

Vitamin K ve Hemostaz

Vitamin K and Hemostasis

**Fatih Demirtaş,
Melike Sezgin Evim*,
Birol Baytan*, Adalet Meral Güneş***

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,
Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Birol Baytan
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,
Görükle, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 295 04 31
Fax: +90 224 442 81 43
E-posta: baytanbirol@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 06.04.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 13.09.2010

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

ÖZET

Vitamin K, kanda bulunan normal pıhtılaşma faktörlerinin sentezi için gerekli bir faktördür. Yenidoğanlarda vitamin K eksikliğine yatkınlık vardır, çünkü çok az bir miktar K vitamini plasentadan geçer. Doğumdan sonraki ilk birkaç gün bağırsak florası henüz bakteri içermediği için vitamin K üretilmez. Bu vitamin K eksikliği kanama ile karakterize yenidoğanın hemorajik hastalığına yol açar. Doğumdan sonra kanama riskini azaltmak için tüm yenidoğanlara intramusküler vitamin K uygulanması önerilmektedir. (*Güncel Pediatri 2010; 8: 113-8*)

Anahtar kelimeler: Vitamin K, çocuklar, hemostaz

SUMMARY

Vitamin K is necessary for the synthesis of the proteins that help control bleeding (clotting factors) and thus for the normal clotting of blood. Newborns are prone to vitamin K deficiency because only small amounts of vitamin K cross the placenta and because, during the first few days after birth, their intestine does not contain bacteria to produce vitamin K. The deficiency can cause hemorrhagic disease of the newborn, characterized by a tendency to bleed. A vitamin K injection in the muscle is recommended for all newborns to reduce the risk of bleeding within the brain after delivery. (*Journal of Current Pediatrics 2010; 8: 113-8*)

Key words: Vitamin K, children, hemostasis

Giriş

K Vitamini

Vitamin K (VK), pıhtılaşma proteinlerinin aktif formlarının sentezinde etkili, normal koagülasyonun sağlanmasında hayati öneme sahip yağda eriyen esansiyel bir vitamindir (1,2).

Danimarkalı bilim adamları Henrik Dam ve Edward Adelbert Doisy 1929 yılında, suni diyetle beslenen civcivlerin bağırsaklarında, deri altı yağ katında ve beyinlerinde kanamalar oluştuğunu saptamışlardır. Çalışmalarının sonucunda 1943 yılında K vitamininin doğal şeklini izole ederek Nobel ödülünü almışlardır. Doğumda profilaktik olarak verilmesi son 70 yıldır kabul edilmiştir (3-5). 1940'da doğumda 1 mg ağızdan (PO) VK-3 verilen bebeklerde, doğumdan sonraki 2-8. günlerde görülen kanamadan ölümlerin 5 kat azaldığı gösterilmiştir (6-8). 1953'de yüksek doz kullanımın hemolitik anemi yaptığı saptanmıştır. 1956'da ciddi sarılık ve konjuge olmamış bilirubinin beyine geçişi sonucu kernikterus ile ölüm bildirilmiştir.

1990'lı yıllarda, yenidoğanlarda VK desteği için yapılan enjeksiyonla; çocukluk çağı kanserlerinin (özellikle lösemi) gelişimi arasında bir bağlantının varlığı ileri sürülmüştür. Bunun üzerine bazı Avrupa ülkeleri, Avustralya ve Yeni Zelanda'da oral tedaviye geçilmiştir. Ancak VK eksikliğine bağlı kanamalarda artış olması üzerine tekrar intramusküler (İM) tedaviye geçilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda VK'nın çocukluk çağında lösemi riskini arttırdığına dair veri yoktur (9-12).

K vitamininin metabolizması ve kaynakları

Vücuttaki vitamin K depoları, diyetle alımın olmadığı sağlıklı bireylerde bir hafta yeterlidir. Diyet VK'nın ana kaynağıdır. Vitamin K'nın %80-85'i terminal ileumdan emilir. Etkili emilim için ileumun normal villus yapısına sahip olması, safra tuzları ve normal yağ emilimi gereklidir (13).

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. Pişirme vitamini uzaklaştırmaz. Donmuş yiyeceklerde VK tahrip olabilir (Tablo 1) (14). Tablo 2’de günlük VK gereksinimi gösterilmiştir (15,16).

K vitamini Formları

1-Yağda Eriyen Form

- VK-1 (fitanadion): Yeşil yapraklı sebzelerden diyet yolu ile alınan, 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 (17).
- VK-2 (menakinon): Barsak flora bakterilerinin (özellikle gram pozitif bakteriler) 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 (17).

2. Suda Eriyen Form

- VK-3 (menadion): Güçlü, sentetik ve suda eriyen formudur. Alerjik reaksiyonlar ve bazı toksik etkilere neden olabilir (17).

K Vitamininin Biyolojik Rolü

Vitamin K, VK bağımlı proteinlerin glutamik asit rezidülerinin posttranslasyonel kimyasal değişimi için ko-faktördür. Bu reaksiyon, normal trombotik yolu başlatmak için hayati rol oynar. VK bağımlı proteinlerin kalsiyum kanalları yoluyla yüzey fosfolipitlerine bağlanmasını sağlar ve pıhtılaşma faktörlerinin aktif formlarının sentezi gerçekleşir. Bu reaksiyon mikrozomal enzimler ile vitamin K epoksit döngüsü ile gerçekleşir (Şekil 1) (18,19).

VK bağımlı proteinler kan pıhtılaşmasına sınırlı değildir. Hücre siklus regülasyonu ve hücre-hücre adezyonu (tirozin kinaz) için de önemlidir. Kanseri gelişiminde tirozin kinaz aktivasyonu önemlidir (20). VK yokluğunda, vitamin K yokluğu proteini (Protein induced by vitamin K absence: PIVKA) meydana gelir. PIVKA üreten pankreasın hepatoid

karsinoması da tanımlanmıştır. PIVKA-II protrombinin karboksile olmamış formudur ve VK eksikliğinin tanısında kullanılabilir (21,22). Koagülasyon proteinleri dışında birçok VK bağımlı protein kemik, kırık, böbrek, akciğer ve diğer dokularda da bulunur. Bunlar arasında kemik proteini olan osteokalsin ve matriks Gla proteini iyi bilinmektedir. Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenen en önemli non-kollojen kemik proteindir ve kemik gelişiminde önemli rol oynar. VK eksikliğinde artmış fraktür riski vardır (23-26).

K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörleri karaciğerde sentezlenir ve dolaşıma salınır.

1. Prokoagülan faktörler: Faktör (F) 2-7-9-10

2. Antikoagülan faktörler: Protein C (PC) ve protein S (PS)

Birbirine zıt iki etkisine rağmen, VK eksikliğinde prokoagülan proteinlerin göreceli inaktivitesine bağlı kanama ön planda görülür (27, 28).

K Vitamin Eksikliğinde Risk Faktörleri

Beslenemeyen ve tamamen anne sütü alan bebeklerin küçük bir kısmında semptomatik eksiklik gelişebilir. Yenidoğanlar ve özellikle prematürelde daha sık görülür. Doğumda F II seviyesi ve VK depoları düşük olduğu için, beslenemeyen bebeklerde risk daha fazladır. Anne sütü dışında, bir ikincil kaynak başlayıncaya kadar; barsaktaki bakteriyel aktivite, yenidoğandaki VK’nın tek kaynağıdır. Antikonvulzan alan annelerin bebeklerinde risk vardır (29,30).

VK bağımlı faktörlerin eksikliğinin nedenleri (13,27):

1. Prematürite

- Vitamin K’ya cevap veren
- Vitamin K’ya cevap vermeyen (immaturite, enfeksiyon, hipoksi, azalmış hepatik perfüzyon) eksiklik.

2. Diyet kaynaklı

Anne sütü, süt çocuğu gereksiniminin % 20’sini karşılar.

Tablo 1. Besinlerin vitamin K içerikleri			
Besin	µg/100 gr	Besin	µg/100 gr
İnek sütü	1	Yeşil fasulye	40
Anne sütü	0,2	Brokoli	175
Tereyağı	30	Lahana	125
Peynir	35	Ispanak	415
Yumurta	11	Patates	1
Sığır Karaciğeri	92	Elma suyu	2
Et yağı	15	Şeftali suyu	8
Mısır yağı	0	Çilek	10
Ayçiçeği yağı	10	Kahve	38
Buğday unu	4	Kola	2
Buğday tane	17	Yeşil çay	712
Kuşkonmaz	57		

Laboratuvar

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 (Faktor I), FV ve FVIII hayatın ilk günlerinde dahi normal düzeydedir. Yenidoğanlarda antikoagulan proteinlerde (Antitrombin, protein C, protein S) düşük seviyededir. Vitamin K'ya bağımlı pıhtılaşma faktörleri yaşamın ilk birkaç gününde daha fazla düşer ve yaklaşık üçüncü günde en düşük seviyeye ulaşır (Tablo 4) (15,27).

Vitamin K eksikliğinde en çok etkilenen protein protrombin (FII)'dir. Protrombin seviyesi normalin %10-15'ine düşerse küçük travmalarla dahi kanama meydana gelebilir. Protrombin seviyesi %10'un altına düşerse belirgin bir sebep olmaksızın ciddi spontan kanama meydana gelebilir (13,16).

Sağlıklı yenidoğanda protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzundur. 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. Vitamin K eksikliği kanamasında PT ve aPTT uzar. En duyarlı ve tanı koydurucu belirteç uygun antikorlarla (ELISA) ölçülen PIVKA'nın yüksek seviyesidir. Vitamin K eksikliğinde PT ve aPTT birkaç dakika olabilir. VK seviyesi yenidoğanlarda düşük olduğundan, tanı için ölçümü gereksizdir (1,13,15,16).

Ayırıcı Tanı

1. Karaciğer hastalıkları: Vitamin K eksikliğine bağlı 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 de düşer.
2. Yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP): YDP'de parçalanmış eritrositler ve trombosit sayısında azalmasının yanısıra; F I, F V, F XIII seviyesi azalır ve TT uzar (27).

	Preterm (<28 Hafta)	Preterm (28-32 Hafta)	Term (33-36 Hafta)	Normal Çocuk
PT (sn)	14,6-16,9	10,6-16,2	10,1-15,9	10,8-13,9
aPTT (sn)	80-168	27,5-79,4	31,3-54,3	26,6-40,3
F 1 (mg/dl)	160-346	150-310	150-280	95-425
F 2 (%)	16-46	20-47	30-60	100
F 5 (%)	45-118	50-120	56-138	100
F 7 (%)	24-50	26-55	40-73	100
F 8 (%)	75-105	130-150	154-180	100
F 9 (%)	17-27	10-30	20-38	100
F 10 (%)	20-56	24-60	30-54	100
vWF Ag (%)	82-224	147-224	67-178	100
vWF (%)	83-223	78-210	50-200	100
AT (%)	18-58	22-58	32-72	100
PC (%)	-	12-44	17-53	100
PS (%)	-	14-38	12-60	100

	PT	aPTT	Fibrinojen	Trombosit	Tanı testleri
Kalıtımsal bozukluklar					
Hemofili A	N	Y	N	N	F 8
Hemofili B	N	Y	N	N	F 9
vWH Tip 3	N	Y	N	N/D	F 8/ vWF
F 7 eksikliği	Y	N	N	N	F 7
F 10 eksikliği	Y	Y	N	N	F 10
F 1 eksikliği	N/Y	N/Y	D	N	Fibrinojen
F 13 eksikliği	N	N	N	N	F 13
Kazanılmış bozukluklar					
YDP	Y	Y	Y	D	D- dimer
VK eksikliği	Y	N/Y	N	N	F 2,7,9,10
Karaciğer hastalığı	Y	Y	N/D	N/D	F 1,2,5,7,9,10

F: faktör, N: normal, D: düşük, Y: yüksek, vWH: von willabrand hastalığı

3. Fazla miktarda vitamin E, VK'yı antagonize edebilir.
4. Lupus antikoagulan gibi endojen koagulasyon inhibitörlerinin meydana geldiği hastalıklarda eksiklik meydana gelebilir.
5. Kilo verdiren ilaçlar yağ emilimini engeller, böylece VK emilimini engeller.
6. Radyoterapi ve X-ray VK'yı tüketebilir.
7. Hemodiyaliz ve ağır yanıklarda da eksiklik meydana gelir.
8. Konjenital faktör eksiklikleri de ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Tablo 5) (27,28,34,35).

Profilaksi

İM/PO/IV profilaksi uygulanabilir. Antikonvülzan, antitüberküloz ve antikoagulan tedavi alan hamile kadınlara profilaksi önerilir. Doğum öncesi 2-4 hafta içinde veya 3. trimester süresince günde 5 mg VK-1 desteği verilmelidir. Hamilelikte VK desteğinin güvenilirliği bilinmemektedir. Anneye antenatal 10 mg (2-7 gün), İM ya da İV VK-1 verildikten sonra preterm kordon kanında F II artmış bulunmuştur. Peri/intraventricüler kanama VK-1 alan anne bebeklerinde %32 (almayanlarda %53) olarak belirgin az bulunmuştur (15,36,37).

İM VK'ya göre daha az travmatik, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle son zamanlarda oral VK uygulaması gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda tek doz oral ve İM profilaksi ile erken tip VK eksikliğine bağlı kanama görülmesi arasında bir fark saptanmamıştır. Ancak geç tip kanama, tek doz oral profilaksi alan olgularda daha sık görülmektedir. Bu nedenden dolayı tekrarlayan doz uygulamaları gerekmektedir.

Sonuç olarak; erken tip kanamayı engellemede oral tedavi İM tedavi kadar etkilidir, ancak geç tip kanamayı engellemede oral VK için tekrar dozlarının gerekmesi ve İM VK'nın daha etkili olduğunun gösterilmesi nedeniyle; ülkemizde bütün yenidoğanlara doğumdan sonra 1 saat içinde rutin 1 mg VK İM enjeksiyon uygulaması önerilmektedir (28, 38-40).

VK Profilaksisi Uygulanan Diğer Durumlar

1. Osteoporoz: Kemiklerde kalsiyumun uygun kullanımı için gereklidir (1,13,20).
2. Kistik fibroz
3. Yılan sokması
4. Böbrek taşları: Taş oluşumunu önler.
5. Deri yaraları: Deri yaralarını tedavi etmede kullanılır. Bunu antioksidan etkisi ile sağlar.
6. Vitamin K-3, kanserli kemik iliği hücrelerinin büyümesini inhibe edebilir. Vitamin K-2 bazı lösemik hücrelerin apoptozisine neden olur. Vitamin C ile birlikte yüksek dozlarda tümör büyümesini inhibe edebilir. Ancak bu konuda yeterli çalışma yoktur (41-45).

Tedavi

Vitamin K-1'in oral formunun emilimi için ince barsakta az miktarda safraya gerek vardır. Bu nedenle acil durumlarda kullanılamaz (17). Koruyucu doz uygulanmamış bir bebekte VK eksikliğine bağlı kanama gelişirse VK intramusküler verilmemelidir. Vitamin K 1 mg/kg olarak yavaş intravenöz (İV) veya subkutan (SC) yapılmalıdır. SC yapılan VK'nın emilimi hızlıdır (15).

IV uygulama ile nadiren yaşamı tehdit eden anafaktik reaksiyonlar gözlenebilir. Acil durumlarda alerjik/anafaktik reaksiyonlara karşı dikkatli olarak 10-20 mg VK %5 dekstroz veya izotonik sodyum klorür içinde IV olarak 1 saatte verilir. Total parenteral beslenenlerde VK uygulaması 12-24 saat içinde VK eksikliğini düzeltir. TPN alan olgulara haftada bir VK desteği önerilir (38).

Göbek kanaması gibi acil olmayan kanamalarda, VK yapılabilir ve 4 saat sonra yanıt değerlendirilir. Hayati tehdit eden acil kanamalarda VK'ya ek olarak taze donmuş plazma, protrombin kompleks konsantresi (F2-9-10) veya rekombinant F VIIa uygulaması ile kanama kontrol altına alınabilir (15,46).

Yan Etkiler

Enjeksiyon yerinde hassasiyet, kızarıklık, ilaç alımından 1-2 hafta sonra ortaya çıkan eritamatöz ve veziküler lezyonlardan sklerodermaya kadar giden cilt lezyonları görülebilir. Özellikle IV uygulamalardan sonra hipotansiyon, nöbet, serebral tromboz, göğüs ağrısı, anafaktoid reaksiyon ve akut kardiyovasküler kollaps gelişebilir. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda hemolitik anemi, hiperbilirubinemi ve kernikterus gelişebilir. İM uygulamalardan sonra hematoma, osteomyelit, damar ve sinir zedelenmesi nadiren gelişebilir (15,27,28,38).

Kaynaklar

1. Muntean W. General vitamin K prevention in newborn infants. Z Geburtshilfe Perinatol 1986;190:107-13.
2. Ferland G. The vitamin K-dependent proteins: an update. Nutr Rev 1998;56:223-30.
3. Dam, H. "The Antihæmorrhagic Vitamin of the Chick: Occurrence And Chemical Nature". Nature 1935;135:652-3.
4. MacCorquodale DW, Binkley SB, Thayer SA, Doisy EA. "On the constitution of Vitamin K1". Journal of the American Chemical Society 1939;61:1928-9.
5. Fieser LF. "Synthesis of Vitamin K1". Journal of the American Chemical Society 1939;61:3467-3475.
6. Lehmann J. Vitamin K as a prophylactic in 13,000 babies. Lancet 1944;1:493-4.
7. Sanford HN, Shmigelsky L, Chapin JM. Is administration of vitamin K to the newborn of clinical value? JAMA 1942;118:697-702.
8. Grontoft O. Intracranial hæmorrhage and blood-brain barrier problems in the new-born: a pathologico-anatomical and experimental investigation. Acta Pathol Microbiol Scand 1954;100:8-109.
9. Allison AC. Danger of vitamin K to newborn. Lancet 1955;2:669.

10. Mayer TC, Angus J. The effect of large doses of 'Synkavit' in the newborn. *Arch Dis Child* 1956;31:212-5.
11. Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M. Childhood cancer, intramuscular vitamin K and pethidine given during labour. *BMJ* 1992;305:341-6.
12. 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.
13. Costakos DT, Greer FR, Love LA, Dahlen LR, Suttie JW. Vitamin K prophylaxis for premature infants: 1 mg versus 0.5 mg. *Am J Perinatol* 2003;20:485-90.
14. Booth SL, Suttie JW. Dietary Intake and Adequacy of Vitamin K1. *J Nutr* 1998;128:785-8.
15. 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. P.121-68.
16. Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academic Press; 2002. p.162-89.
17. American Academy of Pediatrics (AAP). 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, IL 60007. (847) 434-4000.
18. Suttie JW. Vitamin K. In: Diplock AD, ed. Fat-soluble vitamins: their biochemistry and applications. London, Heinemann 1985. p.225-311.
19. Furie B, Furie BC. Molecular basis of vitamin K-dependent g-carboxylation. *Blood* 1990;75:1753-62.
20. 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.
21. 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.
22. von Kries R, Becker A, Göbel U. Vitamin K in the newborn: influence of nutritional factors on a-carboxy-prothrombin detectability and factor II and VII clotting activity. *European Journal of Pediatrics* 1987;146:123-7.
23. Vermeer C. g-Carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K dependent carboxylase. *Biochemical Journal* 1990;266:625-36.
24. Kasatkar P, Shetty S, Ghosh K. Delayed vitamin K deficiency as a cause of bleeding: still a concern in the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2010;92:660-7.
25. Vermeer C, Jie K-S, Knapen MHJ. Role of vitamin K in bone metabolism. *Annual Review of Nutrition* 1995;15:1-22.
26. Binkley NC, Suttie JW. Vitamin K nutrition and osteoporosis. *Journal of Nutrition* 1995;125:1812-21.
27. Philip Lanzkowsky. Hemostasis. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Third Edition. Academic Press, New York 2000; 287-331.
28. Sutor Ah, Von Kries R, Cornelissen Eam, MorneLissen Eam, Mcninch Aw, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. *Throm Haemost* 1999;81:456-61.
29. Hey E. Effect of maternal anticonvulsant treatment on neonatal blood coagulation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81: F208-10.
30. Erja Kaaja, Risto Kaaja, Riitta Matila, Vilho Hiilesmaa. Enzyme-inducing antiepileptic drugs and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002;58:549-53.
31. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002776.
32. 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. p.165-72.
33. Choo KE, Tan KK, Chuah SP, Ariffin WA, Gururaj A. Haemorrhagic disease in newborn and older infants: a study of hospitalised children in Kelantan, Malasia. *Ann Trop Paediatr* 1994;14:231-7.
34. Koc A, Sarraoğlu S, Altıntaş, Minnet C. Vitamin B12 deficiency as one the major causes of post-neonatal vitamin K deficiency. XXXth World Congress of International Society of Hematology, 28 September-2 October 2005, İstanbul, Abstract Book, Abstract: 356, Poster: 263. p.160-1.
35. 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.
36. Schaefer C. Exposure to vitamin K antagonists during pregnancy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:509-10.
37. 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.
38. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003;112:191-2.
39. Sutor AH. Vitamin K deficiency bleeding in infants and children. A status report. In: Sutor AH, Hathaway WE, eds. Vitamin K in Infancy. Stuttgart: Schattauer; 1995. p.3-18.
40. Bahar A, Karademir F, Göçmen İ. Yenidoğanın hemorajik hastalığı ve K vitamini uygulaması. *DEU Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;2:67-72.
41. Tsujioka T, Miura Y, Otsuki T, et al. The mechanisms of vitamin K2-induced apoptosis of myeloma cells. *Haematologica* 2006;91:613-9.
42. Casas JS, Castellano EE, Couce MD, Ellena J, Sánchez A, Sordo J. A gold (I) complex with a vitamin K3 derivative: characterization and antitumoral activity. *J Inorg Biochem* 2006;100:1858-60.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.