

الداء النزفي عند الوليد والرضيم

الدكتور عبد الله أحمد نبع*

□ الملخص □

لقد قمنا بدراسة حالات الداء النزفي المتأخر عند الوليد في مشفى الأسد الجامعي في الفترة الممتدة بين عامي 1992-1995 والتي بلغت /19/ حالة مشخصة، وكان النزف الدماغي هو الشكل السريري لمعظم الحالات.

لاحظنا حدوث حالات متعددة من المرضى في بلادنا، كما لاحظنا أهمية الدور الذي يلعبه الإرضاع الوالدي، والانتانات، والاسهالات واستخدام الصادات الحيوية كعوامل خطورة في ظهور هذا المرض الخطير، لم يمنع فيتامين K الوقائي عندما يعطى بعد الولادة في الوقاية تماماً من حدوث الداء النزفي المتأخر عند الوليد، ولكن كان له دور كبير في شد الأعراض وخطورتها. خضع كل المرضى لعلاج نوعي مكثف وعناية مشددة حدثت كثيراً من خطورة المرض واختلاطاته.

* مدرس في قسم أمراض الأطفال كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

THE HMEORRHAGIC DISEASE OF NEWBORNS AND INFANTS

Dr. Abedoullah Ahmad NABAA*

□ ABSTRACT □

We carried out the research on late Hemorrhagic Disease of the newborns (late J.D.N.) at Al-Assad University Hospital during the period from 1992-1995. These reached 19 diagnosed cases. The intrecranial hemorrhage disease was the main clinical form of the most of these cases. We have noticed many cases of this disease in our country, and we have noticed as well the importance of the role played by mother natural lactation and the infections'. diarrhea and the use of antibiotics as risk factor this dangerous disease.

We have not found any role for neonatal vitamin K prophylaxis in the prevention of the late hemorrhagic disease of newborn, but it had a major role in the severity and dangers of these symptoms. All patients underwent intensive care therapy which highly restricted the seriousness and complications of this decease.

* Lecturer at the Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

أهمية البحث:

الداء النزفي عند الوليد (H.D.N.) Hemorrhagic disease of new born بأشكاله الثلاث: المبكر، الكلاسيكي المتأخر يحتل مركزاً متقدماً بين أمراض الطفولة الأولى ومن الناحية العملية فإن الداء النزفي المتأخر عند الوليد (Late H.D.N.) Late hemorrhagic disease of newborn له أهميته الخاصة بسبب ترافقه مع نسبة عالية من النزوف الدماغية. وبالرغم مما توصل إليه العلماء من معرفة دقيقة لأهمية فيتامين K بالعضوية ودوره الحيوي سواء على صعيد عملية التخثر الدموي Coagulation أو العمليات الحيوية الأخرى بالجسم وخاصة فيما يتعلق بدوره في استقلاب الخلية العظمية، فإن استخدام فيتامين K في الوقاية من الداء النزفي عند الوليد مازال مثار جدل كبير.

المقدمة:

بالرغم من مرور أكثر من 50 عاماً على اكتشاف فيتامين K والبحوث الكثيرة التي قام بها العلماء لمعرفة أهميته بالعضوية، فما زال الدور الذي يلعبه في كثير من أنسجة الجسم غير مفهوم بشكل جلي.

تركيب ومصادر فيتامين K:

إن الفيتامين K هو مركب نفتوكينون يحوي بديلاً عديد الأيزوبرينود، وفيتامين K الموجود في النباتات والمسمى فيللوكينون Phylloquinone هو عبارة عن 2 ميتيل-1،4-نفتوكينون، وفي أنسجة الحيوانات والإيمان توجد مركبات لها فعالية فيتامين K هي عبارة عن الميناكينونات Menaquinone أو الفيتامين K₂ ولهذه المركبات سلاسل جانبية غير مشبعة، وحسب عدد السلاسل الجانبية (n) فإنه يرمز لهذه المركبات: Mkn، إن الميناكينونات تتركب بشكل رئيسي من قبيل النبيت المجهري المعوي Microflora، فمثلاً العصوانيات Bacteroid تنتج Mk-10 و Mk-11، الأمعيات Enterobacterie تنتج Vella Mk-8 species، Mk-7 تنتج أما Mk-6 فتنتج من قبل Eubacterium، وأخيراً يمكن للأنسجة الحية أن تتركب ميناكينونات بأربع وحدات أيزوبرينية (Isoperne) Mk-4 إذا ما زودت بالميناديوم "الكوناكيون هو عبارة عن Phytomenadion".

وظيفة فيتامين K:

يطلب الفيتامين K في التركيب الكبدي للبروترمين وعوامل التخثر (X, IX, VII, II) تتركب هذه البروتينات كجزئيات طبيعية معطلة، لذلك يتطلب تشكيل عوامل مخترة فعالة، كرسلة (Carboxylation) فيتامين K لثمالات حمض الغلوتاميك في هذه الجزئيات وبالتالي تتشكل عوامل تخثر ناضجة تحوي على غاما-كاربوكسي غلوتاميك (Gla) γ -carboxy glutamate إن تشكيل Gla حساس ويثبط بالديكومارول Dicumarol وهو مضاد تخثر موجود بشكل طبيعي. فعند عدم كفاية فيتامين K ترتفع في الدم نسبة طلائع عوامل التخثر غير المكسرة وخاصة العامل PIVKA-11 (Protein Induced by Vitamin K Absence) والذي هو عبارة عن غاما كاربوكسي بروترومين، و بوجوده يعتبر كمشعر حيوي موثوق لحالات العوز ما تحت السريري لفيتامين K، إن البروتين الحاوي على Gla يوجد في عدد كبير من الأنسجة كالعظام والكلية والمثيمة والبنكرياس والطحال والرتنين،... غير أنه لم يتم التعرف على خصائص هذه البروتينات في معظم هذه الأنسجة، ونستثنى من ذلك العظام حيث أن البروتين Gla العظمي (BGP) وهو الأوستيوكالسين Osteocalcin هو أحد البروتينات الغنية غير الكولاجينية في أنسجة العظام، بالرغم من أن وظيفته البيولوجية غير واضحة تماماً. إن له دوراً كبيراً في التطور المبكر للعمود الفقري. والحصول على عظام سليمة مكتملة النمو، كما أن عملية قياس (BGP) في الدم أصبحت ذات قيمة تشخيصية وسريية هامة لنشاط الخلية العظمية.

- تواجد فيتامين K:

يتواجد في كثير من النباتات كالملفوف، القرنبيط، السبانخ... وكذلك في صفار البيض والكبد... ويصطنع أيضاً من جراثيم الأمعاء. الحاجة اليومية غير معروفة بشكل دقيق وهي تتراوح عند الأطفال الرضع بين 25-30 ميكروغرام/يوم، امتصاصه في الأمعاء يتطلب وجود أملاح الصفراء ويخترن في الجسم بشكل أساسي في الكبد.

الداء النزفي عند الوليد H.D.N:

لقد ازداد وبشكل ملحوظ خلال السنوات الأخيرة فهم المكونات المرضية الناتجة عن نقص فيتامين K عند حديثي الولادة والذي يشار إليه بـ H.D.N، لذلك وضمن هذا السياق قام (1987) Hathaway بتصنيف H.D.N إلى ثلاثة تظاهرات: مبكر، كلاسيكي ومتأخر كما هو موضح في الجدول (1):

تصنيف الداء النزفي عند الوليد

التائر	زمن الظهور	المكان الشائع للنزف	الأسباب
البكر Early H.D.N	0-24 ساعة بعد الولادة	ورم دموي رأسي، نزوف داخل القحف، نزوف داخل الصدر، نزوف ضمن البطن	أدوية والدية مثل Warfarin مضادات الأختلاج Anticonvulsants
الكلاسيكي Classic H.D.N	1-7 أيام بعد الولادة	نزوف هضمية، جلدية، أنفية، ختان...	غالباً مجهول السبب، قد يكون والدي
المتأخر Late H.D.N	2-12 أسبوعاً بعد الولادة	داخل القحف، جلدية، هضمية	مجهول السبب، أمراض مرافقة: الداء المعكلي الكيسي الليفي، عوز α_1 -انتي تريپسين، انسداد صفراوي، درجة من الركوده الصفراوية.

الشكل المبكر من الداء النزفي عند الوليد Early H.D.N يظهر خلال الـ 24 ساعة الأولى بعد الولادة قد يكون مجهول السبب ولكن غالباً ما يكون ناتجاً عن استخدام الأم لأدوية مثل مضادات التخثر، إعطاء الأم في الشهرين الأخيرين من الحمل فيتامين K بجرعة 10 ملغ/يوم ويفضل إجراء قيصرية لمتل هؤلاء الحوامل. وإعطاء الوليد عن طريق الوريد فيتامين K 0.3 ملغ/كغ وفي نفس الوقت نقل دم أو بلازما طازجة حاوية على عناصر تخثر الدم (10-15 مل/كغ).

عند الأطفال حديثي الولادة تكون نسبة عوامل التخثر (X, IX, VII, II) منخفضة في المصل بنسبة 35-60% عن الحد الطبيعي وهو يعود إلى النقص في فيتامين K عند حديثي الولادة قد يؤدي هذا النقص في عوامل التخثر إلى حدوث نزف فجائي غير متوقع عند 0.25-1.7% من المواليد الجدد الأصحاء خلال الأسبوع الأول بعد الولادة وهو ما يسمى بالداء النزفي الكلاسيكي عند حديثي الولادة Classic H.D.N [11]. هذا وقد أثبتت فعالية فيتامين K عند إعطائه للمواليد الجدد بجرعات وقائية عن طريق الفم أو الحقن العضلي في الوقاية من هذا الشكل من الداء النزفي.

في السنوات العشر الأخيرة بدأت تظهر إحصاءات عديدة تنوه بأهمية الشكل المتأخر من الداء النزفي عند الوليد Late H.D.N حيث بلغت نسبة حدوثه (لكل 100 ألف من المواليد الأصحاء) 4.4 في بريطانيا، 7.2 في ألمانيا، 10.5 في اليابان، 72 في تايلاند [9،11] وتستمر حتى الوقت الحالي الدراسات الدقيقة والمفصلة للصفات الكيمياحيوية لهذا المرض أخذين بعين الاعتبار السبل المفضلة للوقاية من هذا المرض الخطير والتوصل إلى تحسين إنذاره باتباع أفضل الطرق التشخيصية والعلاجية. ولم يزل موضوع استخدام فيتامين K كسبيل وقائي من هذا المرض يلقى آراء متضاربة عند كثير من الباحثين [9،11].

الهدف من البحث:

دراسة وتقييم حالات الداء النزفي المتأخر عند الوليد وعلاقته بالفيتامين K والإرضاع الوالدي، والانتانات، الاسهالات. واستخدام الصادات الحيوية. والتوصل إلى معرفة أفضل الطرق للوقاية من هذا

المرض الخطير .

الطريقة:

لقد قمنا بدراسة كل حالات الداء النزفي المتأخر في مشفى الأسد الجامعي في الفترة الواقعة بين عامي 1992-1995 والتي بلغت /19/ حالة مرضية (11 ذكور، 8 إناث)، تراوحت أعمارهم بين 2-16 أسبوعاً. درسوا جميعاً من الناحية السريرية والمخبرية والشعاعية. من خلال دراستنا للقصة المرضية تبينت لنا الحقائق التالية:

كل المواليد الذين ولدوا بالطريق المهبل في المشفى أو في المنزل أصحاء بدون اختلاطات تذكر. لم تأخذ الأم أية أدوية يمكن أن تؤثر على عملية التخثر خلال فترة الحمل مثل مضادات الاختلاج، مضادات التخثر، أدوية مل...، عمر الحمل بلغ بين 39-42 أسبوعاً عند /15/ طفلاً وعند /5/ أطفال كان بين 37-38 أسبوعاً. /4/ أطفال فقط كان لديهم نقص وزن عند الولادة. /5/ أطفال فقط أعطوا جرعة وقائية من فيتامين K كوناكيون /1/ ملغ حقناً عضلياً خلال الـ48 ساعة بعد الولادة، كل الأطفال كانت تغذيتهم مقتصرة على حليب الأم فقط، لم يكن عند أي من عائلات الأطفال أمراض نزفية وراثية، /16/ طفلاً كانوا يأخذون صادات حيوية قبل دخولهم المشفى وقبل ظهور الأعراض النزفية لديهم وكان لديهم أمراض انتانية مرافقة (جدول 2):

المرضى	التهاب أمعاء حاد	التهاب طرق تنفسية	التهاب مجاري بولية	بدون أمراض انتانية
العدد	10	4	2	3

الدراسة السريرية والمخبرية:

لحظة قبول الأطفال في المشفى كانت حالتهم العامة سيئة، الأعراض النزفية كانت واضحة عند /15/ طفلاً وعند /4/ أطفال ظهرت الأعراض النزفية أثناء المعالجة من مرضهم الأساسي. ويلخص الجدول (3) أهم الأشكال السريرية للتأخر النزفي عند الأطفال المصابين بالداء النزفي المتأخر عند الوليد Late H.D.N:

جدول رقم (3)

الشكل السريري	النزف الدماغي	براز مدمى	بيلة دموية عيانية	اقياء مدمى	أورام دموية جلدية	استمرار النزف أماكن الحقن
عدد الحالات	15	6	5	4	5	4

نلاحظ من الجدول حدوث النزف الدماغي عند /15/ مريضاً (79%) حيث شكل العرض الرئيسي والهام للداء النزفي المتأخر وهو ما تؤيده الدراسات العالمية [11].
الفحوص الدموية الخاصة بدراسة جملة تخثر الدم أجريت لكل المرضى قبل البدء بعلاج الداء النزفي المتأخر. وقمنا كذلك بمقارنة النتائج مع مجموعة عشوائية من الأطفال الأصحاء (20 طفلاً) اختيرت كمجموعة مقارنة للفحوص الدموية (جدول 4).

P	مجموعة المقارنة	مرضى Late H.D.N	الفحص المخبري
0.05 < P	15.9±299.15	18.96±32.79	الصفائح الدموية-ملم ²
0.05 < P	0.24±3.15	0.31±3.89	زمن النزف دقيقة
0.05 < P	0.36±6.55	0.62±9.95	زمن التخثر دقيقة
0.05 < P	12	0.93±24.21	زمن الروثرومبين PT ثانية
0.05 < P	%100	10.56±29.47	% زمن الترمبولاستين الجزئي PTT
0.05 < P	0.06±36.5	3.11±69.63	ثانية
0.05 < P	11.93±297.5	9.32±307.89	الفيبيرينوجين ملغ/دل
-	%50 <	%60 <	* نسبة العامل الثامن %

* أجري معايرة العامل الثامن VIII عند /8/ من المرضى وكانت القيم لديهم طبيعية < 60%.

من خلال الجدول السابق نلاحظ عند مرضى Late H.D.N تطاول زمن التخثر والـPT والـPTT بشكل مؤكد إحصائياً ($P < 0.05$) ويعود ذلك إلى نقص في عوامل التخثر المعتمدة على فيتامين (X, IX, VII, II). ووضع التشخيص اعتماداً على المعطيات السابقة حيث نفينا الأمراض النزفية الأخرى التي قد تختلط مع الداء النزفي عند الوليد "المتلازمة اليوريمانية الانحلالية D.I.C، غياب الفيبرينوجين الخلقي، الناعور...".

إضافة للفحوص المخبرية أجري لكل المرضى تصوير طبقي محوري للدماغ حيث كشف النزف الدماغي عند 15 طفلاً وكان مختلف الشدة وبإمكان توضع مختلفة: ضمن البطينات، تحت الجافية، تحت العنكبوتي في البارنثيم الدماغي...

لقد لاحظنا أن سير المرض كان شديداً وخطيراً عند 9/ أطفال (نزف دماغي شديد وحالة عامة سيئة، نزوف جلدية وفي الأغشية...) وتم تطبيق معالجة مكثفة شديدة لكل الأطفال المصابين وتمحورت الخطة العلاجية في اتجاهين علاج المرض المرافق للداء النزفي علاج الداء النزفي المتأخر عند الوليد. ويمكن أن نلخص النقاط الأساسية العلاجية لداء النزفي المتأخر عند الوليد بما يلي:

1. إعطاء فيتامين K.
 2. نقل دم طازج.
 3. الميبثرونيدات القشرية مثل الـDexamethazon.
 4. مضادات الاختلاج مثل الـPhenobarbital.
 5. مضاد الوذمة الدماغية مثل الـManitol.
- معظم المرضى 17/ مريضاً كانت استجابتهم جيدة للعلاج فقط اثنان من المرضى توفيا بسبب شدة الأعراض النزفية في الدماغ. وكانت علائم التحسن هي عودة القيم الدموية للوضع الطبيعي وزوال الأعراض النزفية، وتحسن الحالة العامة للمريض.

المناقشة:

نركز على نقطتين أساسيتين:

- 1- العلاقة بين فيتامين K والداء النزفي المتأخر عند الوليد. دور الإرضاع الوالدي، الانتانات، الاسهالات واستخدام الصادات الحيوية في حدوث الداء النزفي المتأخر. لقد لاحظنا أن إعطاء فيتامين K وقائياً (1 ملغ حقن عضلي) بعد الولادة لم يمنع من حدوث الداء النزفي المتأخر بدليل وجود 5/ أطفال تلقوا هذه الجرعة من فيتامين K ضمن الأطفال الـ19/ المصابين وهذا ما يتوافق مع بعض الدراسات [1،2] التي تبين حدوث الداء النزفي المتأخر عند الأطفال الرضع على الرغم من أخذهم فيتامين K بجرعة وقائية بعد الولادة، ويمكن تفسير ذلك بأنه يعود إلى أن الأطفال المعتمدين على الإرضاع الوالدي والذين تلقوا فيتامين K وقائياً بعد الولادة مستوى فيتامين K في مصلهم يستمر في الانخفاض مع تقدم العمر حتى عمر شهر حيث يصبح مستوى فيتامين K في المصل يساوي 0.4-0.6% ميكرو غرام/ل -بعض النظر عن طريق إعطاء فيتامين K عضلي أم فموي- وهذا ما يساوي قيمته عند الأطفال الذين لم يتلقوا فيتامين K وقائياً بعد الولادة [3،4،5].

كما لاحظنا أن خطورة المرض وشدته كانت أكثر عند الأطفال غير المدعمن بفيتامين K بعد الولادة (كل الأطفال الذين كان لديهم سير المرض شديداً -9 أطفال- لم يأخذوا فيتامين K بعد الولادة) قد يكون ذلك عائداً إلى الارتفاع النسبي لعوامل التخثر عند الأطفال الذين تلقوا فيتامين K بعد الولادة مقارنة مع الأطفال الذين لم يأخذوا فيتامين K وقائياً [6]، وتشير بهذا الصدد أن بعض البحوث [7،8] تبين أن إعطاء فيتامين K بعد الولادة يؤمن وقاية من الداء النزفي المتأخر عند الوليد.

لقد لاحظنا الدور الهام الذي يلعبه كل من الإرضاع الوالدي والانتانات والاسهالات واستخدام الصادات الحيوية عند الرضع وحديثي الولادة في حدوث هذا الشكل من الداء النزفي عند الوليد. فكل الأطفال المصابين (100%) كانت تغذيتهم مقتصرة على حليب الأم، وهذا يعود إلى انخفاض محتوى حليب الأم من فيتامين K (أقل من 20 ميكرون غرام/ل وغالباً أقل من 5/ ميكرون غرام/ل)، والحاجة اليومية للأطفال الرضع هي بين 20-30 ميكرون غرام [12]. ويوضح [5] أن مستوى فيتامين K في المصل عند الأطفال الرضع غير المدعمن بفيتامين K والذين يتغذون على حليب الأم فقط، بعمر شهر يكون أقل بكثير من مستواه عند الأطفال غير المدعمن والذين يتغذون على حليب صناعي وينفس العمر، والإرضاع الوالدي حسب [9،11] عامل خطورة لظهور الداء النزفي المتأخر عند الوليد، فبالإضافة إلى نقص كمية فيتامين K في حليب الأم عن حاجة

الطفل الرضيع لهذا الفيتامين، فإن الجراثيم المسيطرة في النبيت المعوي Microflora في حالة الإرضاع الوالدي هي الجراثيم المنشقة Bifidobacterium وهي لا تنتج الميناكينونات فيتامين K₂ [14]. كما لاحظنا أهمية الدور الذي تلعبه الانتانات، واستخدام الصادات الحيوية في ظهور الداء النزفي المتأخر عند الوليد /16/ طفلاً (83%) من أصل /19/ طفلاً مصاباً كانوا يأخذون صادات حيوية واسعة الطيف قبل ظهور التناذر النزفي، ويمكن أن نعزي ذلك إلى تأثير الصادات الحيوية على الجراثيم المعوية بحيث أنها تقضي على مجموعة كبيرة من الجراثيم المعوية والتي يمكن أن تصنع فيتامين K وتسمح بالنمو لمجموعات جرثومية غير مصنعة لفيتامين K كما أن الصادات الحيوية في كثير من الأحيان لها آثار جانبية مثل الاسهالات والاقبيات عند الأطفال خاصة عند الرضع. ولقد كانت النسبة الكبرى من الأطفال مصابة بانتانات معوية /10/ من أصل /16/ طفلاً مصاب بانتان ومن هنا يتبين لنا أن أهمية هذه الانتانات وما ينتج عنها من إسهال وسوء امتصاص وقلة وارد غذائي للطفل المصاب في إحداث الداء النزفي المتأخر عند الوليد. وفي ذلك السياق أشار كثير من العلماء الباحثين إلى أهمية الدور الذي تلعبه الاسهالات وسوء الامتصاص في ظهور الداء النزفي المتأخر عند الوليد [10،11،12].

ومن خلال دراستنا لاحظنا أن هناك حالات متعددة من الداء النزفي المتأخر في بلدنا والذي قد يلعب دوراً في ظهورها كل من ارتفاع معدل الإرضاع الوالدي، الانتانات خاصة الهضمية، الاستخدام العشوائي وغير المنظم للصادات الحيوية، وكذلك ارتفاع نسبة سوء التغذية وسوء الامتصاص عند الأطفال الرضع، وعدم التطبيق الواسع لإعطاء فيتامين K للمواليد الجدد للوقاية من الداء النزفي، إضافة إلى ما سبق فلقد أشارت بعض الدراسات إلى ازدياد الحاجة من فيتامين K عند الأطفال الرضع في المناطق الحارة بالمقارنة مع المناطق الباردة [13].

النتائج:

1. أعمار الأطفال المرضى كانت بين 12-16 أسبوعاً ولم نجد أي فارق بالحدوث عند كلا الجنسين.
2. الإرضاع الوالدي والانتانات الهضمية والاسهالات خاصة واستخدام الصادات الحيوية هي عوامل خطيرة لظهور هذا المرض.
3. لم يمنع إعطاء فيتامين K الوقائي بعد الولادة من الوقاية التامة من حدوث الداء النزفي المتأخر ولكن كان له دور كبير على شدة المرض وخطورته.

التوصيات:

- 1- التأكيد على إعطاء المواليد الجدد جرعة وقائية من فيتامين K بعد الولادة.
- 2- معالجة الانتانات والاسهالات بشكل جيد وتصحيح حالات سوء الامتصاص وسوء التغذية عند الأطفال الرضع.
- 3- أن يكون استخدام الصادات الحيوية عند الأطفال الرضع فقط عند الضرورة وتحت المراقبة.
- 4- التفكير دوماً في إمكانية تطور الداء النزفي عند حديثي الولادة والرضع دون السنة أشهر من العمر عند إصابتهم بانتانات هضمية وعند استخدام الصادات الحيوية لفترة طويلة وبشكل خاص عندما تقتصر تغذية هؤلاء الأطفال على حليب الأم.

REFERENCES

المراجع

- [1]- GUPTA J.M, SALONIKAS C, NAIDO D. Neonatal Plasma Vitamin K, levels following Oral and intramuscular administration of vitamin K. *Acta paediatr* 1994;83:133-4 Stockholm.
 - [2]- MC NINCH A.W, TRIPP J.H. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: Tow year prospective study *BMJ* 1991;303:1105-9.
 - [3]- PIETERSMA-DE BRYN ALJM, VAN HAARD PMM, BEUNIS MM, HAMULYA KK, KUIJPERS JC. Vitamin K₁ levels and coagulation factors in healthy term newborns till 4 weeks after birth. *Haemostasis* 1990;20:8-14.
 - [4]- HATHAWAY WE, ISARANG KURA PB, MAHASANDANA C, HACOBSO L. Oral and parental vitamin K prophylaxis for prevention of late hemorrhagic disease of the newborn. *J. Pediatr* 1990;119:461-4.
 - [5]- CORNELISSEN E.A.M. KOLLEE L.A.A., DE ABREU RA, MOTOHARA K, MONNENS LAH. Prevention of vitamin K Deficiency in Infancy by Weekly Administration of Vitamin K. *Acta Paediatr* 1993;82:656-9. Stockholm.
 - [6]- CONELISSEN E.A.M. et al, Effect of Oral and Instramuscular Vitamin K Prophylaxis on Vitamin K₁, PIVKA-11, and clotting factors in Breast fed infants. *Arch Dis Child* 1992;67:1250-4.
 - [7]- HANAWAY, MAKI M, MOTSUYAMA E. et al. The Third Nationwide Survey in Japan of Vitamin K deficiency. *Acta Paediatr Fap.* 1990;32:51-9.
 - [8]- HAROON Y, BACON D.S., SEDAWSKI S.A. Liquid chromatographic Determination of Vitamin K₁ in Plasma with Fluometric detection, *Clin Chém* 1986;32:1925-9.
 - [9]- SHEARER M.J. Vitamin K. *The Lancet* 1995; January 28:229-6.
 - [10]- HATHAWAY W.F. New in Sights on Vitamin K. *Haematal Oncol Clin North America J.* 1987;1:367-79.
 - [11]- American Academy of Pediatrics. Controversies Concerning Vitamin K and the Newborn Pediatrics 1993;91 No.5 1001-1002.
 - [12]- GUSEL V.A. MARKOVOA I.V. Reference of Pediatrician on clinical pharmacology - Leningrad: Medicine 1989:320.
 - [13]- LAKIANAVEI E.M. Vitamin in *Pediatr Keif. Zdarovia* 1984-128.
- [1]- إبراهيم على - فيتامين K مستجدات واقتراحات - المجلة الطبية العربية أيلول 1996: 128 - دمشق.