

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

## Pervencija krvarenja zbog deficita vitamina K

Prevention of Bleeding Due to Vitamin K Deficiency

Zlatko Đurić

Klinika za dečje interne bolesti, Klinički centar Niš, Niš, Srbija

**Sažetak** Krvarenje usled deficita vitamina K je veoma ozbiljno stanje koje se javlja kod novorođenčadi i odojčadi. U radu su prikazani savremeni trendovi profilakse preporuke za prevenciju krvarenja usled deficit vitamina K. Bolesnici sa holestaznim bolestima jetre i cističnom fibrozom su predisponirani deficit vitamina K zbog loše resorpcije u intestinumu. Savremeni stavovi u vezi sa prevencijom deficit vitamina K u ovim bolestima su takođe navedeni.

**Cljučne reči:** vitamin K, krvarenje, prevencija

**Summary** Vitamin K deficiency bleeding is very serious disease that can affect newborns and infants. In this article current practice in prophylaxis and recommendations for the prevention of vitamin K deficiency bleeding have been cited. Patients with cholestatic liver diseases and cystic fibrosis are prone to vitamin K deficiency due to poor intestinal resorption. Current knowledge of vitamin K prophylaxis in these diseases has been also mentioned.

**Key words:** vitamin K, bleeding, prevention

Danski biohemičar Henrik Dam je 1929. godine prvi otkrio liposolubilnu anti-hemoragijsku komponentu u ishrani, nazvavši je vitamin K prema početnom slovu reči "Koagulation" na nemačkom jeziku (1). On je za ovo otkriće dobio Nobelovu nagradu za medicinu 1943. godine.

Vitamin K je liposolubilni vitamin, kofaktor enzima  $\gamma$ -glutamil karboksilaze. Ovaj enzim učestvuje u posttranslacionoj modifikaciji rezidua glutamata čime se stvara  $\gamma$ -karboksiglutam (Gla). Veživanjem kalcijuma za Gla residue dolazi do aktivacije faktora koagulacije II, VII, IX i X, proteina C, proteina S, proteina Z, koji učestvuju u koagulaciji krvi. Aktivacija Gla rezidua u kostima (osteokalcin i protein S) i krvnim sudovima (Glamatriks) je važna za očuvanje homeostaze ovih organskih sistema.

U prirodi se nalaze dve forme vitamina K: filokinon (vitamin K<sub>1</sub>) i menakinon (vitamin K<sub>2</sub>). U terapijske svrhe se daju preparati čiji se sastav bazira na vitaminu K<sub>1</sub>. Sintetska forma ovog vitamina: menadion (vitamin K<sub>3</sub>) nije više u primeni zbog peroralnu profilaksu zbog potencijalne toksičnosti.

Vitamina K<sub>1</sub> u najvećoj količini ima u zelenom povrću (spanać, prokelj, zelena salata, kupus i brokoli). Menakinon se sintetiše posredstvom bakterija u intestinumu. Može se naći i u namirnicama kao što su: žumance, pileće i goveđe meso, fermentirani sir, fermentirano povrće (kupus, soja). Koncentracija vitamina K u majčinom mleku je niskai

iznosi 1-4 $\mu$ g/l, za razliku od mlečnih formula koje su obogaćene ovim vitaminom i sadrže  $\geq$ 50 $\mu$ g/l.

Preporučuje se dnevni unos vitamina K za odojčad u količini od 5-10 $\mu$ g/24h, za decu većeg uzrasta 15-30 $\mu$ g/24h, za adolescente 55-65 $\mu$ g/24h(2). Za odrasle ova količina iznosi: za žene 90 $\mu$ g/24h, za muškarce 120 $\mu$ g/24h.

### Krvarenje usled deficita vitamina K

Prvi opis hemoragijske bolesti novorođenčeta datira iz 1984. godine (3). Tada je prikazana grupa od 50 novorođenčadi sa pojavom krvarenja koje se javilo od 2-3 dana života. U to vreme bolest nije dovođena u vezu sa nedostatkom vitamina K. Posle nešto više od pola veka dokazan je profilaktički efekat vitamina K za pojavu ove bolesti (4). Prve preporuke za rutinsku profilaktičku primenu vitamina K donela je Američka Akademija za Pedijatriju (AAP) 1961. godine (5). One su podrazumevale: davanje 1 mg vitamina K svakom novorođenčetu putem intramuskularne injekcije ili peroralnog unosa. Kasnije učinjena ispitivanja su dokazala da, za razliku od intramuskularnog, peroralno dat vitamin K u jednoj dozi nije pouzdana profilaksa za kasni oblik ove bolesti, tako da se u sledećim preporukama AAP ovaj vid davanja ne savetuje (6,7).

Golding i sar. (1992) su objavili rezultate svoje studije u kojima se navodi da deca koja po rođenju prime intramuskularnu injekciju vitamina K, kasnije imaju povećani rizik za pojavu karcinoma (8). Rezultati ove studije nisu potvrđeni u brojnim ispitivanjima koja su usledila, ali su doveli do afirmacije protokola za peroralno davanje vitamina K u nekim zemljama.

U međuvremenu je termin "hemoragijska bolest novorođenčeta" zamenjen terminom "krvarenje usled deficit vitamina K" (KDVK). Etiološki faktori su pored relativne nezrelosti sintetske funkcije jetre kod novorođenčadi, niska koncentracija vitamina K u majčinom mleku i mali broj bakterija koje stvaraju vitamin K u crevima.

U zavisnosti od vremena ispoljavanja, razlikujemo tri klinička oblika ove bolesti:

Rano KDVK: nastaje od 2-3 dana života i manifestuje se pojavom kefalhematoma, krvarenjem u CNS-u, krvarenjem u grudnu i trbušnu duplju i krvarenjem iz pupčanog patrljka. Često se uzrok nalazi u terapiji majke lekovima koji imaju antagonistički (warfarin) ili inhibitorni (carbamazepin, fenitoin, isoniazid, rifampicin, barbiturati) efekat na metabolizam vitamina K.

Klasično KDVK: javlja se od 2-7 dana života u vidu digestivnog krvarenja, krvarenja u nadbubrežnim žlezdama, koži, CNS-u i pupčanom patrljku.

Kasno KDVK: nastaje u intervalu od 2-12 nedelje života. Ispoljava se intrakranijalnim, digestivnim ili krvarenjem u koži. Kod ovih bolesnika obično postoji bolest koja dovodi do poremećaja resorpcije vitamina K (cistična fibroza, holestazna bolest jetre).

Prema skoro publikovanim preporukama ESPGHAN-a (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) profilaksa KDVK se može sprovesti nekim od sledećih pristupa (9):

- Intramuskularnom injekcijom vitamina K<sub>1</sub> u dozi od 1 mg po rođenju deteta.
- Peroralnim davanjem vitamina K<sub>1</sub> u dozi od 3X2 mg po rođenju deteta, zatim još u dva intervala u istoj dnevnoj dozi i to: u prvom, od od 4-6 dana po rođenju i u drugom od 4-6 nedelje života.
- peroralnim davanjem 2 mg vitamina K<sub>1</sub> po rođenju deteta, zatim 1 x nedeljno 1 mg sledeća 3 meseca.

Peroralno davanje vitamina K<sub>1</sub> se ne preporučuje kod: prematurusa, dece lošeg opšteg stanja, kao i kod dece sa holestazom, malapsorpcijom ili ukoliko majka deteta uzima neki od napred navedenih lekova koji utiču na metabolizam vitamina K (prekid terapije pre porođaja deluje preventivno). Uspešnost ovakvog pristupa zavisi od pridržavanja profilaktičkog protokolu i eventualne pojave regurgitacije i povraćanja.

U većini evropskih zemalja i SAD praktikuje se intramuskularno davanje vitamina K<sub>1</sub>, što predstavlja dosta pouzdanu profilaksu KDVK. Ovaj vid profilakse se decenijama sprovodi i u našoj zemlji. On je u skladu sa gore

navedenim preporukama ESPGHAN-a, kao i sa aktuelnim preporukama AAP, prema kojima se profilaksa KDVK sprovodi kod sve novorođenčadi davanjem jedne doze Vitamina K<sub>1</sub> od 0,5-1 mg/m. (7).

Dijagnoza KDVK je izvesna ako je protrombinsko vreme (PT) produženo. Parcijalno tromboplastinsko vreme (PTT) je takođe produženo, ali može biti i normalno u ranoj fazi. Od svih faktora koagulacije, faktor VII ima najkraći poluživot. Pad koncentracije faktora VII je prvi znak deficita vitamina K. U prilog dijagnoze ide i normalizacija PT za 24h i porast vrednosti PIVKA (protein induced by vitamin K absence) faktora II posle intravenskog davanja vitamina K<sub>1</sub>. U diferencijalnoj dijagnozi potrebno je isključiti diseminovanu intravaskularnu koagulaciju određivanjem: broja trombocita, koncentracije fibrinogena i FDP (fibrin degradation products). Kod insuficijencije jetre nema potpune normalizacije PT posle davanja vitamina K<sub>1</sub>.

U terapijske svrhe daje se vitamin K<sub>1</sub> u dozi od 1-5 mg intravenski sporo. U slučaju teških krvarenja indikovano je davanje sveže krvne plazme.

#### **Prevenција deficita vitamina K u holestaznim bolestima jetre**

Nedostatak žučnih soli u tankom crevu dovodi do poremećaja resorpcije lipida i liposolubilnih vitamina. Bolesnici sa holestazom bi trebalo da uzimaju svakodnevno vitamin K<sub>1</sub>, peroralnim putem u dozi od 2 mg/dan ili u jednoj nedeljnoj dozi od 5 mg (za decu sa TM od 5-10 kg) ili 10 mg (za decu sa TM preko 10 kg) (10). Profilaksa se može sprovesti i intramuskularnim davanjem vitamina K<sub>1</sub> u dozi od 5-10 mg svake 2. nedelje.

#### **Prevenција deficita vitamina K u cističnoj fibrozi**

U oko 90% bolesnika sa cističnom fibrozom (CF) postoji insuficijencija pankreasa. Osim navedenog, bolest jetre i dugotrajna antibioterapija predisponiraju deficit vitamina K u CF. Još uvek ne postoji konsenzus u vezi doziranja vitamina K<sub>1</sub> kod bolesnika sa CF. U jednoj od skoro publikovanih terapijskih šema preporučuje se peroralna doza od 0,3-0,5 mg/24h (11).

#### **Prevenција deficita vitamina K u celijačnoj bolesti**

Krvarenje izazvano nedostatkom vitamina K je opisano kao vodeći simptom celijačne bolesti (12). Kod celijačnih bolesnika korisno je odrediti PT pre dijagnostičke biopsije tankog creva. Ukoliko se notira abnormalnost ovog testa, vitamin K<sub>1</sub> se suplementira parenteralnim putem.

#### **Zaključak**

Niska koncentracija vitamina K u krvnoj plazmi novorođenčadi uvodi ovu decu u rizik od veoma ozbiljnih posledica po njihovo zdravlje ukoliko se ne sprovede profilaksa davanjem vitamina K. Najpouzdaniji vid profilakse

KDVK predstavlja intramuskularno davanje vitamina K po rođenju deteta. Zbog poremećaja resorpcije vitamina K, deca sa holestaznim bolestima jetre i cističnom fibrozom takođe spadaju u grupu bolesnika kod kojih je potreban ovaj vid profilakse.

**Literatura:**

1. Dam H. Cholesterin stoffwechsel in Hühnereiern und Hühnchen. *Biochem Zeitschr* 1929; 215: 457-481.
2. Van Winkel M, De Bruyne R, Van de Velde S, Van Biervliet S. Vitamin K, an update for pediatrician. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 127-134. PMID 18982351. DOI 10.1007/s00431-008-0856-1.
3. Townsend CW. The hemorrhagic disease of the newborn. *Arch Paediatr* 1984; 11: 559-565.
4. Waddel WW, Guerry D, Bray WE, et al. Possible effects of vitamin K on prothrombin and clotting time in newly-born infants. *J Path Bact* 1937; 44: 633-635.
5. American Academy of Pediatrics. Report of Committee of Nutrition: vitamin K compounds and water soluble analogues. *Pediatrics* 1961; 28: 501-506.
6. American Academy of Pediatrics. Vitamin K Ad Hoc Task Force. Controversis concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993; 91: 1001-1002. PMID 8474790
7. Controversis concerning vitamin K and the newborn. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 2003; 112: 191-192. PMID 14502529
8. Golding J, Greenwood R, Birmingham K, et al. Childhood cancer, intramuscular vitamin K and pethidine given during labour. *BMJ* 1992; 305: 341-346. PMID 1392886.
9. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: A position paper by the ESPGHAN committee of nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63 123-129. PMID 27050049 DOI: 10.1097MPG.000000000000123
10. Dhawan A. Familial and inherited cholestatic syndromes. In: Battie M, Dhawan A, Punits JWL. *Pediatric Gastroenterology, hepatology and nutrition*. First ed. New York: Oxford University Press Inc; 2009. p.361-371.
11. Atlas AB, Rosh JR. Cystic fibrosis and congenital anomalies of the exocrine pancreas. In: Willie R, Hyams JS, Kay M. *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. Fifth ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.999-1015.
12. Djuric Z, Zivic S, Katic V. Celiac disease with diffuse cutaneous vitamin-K deficiency bleeding. *Adv Ther* 2007; 24: 1286-1289. PMID 17552018 .

---

Primljeno/received: 9.3.2017.

Prihvaćeno/Accepted: 18.3.2017.

---

---

**Correspondance to:**

Prof Zlatko Djurić

Klinika za dečje interne bolesti,

Klinički centar Niš,

Bulevar Dr Zorana Đinđića 48, 18000 Niš, Srbija

E mail: [zldjuric@yahoo.com](mailto:zldjuric@yahoo.com)

Mobtel: 064/ 11 37 270

Fax: 018 231 922

---