček

Key words:

bleeding; adrenal; jaundice; acute primary insufficiency; neonate

Prispelo: 3. 5. 2017
Sprejeto: 12. 10. 2017

Izvleček

Krvavitev v nadledvičnico je pri novorojenčku redka. Vzrok za nastanek krvavitve ni znan, najverjetneje je posledica več dejavnikov. Krvavitev je lahko minimalna brez kliničnih znakov ali fulminantna z akutno insuficienco nadledvične žleze, kar je življenje ogrožajoče stanje in ga je treba opredeliti in nujno zdraviti. Insuficienca je lahko prehodne narave, lahko pa je tudi trajna.

V članku prikazujemo klinični primer donošene novorojenke matere z gestacijskim diabetesom, ki smo jo obravnavali zaradi visoke zgodnje zlatenice. Ultrazvočno je bila opredeljena pomembna krvavitev v obe nadledvičnici in akutna primarna insuficienca nadledvičnice. V prispevku razpravljamo o možnih vzrokih stanja, o poteku diagnosticiranja in zdravljenja ter izidu bolezni.

Abstract

Adrenal bleeding in a newborn is rare. The cause of bleeding is unknown, most likely due to several factors. Bleeding may be minimal with no clinical signs or fulminant with acute adrenal insufficiency, which is a life-threatening situation that requires immediate detection and treatment.

In this paper we represent a clinical case of a term neonate born to the mother with gestational diabetes, who was hospitalised due to high early hyperbilirubinemia. Significant bleeding in both adrenal glands was identified by ultrasound and primary adrenal insufficiency diagnosed. We discuss possible causes, the diagnostic clues, the treatment of disease and its prognosis.

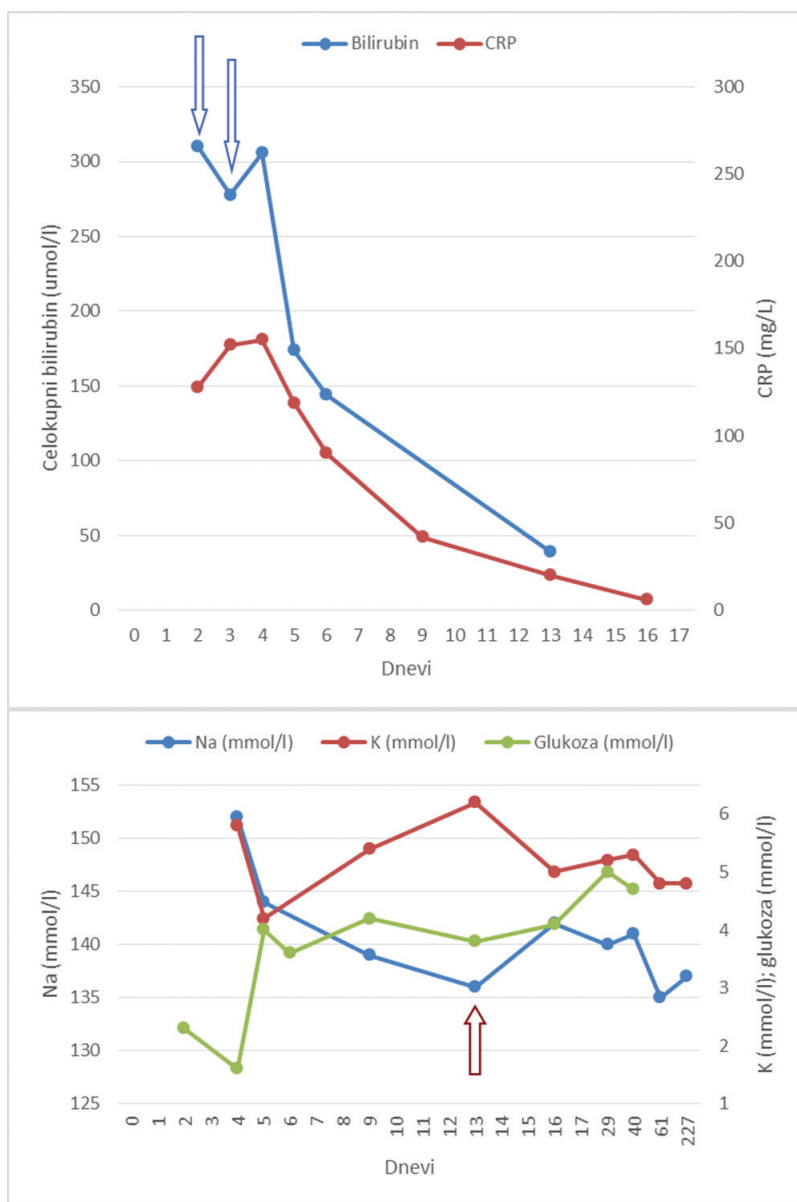
Citirajte kot/Cite as: Fister P, Žnidaršič Eržen M, Kotnik P, Tomažič M. Obojestranska krvavitev v nadledvičnico: vzrok visoki zgodnji zlatenici in akutni primarni insuficienci nadledvičnic pri novorojenčku. Zdrav Vestn. 2018;87(3-4):151-8.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2614

1. Uvod

Nadledvičnici sta pri plodu vitalna in zato relativno velika organa. Pretok krvi skozi njiju je večji v primerjavi s kasnejšimi starostnimi obdobji. Ta anatomsko-

-fiziološka dejavnika predstavljata večje tveganje za krvavitev v nadledvičnici v obdobju novorojenčka (1). Krvavitev v nadledvičnico je prisotna pri 0,2 % no-



Slika 1: Grafični prikaz laboratorijskih vrednosti celokupnega bilirubina in C-reaktivnega proteina (zgornji graf), ter serumskih vrednosti natrija, kalija in glukoze pri novorojenki in dojenčici v času spremljanja (spodnji graf). Na zgornjem grafu sta z modro puščico označena začetek in prenehanje zdravljenja z antibiotikom. Na spodnjem grafu je z rdečo puščico označen začetek zdravljenja s hidrokortizonom.

vorojenčkov in običajno nastane zaradi poškodbe med porajanjem ploda skozi porodni kanal. Vzrok za nastanek krvavitve ni znan. Najverjetneje je dejavnikov več. Dejavniki tveganja za nastanek krvavitve v nadledvičnico so hipoksija,

asfiksija, obporodna poškodba, sepsa, motnje strjevanja krvi in makrosomija (1,2). Krvavitev v nadledvičnico je običajno enostranska in v 70 % prisotna v desni nadledvičnici (3). Obojestranska krvavitev v nadledvičnico je redka in je prisotna le v 10 % (3,4). Do krvavitve v nadledvičnico pride pogosteje pri dečkih (1). Krvavitev v nadledvičnico je lahko minimalna krvavitev brez kliničnih znakov ali fulminantna z akutno insuficienco nadledvičnice. Pogosti klinični znaki so blaga anemija, podaljšana zlatenica in tipna rezistenca v trebuhu (5). Predstavljamo redek klinični primer primarne insuficience nadledvičnice ob obojestranski krvavitvi v nadledvičnico pri novorojenki, ki smo jo obravnavali zaradi visoke zgodnje zlatenice.

2. Klinični primer

Deklica se je rodila kot drugi otrok po dopoljenih 38. tednih nosečnosti s porodno težo 4410 g (nad 95. percentilom), porodno dolžino 55 cm (nad 95. percentilom) in z obsegom glave 35 cm (50. – 90. percentil) kot velika novorojenka. Po materinih besedah porod ni bil težak; bil je hiter. Po Apgarjevi so deklico 1 in 5 minut po rojstvu ocenili z 9 in 10. V družini imata oče in stric po očetovi strani avtoimuni hepatitis. Mati se je zaradi gestacijskega diabetesa, odkritega v prvi polovici nosečnosti, zdravila z dieto, inzulina pa ni prejela. V 37. tednu nosečnosti so ultrazvočno opredelili polihidramnijo in povečan obseg trebuha ploda. Drugi dan po rojstvu se je deklici znižala telesna teža za 8 %. Postala je bolj zlatenična. V laboratorijskih izvidih je bil povišan C-reaktivni protein (CRP 123 g/L), ki je nato tretji dan porastel na 152. Prav tako je bil povišan celokupni bilirubin 318 mikromol/L. Ob sumu na zgodnjo sepsu novorojenčka so v področni bolnišnici odvzeli hemokulturo ter uvedli empi-

rično dvojno antibiotično zdravljenje z ampicilinom in gentamicinom. Deklico so za nadaljnjo obravnavo premestili na Klinični oddelek za neonatologijo v starosti treh dni.

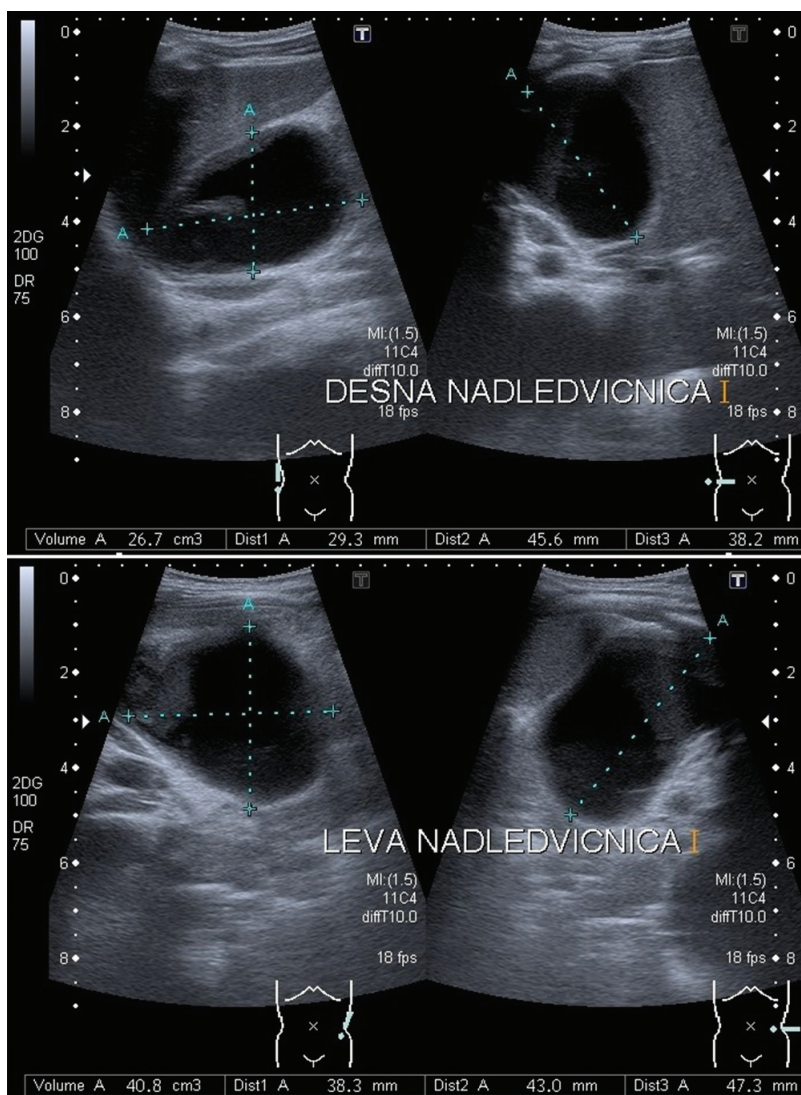
Ob sprejemu je bila brez vročine, diastolni arterijski krvni tlak je bil ob sprejemu nižji (91/54 mm Hg - 95 percentil/50 percentil) in se je stabiliziral po parenteralni hidraciji. Bila je razdražljiva, rumeno-rožnata, sicer pa v somatskem statusu ni bilo odstopanj od normalnega. Prvi dan hospitalizacije je imela občasna znižanja nasičenosti arterijske krvi s kisikom, dodatka kisika v vdihani zrak ni potrebovala. Izvidi hemograma in diferencialne krvne slike ob sprejemu so bili naslednji: hematokrit 0,623, hemoglobin 200 g/L, MCV 114 fl, trombociti 128, retikulociti 7,3 %, levkociti 11.8×10^9 , CRP 155 mg/L. V perifernem razmazu so bili nesegmentirani nevtrofilci prisotni v 2 %, segmentirani nevtrofilci v 48 %, limfociti v 42 %, monociti v 6 % in eozinofili v 2 %. Ob sprejemu smo opredelili nižjo vrednost krvnega sladkorja (1,6 mmol/l). Zaradi hipoglikemije je deklica 60 ur potrebovala parenteralno nadomeščanje glukoze (6 mg/kg/min). Ob vzpostavitvi enteralnega hranjenja so se ob postopnem zmanjševanju parenteralne infuzije glukoze serumske vrednosti glukoze normalizirale.

Ob sprejemu v starosti tri dni in klinično prisotni zlatenici je bila vrednost celokupnega bilirubina povišana na račun indirektnega bilirubina (306 mikromol/L, Slika 1). Krvna skupina mame je bila 0 Rh D pozitivna, zato smo pri deklici določili krvno skupino na ploščici, ki je bila 0. Tako neujemanje krvnih skupin ni bilo razlog za visoko zgodnjo zlatenico. V iskanju drugih vzrokov za visoko zgodnjo zlatenico – notranjih krvavitev – smo opravili ultrazvočni (UZ) pregled glave, ki krvavitev ni pokazal, in UZ pregled trebuha, ki je poka-

zal povečani nadledvični žlezi, v katerih je bila ostro omejena, delno ehogena, večinoma pa utekočinjena masa – hematoma; v desni nadledvičnici je meril $29 \times 46 \times 39$ mm (27 mL) (Slika 2 zgoraj), v levi $38 \times 43 \times 47$ mm (41 mL) (Slika 2 spodaj). Deklica je zaradi indirektna hiperbilirubinemije potrebovala fototerapijo v skupnem trajanju 21 ur. Vrednosti indirektnega bilirubina so se ob ustrezni fototerapiji zniževale.

V laboratorijskih izvidih smo med hospitalizacijo ugotavljali zvišano vrednost CRP, ki se je ob dvojni antibiotični terapiji počasi, a postopoma zniževala (Slika 1). Z mikrobiološkimi preiskavami (hemokultura, urinokultura) okužbe nismo dokazali. Zniževanje CRP ob negativnih kužninah je bilo prepočasno, da bi povišano vrednost CRP lahko pripisali okužbi. Razen prehodno izmerjene višje vrednosti serumskega kalija (do 6,2 mmol/l) nismo opazili elektrolitskega neravnovesja. Vrednosti natrija so se gibale v referenčnem območju za dekličino starost (Slika 1), tudi vrednosti ostalih elektrolitov so bile normalne (klorid 112 mmol/L, kalcij 1,85 mmol/L). Pri deklici smo opravili osnovne krvne preiskave časov strjevanja krvi, ki so bile vse v normalnih mejah.

Ob nižjem tlaku, hipoglikemiji, mejno višji vrednosti kalija in ultrazvočno prisotni obojestranski krvavitvi v nadledvičnici smo za oceno delovanja nadledvičnic opravili visokodozni test z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH). Ob testu je bila bazalna vrednost kortizola mejno nižja 165 nmol/l (< 200 nmol/l), ACTH pa višja 17,7 pmol/l (> 6,2 pmol/l) (5). Po 60 minutah je bil porast kortizola suboptimalen – 350 nmol/l (< 500 nmol/l). Uvedli smo terapijo s hidrokortizonom v odmerku 1,6 mg/kg telesne teže oz. 11 mg/m². Štiri mesece po uvedbi terapije s hidrokortizonom smo ponovno



Slika 2: UZ slika hematoma v nadledvičnicah v starosti treh dni (hematom v desni nadledvičnici meri 29 × 46 × 38 mm – zgornja slika, v levi nadledvičnici 38 × 43 × 47 mm – spodnja slika).

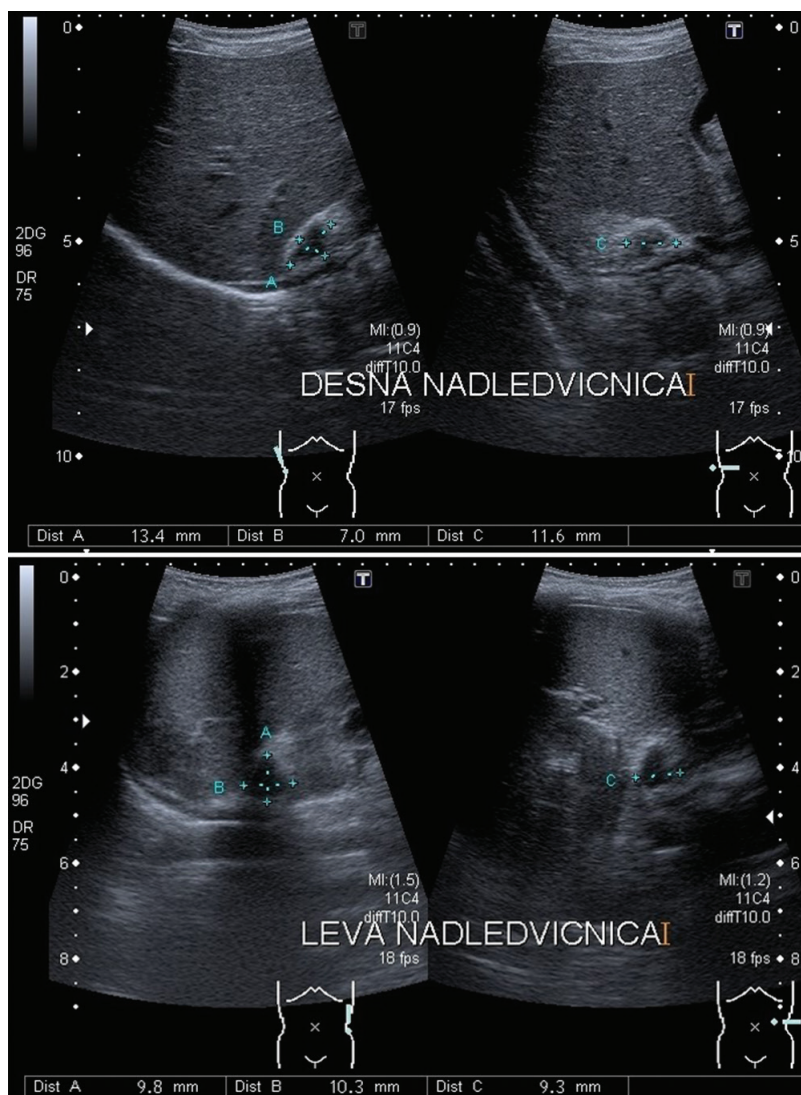
opravili visokodozni test z ACTH po kratkotrajni prekinitvi zdravljenja s hidrokortizonom. Bazalno je bila vrednost kortizola normalna 229 nmol/l, ACTH pa mejno višja 22,2 pmol/l. Po 60 minutah je bil porast kortizola suboptimalen – 406 nmol/l. Z ultrazvočnim pregledom trebuha smo zaznali izrazito zmanjšanje hematomov; v desni nadledvičnici je bila vidna 13 × 7 × 12 mm velika hipoehoga sprememba (Slika 3 zgoraj),

v levi 10 × 10 × 9 mm velika sprememba, podobnega videza (Slika 3 spodaj). Prepričljivih kalciniranih zgostitev v njih ni bilo. Deklica trenutno nadaljuje zdravljenje s hidrokortizonom.

3. Razpravljanje

Zlatenica novorojenčka je pogost in pomemben klinični znak bolnih novorojenčkov. Če nastane v prvih 48–72 urah, jo imenujemo zgodnja, in je največkrat posledica povečanega nastajanja bilirubina. Najpogostejši vzrok visoke zgodnje zlatenice je neujemanje krvnih skupin med materjo in otrokom, ki sproži hemolitično anemijo s hiperbilirubinemijo zaradi prisotnosti materinih protiteles, ki uničujejo otrokove eritrocite (7). Včasih je bil najpogostejši razlog neujemanje v antigenih Rh D, odkar ginekologi in porodničarji izvajajo zaščito z imunoglobulini pri Rh D negativnih nosečnicah, pa je najpogostejše neujemanje v antigenih AB0 (7). Neimunski vzroki visoke zgodnje zlatenice so pomanjkanje glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze, bolezni eritrocitne membrane in hemoglobinopatije (8). Če zlatenica nastane po 48–72 urah po rojstvu, jo imenujemo pozna zlatenica. Največkrat je povezana z upočasnim izločanjem bilirubina z ali brez povečanega nastajanja bilirubina. Najpogostejši vzroki zanjo so okužbe, hematomi, policitemija, povečan enterohepatični obtok in različne presnovne bolezni. Zgodnja zlatenica ostaja nepojasnjena v 30–40 % (9). Krvavitev v nadledvičnico je redek vzrok zgodnje zlatenice (3).

Obstaja več teorij o mehanizmih, ki povzročijo krvavitev v nadledvičnico pri novorojenčkih. Nadledvičnici sta v novorojenčkovem obdobju organa, ki sta v primerjavi s kasnejšimi starostnimi obdobji večja in prejemata večji delež krvi. Predvsem stanja, ki povzročijo



Slika 3:UZ slika ostanka hematoma v nadledvičnicah v starosti štirih mesecev (ostanek hematoma v desni nadledvičnici meri 13 × 7 × 12 mm – zgornja slika, v levi nadledvičnici 10 × 10 × 9 mm – spodnja slika).

hipoksijo, pogosto vodijo v krvavitev v nadledvičnico. Hipoksija namreč sproži aktiviranje baroreceptorskega stresnega odziva. Hipoksija povzroči poškodbo endotelnih celic in s tem večjo dovzetnost za krvavitev. Večji delež prostornine krvi, velikost organa in mehanska poškodba endotela zaradi hipoksije lahko patofiziološko pojasnijo večje tveganje za krvavitev v novorojenčkovem obdobju. Anamnestični podatki, ki lahko kaže-

jo na nagnjenost novorojenčka h krvavitvi v nadledvičnico, so travmatski porod, novorojenček, ki je velik za gestacijsko starost, diabetes v nosečnosti, asfiksija, motnje strjevanja krvi in sepsa. V našem kliničnem primeru je bila novorojenka velika za gestacijsko starost, porod je bil hiter, deklica je bila otrok diabetične matere, zaradi visoke zgodnje zlatenice in razdražljivosti pa je bil postavljen sum na zgodnjo sepsa novorojenčka. Krvni skupini matere in otroka sta se ujemale. Torej neskladje krvnih skupin ni bilo verjeten razlog visoke zgodnje zlatenice. Makrosomija in gestacijski diabetes sta dejavnika tveganja za težji porod in zato hipoksično poškodbo ob porodu, ki bi lahko bila vzrok nastanka krvavitve v nadledvičnico. Zaradi resorpcije hematoma in razgradnje eritrocitov nastane zlatenica. Poleg krvavitve v nadledvičnico bi delno lahko zlatenico pri novorojenki pojasnili s policitemijo ob gestacijskem diabetesu ter hemokonzraciji ob padcu telesne teže v prvih dneh porajstva.

Insuficienca nadledvičnic se pojavi redko po krvavitvi v nadledvičnico (10). To je posledica dejstva, da sta nadledvičnici parni organ, ki je redko poškodovan v enakem obsegu (11). Pri novorojenki smo opazili nekatere klinične in laboratorijske znake blage adrenalne insuficience. Ob sprejemu je bila to hipotenzija, ki se je popravila po parenteralni hidraciji. Prisotna je bila tudi hipoglikemija, ki smo jo uredili s parenteralnim nadomeščanjem glukoze. Vrednosti glukoze so se normalizirale po vzpostavitvi zadostnega hranjenja. Ob akutni insuficienci nadledvičnic je k nižji vrednosti krvnega sladkorja lahko prispeval tudi relativni hiperinzulinizem ob gestacijskem diabetesu matere. Deklica je bila velika za gestacijsko starost, kar nakazuje, da mati ni imela gestacijskega diabetesa povsem urejenega. Elektrolitskega ravnovesja, ra-

zen vrednosti kalija na zgornji meji normalnih vrednosti, nismo zaznali.

Za oceno delovanja nadledvičnic smo opravili visokodozni test z ACTH. Ob testu je bila bazalna vrednost kortizola mejno nižja, ACTH pa višja, skladno s primarno motnjo v delovanju nadledvičnic (12). Ob stimulaciji z ACTH kortizol ni dovolj porastel. Tudi kontrolni visokodozni test z ACTH, ki smo ga pri deklici opravili v starosti 4 mesecev, je pokazal bazalno visoke vrednosti ACTH ob vrednosti kortizola na spodnji meji, ob testu pa je bil porast nezadosten. Primarna insuficienca nadledvičnice pri deklici je najverjetneje posledica obsežne poškodbe tkiva obeh nadledvičnic ob obporodni krvavitvi v obe nadledvični žlezi (13).

Ob ultrazvočni najdbi lokalizirane tekočinske mase v nadlevisni loži je potrebno izključiti tudi druge možne vzroke. Krvavitev v nadledvičnici pri novorojenčku je najpogostejši razlog ultrazvočno vidne tekočinske spremembe v predelu nadledvičnic. Redkejši vzroki so Beckwith-Wiedermannov sindrom, nevroblastom, absces, hidronefroza ali cistična ledvična bolezen. Ultrazvočna slika krvavitve je odvisna od njene starosti. V zgodnji akutni fazi krvavitve je nadledvičnica povečana in homogeno hiperehogeno. Postopoma se kri utekočini, v 1–2 tednih centralni del krvavitve postane izrazito hipoehogen s posameznimi ehogenimi vključki. Kmalu se kri resorbira, hematoma postaja vedno manjši, v 4–6 tednih lahko ostane minimalen, ehogen, delno kalciniran ostanek hematoma. Ni specifičnih ultrazvočnih znakov adrenalnega hematoma, kljub temu pa je za potrditev diagnoze zadostna ultrazvočna slika zmanjševanja spremembe in dinamika spreminjanja ultrazvočne slike, kot je opisana prej. Pri naši deklici je kontrolni UZ pregled trebuha pokazal prepričljivo zmanjšanje

hematomov v področju obeh nadledvičnic, s čimer smo izključili ostale možne vzroke lokalizirane tekočinske mase v predelu nadledvičnih žlez. UZ sledenje pri znani krvavitvi v nadledvično žlezo je pomembno tudi zaradi spremljanja morebitnih zapletov krvavitve. Pogosta je povezava med trombozo ledvične vene in krvavitvijo v nadledvičnico pri novorojencu. Tromboza ledvične vene je pogostejše levostranska zaradi neposrednega vtoka leve nadledvične vene v levo ledvično veno. Pomemben zaplet krvavitve v nadlevisno žlezo je tudi nastanek abscesa (14–16).

Pri naši novorojenki smo opazili visoke vrednosti C-reaktivnega proteina, vrednost prokalcitonina pa ni bila povišana. Zaradi suma na zgodnjo sepsso so že v področni porodnišnici ob predhodnem odvzemu kužnin uvedli empirično dvojno antibiotično terapijo. Ob sprejemu smo pri deklici klinično opazili razdražljivost in občasne padce zasičenosti arterijske krvi s kisikom. Ob visokih vrednostih vnetnih kazalnikov smo z dvojno antibiotično terapijo nadaljevali. Odvzete mikrobiološke kužnine infektivnega vzroka niso dokazale, tudi v laboratorijskih izvidih nismo opazili tipičnega poteka okužbe: CRP je ostajal povišan kljub antibiotični terapiji, prokalcitonin pa je bil ves čas v mejah normalnih vrednosti, ostali hematološki kazalniki okužbe, tipični za novorojenčkovo obdobje – trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija – niso bili prisotni. Po 6 dneh zdravljenja smo antibiotično terapijo ukinili. Ob nedokazanem infektivnem vzroku povišanih vnetnih kazalnikov smo razmišljali o možnih neinfektivnih vzrokih povišanega CRP. CRP je vnetni kazalnik, ki nastaja v hepatocitih. Vrednosti ostajajo visoke, dokler poteka vnetje ali poškodba tkiva. Pomemben je za oceno aktivnosti bolezni oziroma poškodbe tkiva (17). Neinfektivni vzroki

povišanega CRP so prezgodnji razpok plodovih ovojev, intraventrikularne krvavitve, pnevmotoraks, vročina matere med porodom, podaljšan porod, perinatalna asfiksija, aspiriranje mekonija, dovajanje surfaktanta in poškodba tkiva (18). Možen vzrok povišanega CRP pri naši bolnici, ob izključitvi verjetne okužbe, bi lahko bila poškodba tkiva nadledvičnice. V prid temu dejstvu govori relativno vztrajanje povišanih vnetnih kazalnikov tudi nekaj dni po antibiotični terapiji, negativne mikrobiološke preiskave in nizka vrednost prokalcitonina, ki je bolj občutljiv vnetni laboratorijski kazalnik okužbe kot CRP. Dodatna potrditev naše hipoteze je tudi dejstvo, da se je kasneje pokazala tudi funkcijska okvara nadledvične žleze zaradi zmanjšanja funkcionalnega žleznega tkiva.

4. Zaključki

Krvavitev v nadledvičnici je možen, a redek vzrok visoke zgodnje zlatenice pri novorojenčku (1). Za diferencialno-

diagnostično opredelitev prisotnosti krvavitve ter sledenje resorpcije in možnih zapletov je treba opraviti UZ pregled trebuha (19). Redko je poškodba nadledvičnih žlez ob krvavitvi tako obsežna, da pride tudi do funkcijske okvare s primarno insuficienco žleze. Kljub temu je ob visoki nepojasneni zgodnji zlatenici novorojenčka ob izključitvi ostalih pogostejših vzrokov zgodnje zlatenice, diferencialnodiagnostično možna tudi obojestranska krvavitev v nadledvični žlezi. Ob skladni klinični sliki in laboratorijskih izvidih, ki govorijo v prid akutne nadledvične insuficience, je potrebno opraviti tudi hormonsko testiranje za dokončno potrditev diagnoze. Nепреpoznana in nepravilno zdravljena akutna odpoved nadledvičnice je življenjske ogrožajoče stanje. Njena prepoznavna je torej bistvena za okrevanje in dolgoročni izid zdravljenja.

Starši otroka se strinjajo z objavo članka, ki opisuje primer novorojenke.

Literatura

- Demirel N, Baş AY, Zenciroğlu A, Taşci-Yıldız Y. Adrenal bleeding in neonates: report of 37 cases. *Turk J Pediatr*. 2011 Jan-Feb;53(1):43–7.
- Grosek Š, Primožič J, Zupančič Ž. Felc. Sepsa kot vzrok krvavitve v nadledvični žlezi. 5. jugoslovanski kongres infektologov. Zbornik del. Portorož; 7. do 10. oktober 1987. Novo mesto: Krka; 1987.
- Qureshi UA, Ahmad N, Rasool A, Choh S. Neonatal adrenal hemorrhage presenting as late onset neonatal jaundice. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2009 Oct;14(4):221–3.
- Ausserer O, Ortore PG, Sarra A, von Fioreschy G. Adrenal hemorrhage in the newborn. *Prog Pediatr Surg*. 1983;16:107–11.
- Khuri FJ, Alton DJ, Hardy BE, Cook GT, Churchill BM. Adrenal hemorrhage in neonates: report of 5 cases and review of the literature. *J Urol*. 1980 Nov;124(5):684–7.
- Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2011.
- Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2015;2015(1):146–51.
- McGillivray A, Polverino J, Badawi N, Evans N. Prospective Surveillance of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia in Australia. *J Pediatr*. 2016 Jan;168:82–7.e3.
- Sanpavat S. Exchange transfusion and its morbidity in ten-year period at King Chulalongkorn Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2005 May;88(5):588–92.
- O'Neill JM, Hendry GM, MacKinlay GA. An unusual presentation of neonatal adrenal hemorrhage. *Eur J Ultrasound*. 2003 Feb;16(3):261–4.
- Velaphi SC, Perlman JM. Neonatal adrenal hemorrhage: clinical and abdominal sonographic findings. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001 Oct;40(10):545–8.
- Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, Javed A, Benkhadra K, Kapoor E, et al. ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):427–34.

13. Katar S, Oztürkmen-Akay H, Devecioğlu C, Taşkesen M. A rare cause of hyperbilirubinemia in a newborn: bilateral adrenal hematoma. *Turk J Pediatr.* 2008 Sep-Oct;50(5):485–7.
14. Rose de Bruyn. *Pediatric Ultrasound : How, Why and when.* 2nd ed. Edinburgh, London: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
15. Bersani I, Auriti C, Ronchetti MP, Prencipe G, Gazzolo D, Dotta A. Use of early biomarkers in neonatal brain damage and sepsis: state of the art and future perspectives. *BioMed Res Int.* 2015;2015:253520.
16. Felc Z, Tikvič-Barič J, Ilijaš-Trofenik A, Peterlin. Ultrazvočni prikaz krvavitve v nadledvično žlezo novorojenca. *Ultrasound diagnosis of neonatal adrenal haemorrhage. Zdrav Vestn.* 1992;61(11):535–6.
17. Felc Z, Ilijaš-Trofenik A, Ocvirk M, Domjan-Arnšek. Significance of clinical characteristics for detection of neonatal adrenal hemorrhage by ultrasound. *J Ultrasound Med.* 2000;19(4):S17.
18. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012;102(1):25–36.
19. Orün E, Yildirim M, Yilmaz AE, Tufan N. Is routine abdominal ultrasonography necessary in macrosomic newborns with difficult delivery? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Jul;25(7):1195–6.