

K Vitamini Yetmezliği ve Tedavisi

Saadet Akarsu

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

Giriş

Yenidoğandaki hemostaz dengesi erişkinlerden ve diğer yaş grubu çocuklardan oldukça farklıdır. Pıhtılaşma faktörü düzeyleri yenidoğanda oldukça düşüktür. Erişkin seviyesine altıncı aydan önce ulaşamaz. Ancak fibrinojen (Faktör [F] I), F V ve F VIII hayatın ilk günlerinde dahi normal düzeydedir. Oysa vitamin K (VK)'ya bağımlı faktörler altıncı aydan önce normal düzeylerine ulaşmazlar. Yenidoğanda antikoagulan proteinler (Antitrombin [AT], protein C [PC], protein S [PS])'de düşük seviyededir. Vitamin K'ya bağımlı pıhtılaşma faktörleri yaşamın ilk birkaç gününde daha fazla düşer ve yaklaşık üçüncü günde en düşük seviyeye ulaşır. Bu hemostaz dengesinin, yenidoğanı hem kanamalar hem de trombozlardan koruyabildiği düşünülmektedir (Tablo 1) (1, 2). Yenidoğandaki hemostaz dengesi, bebeği bu şekilde benzersiz olarak koruyorsa niye VK ile profilaksiyi zorunlu olarak uyguluyoruz?

Bütün infantların yaklaşık %1'inde meydana gelen yenidoğanın hemorajik hastalığı terimi, kanama yalnızca VK eksikliğinden olmadığı için; VK eksikliği kanaması (VKDB)'na dönüştürülmüştür (3, 4). Her yaşta ve her iki cinste eşit sıklıkta görülür. Yenidoğanlar da ve daha nadiren antibiyotiklerle tedavi edilen erişkinlerde meydana gelir (3-6).

Vitamin K uygun pıhtı oluşumunda F II, F VII, F IX ve F X'u yapmak için karaciğere gereklidir. Eksikliğinden en çok etkilenen protein protrombin (F II)'dir. Vitamin K'ya bağlı diğer pıhtılaşma faktörleri PC, PS ve PZ'dir. Protrombin seviyesi normalin %10-15'ine düşerse küçük travmalarla dahi kanama meydana gelebilir. Protrombin seviyesi %10'a düşerse belirgin bir sebep olmaksızın ciddi kendiliğinden kanama meydana gelir (6, 7).

Beslenemeyen ve tamamen anne sütü alan bebeklerin küçük bir kısmında semptomatik eksiklik gelişeceği anlaşılmıştır. Yenidoğanlar ve özellikle pretermelerde daha sık görülür. Doğumda F II seviyesi term bebeklerden düşük ve VK depoları düşük olduğu için, beslenemeyen bebeklerde daha artmış risk vardır. Anne sütü dışında, bir ikincil kaynak başlayınca kadar; barsaktaki bakteriyel aktivite, yenidoğandaki VK'nın tek kaynağıdır. Şişe sütü ile beslenen infantlar VK yönüyle güçlendirilmeleri nedeniyle risk taşımazlar. Antikonvülzan alan annelerin bebeklerinde risk vardır (8, 9).

İnfantlar VKDB için daha yüksek risk altındadır. Bunun nedenleri arasında;

1. Plasentadan fetusa doğru VK geçişi eksiktir. Bu durumdan protrombin sentezinde karaciğer prematüritesi de sorumludur. İnfantlar düşük VK düzeyi ile doğarlar.

2. Anne sütünde VK seviyesi yetersizdir. Maternal serumdan anne sütüne geçiş düşüktür. Anne sütü infant gereksiniminin %20'sini karşılar. İnek sütünde anne sütünden 4 kez fazladır. Vitamin K plasentayı geçer ve anne sütüne salgılanır. Bu nedenle hamile kadın ve anne sütü verecek kadın VK desteği verilmeden önce iyi kontrol edilmelidir.

3. Düşük kolonik bakteri sentezi bulunmaktadır. Sindirim kanalı sterilidir.

4. Vücut VK depolarının düşük olması yer alır. Embriyogenez ve postnatal periyotta, VK-1 ile desteklenmemiş anne sütü alan infantlar erişkinlerden daha düşük seviyelere sahiptirler. Total vücut VK depoları düşük ve döngü hızlıdır. Erişkin yaşamda dahi vücut depoları sınırlıdır (yaklaşık 1 µg/kg). Döngü zamanı yalnızca 1-2 gündür (4-7, 10-13).

Tablo 1. Sağlıklı preterm ve term infantlarda bazı hemostatik değerler (1, 2)

	Normal erişkin/Çocuk	Preterm	Preterm (28-32 Hafta)	Term (33-36 Hafta)
PT (sn)	10.8-13.9	14.6-16.9	10.6-16.2	10.1-15.9
aPTT (sn)	26.6-40.3	80-168	27.5-79.4	31.3-54.3
F I (mg/dl)	95-425	160-346	150-310	150-280
F II (%)	100	16-46	20-47	30-60
F V (%)	100	45-118	50-120	56-138
F VII (%)	100	24-50	26-55	40-73
vWF Ag (%)	100	82-224	147-224	67-178
vWF (%)	100	83-223	78-210	50-200
F VIII (%)	100	75-105	130-150	154-180
F IX (%)	100	17-27	10-30	20-38
F X (%)	100	20-56	24-60	30-54
AT (%)	100	18-58	22-58	32-72
PC (%)	100	-	12-44	17-53
PS (%)	100	-	14-38	12-60
Alfa-2-makroglobulin (%)	100	-	56-182	95-183

Vitamin K Formları

Vitamin K'nın içerik olarak üç ana formu vardır. Bunlar;

1. Yağda Eriyen Form

a. **VK-1 (phyloquinone ve phytonadione)**: Phylloquinone doğal ve phytonadione sentetik derivativesidir. Yeşil yapraklı sebzelerden diyet yolu ile alınan bitki kaynaklı VK'nın doğal formu ve esas kaynağıdır. Karaciğerde metabolize olur. Safra ve idrarda atılır. Vitamin K-1, VK-3'den daha hızlı ve uzun etkiye sahiptir. Işıktan korunmalıdır (4).

b. **VK-2 (menaquinone)**: Barsak flora bakterilerinin yaptığı doğal bir üründür. İnsan gereksiniminin daha küçük bir kısmını karşılar. Hayvansal yiyeceklerde bulunur. Vitamin K-1 ve VK-2 diyetten emilir. Dihidrovitamin K olarak isimlendirilen aktif formuna dönüşür (4).

2. Suda Eriyen Form

a. **VK-3 (menaphthone ya da menadione)**: İnsan yapımı güçlü sentetik, suda eriyen formudur. Yalnızca erişkinler için kullanılır. Yüksek dozlar gerektirdiği için yenidoğanlarda kullanılmaz. Enjektabl formları alerjik reaksiyonlar ve bazı toksik etkilere sebep olabilir (4).

Türkiye'de ilaç piyasasında bulunan Vi-Plex K® ampul (Biosel, 10 ile 20 mg= 2 ml), Libavit K® ampul (Liba, menadion sodium bisülfid, 20 mg= 2 ml) ve Konakion MM® ampul (Roche, VK-1, Fitomenadion, 2 ile 10 mg= 0.2 ml ile 1 ml) şeklinde ticari formları vardır.

Patofizyoloji

Vitamin K'nın vücut rezervi sağlıklı bireylerde tam diyet alım yokluğunda dahi bir hafta yeterlidir. Diyet VK'nın ana kaynağıdır. Erişkinlerde günlük VK gereksinimi 100-200 µg/gün'dür. Vitamin K'nın %80-85'i terminal ileumden lenfatik sistem içine emilir. Etkili emilim için ileumun normal villus yapısı yanı sıra, safra tuzları ve normal yağ emilimi gereklidir (7). Diyetteki VK-1'in doku VK-2'ye dönüşümü barsak bakterilerine bağımlı değildir (14).

Vitamin K1 glutamik asit rezidülerinin bir serisinin post translasyonel gama karboksilasyonu için kofaktördür. Bu reaksiyon, normal trombotik süreci başlatmak için; VK bağımlı proteinlerin kalsiyum kanalları yoluyla yüzey fosfolipitlerine bağlanmasını sağlar ve pıhtılaşma faktörlerinin aktif formlarının sentezi gerçekleşir. Bu VK bağımlı proteinler kan pıhtılaşmasına sınırlı değildir. Hücre siklus regülasyonu ve hücre-hücre adhezyonu (tirozin kinaz) için de önemlidir. Kanser gelişiminde tirozin kinaz aktivasyonu önemlidir. Tirozin kinaz reseptörü olan Axl, VK bağımlı gamakarboksilglutamil proteinini kodlayan; spesifik ligand büyüme duraksatma spesifik gen 6 (Gas6)'yı bağlar. Gastrik karsinogenez süresince Gas6-Axl sinyal yolu rol oynamaktadır. Vitamin K yokluğunda bir protein (serum desgamakarboksi protrombin [DCP]): (Protein induced by vitamin K absence: PIVKA) meydana gelir. PIVKA üreten pankreasın hepatoid karsinoması da tanımlanmıştır. Beyinde VK-2'nin VK-1'e dönüşme kapasitesi vardır (5,7,11,15-18).

Tarihçe

Vitamin K eksikliği kanaması ilk 1894'de Townsend tarafından tanımlanmıştır (1). Doğumda profilaktik olarak verilmesi son 70 yıldır kabul edilmiştir. 1935'de Danimarkalı bir bilim adamı kan pıhtılaşmasında gerekli olan VK'yı keşfetmiştir. İlk tedavi 1939'da uygulanmıştır (6, 19-21). Genellikle suda eriyen VK-3 verilmiştir. 1940'da doğumda 1 mg ağızdan (po) VK-3 verilen bebeklerde, doğumdan sonraki 2-8. günde görülen; kanamadan ölümlerin 5 kat azaldığı gösterilmiştir (22-24). Doğumdan sonra tüm pretermlere derhal verilmesi gerektiği bildirilmiştir (25). 1953'de yüksek doz kullanımın hemolitik anemi yaptığı saptanmıştır. 1956'da ciddi sarılık ve konjuge olmamış bilirubin beyine geçişi sonucu kernikterus ile ölüm bildirilmiştir (26, 27). Vitamin K eksikliği kanamasını önlemek için daha çok VK'nın yağda eriyen formu VK-1 kullanılmıştır (19). Daha sonra suda eriyen form geliştirilmiştir. Bu ürün hemolize sebep olmaktadır ve Avrupa ile Kuzey Amerika'da baskın kullanılmaktadır (28). Japonya'da VK-2 hala kullanılan esas üründür (6).

1990'lı yıllarda, yenidoğanlarda VK desteği için yapılan injeksiyonla; çocukluk çağı kanserlerinin (özellikle lösemi) gelişimi arasında bir bağlantının varlığı ileri sürüldü. İhtimal oranı 1.97-2.6 olarak belirtildi (1, 6, 29, 30). Farklı ülkeler buna değişik şekilde cevap verdiler. Avrupa'da birkaç ülke po profilaksiye yöneldi (31). Amerikan Pediatri Akademisi bu riskin belirtildiği gibi yüksek olmadığını bildirdi (32, 33). Üreticiler 40 yıldan fazla bir zamandır bir po kullanımlı ürün için uğraşmaktadırlar (33-38). Avustralya ve Yeni Zelanda po profilaksiye başladılar. Fakat geç VKDB yeniden gözlenmeye başlayınca kas içi (İM) profilaksiye döndüler (39). İngiliz Pediatri Birliği düzenli düşük doz po profilaksiyi önermiştir (6). Ancak İngiltere'de po ürünlerden lisans alan yoktur. Geç VKDB olguları VK ile profilaksi politikaları değişince oldukça düzenli olarak artmaya başladı (21, 35, 40, 41). 1996'da lesitin ve safra tuzları ile solubilize yeni koloidal bir ürün sunuldu. Yeni miks misellar ürün (Konakion MM,) po daha iyi emilim gösterdi. Ağızdan, İM ve damar içi (İV) kullanım için lisans aldı. Ancak geç VKDB'ni önlemede yeterli bulunmadı (6). 1996'da İngiltere'de anne sütü alan bebeklerde po ürünlerden bazıları yenidoğanın taburcu olması sonrası düzenli kullanıma izni almıştır. Avrupa'nın geri kalanında ve Kuzey Amerika'da bu izni alamamıştır (6, 41). Tek İM injeksiyonun uzun dönem koruma sağlayıp sağlayamadığını henüz bilmiyoruz (39).

Vitamin K Eksikliğine Bağlı Kanama Şekilleri

Alta yatan nedene bağlı 3 şekli görülür (Tablo 2). Klasik başlangıç gösteren formda risk, VK profilaksisi olmayan; anne sütü alanlarda, geç kanamanın 2-3 katıdır (1, 3, 42-44).

Geç VKDB her 6000 anne sütü alan bebekten birinde saptanmıştır (45, 46). Yaşamın 2 haftasından sonra, kistik fibröz, hepatit, çölyak hastalığı, dirençli ishal, malabsorbsiyon, barsakta bakteri yokluğu/steril barsak ya da alfa-1 antitripsin eksikliği olan infantlarda görülür. Doğum sonrası 6 aya kadar görülebilir. Yenidoğanların yarısına yakını VK eksikliğinin bazı derecelerine sahip olmalarına rağmen, kanamalı ciddi VKDB nadirdir (42, 47). Zengin ve ark. (48)'nin çalışmasında, 8 infantta 9 geç VKDB atağı izlenmiştir. Tanı sırasında ortalama yaşları 46 (26-111 gün) gün, tümü sağlıklı annelerden term doğan ve anne sütü alan bebeklerden birinde mekonyum aspirasyonu öyküsü dışında perinatal öyküleri normal bulunmuştur. Dört olgunun VK profilaksisi olmadığı saptanmıştır. Diğer 3'ünde ise belirsiz öykü saptanmıştır. Altısında intrakraniyal kanama, diğerlerinde gastrointestinal veya venöz giriş yerlerinden kanama göz-

lenmiştir. İrritabilite, kusma, fontanel pulsasyonu, konvulziyon ve azalmış/kaybolmuş yenidoğan refleksleri saptanmıştır. Uzamış sarılıklı 2 aylık bir infantda galaktozemi saptanmıştır. Altı yaşayanın yalnızca 1'inde ciddi nörolojik sekel gelişmiştir. Per ve ark. (45)'da rutin VK profilaksisi almayan 2 kardeşde intrakraniyal kanama geliştiğini saptamışlardır. Aydın ve ark. (49) 40 gün-94 ay arası pediatrik 79 inme olgusunun 22'sinin hemorajik olduğunu, bunların 17'sinin VKDB nedeniyle meydana geldiğini saptamışlardır.

Kanama Bölgeleri

Genelde doğumdan 2-6 gün sonra görülen kanama enjeksiyon yerleri, dişeti kanaması, deride kolayca morarma, göbek ya da gastrointestinal sistem (GIS)'de meydana gelebilir. Koyu melena özelliğinde dışkı, kanlı kusma, burun kanaması ve kanlı idrar görülür. Sünnetin 7 günden önce yapıldığı ve profilaksinin yapılmadığı ülkelerde yaygındır. İntrakraniyal ya da retroperitoneal hayatı tehdit eden kanama meydana gelebilir (4,6).

Vitamin K Bağlı Faktörlerin Eksikliği ile Birlikte Olan Nedenler (2, 7)

1. Normal yenidoğan: Yaşamın 3 ayına kadar normaldir.
2. Preterm:
 - a. Vitamin K'ya cevap veren
 - b. Vitamin K'ya cevap vermeyen (immatürite, infeksiyon, hipoksi, azalmış hepatik perfüzyon)
3. Diyet kaynaklı:
 - a. İnek sütü (6 µg/L)
 - b. Anne sütü (1.5-2 µg/L): Ticari formulalar (80 µg/L)
4. Değişmiş bakteriyel kolonizasyon:
 - a. Kusma
 - b. Aşırı ishal
 - c. Malabsorbsiyon sendromları (çölyak hastalığı, kistik fibröz, biliyer atrezi, GIS obstrüksiyonu)
 - d. Antibiyotikler (anne sütünde bulunanlarda dahil): Sefalosporinler (VK emilimini azaltır) Aşırı kullanım zararlı bakterileri ve VK aktive eden bakterileri öldürür.
5. Hepatosellüler hastalıklar:
 - a. Akut (Reye sendromu, akut hepatit)
 - b. Kronik (siroz, Wilson hastalığı)
6. İlaçlar: Kumadin, salisilatlar, antikonvülzanlar, rifampisin, izoniazid, bazı sülfü ilaçları (karaciğer fonksiyonlarının değiştirerek ya da normal barsak bakterilerinin oluşturduğu florayı yok ederek)

Doğal Vitamin K Kaynakları

Ispanak gibi yeşil yapraklı sebzeler, brokoli, brüksel lahanası, kuşkonmaz, lahana, karnabahar, yeşil bezelye, fasulye, yeşil çay, zeytin, zeytinyağı, soya tohumu, et (sığır karaciğeri), yumurta, tahıllar ve mandıra ürünleri zengin kaynaklardır. Yerkıstığı ve mısır yağı çok fakirdir. Bitkilerde 8 mg VK/kg oranındadır. İnek sütü de iyi bir kaynaktır. Pişirme vitamini uzaklaştırmaz. Donmuş yiyeceklerde VK tahrip olabilir (4, 50, 51).

Özellik	Erken Form	Klasik Form	Geç Form
Yaş	<24 saat	2-7 gün	15 gün-6 ay
Sebepler, risk faktörleri	Hamilelikte ilaç kullanımı Antikonvülzanlar Oral antikoagülanlar Rifampisin, izoniazid Antibiyotikler İdiyopatik ya da kalıtsal	Anne sütü alma Yetersiz VK alımı	Düşük VK alımı ve emilimine yol açan düşük VK içerikli anne sütü alma Kistik fibrozis İshal
Kanama bölgesi	İntrakraniyal GIS, göbek, karın içi Sefal hematoma	İntrakraniyal GIS, göbek Kulak-burun-boğaz bölgesi Enjeksiyon yerleri Sünnet	İntrakraniyal (>%50) GIS, deri Kulak-burun-boğaz bölgesi Enjeksiyon yerleri Ürogenital sistem Toraks içi
Sıklık	Çok nadir	%1.5 (1/10.000 doğum)	4-10/10.000 doğum
Profilaksi	İlaç kullanımını kesmek ya da değiştirmek Anneye VK profilaksisi	Yeterli VK desteği Erken ve yeterli anne sütü Formula VK profilaksisi	Yeterli VK desteği Yeterli anne sütü Formula VK profilaksisi

Günlük Diyetle Alınması Gereken Vitamin K Miktarları (1,6)

1. **Doğum-6 ay:** 2-5 µg/gün (1-5 µg/kg/gün)
2. **7-12 ay:** 2.5-10 µg/gün
3. **1-3 yaş:** 15-30 µg/gün
4. **4-8 yaş:** 20-55 µg/gün
5. **9-13 yaş:** 45-60 µg/gün
6. **14-18 yaş:** 55-75 µg/gün
7. **>19 yaş erkek:** 80-120 µg/gün, **kadın:** 65-90 µg/gün (1 mg= 1000 µg)

Vitamin K ile Proflaksi Yapılma Nedenleri

1. Aşırı kanama

Osteoporoz: Kemiklerde kalsiyumun uygun kullanımı için gereklidir. Tedavide daha çok VK-2 kullanılır. Kemik matris proteinlerinden özellikle osteokalsin, VK gerektiren kalsiyumla; gama karboksilasyon gerektirir (5, 7, 11).

2. Yılan sokması

3. Kistik fibröz

4. Böbrek taşları: Taş oluşumunu önler.

5. Vücut kokusu: Bitkisel yiyeceklerde bulunan, VK'nın suda eriyen formu klorofil; vücut, fekal ve idrar kokularını kontrol eder.

6. Deri yaraları: Deri yaralarını tedavi etmede suda eriyen form kullanılır. Bu klorofilin antioksidan etkisi ile olabilir. Klorofil bitkinin yeşil rengini verir. Çatlamış kan damarlarından kaynaklanan kırmızılık, yanık ve güneş yanığı irritasyonlarında, lazer tedavisi sonrası görülen morluklarda ve deri skarlarının tedavisinde kullanılır. Arındırıcı kremlerde bulunur.

7. Vitamin K-3, kanserli kemik iliği hücrelerinin büyümesini inhibe edebilir. Antikanser bir ajandır (52, 53). Vitamin K-2 bazı lösemik hücrelerin apoptozisine neden olur (16). 1998'de Pittsburgh Üniversitesi'nde yapılan bir hayvan çalışmasında VK-3'ün kanser hücrelerinin büyümesini yavaşlattığı bulunmuştur (53, 54). Vitamin C ile birlikte yüksek dozlarda tümör büyümesini inhibe edebilir. Bu durum önemli antiproliferatif ve apoptotik etki nedeniyledir (55). Vitamin K-3, insanlarda ciddi anemiye sebep olabilir. Kanser tedavisi ya da önlenmesinde VK desteği hakkında yeterli bilimsel veri yoktur. İnsanda yapılan ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (56-58).

Frekans

Kanamasız VK eksikliği 5 günden daha küçük infantların %50'sinde görülebilir. Yaşamın ilk 2 haftasında travmatize olmayan sağlıklı term bebeklerde klasik hemorajik hastalık, VK proflaksisi yapılmayan infantların %0.1-2 (ortalama: %1)'sinde meydana gelir. Daha tehlikeli olan geç kanama riski bunun üçte biridir. Anne sütü alanlarda geç VKDB prevalansı, proflaksi olmayan her 100.000 canlı doğumda yaklaşık 20 olgudur (41, 59-62).

Laboratuvar

Sağlıklı yenidoğanda protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzundur. Trombin oluşumu erişkinlere göre %50 yavaştır. Oldukça yüksek alfa-2-makroglobulin plazmini kolayca bloke ederek yenidoğanı kanamalardan korur. İn vitro yapılan kanama zamanı testi von Willebrand faktör antijen (vWF Ag) ve aktivitesinin yüksekliği nedeniyle yenidoğanlarda kısadır. Yenidoğanlarda trombositler faz iyi çalışır (1).

Vitamin K eksikliği kanamasında PT ve aPTT değerlendirilmelidir. Bu durumda PT ve aPTT uzar. En duyarlı ve akademik tanı koydurucu belirteç uygun antikörlerle (ELISA) ölçülen PIVKA'in yüksek seviyesidir. Şimdilerde VK eksikliğini belirlemek için postmortem değerlendirilen PIVKA II gösterilmiştir (1). Normal PT 13 saniyedir. Vitamin K eksikliğinde PT birkaç dakika olabilir. Erişkinlerde VK'nın plazma seviyesi (0.2-1.0 ng/mL) ölçülebilir ve alıma göre değişir. İnfantlarda düşük seviyelerde olduğu için ölçümü gereksizdir (5, 6, 7, 11).

Ayrırcı Tanı

Karaciğer hastalıkları ve yaygın damar içi tüketim koagülopatisi (DIC) ile ayrırcı tanısı yapılmalıdır. Vitamin K eksikliğine balı kanamada F I ve trombin zamanı (TT) normal olarak bulunur. Karaciğer hastalıklarında F II, F VII, F IX, F X'a ilaveten F I ve F V seviyesi düşer. Yaygın damar içi tüketim koagülopatisinde ise, parçalanmış eritrositler ve trombosit sayısında azalmasının yanısıra; F I, F V, F XIII seviyesi azalır ve TT uzar (2).

Protrombin zamanı hafif yükselmişse diyetle yetersiz alım düşünülür. Bu durumda VK'dan zengin yiyeceklerle beslenme artırılır. Protrombin zamanı düzelmezse ağır karaciğer hastalığı ya da DIC düşünülür. Olgular hematolog (laboratuvar sonuçlarını yorumlama) ve gastroenterolog (enflamatuvar barsak hastalığı, malabsorbsiyon ve parankimal karaciğer hastalığı gibi nedenleri saptama) tarafından konsülte edilmelidir. Anne bol yeşil yapraklı sebze ile beslenirse sütündeki VK düzeyini artırabilir. Kronik malnutrisyon (alkol bağımlılığı), diyet yoluyla alınan vitaminlerin sınırlı alımı (şupru, enflamatuvar barsak hastalıkları, kısa barsak sendromu, askaris enfeksiyonu ya da özellikle yağda eriyen vitaminlerin emildiği terminal ileumun rezeksiyonu) ve uzun dönem parenteral beslenmede VK eksikliği riski artar (2, 3). Vitamin B12 eksikliği, emilim bozulması ya da iştah kaybı yüzünden bozulmuş beslenme nedeniyle, infantta VK eksikliğinin önemli bir sebebi olabilir (63).

Büyük miktarda vitamin E antagonize edebilir. Endojen koagülasyon inhibitörlerinin meydana geldiği lupus antikoagülan gibi hastalıklarda eksiklik meydana gelebilir. Kilo verdiren ilaçlar yağ emilimini engeller. Böylece VK emilimini engeller. Radyoterapi ve X-ray VK'yı tüketebilir. Devamlı hemodiyaliz ve ağır yanıklarda da eksiklik meydana gelir (64).

Proflaksi

Düşük günlük doz damla şekli en iyi fizyolojik uygulama şeklidir. Ancak henüz böyle bir ürünle ilgilenen ticari kurum olmamıştır. Yiyecek ve İlaç Yönetimi (FDA) kurumu çiftlik hayvanlarının yuvecıklarına VK-3 desteğine izin vermesine rağmen, insanda izin vermez (6, 35). Doğumda genel proflaksiye ilaveten muhtemel risk gruplarında ilave VK gerekir (1).

Antikonvulziv tedavi alan hamile kadınlara, doğum öncesi 2-4 hafta için veya üçüncü trimestr süresince günde 5 mg VK-1 desteği verilmelidir. Doğumdan 48 ve 2 saat önce uygulanabilir. Hamilelikte VK desteğinin güvenilirliği bilinmemektedir (1, 65).

Protrombin kompleksinde yaşamın ilk günlerinde meydana gelen düşmeyi VK'nın 25 µg kadar küçük dozu dahi önleyebilir (2). Rutin proflaksi bazı ülkelerde her bebek (her preterm için henüz değil) için uygulanmaktadır. İM proflaksi genel uygulanan proflaksi şekli oldu. Günlük ihtiyaç duyulan VK-3 dozundan, 1000 kez daha fazla; olan rutin 1 mg injeksiyon uygulanmaktadır (66). Bütün yenidoğanlara doğumun 1 saati içinde 0.5-1 mg VK-1'in tek İM injeksiyon uygulaması önerilir. Ağız yolu ile proflakside doğumda 2-4 mg po ve anne sütü alanlara ilave dozlar verilmelidir (1, 5, 7, 45, 48).

Ağız yoluyla kullanılan ürünler lisans alırlarsa daha popüler olacaklardır. Ancak total dozu belirlemek için ilave çalışmalara gerek vardır (67-69). Ağız yoluyla proflaksi İM kadar güvenilir olabilir (6). Ancak özellikle anne sütü alanlarda yeterli olmaz (5, 7). Doğumun 12 saati içinde, po 1 mg VK-1 182,000 anne sütü alan bebeğe verilmiş. İlave 3 doz taburcu olduktan her 2 hafta sonra verilmiş. 4 bebekte geç VK eksikliği gelişmiştir. Bunların 2'sinde personel kullanım şekline uymamıştır. Diğer 2'sinde ise alfa 1 antitripsin eksikliği saptanmıştır. Anne sütü alan bebeklerde po yol tercih edilecekse 2-4 mg uygulamasının 15. gün tekrar edilmesi önerilmektedir (1). Doğumdan hemen sonra po 2 mg ve 4-7. günlerde 2 mg uygulanabilir. Bu uygulama şeklinde yalnızca anne sütü alan bebeklerde emzirme döneminin sonuna kadar ayda bir kez 2 mg olarak ek dozlar önerilir. Erken ve geç VKDB riski tek 1 mg İM VK-1 depo injeksiyon ile ya da yaşamın ilk 3 ayı için haftada bir kez po 1 mg alınması ile tamamen ortadan kaldırılabilir. Tanımlanmamış karaciğer hastalığı olan bebekler dört 1 mg (ya da 3 kez 2 mg) po doz ile korunamazlar (41, 60-62). Ağız yoluyla proflaksi klasik VKDB'ni önlemede İM uygulamaya göre daha az pahalı ve daha az travmatiktir. Buna rağmen po VK-1 ya da VK-3 geç VKDB'ni önlemede İM kadar etkili değildir (1).

Preterm infantlarda 0.1 mg/kg İV ya da po VK proflaksisinin geç başlangıçlı VKDB'yi önlemede yeterli olmadığı belirtilmiştir (70). 1000 g altındaki bebeklerde 0.3 mg/kg olarak kullanılması önerilmektedir (71). Preterm ve hasta termlerde 0.3 mg/kg İV VK sonrası kan seviyesi yaklaşık 1. günde 190 ng/mL ve 5. günde 100 ng/mL olarak saptanmıştır (72). Pretermelerde VK proflaksisinde, farklı dozlarda uygulamada; 0.5 mg kullanımla aynı başarı sağlandığı görülmüştür (Tablo 3). 0.5-1 mg İV uygulama sonrası gün 2 ve 10'da VK seviyesi İV'e karşı İM grupta yaklaşık 2 kat daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4) (7).

Peri/intraventriküler hemoraji 35 hafta altı infantlarda VK bağımlı koagülasyon faktörlerinin daha düşük konsantrasyonları nedeniyle daha yaygındır. Terme göre pretermelerde VK bağımlı koagülasyon faktörleri düşük bulunmuştur. Anneye antenatal 10 mg (2-7 gün), İM ya da İV VK-1 verdikten sonra preterm kordon kanında F II, IV ve X artmış bulunmuştur. Peri/intraventriküler hemoraji VK-1 alan anne bebeklerinde %32 (almayanlarda %53) olarak belirgin az bulunmuştur (73).

Yaşamın ilk 10 gününde TPN alan preterm infantlarda 0.5 mg olarak daha düşük doz İV ya da İM VK'ya rağmen serum seviyesi çok yüksek bulunmuştur. Daha büyük çocuklar için önerilen 1 µg/kg/gün ilave ile VK büyük oranda artar (74). Doğum sonrası tek doz 1 mg İM VK klasik VKDB'ni önlemede etkilidir. Hem İM hem de po (1 mg) VK proflaksisi 1-7 günler arası koagülasyon durumunu gösteren biyokimyasal indisleri olumlu etkiler (60, 61).

Anne sütü alanlarda VK proflaksisinde yaygın bir kaygı devam etmektedir. Daha az aciliyet içeren durumlarda po verilebilir (75, 76).

Tedavi

Vitamin K-1'in oral formunun emilimi için ince barsakta az miktarda safraya gerek vardır. Bu nedenle acil durumlarda kullanılmaz (4). Amerikan Pediatri Akademisi bütün yenidoğanların ciddi kanamaları önlemek amacıyla VK injeksiyonu almaları gerektiğini belirtmektedir (76).

Koruyucu doz uygulanmamış bir bebekte VKDB gelişirse VK İM verilmemelidir. Vitamin K 1 mg/kg olarak yavaş İV veya deri altı (SK) yapılmalıdır. Derialtı yapılan VK'nın emilimi hızlıdır (1). Çünkü İV uygulama ile nadiren yaşamı tehdit eden anafaktik reaksiyonlar ve İM uygulama ile hematomlar gözlemlenebilir (76).

Acil durumlarda VK dilüsyonu ciddi alerjik/anafaktik reaksiyonlara karşı dikkatli olarak İV verilebilir. Acil durumlarda 10-20 mg VK-1 %5 dekstroz veya %09 izotonik sodyum klorür içinde İV olarak 1 saatde yakın takip ile verilir. Total parenteral beslenenlerde VK-1 uygulaması 12-24 saat içinde VK eksikliğini düzeltir (76).

Kanaması olan infantlarda VK bağımlı proteinlerin seviyesini hızla artıran plazma ürünleri ile tedavi verilir. Hayatı tehdit eden acil

Tablo 3. Pretermelerde farklı dozlarda vitamin K proflaksisi ile plazma düzeyleri (ng/mL) (7)

Gestasyon Yaşı (22-32 Hafta)	Gün 2	Gün 10	p
1 mg proflaksi	1307	274	<0.05
0.5 mg proflaksi	975	297	=0.03
p	NS	NS	

Tablo 4. İntravenöz ile İM vitamin K uygulamasında kan düzeyleri (7)

Vitamin K (ng/mL)	İM	İV
Gün 2	1162	521
Gün 10	381	182

kanama durumunda protrombin kompleks konsantrisi, hayatı tehdit etmeyen kanama durumunda plazma verilmesi düşünülür (1). Profilaktik VK almayan intraserebral hemorajili infantlarda rekombinant F VIIa uygulaması ile koagülasyon fonksiyonları düzeltilerek derhal cerrahi girişim yapılabilmiştir (77).

Yan Etkiler

Karaciğer fonksiyon bozukluğunda kontrendikedir. Laktasyon ve gebelikte uzun süre kullanım kontrendikedir. Yan etki oranı %1'in altındadır. Enjeksiyon yerinde hassasiyet, geçici kızarma, tad alma bozukluğu, hipotansiyon, siyanoz, uyuşukluk, kardiyopulmoner arrest, şok ve diaforez gelişebilir. Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde hemoliz meydana gelebileceği için sakınılmalıdır. İntravenöz form histamin salınımını başlatması ile arasıra ciddi anafaksi yapar (1-3).

Anne VK antagonistlerine maruz kaldığı zaman beyin ve santral sinir sistemi (SSS)'nde fetal anomaliler meydana geldiği saptanmıştır (78, 79). Hamile kadınlara verilen büyük miktarda VK yenidoğanda sarılığa yol açabilir (6).

Kanser riski ispatlanmamıştır. Doğumda İM VK alanlarda solid tümörler daha fazla olarak saptanmamıştır. Çocukluk çağı lösemileri bakımından durum daha az açıktır. Eğer varsa da prematürite veya operatif doğum gibi nedenlerle ilgili olabilir (6, 30, 80-82).

Vitamin K-3 doksorubisinin kemoterapotik etkilerini artırabilir. İnsanlarda delili yoktur. Bir Faz I çalışmada ilerlemiş kanserli insanlar- da İV VK-3'ün olumlu etkileri gösterilememiştir. Vitamin K'nın diğer formlarında antikanser etkisi olup olmadığı bilinmemektedir (53, 54).

Tirozin kinaz hem immün sistem hem de hücre regülasyonu için önemli bir enzim sistemidir (83). Bu fetus, bebek ve erişkinin VK'nın aşırı birikiminden korunması içindir (7). Yaşamın ilk haftasındaki preterm bebeklerde, yaşamın 2 haftasında PIVKA tespit edilemediği ve yüksek plazma VK seviyelerinin yan etkileri olabileceği için daha az parenteral VK önerilmiştir (51). Yeni bilgiler yüksek VK seviyesinden korunmayı desteklemektedir (16). Postnatal yaşamda VK'nın düşük vücut depoları infantı VK'nın aşırı birikiminden ve tirozin kinaz ligantların aşırı desteğinden koruyabilir. İnsan ve hayvanlarda, yüksek VK seviyesinin yan etkileri bildirilmemiş olsa da; insan fizyolojisinde bütün VK bağımlı proteinlerin daha iyi bilgisine sahip olununca, preterm bebeklere daha az VK verileceği düşünülmektedir (83).

Yazının başında sorulan soruyu tekrarladığımızda, VK uygulanmayan 100 çocuğun 1'inde kanama olacak ve 99'unda sorun çıkmayacaktır. Oysa geçmiş yıllarda rutin VK profilaksisinin kesildiği ya da hiç uygulanmadığı ülkelerde SSS kanaması olan yenidoğanlar anlamlı oranda artmıştır. Vitamin K eksikliği kanamasını önlemek için, doğumdan sonra ortalama 1 saat içinde; tüm yenidoğanlara 1 mg (1 dizyem) VK İM uygulanması zorunludur ve tercihen olarak düşünülmemelidir (1, 5, 7, 45, 48, 76, 77, 84).

Kaynaklar

1. Monagle P, Andrew M. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds), Neonatal Hematology, Developmental hemostasis: relevance to newborns and infants. 6th edition, Saunders, Philadelphia, 2003;121-68.
2. Philip Lanzkowsky. Hemostasis. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Third Edition. Academic Press, New York. 2000;287-331.
3. Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EAM, et al. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. Throm Haemost 1999;81:456-61.
4. American Academy of Pediatrics (AAP). 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, IL 60007. (847) 434-4000. <http://www.aap.org>.
5. Muntean W. General vitamin K prevention in newborn infants. Z Geburtshilfe Perinatol 1986;190:107-13.
6. Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academic Press; 2002:162-89.
7. Costakos DT, Greer FR, Love LA, Dahlen LR, Suttie JW. Am J Perinatol;2003;20:485-490.
8. Hey E. Effect of maternal anticonvulsant treatment on neonatal blood coagulation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;81:F208-10.
9. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, et al. Enzyme-inducing antiepileptic drugs and the risk of bleeding in the neonate. Neurology 2002;58:549-53.
10. Olson RE, Chao J, Graham D, et al. Total body phyloquinone and its turnover in human subjects at two levels of vitamin K intake. Br J Nutr 2002;87:543-53.
11. Ni R, Nishikawa Y, Carr BI. Cell growth inhibition by a novel vitamin K is associated with induction of protein tyrosine phosphorylation. J Biol Chem 1998;273:9906-11.
12. Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. Drugs 1999;57:535-44. Published erratum appears in Drugs. 1999;57:870.
13. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE. Prenatal vitamin K1 administration in epileptic women to prevent neonatal hemorrhage: is it effective? J Reprod Med 2006;51:463-6.
14. Davidson RT, Foley AL, Engelke JA, Suttie JW. Conversion of dietary phyloquinone to tissue menaquinone-4 in rats is not dependent on gut bacteria. J Nutr 1998;128:220-3.
15. Ferland G. The vitamin K-dependent proteins: an update. Nutr Rev 1998;56:223-30.
16. Tsujioka T, Miura Y, Otsuki T, et al. The mechanisms of vitamin K2-induced apoptosis of myeloma cells. Haematologica 2006;91:613-9.
17. Sawabu T, Seno H, Kawashima T, et al. Growth arrest-specific gene 6 and Axl signaling enhances gastric cancer cell survival via Akt pathway. Mol Carcinog. 2006; [Epub ahead of print]
18. Matsueda K, Yamamoto H, Yoshida Y, Notohara K. Hepatoid carcinoma of the pancreas producing protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA-II) and alpha-fetoprotein (AFP). J Gastroenterol 2006;41:1011-9. Epub 2006 Nov 9.
19. Hopkins CS. Adverse reactions to a cremophor-containing preparation of intravenous vitamin K. Invasive Therapy Clin Monit 1998;9:254-5.
20. Waddell WW, Guerry D. The role of vitamin K in the etiology, prevention, and treatment of hemorrhage in the newborn infant. J Pediatr 1939;15:802-11.
21. Dam H, Tage-Hansen E, Plum P. Vitamin-K lack in normal and sick infants. Lancet 1939;ii:1157-61.
22. Lehmann J. Vitamin K as a prophylactic in 13,000 babies. Lancet 1944;i:493-4.
23. Sanford HN, Shmigelsky L, Chapin JM. Is administration of vitamin K to the newborn of clinical value? JAMA 1942;118:697-702.
24. Gröntoft O. Intracranial haemorrhage and blood-brain barrier problems in the new-born: a pathologico-anatomical and experimental investigation. Acta Pathol Microbiol Scand 1954;Suppl 100.
25. Dunham EC. Premature infants: a manual for physicians. Washington: Federal Security Agency. Children's Bureau Publication 325, 1948.
26. Allison AC. Danger of vitamin K to newborn. [Letter] Lancet 1955;i:669.
27. Mayer TC, Angus J. The effect of large doses of 'Synkavit' in the newborn. Arch Dis Child 1956;31:212-5.
28. Asteriadou-Samartzis E, Leiken S. The relation of vitamin K to hyperbilirubinemia. Pediatrics 1958;21:397-402.
29. Golding J, Greenwood R, Birmingham K, et al. Childhood cancer, intramuscular vitamin K and pethidine given during labour. BMJ 1992;305:341-6.
30. Klebanoff MA, Read JS, Mills JL, Shiono PH. The risk of childhood cancer after neonatal exposure to vitamin K. N Engl J Med 1993;329:905-8.
31. Cornelissen M, von Kries R, Loughnan P, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. Eur J Pediatr 1997;156:126-30.
32. Klebanoff MA, Read JS, Mills JL, et al. The risk of childhood cancer after neonatal exposure to vitamin K. N Engl J Med 1993;329:905-8.

33. Hilgartner MW. Vitamin K and the newborn. *N Engl J Med* 1993;329:958-9.
34. British Paediatric Association. Vitamin K prophylaxis in infancy. Report of an expert committee. London: British Paediatric Association, 1992.
35. Tripp JH, McNinch AW. The vitamin K debacle: cut the Gordian knot but first do no harm. *Arch Dis Child* 1998;79:295-7.
36. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Vitamin K compounds and the water soluble analogues. *Pediatrics* 1961;28:501-7.
37. Dunn PM. Vitamin K for all newborn babies. *Lancet* 1982;i:770.
38. American Academy of Pediatrics. Vitamin K Ad Hoc Task Force. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993;91:1001-3.
39. Loughnan P, Chant KM Elliott E, et al. The frequency of late onset haemorrhagic disease in Australia with different methods of prophylaxis, 1993-1997. An update. [Abstract] *J Paediatr Child Health* 1999;35:A8.
40. Barton JS, Tripp JH, McNinch AW. Neonatal vitamin K prophylaxis in the British Isles: current practise and trends. *BMJ* 1995;310:632-3.
41. Wariyar U, Hilton S, Pagan J, et al. Six years' experience of prophylactic oral vitamin K. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F64-8.
42. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002776.
43. McNinch AW, Barton J, Tripp JH. Vitamin K deficiency bleeding in the British Isles and the changing pattern of vitamin K prophylaxis. In: Sutor AH, Hathaway WE, eds. *Vitamin K in infancy*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1995:165-72.
44. Choo KE, Tan KK, Chuah SP, et al. Haemorrhagic disease in newborn and older infants: a study of hospitalised children in Kelantan, Malaysia. *Ann Trop Paediatr* 1994;14:231-7.
45. Per H, Kumandas S, Ozdemir MA, Gumus H, Karakukcu M. Intracranial hemorrhage due to late hemorrhagic disease in two siblings. *J Emerg Med* 2006;31:49-52.
46. Hanawa Y, Maki M, Murata B, et al. The second nation-wide survey in Japan of vitamin K deficiency in infancy. *Eur J Pediatr* 1988;147:472-7.
47. Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EA, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1999;81:456-61.
48. Zengin E, Sarper N, Turker G, Corapcioglu F, Etus V. Late haemorrhagic disease of the newborn. *Ann Trop Paediatr* 2006;26:225-31.
49. Aydinli N, Tatli B, Caliskan M, et al. Stroke in childhood: experience in Istanbul, Turkey. *J Trop Pediatr* 2006;52:158-62. Epub 2006 Apr 24.
50. Greer FR, Mummah-Schendel LL, Marshall S, Suttie JW. Vitamin K1 and vitamin K2 status in the newborn during the first week life. *Pediatrics* 1988;81:137-40.
51. Kumar D, Greer FR, Super DM, Suttie JW, More JJ. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations. *Pediatrics* 2001;108:1117-22.
52. Casas JS, Castellano EE, Couce MD, et al. A gold (I) complex with a vitamin K3 derivative: characterization and antitumoral activity. *J Inorg Biochem* 2006;100:1858-60.
53. Parekh H, Chavan S, Advani S, Chitnis M. Single and combination treatment with vitamin K3 and adriamycin: in vitro effects on cell survival and DNA damage in human chronic myeloid leukemia cells. *Sel Cancer Ther* 1991;7:127-35.
54. Xu CJ, Zhang Y, Wang J, Zhang TM. Menadione reduced doxorubicin resistance in Ehrlich ascites carcinoma cells in vitro. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1998;19:273-6.
55. Kassouf W, Highshaw R, Nelkin GM, Dinney CP, Kamat AM. Vitamins C and K3 sensitize human urothelial tumors to gemcitabine. *J Urol* 2006;176:1642-7.
56. Ong T, Whong WZ, Stewart J, Brockman HE. Chlorophyllin: a potent antimutagen against environmental and dietary complex mixtures. *Mutation Research* 1986;173:111-5.
57. Ge L, Wang Z, Wang M, Kar S, Carr BI. Involvement of c-Myc in growth inhibition of Hep 3B human hepatoma cells by a vitamin K analog. *J Hepatol* 2004;41:823-9.
58. Lim D, Morgan RJ Jr, Akman S, et al. Phase I trial of menadiol diphosphate (vitamin K3) in advanced malignancy. *Invest New Drugs* 2005;23:235-9.
59. Krasinski SD, Russell RM, Furie BC. The prevalence of vitamin K deficiency in chronic gastrointestinal disorders. *Am J Clin Nutr* 1985;41:639-43.
60. von Kries R. Oral versus intramuscular phytomenadione: safety and efficacy compared. *Drug Saf* 1999;21:1-6.
61. von Kries R, Hachmeister A, Gobel U. Can 3 oral 2 mg doses of vitamin K effectively prevent late vitamin K deficiency bleeding? *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 3:S183-6.
62. von Kries R, Hachmeister MJ, Göbel U. Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F109-12.
63. Koç A, Sarraoğlu S, Altıntaş I, Minnet C. Vitamin B12 deficiency as one the major causes of post-neonatal vitamin K deficiency. XXXth World Congress of International Society of Hematology, Abstract Book, Abstract: 356, Poster: 263, s. 160-1.
64. Tovar A, Ameho CK, Blumberg JB, Peterson JW, Smith D, Booth SL. Extrahepatic tissue concentrations of vitamin K are lower in rats fed a high vitamin E diet. *Nutr Metab (Lond)* 2006;3:29.
65. Schaefer C. Exposure to vitamin K antagonists during pregnancy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:509-10.
66. Sells RL, Walker SA, Owen CA. Vitamin K requirements of the newborn infant. *Proc Soc Exper Biol Med* 1941;47:441-5.
67. Darlow B, Harding J. Vitamin K prophylaxis in the newborn. *N Z Med J* 1995;108:514.
68. Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency in newborns. *Br J Haematol* 1999;106:256.
69. Wariyar U, Hilton S, Pagan J, Tin W, Hey E. Six years' experience of prophylactic oral vitamin K. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F64-8.
70. Loughnan PM, McDougall PN, Balvin H, Doyle LW, Smith AL. Late onset Haemorrhagic disease in premature infants who received intravenous vitamin K1. *J Paediatr Child Health* 1996;32:268-9.
71. American Academy of Pediatrics. Nutritional needs of preterm infants. In: Kleinman RE, ed. *Pediatric Nutrition Handbook*. 4th ed. Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics; 1998:66-8.
72. Raith W, Fauler G, Pichler G, Muntean W. Plasma concentrations after intravenous administration of phylloquinone (vitamin K1) in preterm and sick neonates. *Thromb Res* 2000;99:467-72.
73. Liu J, Wang Q, Chen YH, Qin GL, Zhao JH, Zhu LC. [Level of vitamin K-dependent coagulation factors in premature infants and the influence of maternal antenatal administration of vitamin K1 on their activity] *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005;43:908-10.
74. Greer FR. Vitamin K in nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S, eds. *Nutritional Needs of the preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993:111-9.
75. Tandoi F, Mosca F, Agosti M. Vitamin K prophylaxis: leaving the old route for the new one? *Acta Paediatr Suppl* 2005;94:125-8.
76. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003;112:191-2.
77. Hubbard D, Tobias JD. Intracerebral hemorrhage due to hemorrhagic disease of the newborn and failure to administer vitamin K at birth. *South Med J* 2006;99:1216-20.
78. Pauli RM, Madden JD, Kranzier JD, et al. Warfarin therapy initiated during pregnancy and phenotypic chondrodysplasia punctata. *J Pediatr* 1976;88:506-8.
79. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122-40.
80. Ansell P, Bull D, Roman E. Childhood leukaemia and intramuscular vitamin K: findings from a case-control study. *BMJ* 1996;313:204-5.
81. McKinney PA, Juszczak E, Findlay E, Smith K. Case-control study of childhood leukaemia and cancer in Scotland: findings for neonatal IM vitamin K. *BMJ* 1998;316:173-7.
82. Parker L, Cole M, Craft AW, Hey EN. Neonatal vitamin K administration and childhood cancer in the north of England: retrospective case-control study. *BMJ* 1998;316:189-93.
83. Saxena SP, Israels ED, Israels LG. Novel vitamin K-dependent pathways regulating cell survival. *Apoptosis* 2001;6:57-68.
84. Greer FR, Marshall SP, Severson RR, et al. A new mixed micellar preparation for oral vitamin K prophylaxis: Randomised controlled comparison with an intramuscular formulation in breast fed infants. *Arch Dis Child* 1998;79:300-5.