

Yenidoğanın Hemorajik Hastalığı ve K Vitamini Uygulaması

HEMORRHAGIC DISEASE OF NEWBORN AND ADMINISTRATION OF VITAMIN K

Arif BAHAR, Ferhan KARADEMİR, İsmail GÖÇMEN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Servisi

ÖZET

Yenidoğanın Hemorajik hastalığı sağlıklı bebeklerde travma, asfiksi veya infeksiyon olmaksızın hayatın 1 ila 5. günlerinde kanamaların görülmesidir. K vitamini zayıf plasental geçişi, anne sütünün K vitamini içeriğinin yeterli olmaması ve barsağın steril olması etyolojideki faktörlerdir. Uzamış Protrombin zamanı genellikle K vitamini eksikliğini gösteren ilk laboratuvar bulgusudur. Anne sütü ile beslenen bebeklerde K vitamini profilaksisi için önerilen tek doz 0,5-1 mg K vitamini oral veya intramusküler uygulanmasıdır. Son çalışmalar K vitamini oral uygulanmasının klasik K vitamini eksikliğinde intramusküler uygulama kadar etkili, daha ucuz ve daha az travmatik bir yol olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte oral uygulama K vitamini eksikliğine bağlı geç kanamaların profilaksisinde intramusküler uygulama kadar etkili değildir.

Anahtar sözcükler: K-Vitamini eksikliği, yenidoğanın hemorajik hastalığı.

SUMMARY

Hemorrhagic Disease of Newborn consist of bleeding from multiple sites in otherwise healthy infants in the absence of trauma, asphyxia, or infection on days 1 to 5 of life. Etiologies include poor placental transfer of Vitamin K, marginal Vitamin K content in breast milk, and a sterile gut. A prolonged prothrombin time is usually the first laboratory test to indicate that Vitamin K deficiency is present. Recommendations for Vitamin K prophylaxis consist of a single dose of 0.5 to 1 mg intramuscularly or an oral dose at birth for breast-fed infants. Recent studies show that the oral route of administration of Vitamin K is as effective, less expensive, and less traumatic compared with intramuscular administration in preventing the classic presentation of Vitamin K deficiency. However, oral Vitamin K is not as effective as intramuscular Vitamin K in the preventing of late Vitamin K deficiency.

Key words: Vitamin-K deficiency, hemorrhagic disease of newborn.

Arif BAHAR

GATA Haydarpaşa Eğitimi Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi
81327 Kadıköy, İstanbul
Tel/fax: 216 / 3304595
e-mail:Arbahar@Hotmail.com

Yenidoğan döneminde K vitamini eksikliği sonucu ortaya çıkan bir kanama diatezi söz konusudur. Yenidoğanın K vitamini aktivitesi sağlıklı erişkinin yarısı kadardır ve K vitamini bağımlı koagülasyon faktörlerinin, doğumdan sonraki ikinci günden itibaren başlangıç aktivitesinin yarısı veya üçte biri düzeyine düşmesi ile kanamalar görülebilmektedir (1,2). Hayatın ilk günlerinde K vitamini eksikliği ile oluşan, protrombin, prokonvertin ve muhtemelen diğer faktörlerin eksikliği ile karakterize olan bu klinik tablo

“Yenidoğanın Hemorajik Hastalığı”(YHH) olarak adlandırılır (3).

K VİTAMİNİ:

K vitamini yağda eriyen bir vitamindir. K vitamini grubu vitaminler Naftokinonlar ailesinin üyeleridir. Bu grubun ana yapısını oluşturan Menadion (K3)'ün alkilenmesiyle Menakinonlar (K2) oluşur. Fillokinonlar (K1) bitkilerde bulunan K vitamini formudur. Menakinon-7 K vitamini doymamış şeklidir ve hayvanlarda barsak bakterileri tarafından sentezlenir.

Besinsel olarak yeşil yapraklı sebzelerden alınan K vitamini ortalama %30-70'i barsaklardan absorbe edilir. İnce barsaklardan K vitamini emilimi için safra ve pankreas sekresyonu gereklidir (4).

Klasik vasküler hemostatik cevap, trombositlerin plak oluşturması ve stabil fibrin oluşumundan oluşur. Koagülasyon üç aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada koagülasyon faktörleri, fosfolipidler ve doku faktörlerinin etkileşmesi ile tromboplastin oluşur, ikinci aşamada protrombin trombine dönüşür. Üçüncü aşamada ise solubl fibrinojen fibrine çevrilir (5).

K vitamini karaciğerden inaktif prekürsör protein olarak üretilen protrombin (faktör II), faktör VII, IX ve X'un normal kan düzeylerinin devamı için gereklidir (6).

K vitamini spesifik proteinlerin amino terminallerinde yerleşmiş olan glutamik asit kalıntılarının enzimatik gama karboksilasyonunda kofaktör rolü oynar. Altı farklı protein (faktör II, VII, IX, X, protein S, C) gama karboksi glutamik asit (Gla) içerir ve bunlar normal koagülasyonda esansiyel role sahiptirler. K vitamini yokluğu veya antagonistlerinin varlığı durumunda Gla formasyonu bozulur ve nonfonksiyonel proteinlerin miktarı artar (7).

K vitamini plasentayı yeterli düzeyde geçemediğinden diğer yağda eriyen vitaminlerden farklı olarak yenidoğanda deposu yoktur. Yenidoğan bebekte barsak florası da henüz oluşmamış olduğundan K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörleri erişkinlere göre %20-60 düzeyindedir (8). K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörleri doğumdan sonraki birinci gün erişkin düzeyinin %50'sine, beşinci gün %60'ına, altıncı ayda %90'ına ulaşır. Anne süütünün K vitamini içeriği yetersiz olduğundan anne sütü alan bebeklerde pıhtılaşma faktörleri düzeyleri düşüktür. Hayatın ilk haftasında formül mama alan çocuklarda fekal K1 ve K2 düzeyi anne sütü alanlardan belirgin olarak yüksek bulunur. Mama ile beslenenlerde gaitadaki bu yüksek K vitamini düzeyi formül mamalara ilave edilen K vitamini yansıtmaktadır (9).

Anne sütü yeterli K vitamini içermediğinden ve hayatın ilk günlerinde karaciğerde pıhtılaşma faktörleri

yeterli düzeyde yapılamadığından yenidoğanda kanamaya eğilim vardır. Son yıllarda anne sütü ile beslenmenin artmasıyla K vitamini eksikliğinin geç dönemde görülen şeklinin sıklığı artmıştır. Bu nedenle tüm yenidoğanlara K vitamini profilaksisi önerilmektedir (10).

Vücudun günlük K vitamini gereksinimi tam olarak bilinmemektedir. Süt çocuğunda ilk altı ay için 12µg/gün, ikinci altı ay için 10-20µg/gün, 1-3 yaş için 15-30µg/gün, 4-6 yaş için 20-40µg/gün, 7-10 yaş için 30-60µg/gün ve 11 yaş üzeri için 50-100µg/gün dozu önerilmektedir (3).

Doğumda intestinal flora gelişmemiş olduğundan barsakta K vitamini yapımı yetersizdir ve yenidoğanlarda, özellikle de pretermelerde safra salgısı sınırlı olduğundan yağ ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi ileri yaşlara oranla düşüktür. Bu nedenlerle K vitamini bağımlı prokoagulanlardaki fizyolojik düşüklüğü gösteren protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), trombotest gibi testler doğumda uzamıştır (5). Yenidoğan dönemi sonrasında gastrointestinal malabsorbsiyonu olan, uzun süre antibiyotik alan hastalar dışında K vitamini eksikliği neredeyse hiç görülmez. Pıhtılaşma faktörlerinin sentezini etkileyen karaciğer hastalıkları K vitamini gereksinimini artırır. K vitamini aktivitesinin azalması ile öncelikle faktör VII düzeyi azalır. Bu faktörün azalması protrombin düzeylerinin ve kısmen de faktör IX ve X'un azalmasına neden olur (11).

K vitamini düzeyleri doğumdan sonraki altıncı haftaya doğru erişkin düzeylerine ulaşır. Vitaminin uygulanmasını takiben faktör düzeylerindeki artış, protrombin zamanında azalma, bu vitaminle ilgili eksiklik durumunu düşündürür. K vitamini eksikliğinde uzamış PT, PTT, artmış trombotest, normotest, pozitif nonkarboksile protrombin, normal Trombin zamanı, normal fibrinojen düzeyi, trombosit sayısı, FV, VIII, XI, XII, normal koagulan aktivitesi ve normal FII, VII, IX, X antijen düzeyi saptanır. Koagülasyon faktörlerinin prekürsörleri PIVKA olarak adlandırılır. K vitamini eksikliğinde plazmada PIVKA düzeyleri artar (12,13).

YENİDOĞANIN HEMORAJİK HASTALIĞI

Yenidoğanda K vitamini eksikliği sonucu klasik, erken ve geç hemorajik hastalık olmak üzere üç ayrı klinik tablo gelişebilir.

Yenidoğanın klasik hemorajik hastalığı tipik olarak 2-7. günlerde ortaya çıkan, yaygın ekimozlar ve gastrointestinal kanamalarla kendini gösteren bir tablodur. Burun kanamaları, erken sünneti takiben kanamalar görülebilir. Sıklıkla intrakranial hemorajiler vardır, sefalhematom varsa genişleyebilir. Prenatal faktörler ve düşük sosyoekonomik düzey ile de ilişki saptanmıştır. Anne sütü klasik hemorajik hastalık patogenezinde en önemli rolü oynar. Anne sütü genellikle 20µg/L. altında ve bazen 5µg/L. altında K vitamini içerir. İnek sütü anne sütünün yaklaşık dört katı kadar K vitamini içerir. Formül sütlerde ise 50µg/L. üzerinde K vitamini bulunur. Anne sütü ile beslenen sütçocukları inek sütü alan gruba göre belirgin olarak uzamış P'na sahiptirler (11,12,14-16).

Yenidoğanda ilk 24 saat içinde K vitamini eksikliğine bağlı kanamaların oluşması erken hemorajik hastalık olarak kabul edilir. Bu tablo tipik olarak annesi K vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç alan infantlarda görülür. Gebelik esnasında terapötik dozlarda warfarin alan annelerin bebeklerinde, difenilhidantoin, fenobarbital kullanan epileptik anne çocuklarında ve daha sık olarak izomazid, rifampisin ile tedavi edilen tüberkülozlu anne çocuklarında görülebilir. Bu ilaçlar fetal karaciğerde mikrozomal enzimlerin indüklenmesine sebep olabilir. Gebeliğinde oral antikoagulan alan annelerin çocuklarında kumadin bileşikleri plasentadan geçerek neonatal K vitamini metabolizmasını ve koagülasyon faktörleri sentezini bozabilir. Heparin plasentadan geçemez ve bu nedenle gebelik boyunca antikoagulan tedavi gerektiğinde heparin kullanılması önerilmektedir (12).

Yenidoğan döneminden sonra, ilk yaşın sonuna kadar görülebilen ve önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar geç hemorajik hastalık olarak nitelendirilir. Bu hastaların çoğunda intraserebral, intraserebellar, subaraknoid, subdural veya epidural kanamalar görülür. Hastalığın

ilk bulgusu vasküler kollaps ile birlikte ciddi merkezi sinir sistemi disfonksiyonu olabilir. Hastalığın başlangıcından önce genellikle kanama öyküsü yoktur. Mortalite oldukça yüksektir, ciddi nörolojik sekeller kalabilir. Daha az sıklıkla görüleni başlangıç bulguları gastrointestinal sistem, muköz membran kanamaları, intramusküler veya cerrahi girişim sonrası yaygın hemorajilerdir. İdyopatik olgular tipik olarak 1-3 ay arasında görülürken, sekonder nedenler ilk yılda herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Yalnız anne sütü ile beslenen bebeklerde de geç hemorajik hastalığın görülme olasılığı vardır (11,13).

K vitamini eksikliği, anne sütü alan ve ishal gelişen sütçocuklarında daha sık görülür. Amerikan Pediatri Akademisi, anne sütüyle beslenen, birkaç günden uzun süren ışıhali olan çocuklarda K vitamini uygulanmasını önermektedir (10).

K vitamini eksikliğinde sekonder sebepler de önemlidir. Böyle bir tablo ile karşılaşıldığında altta yatan ciddi bir hastalık olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Geç hemorajik hastalık kistik fibrozun, bilier atrezinin ve alfa-1 antitripsin eksikliğinin başlangıç bulgusu olabilir. Neonatal hepatit ve abetalipoproteinemide başlangıç bulgusu vitamin K eksikliğine bağlı kanamalar olabilir. Hikaye dikkatle alınmalı, fizik muayenede kilo almında azalma, anormal gaita çıkışı, uzamış sarılık aranmalıdır. Ter testi, bilirubin düzeyi bakılmalı, akantositlerin varlığı açısından periferik kan yayması incelenmelidir (14).

Tedavi

Sütçocuklarında 1 mgr K vitamininin parenteral uygulanması ciddi yetmezlik durumlarında bile yeterli olmaktadır. K vitamini verilmesinden sonra 4-6 saat içinde kanama durur ve 12 saat sonra PT ve PTT normalleşir. Şiddetli eksiklik olduğu zaman intramusküler uygulama hematoma oluşumu ile birlikte olabileceğinden intravenöz yol daha güvenli bir yol olacaktır. Hayatı tehdit eden hemorajilerde parenteral K vitamini uygulanmasını takiben 10-20 ml/kg taze donmuş plazma vitamin K bağımlı faktörlerin düzeyini hızla yükseltir (15,17).

Tüm yenidoğanlara doğumda K vitamini profilaksisi yapılması bütün ülkeler tarafından kabul edilen bir görüştür. Günümüzde profilaksi bazı ülkelerde oral, bazı ülkelerde intramüsküler yolla yapılmaktadır. Doğumda yapılan profilaktik uygulama dışında hasta pretermilere, geniş spektrumlu antibiyotik alanlara veya total paranteral beslenme uygulananlara haftada bir veya iki kez K vitamini uygulanması önerilmektedir. Özellikle küçük premature bebeklere, oral beslenme sağlanana kadar haftada bir 0.5-1 mg K vitamini verilmesi önerilmektedir (18). Yalnız anne sütü ile beslenen bebeklerde de geç hemorajik hastalığı önlemek için profilaksinin sürdürülmesi yararlıdır. Anneye doğum sırasında K vitamini uygulaması güvenilir bir profilaksi yöntemi değildir (11,12,19,20).

Anne sütü ile beslenmenin artmasıyla K vitamini eksikliğinin geç dönemde görülen şeklinin tanımlanması ve tekrarlayan K vitamini uygulama önerileri profilaksinin oral uygulanmasını gündeme getirmiştir. K vitamininin oral uygulanması kolay, ucuz ve enjeksiyon komplikasyonlarının olmaması nedeniyle tercih edilebilir bir yöntemdir (21).

Intramüsküler K vitamini kullanımı yaygın olmakla birlikte, bu yolun çocukluk çağında lösemi ve diğer kanser türlerinde artmaya neden olduğu konusunda araştırmalar yayınlanmıştır. K vitamini preparatlarının fenol içerdiği ve bunun karsinojenik olduğu, oral alımdan sonra bu molekülün detoksifiye edildiği, intramüsküler uygulamada bunun yapılamadığı, intramüsküler uygulamadan sonra çok yüksek plazma seviyelerinin malignite gelişmesinde rol alabileceğinin bildirilmesinin ardından K vitamininin oral yolla verilmesi gündeme gelmiştir (20,22,23).

O'connor, Sann ve Yeşilipek çalışmalarında oral uygulamayla üçüncü gün ortalama protrombin zamanlarının normal sınırlarda olduğunu bulmuşlar ve bu bulgularla oral K vitamini uygulamasıyla üçüncü gün yeterli plazma faktör düzeyine ulaşıldığını bildirmişlerdir (14,21,24).

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde de 1998 yılında oral uygulamanın etkinliği ve kullanılabilirliğini incelemek üzere bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya

alınan 75 sağlıklı term yenidoğan (37 erkek, 38 kız) üç grup olarak incelenmiş ve elde edilen verilerle yenidoğanın hemorajik hastalığının profilaksisinde oral K vitamini uygulamasının intramüsküler yol kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır (25).

Son yıllarda çeşitli merkezlerden değişik araştırmacılar yenidoğanın geç hemorajik hastalığının önlenmesinde tekrar doz K vitamini önermektedirler. Tekrar dozun verilmiş zamanı araştırmacılara göre farklılık göstermektedir. Huysman ve ark. (26) özellikle anne sütü alan bebeklerde haftada 1mgr oral K vitamini uygulanmasını ve bu uygulamanın 13. haftaya kadar devam etmesini, Jorgansen ve ark. (19) ise doğumdan hemen sonra 2mgr oral uygulandıktan sonra birinci, ikinci ve dördüncü haftalarda aynı dozun tekrar verilmesini önermektedirler.

Oral K vitamini uygulamasının parenteral K vitamini göre daha az travmatik olması, daha ekonomik olması, daha kolay uygulanabilir olması gibi avantajları vardır (19,27). Oral K vitamininin tek doz verilmesinin özellikle geç tip hemorajik hastalığı önlemediği gösterildiğinden, oral uygulama yapılacaksa doğumda 2 mg verilmesi; daha sonra da birinci, ikinci ve dördüncü haftalarda aynı dozun tekrar edilmesi önerilmektedir (28).

Günümüze kadar yapılmış çalışmalar gözden geçirildiğinde yenidoğanın hemorajik hastalığının profilaksisinde gerek intramüsküler ve gerekse oral yolun kullanılabilmesi, bu iki yol arasında kullanım kolaylığı, maliyet ve yan etki sıklığı bakımından küçük farklılıklar bulunsa bile tercihin sadece bir yönetime yönlendirilmesini sağlayacak ölçüde farklılıkların olmadığı görülmektedir (14,19,21,24-28).

Bindokuzyüzdoksanlı yılların başlarında yapılan çalışmaların yayınlanmasının ardından maligniteye yol açabilme endişesinin ortaya çıkması K vitamininin intramüsküler kullanımına alternatif arayışlar başlatmış, K vitamininin uygulanım yolu, dozu ve sıklığı ile ilgili çekinceler belirlemiştir (20,23,29). Bu yayınlardan çok kısa bir süre sonra yapılan geniş serileri kapsayan kontrollü çalışmalarla intramüsküler K vitamini uygulamasının bazı kanser türlerinin özellikle lösemisinin görülmeye

sıklığını artırdığı yönündeki görüşlerinin gerçeğe ymadığı ortaya konmuştur (30-33). Bundan dolayı bugün bütün yenidoğanlara yenidoğanın hemorajik hastalığından korumak amacıyla intramusküler K vitamini uygulanması önerilmektedir (34).

SONUÇ

K vitamininin oral olarak uygulanması daha az maliyet getiren ve daha az travmatik bir yol olmasına rağmen geç hemorajik hastalığı önlemede yeterince başarılı değildir. Bunun için oral uygulamanın tekrarlayan dozlarda veya düşük dozda devamlı olarak yapılması önerilmektedir. Bu yöntemin ucuz ve kolay uygulanabilir olma avantajı, tekrar dozlarına olan gereksinim nedeniyle önemini kaybetmektedir. Ayrıca günümüzde geniş serileri içeren kontrollü çalışmalarla intramusküler kullanım konusundaki endişeler tamamen ortadan kalkmış ve profilakside büyük ölçüde artık sadece intramusküler yol önerilir hale gelmiştir. Özellikle ülkemiz gibi ev doğumlarının yüksek oranda olduğu ve hasta takibinde güçlüklerin yaşandığı ülkelerde K vitamininin 1 mg/doz olarak intramusküler kullanımı yenidoğanın hemorajik hastalığını önlemede en gerçekçi ve yeterli yöntem olarak gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fujiyama Y, Mimura Y, Kinoshita S, et al. Studies on vitamin K dependent factor deficiency during early childhood with special reference to prothrombin activity and antijen level. *Haemostasis* 1982;11:90-95.
2. Anak S, Ünüvar A. Yenidoğanda Kanama Bozuklukları. In: Dağoğlu T, editor. Neonatoloji. Birinci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 501-510.
3. Bates CJ. Normal vitamin requirements in neonates and infants. *J Inher Metab Dis* 1985;1:8-12.
4. Mayes PA. Structure and Function of the Water-Soluble Vitamins. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. *Harper's biochemistry*. 25th edition. Connecticut: Appleton and Lange, 2000:627-652.
5. Lanzkowsky P. Acquired Hemostatic Disorders. In: *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology* Third edition. California: Academic Press, 1995:297-298.
6. ALJM Pietersma de Bruyn, Van Haard, MH Beunes, et al. Vitamin K levels and coagulation factors in healthy term newborn. *Haemostasis* 1990;20:8-14.
7. Gallop PM, Lion JB, Hauschko PV. Carboxylated calcium binding proteins and vitamin K. *N Engl J Med* 1980;302:1460-1472.
8. Cornelissen EA, Kolle LA, De Abreu RA, et al. Effects of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on vitamin. *Arch Dis Child* 1992;67:1250-1254.
9. Mc Ninch AW, Tripp JH. Haemorrhagic disease of newborn in the British isles: Two year prospective study. *BMJ* 1991;303:1101-1109.
10. American Academy of Pediatrics. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 1993; 91:1001-1003.
11. Avroy A, Fanoroff, Richard J Martin. Neonatal Pennatal Medicine. Blood and Haemopoetic system 1992; 970-979.
12. Çoban A. Yenidoğanda Hematolojik Bozukluklar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. *Pediatric Cilt 1. Üçüncü baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:421-444.
13. Çido ŞK vitamini eksikliği göstergesi olarak PIVKA II'nin kullanılması ve oral-intramusküler K vitamini etkinliklerinin karşılaştırılması. *Zeynep Kamil Hastanesi Uzmanlık Tezi*, İstanbul 1994.
14. O'Connor ME, Joseph E, Addiego JR. Use of oral vitamin K1 to prevent hemorrhagic disease of the newborn infant. *J Pediatr* 1986;108:1616-1619.
15. Lane PA, Hathaway E. Vitamin K in infancy. *J Pediatr* 1985;106:351.
16. Lane PA, Nuss R, Ambruso DR. Hematologic disorders. In: Hay WW, Hayward AR, Levin MJ, Sondheimer JM, editors. *Current pediatric diagnosis and treatment*. 14th edition. Connecticut: Appleton and Lange, 1999:723-773.
17. Frank SC, Elizabeth JPJ. Twenty seven years of experience with oral vitamin K1 therapy on neonates. *J Pediatr* 1995;127:56-77.
18. Coşkun T, Yurdakök M, Özalp I. Çocuklarda enteral ve parenteral beslenme. Birinci basım, Ankara: Sinem Ofset, 1997:225-226.
19. Jorgansen FS, Felding P, Vinther S, et al. Vitamin K to neonates per oral versus im administration. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:304-307.
20. Golding J, Greenwood R, Birmingham K, et al. Childhood cancer in a national study. Intramuscular

- vitamin K and pethidine given during labour. *Br J Cancer* 1992;305:110-116.
21. Sann L, Lecler M, et al. Serum vitamin K1 concentrations after oral administration of vitamin K1 in low birth weight infants. *J Pediatr* 1985;120:256-265.
 22. Golding J, Paterson M, Kinlen LJ. Factors associated with childhood cancer in a national study. *Br J Cancer* 1990;62:304-308.
 23. Draper GJ, Stiller CA. Intramuscular vitamin K and childhood cancer. *BMJ* 1992;305:709-721.
 24. Yeşilipek MA. Yenidoğan bebeklerde oral K vitamini profilaksisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1989; 32:105-109.
 25. Bahar A, Coşkun B, Göçmen I, et al. Yenidoğanın hemorajik hastalığından korunmada oral ve intramusküler K vitamini uygulamasının karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi* 2001;4:395-398.
 26. Huysmann WA, Peter J, Souer J. The vitamin K in neonate. *Pediatrics* 1994;6:129-134.
 27. Drakenberg T, et al. Vitamin K dependent protein C. *Proc Natl Acad Sci* 1983;80:1802-1806.
 28. Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Neonatoloji, In: Yurdakök M, Coşkun T, editors. *Pediatric Yeni bilgiler yeni görüşler*. Birinci basım. Ankara: Güneş Kitabevi, 1995;624-625.
 29. Philip RK. Ireland lacks consensus on neonatal vitamin K prophylaxis. *BMJ* 2001;323:1068-1070.
 30. Klebanoff MA, et al. The risk of childhood cancer after neonatal exposure to vitamin K. *N Engl J Med* 1993; 329:905-908.
 31. Ekelung H, Finnstrom O, Gunnarskog J, et al. Administration of vitamin K to newborn infants and childhood cancer. *BMJ* 1993;307:89-97.
 32. Pell J, McIver B, Stuart P, et al. Comparison of anticoagulant control among patients attending general practice and hospital anticoagulant clinic. *Br J Gen Pract* 1993;43:152-159.
 33. Doyle JJ, Schmidt B, Blanchette V, et al. Hematology. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. *Neonatology Pathophysiology and management of the Newborn*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999;1066-1067.
 34. Andrew M, Brooker LA. Hemostatic disorders in newborns. In: Taeusch HW, Ballard RA, editors. *Avery's diseases of the newborn*. Seventh edition. Philadelphia: W.B.Saunders, 1998;1057-1058.