

بررسی ضرورت پروفیلاکسی با ویتامین K در نوزادان ایرانی مطالعه فاکتورهای انعقادی در خون بند ناف

نویسندگان: مهوش اعتدالی زاده^۱، دکتر علی اکبر پور فتح الله^۲، دکتر عباس حاجی فتحعلی^۳، دکتر مینا ایزدیار^۳

خلاصه

هدف از این مطالعه ارزیابی ضرورت مصرف پروفیلاکسیک Vit.K در هنگام تولد بوده. به این منظور نمونه های خون بندناف ۶۰ نوزاد کاملاً رسیده سالم و ۳۰ فرد بالغ سالم مورد استفاده قرار گرفت. نمونه ها برای ارزیابی متغیرهای ذیل آماده شد: زمان پروترومبین (PT)، زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده (APTT)، فاکتورهای انعقادی وابسته به Vit.K (X, IX, VII, II)، فیبری نوژن و شمارش تعداد پلاکت. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که گرچه اغلب مقادیر PT نمونه های خون بندناف در محدوده افراد بالغ قرار داشت ولی میانگین PT به طور معنی داری طولانی تر از افراد بالغ بود ($p=0/01$) میانگین APTT خون بندناف به طور معنی داری طولانی تر از افراد بالغ بود ($P=0.000$) در حالی که سطح فاکتورهای انعقادی وابسته به Vit.K به طور معنی داری پایین تر از افراد بالغ بود (در تمام موارد $p=0/000$) سطح فیبری نوژن و تعداد پلاکت دو گروه با هم اختلاف معنی داری نداشت. به طور خلاصه با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه پیشنهاد می شود تا زمانی که روش های عملی مناسب برای تشخیص نوزادان تحت خطر VKDB قابل دستیابی شود، پایین ترین دوز پروفیلاکسیک Vit.K به نوزادان داده شود، مگر در مواردی که ضرورت ایجاب کند.

کلید واژه: نوزاد، خون بندناف، خونریزی ناشی از کمبود ویتامین K در نوزادان

مقدمه:

یکصد سال پیش چارلز تاونسند نخستین بار خصوصیات بیماری خونریزی دهنده نوزاد (Hemorrhagic Disease of the New Born) را در ۵۰ نوزاد توصیف کرد که ۳۱ نفر از آنها مردند. این اصطلاح تا به امروز به عنوان مترادف خونریزی ناشی از کمبود ویتامین K (Vitamin K Deficiency Bleeding) استفاده می شود. VKDB به طور غیرمنتظره و در قسمت های مختلف بدن نوزادانی روی می دهد که از سایر جهات سالم و فاقد ضربه، آسفیسی یا عفونت هستند. ۳۵ سال بعد ویتامین K توسط هنریک دام بیوشیمیست دانمارکی در آلمان کشف شد. متعاقب این کشف نوزادان بسیاری با دریافت Vit.K از خونریزی های حاد محافظت شدند (۱). در ده سال گذشته Vit.K به دلایل متعددی مورد توجه قرار گرفته است که دو جنبه مهم آن خطرها و مزایای مصرف پروفیلاکسیک Vit.K است (۲). در سال ۱۹۹۲ گلدینگ و همکارانش از کشور بریتانیا دو مطالعه گذشته نگر منتشر کردند که احتمال وجود یک ارتباط میان مصرف داخل عضلانی Vit.K توسط نوزادان و افزایش لوسمی و سایر تومورهای کودکی را متعاقب آن مطرح می کرد. در آن مقاله ها فرم خوراکی Vit.K به عنوان فرم مطلوب پروفیلاکسی Vit.K مطرح شد. (۳، ۴). مطالعات منتشر شده از کشورهای سوئد، سوئیس، دانمارک و ایلات متحده یافته های گلدینگ را تأیید نکرد (۵، ۶). به دنبال انتشار نظریه گلدینگ، استرالیا، انگلستان و بسیاری از کشورهای اروپایی، به جز در مواردی که خطر VKDB بالاست، فرم خوراکی Vit.K با دوزهای تکرار شوند را به عنوان پروفیلاکسی رایج توصیه کردند (۸، ۹، ۱۰) حتی اگر ارتباط میان مصرف داخل عضلانی Vit.K در بدو تولد و افزایش شیوع بدخیمی رد شود، به دلیل تبلیغات مخالف، امکان انجام آن بصورت رایج در

۱- دانش آموخته کارشناسی ارشد، گروه هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
 ۲- استادیار و مدیر گروه هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
 ۳- استادیار هماتولوژی، مرکز آموزشی درمانی شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
 ۴- استادیار هماتولوژی اطفال، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

انگلستان وجود ندارد (۱۲). در حال حاضر همه نوزادان ایرانی به منظور پیشگیری از VKDB در بدو تولد یک میلی گرم Vit.K غیرخوراکی (داخل عضلانی) دریافت می کنند. با توجه به اهمیت حیاتی موارد فوق بر آن شدیم تا برای نخستین بار در ایران وضعیت فاکتورهای انعقادی وابسته به Vit.K را در نوزادان ایران، به منظور ارزیابی لزوم یا عدم لزوم مصرف پروویلاکتیک Vit.K بررسی کنیم. با توجه به اینکه VKDB به صورت غیرمنتظره و به علت کاهش شدید فعالیت فاکتورهای انعقادی وابسته به Vit.K (فاکتورهای X, IX, VII, II) روی می دهد و وجود یک PT یک مرحله ای طولانی، همچنین APTT طولانی به همراه سطح طبیعی (یا افزایش یافته) فیبرینوژن و تعداد پلاکت اغلب مشخصه آن است (۱)، کلیه آزمایش های نامبرده را بر روی خون بندناف ۶۰ نوزادا کاملاً رسیده سالم ایرانی انجام دادیم (۱۳).

روش کار:

انتخاب افراد:

الف- نوزادان: با مراجعه به بیمارستان های میرزا کوچک خان و مهدیه واقع در شهر تهران، در فاصله زمانی اول آبان تا پایان اسفندماه سال ۱۳۷۵، با توجه به بررسی شرح حال و اطلاعات حاصل از والدین، در مجموع ۶۰ خانم باردار با سن حاملگی بیش از ۳۷ هفته برای شرکت در تحقیق مناسب تشخیص داده شد و در هنگام زایمان، در صورت مطلوب بودن کلیه شرایط مورد نظر، از بندناف نوزادان آنها خونگیری شد.

شرح حال مورد نظر شامل موارد ذیل بود:
۱- بررسی سابقه فامیلی در ارتباط با وجود بیماریهای خونریزی دهنده مانند هموفیلی، بیماری فون ویلبراند (۳).

۲- بررسی سابقه مادر از نظر مصرف دارو

در دوران بارداری، از جمله مشتقات کومارین یا داروهای ضد تشنج (۱۴) خانم های بارداری را که از هر نظر مناسب تشخیص می دادیم، در تمام مدت پیش از زایمان، از نظر شرایط مورد نظر، تحت مراقبت قرار داده و به محض شروع درد زایمان به همراه رزیدنت مربوطه، پس از پوشیدن لباس مخصوص و دستکش و ماسک، به اتاق زایمان رفته و در صورتی که زایمان بدون عوارض تروماتیک و هیپوکسی طولانی و سایر موارد نامطلوب انجام می شد، از بند ناف نوزادان آنها خونگیری کرده و اطلاعات آماری مربوطه به مادر و نوزاد را نیز ثبت می کردیم.

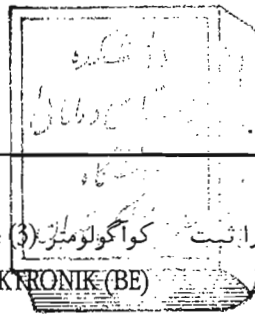
نمونه گیری:

بلافاصله پس از زایمان و قبل از خروج جفت، به سرعت و با در نظر گرفتن کلیه ضوابط (و با توجه به بالا بودن میزان هماتوکریت خون بندناف نسبت به افراد بالغ) مقدار ۴/۵ میلی لیتر از بندناف نوزاد خون گیری کرده و آن را مستقیماً وارد یک لوله پلاستیکی استریل که از قبل علامت گذاری شده و واحد ۰/۵ میلی لیتر ماده ضد انعقادی تری سدیم سیترات M ۰/۱۰۹ (یعنی ۳/۲٪) بود، می نمودیم (۹) حجم خون + ۱ حجم ماده ضد انعقاد که به این ترتیب رقت نمونه ها ۱:۱۰ می شد. حجم خون گرفته شده از ورید افراد بالغ ۲/۲۵ میلی لیتر و حجم ماده ضد انعقاد ۰/۲۵ میلی لیتر بود که به این ترتیب رقت این نمونه ها نیز ۱:۱۰ می شد. همچنین مقدار ۲ میلی لیتر خون از بندناف، برای انجام آزمایش C.B.C به منظور شمارش تعداد پلاکت گرفته و آن را وارد یک لوله پلاستیک استریل که از قبل علامت گذاری شده که واحد ۳ میلی گرم ماده ضد انعقاد E.D.T.A بود، می نمودیم. از ورید افراد بالغ سالم نیز نمونه هایی با مشخصات ذکر شده در فوق گرفته شد.

آزمایش C.B.C: آزمایش C.B.C را بلافاصله پس از هر بار نمونه گیری با استفاده از دستگاه Sysmex K-1000 (ساخت شرکت TOA MEDICAL ELECTRONICS- ژاپن) انجام

ب- افراد بالغ: با توجه به این که نتیجه آزمایش های انعقادی غربالی بر حسب نوع معرف، وسایل و روش مورد استفاده در آزمایشگاه های مختلف متفاوت است، لذا توافق کاملی در مورد استانداردهای نرمال مربوط به نوزادان وجود ندارد و ممکن نیست بتوان مقادیر نرمال وابسته به سن را فهرست کرد، مگر آنکه این مقادیر مربوط به یک آزمایشگاه و یا یک مطالعه واحد باشند. بنابر این هر محقق که از آزمایش های انعقادی غربالی استفاده می کند، می بایست یک حدود نرمال برای افراد بالغ سالم آزمایشگاه خود ارائه دهد. تا هنگامی که یک مجموعه همسان از آزمایش های غربالی، معرف ها و استانداردهای طبیعی قابل دستیابی شود بیان مقادیر مربوط به نوزادان به صورت نسبی از زمان انعقاد خون نوزاد به زمان انعقاد خون افراد بالغ در هر آزمایش واحد می تواند مفید باشد (۱۵).

به همین دلیل ما نیز در این تحقیق، علاوه بر مطالعه نوزادان، ۳۰ فرد بالغ را از میان افراد بالغ سالمی که به طور داوطلبانه برای اهداء خون به سازمان انتقال خون مراجعه می کردند و سلامتی کامل آنها از طریق آزمایش های رایج سازمان انتقال خون خود به اثبات رسیده بود، به



می‌دادیم و تعداد پلاکت هر نمونه را ثبت می‌کردیم.

تجزیه و تحلیل اطلاعات:

با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد (برای تعیین اختلاف بین میانگین متغیرها در دو گروه مورد مطالعه از آزمون آماری استفاده شد.)

BEHNK (3) C1-4 (ساخت شرکت ELEKTRONIK (BE) آلمان) استفاده کردیم. برای سنجش سطح فاکتورهای انعقادی به ترتیب از کیت STAGO DEFICIENT II (برای سنجش فاکتور II)، کیت STAGO DEFICIENT VII (برای سنجش فاکتور VII)، کیت STAGO DEFICIENT IX (برای سنجش فاکتور IX) و کیت STAGO DEFICIENT X (برای سنجش فاکتور X) استفاده کردیم و آزمایش‌ها را طبق دستور کار مندرج در راهنمای استفاده از کیت‌های فوق (در هر مورد) انجام دادیم (کلیه کیت‌های فوق ساخت شرکت DIAGNOSTICA STAGO - فرانسه می‌باشند) (۱۳).

آماده سازی و ذخیره نمونه:

پس از نمونه گیری و آمیختن کامل محتویات لوله به آرامی، نمونه را فوراً به مدت ۱۰ دقیقه و با دور ۲۵۰۰g سانتریفیوژ نموده و پلاسمای فاقد پلاکت (P.P.P) آن را جدا و در لوله های پلاستیکی مناسب تقسیم کرده و در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد، تا زمان انجام آزمایش، نگهداری می‌کردیم.

تهیه پلاسمای استاندارد نرمال:

برای این منظور، پس از جدا کردن پلاسمای فاقد پلاکت افراد بالغ، پلاسمای حداقل ۳۰ نفر

نتایج:

نتایج مربوط به افراد: چنانچه پس از هر بار نمونه گیری مشخص می‌شد که نوزاد از نظر مشخصات بالینی یا دموگرافیک واجد کوچکترین انحراف از شرایط ایده آل مورد نظر در تحقیق بود، نمونه مذکور حذف و نمونه مناسب دیگری جایگزین آن می‌شد؛ به عنوان مثال در مواردی از قبیل: زایمان تروماتیک به همراه هیپوکسی طولانی مدت، آسفیگی پیش از تولد، سندروم زجر تنفسی (۱)، نیاز به دریافت اکسیژن (۲)، عفونت (۳) و نامناسب بودن نمره آپگار (۴). تمام نوزادان مورد مطالعه نمره آپگار ۸ تا ۹ در دقیقه اول و پنجم پس از تولد داشتند. (۱۶) وزن قد، و اندازه دور سر تمام نوزادان مورد مطالعه در هنگام تولد طبیعی بود. نحوه زایمان در تمام موارد (۱۰۰٪) واژینال بود. تعداد نوزادان دختر و پسر برابر بود (از هر جنس ۳۰ نفر).

جدول شماره ۱- نتایج کلی آزمایش‌های انجام شده در تحقیق بر روی خون بند ناف ۶۰ نوزاد کاملاً رسیده سالم و ۳۰ فرد بالغ سالم ایرانی

اختلاف میانگین‌ها از نظر آماری	P	($\bar{X} \pm CI$)	CI	($\bar{X} \pm 2SD$)	SD	\bar{X}	گروه‌های مورد بزرگش	منفی (واحد)
مثنی دلار	۰/۰۱۰	۱۲/۵۰-۱۲/۱۰	۰/۲۷	۱۰/۸۰-۱۲/۸۰	۱/۰۱	۱۲/۸۰	نوزادان	PT
مثنی دلار	۰/۰۰۰	۲۰/۲-۲۲/۰	۱/۳۲	۲۱/۱-۵۲/۲	۵/۲۸	۲۱/۷	نوزادان	APTT
بدون منس	-	۲/۵۱-۲/۷۹	۰/۱۲	۱/۵۱-۲/۷۹	۰/۵۷	۲/۶۵	نوزادان	فیبرینوژن (گرم/دلیتر)
بدون منس	-	۲/۵۲-۲/۹۱	۰/۱۹	۱/۶۷-۲/۷۶	۰/۵۲	۲/۷۲	نوزادان	تعداد پلاکت ($\times 10^9/L$)
مثنی دلار	۰/۰۰۰	۲۲-۴۸	۳	۲۲-۶۷	۱۱	۲۵	نوزادان	فاکتور II*
مثنی دلار	۰/۰۰۰	۵۹-۶۹	۵	۲۲-۱۰۲	۲۰	۶۲	نوزادان	فاکتور VII*
مثنی دلار	۰/۰۰۰	۲۶-۵۲	۱۳	۱۶-۸۲	۱۷	۵۰	نوزادان	فاکتور IX*
مثنی دلار	۰/۰۰۰	۲۸-۲۲	۳	۱۵-۶۷	۱۳	۲۱	نوزادان	فاکتور X*

را با هم آمیخته و در لوله های پلاستیکی مناسب تقسیم کرده و در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد تا زمان آزمایش نگهداری می‌کردیم.

آزمایش‌های انعقادی غربالی:

آزمایش PT را با استفاده از کیت Neoplastine CI و آزمایش APTT را با استفاده از کیت C.K. Prest.2 (هر دو کیت ساخت شرکت DIAGNOSTICA STAGO - فرانسه) و طبق دستور کار مندرج در راهنمای استفاده از کیت‌های فوق انجام دادیم (۱۳).

سنجش سطح (بیولوژیک) فیبرینوژن و فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K:

برای سنجش فیبرینوژن از کیت Fibri Prest2 (ساخت شرکت DIAGNOSTICA STAGO - فرانسه) و دستگاه

مقاله در مواردی از قبیل: زایمان تروماتیک به همراه هیپوکسی طولانی مدت، آسفیگی پیش از تولد، سندروم زجر تنفسی (۱)، نیاز به دریافت اکسیژن (۲)، عفونت (۳) و نامناسب بودن نمره آپگار (۴). تمام نوزادان مورد مطالعه نمره آپگار ۸ تا ۹ در دقیقه اول و پنجم پس از تولد داشتند. (۱۶) وزن قد، و اندازه دور سر تمام نوزادان مورد مطالعه در هنگام تولد طبیعی بود. نحوه زایمان در تمام موارد (۱۰۰٪) واژینال بود. تعداد نوزادان دختر و پسر برابر بود (از هر جنس ۳۰ نفر).

نتایج آزمایشگاهی: جدول شماره یک نتایج حاصل از آزمایش‌های انجام

\bar{X} : میانگین
SD: انحراف معیار (Standard Deviation)
($\bar{X} \pm 2SD$): حدود بالایی و پایینی مقادیر هر منفی که ۹۵ درصد جمعیت را دربرمی‌گیرد.
CI: فاصله اطمینان (۹۵ درصد) (Confidence Interval)
($\bar{X} \pm CI$): فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای تخمین میانگین هر یک از منفی‌ها در جامعه از روی میانگین هر منفی در نمونه
PT: زمان پروترومبیین (Prothrombin Time)
APTT: زمان ترومبلاستین نسبی فعال شده (Activated Partial Thromboplasmin Time)
• کلیه مقادیر فوق بر حسب درصد فعالیت بالغ نرمال گزارش شده‌اند، در حالی که میزان فعالیت هر فاکتور در پلاسمای استاندارد (Normal Plasma Foot) برابر ۱۰۰ درصد در نظر گرفته می‌شود.

شده در تحقیق را به طور خلاصه نشان می دهد. به طوری که در جدول یک مشاهده می شود، میانگین PT و APTT خون بند ناف به طور معنی داری طولانی تر از افراد بالغ بود؛ در حالی که سطح (بیولوژیک) فاکتورهای انعقادی وابسته به $V > K$ به طور معنی داری پایین تر از افراد بالغ بود، سطح (بیولوژیک) فیبرینوژن و تعداد پلاکت در محدوده افراد بالغ قرار داشت.

بحث:

خونریزی ناشی از کمبود ویتامین (VKDB) K به صورت غیرمنتظره و به علت کاهش فعالیت فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K روی می دهد. نقش Vit.K نه تنها به عنوان یک ویتامین مؤثر در انعقاد (توسط هنریک دام) مسلم دانسته شد، بلکه همچنین یک ویتامین کربوکسیله کننده با اثرات متعدد است و از آنجا که کربوکسیلاز وابسته به Vit.K تقریباً در همه سلولهای یوکاریوتیک یافت می شود، اعمال آن از لحاظ تعداد بی شمار است و به هیچ وجه محدود به فاکتورهای انعقادی نمی شود (۱). از آنجا که Vit.K علاوه بر سایر قسمت‌های مختلف بدن در مغز استخوان و سیستم لنفی هم ذخیره می شود، می تواند مستقیماً بر روی سلولهای خونی و لنفی عمل کند (۱۷). همچنین Vit.K بر روی پروتئین‌های موجود در استخوان و دندان (استئوکلسین، دیواره‌های عروقی خونی، پلاک‌های تصلب شرایین (آتروکلسین)، کلیه‌ها (نفروکلسین)، طحال، شش‌ها و بیضه‌ها تأثیر می گذارد (۱۸، ۱۹)، لذا غلظت‌های غیرفیزیولوژیک Vit.K می تواند باعث ایجاد اثرات استئوتوکسیک، امبرپوتوکسیک، همولیتیک، اثرات پیش برنده تصلب شرایین، اثرات سوء بر روی پروتئین‌های انعقادی، ضد انعقادی، عوامل فیبرینولیتیک، تغییر عملکرد پلاکت‌ها و نوتروفیل‌ها شود

(۲۱، ۲۰، ۱۸) و به طور عکس نتیجه گیری شده است که مهارکننده‌های (۱) Vit.K به عنوان عوامل ضد بدخیمی مؤثری عمل می کنند، (۲۳، ۲۴). به عنوان مثال مرگ و میر ناشی از کارسینومای سلول کوچک ششی (Small cell lung carcinoma) را کاهش می دهند (۲۵). با توجه به مطالعات فوق و سایر مطالعات مشابه، احتمال افزایش فعالیت‌های موتازنیک، کارسینوژنیک و توکسیک در کودکان، به دنبال مصرف پیشگیری کننده Vit.K به صورت داخل عضلانی در بدو تولد، مطرح می باشد و مطالعات وسیعی به منظور اثبات یا رد این احتمالات در حال انجام است. با توجه به اهمیت حیاتی این موضوع و این که نوزادان ایرانی در بدو تولد یک میلی گرم Vit.K پروویلاکتیک داخل عضلانی دریافت می کنند، بر آن شدیم تا برای نخستین بار در ایران وضعیت فاکتورهای انعقادی وابسته به Vit.K را در نوزادان ایرانی بررسی کنیم. حال هر یک از آزمایش‌ها و نتایج حاصل از آن را مورد بحث قرار می دهیم. در این تحقیق میانگین سطح (بیولوژیک) فیبرینوژن و تعداد پلاکت خون بدن ناف نوزادان در محدوده افراد بالغ قرار داشت.

تفسیر نتایج حاصل از آزمایش‌های انعقادی غربالی:

با توجه به این که آزمایش PT یک آزمایش انعقادی غربالی است که فعالیت فاکتورهای انعقادی مسیر خارجی (VII) و مسیر مشترک انعقاد (X, V, II, I) را ارزیابی می کند، لذا در تعیین کمبودهای مادرزادی یا اکتسابی این فاکتورها مفید است. چون ترومبوسیتین بافتی مورد استفاده در این آزمایش محتوی فسفولیپیدهایی است که به عنوان جایگزین پلاکت عمل می کنند، لذا این آزمایش تحت تأثیر تعداد پلاکت‌ها قرار نمی گیرد (۲۶). همچنین چون معرف مورد استفاده

(NEOPLASTIN CI) واحد یک مهارکننده اختصاصی برای هیپارین است، لذا هرگونه طولانی شدن PT، به یک کمبود واقعی از کمپلکس پروترومبین مربوط است. معرف مورد استفاده حساسیت خوبی نسبت به فاکتورهای X, VII, V, II نشان می دهد (۲۸، ۲۷). از پنج فاکتور انعقادی که توسط آزمایش PT اندازه گیری می شوند، سه تا از آنها (X, VII, II) وابسته به ویتامین K هستند و توسط داروهای مشابه کومارین سرکوب می شوند. در صورتی که سطوح پلاسمایی یکی از فاکتورهای فوق پایین تر از نرمال باشد PT معمولاً طولانی می شود. این آزمایش نسبت به کمبود فاکتورهای VII و X در مقایسه با کمبود فیبرینوژن و پروترومبین (فاکتورهای I, II)، حساسیت نسبتاً بیشتری دارد (۲۶). در این تحقیق در اغلب موارد PT خون بندناف در محدوده افراد بالغ قرار داشت ولی به دلیل بزرگتر بودن انحراف معیار PT خون بندناف (۱/۰۱) نسبت به افراد بالغ (۰/۶۹) میانگین PT خون بندناف طولانی تر و دارای اختلاف معنی داری با افراد بالغ بود ($p=0/010$).

APTT یک آزمایش انعقادی غربالی است که فعالیت فاکتورهای انعقادی دخیل در مسیر داخلی انعقاد (فاکتورهای VIII, IX, XI, XII، پركالیکرین و HMWK) و فاکتورهای انعقادی دخیل در مسیر مشترک انعقاد (فاکتورهای X, V, II, I) را ارزیابی می کند.

هنگامی که به مخلوط از پلاسمای یک جایگزین فسفولیپید پلاکتی کلسیم افزوده می شود، تنها در صورتی که فاکتورهای انعقادی فوق به میزان نرمال در پلاسمای موجود باشند، فیبرین تشکیل می شود و APTT طبیعی خواهد بود. برعکس چنانچه سطح پلاسمایی هر یک از فاکتورهای فوق پایین تر از ۱۵ تا ۳۰ درصد مقادیر نرمال باشد، APTT طولانی و غیرطبیعی

خواهد بود. لذا APTT بسیاری از ناهنجاری های انعقادی خفیف را شناسایی می کند (۲۶). در این آزمایش چون جایگزین های پلاکتی به میزان فراوانی به سیستم افزوده می شود، لذا آزمایش تحت تأثیر تعداد پلاکت باقی مانده در پلاسما قرار نمی گیرد. همچنین در این آزمایش فعالیت تماسی استاندارد شده است (با استفاده از معرف C.K. Prest 2). APTT نسبت به کمبود فاکتورهای VIII و IX ودر مقایسه با کمبود فاکتورهای XII, XI یا فاکتورهای دخیل در مسیر مشترک تا حدودی حساس تر است (۲۶, ۲۸, ۲۹). در این تحقیق APTT پلاسمای فاقد پلاکت بندناف نوزادان اختلاف معنی داری با APTT افراد بالغ سالم داشته و طولانی تر می باشد ($p=0/000$) همچنین با توجه به بزرگتر بودن انحراف معیار APTT در گروه نوزادان (۵/۲۸) نسبت به افراد بالغ سالم (۲/۸۱) نتیجه گیری می شود که APTT در گروه نوزادان مورد مطالعه نسبت به افراد بالغ سالم از تغییرات وسیع تری برخوردار است.

تفسیر نتایج حاصل از تعیین سطح (بیولوژیک) فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K (فاکتورهای VII, IX, X, II): در این تحقیق سطح (بیولوژیک) هر چهار فاکتور انعقادی وابسته به ویتامین (X, IX, VII, II) در پلاسمای فاقد پلاکت بندناف نوزادان تفاوت معنی دار و قابل ملاحظه ای با افراد بالغ سالم داشت (در مورد هر چهار فاکتور $P=0/000$) بود که این امر می تواند در طولانی تر بودن فیزیولوژیک میانگین PT و APTT گروه نوزادان در مقایسه با افراد بالغ دخیل باشد. با توجه به اینکه میزان فیبرینوژن خون بندناف نوزاد مورد مطالعه، در محدوده افراد بالغ قرار داشت، نتیجه گیری می شود که کمبود سطح (بیولوژیک) فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K ناشی از اختلال در عملکرد کبد

نوزادان در ساختن فاکتورهای فوق نبوده است، بلکه ناشی از کمبود ویتامین K می باشد که برای فعال کردن فاکتورهای فوق ضروری است.

نتیجه گیری و پیشنهادات:

گرچه سیستم هموستاتیک نوزادان و کودکان نسبت به افراد بالغ متفاوت است، این واقعیت می بایست فیزیولوژیک در نظر گرفته شود (۳۰). به طور خلاصه پروفیلاکسی مطلوب ویتامین K باید محدود به نوزادانی شود که واقعاً نیازمند دریافت آن هستند. این هدف از طریق شناسایی نوزادان تحت ریسک، با استفاده از نشانه های هشدار دهنده یا آزمایش های غربالی، حاصل شود. تراژدی VKDB در آن است که به صورت غیرمنتظره روی می دهد. علیرغم وجود نشانه های هشدار دهنده، متأسفانه این نشانه ها، اغلب فقط در بررسی های گذشته نگر و پس از وقوع خونریزی تهدید کننده زندگی شناسایی می شوند. برای محدود کردن پروفیلاکسی Vit.K به بیماران نیازمند، ما نیازمند یادگیری بیشتر در مورد فاکتورهای خطر ساز یا توسعه آزمایش های ادراری ساده برای شناسایی نوزادان در معرض خطر بالا با سرعت و دقت هر چه تمام تر هستیم. تا زمانی که چنین امری ممکن شود، با توجه به مزایا و خطرهای ناشی از هر یک از پروفیلاکسی های رایج Vit.K می بایست پایین ترین دوز Vit.K که حفاظت مؤثری علیه VKDB فراهم می کند، به نوزادان داده شود. یک آزمایش غربالی برای تشخیص آکربوکسی پروتئین ها (به اختصار PIVKA) در خون (۳۱) یا ادرار می تواند تعداد نوزادان نیازمند به پروفیلاکسی Vit.K را کاهش دهد. اطلاعات ما در مورد «خطر-مزیت» مصرف پروفیلاکسیک Vit.K فقط از طریق مطالعات اپیدمیولوژیک دقیق و مشروح حاصل

می شود (۱۳). لزوم ثبت دقیق و مشروح تمام مشخصات نوزادان و نگهداری دراز مدت و مطمئن آنها، برای انجام مطالعات گذشته نگر یا اپیدمیولوژیک، کاملاً ضروری است. همچنین لزوم آگاهی دادن به افراد مسئول اجرای پروفیلاکسی Vit.K، در رابطه با علت و اهمیت انجام آن، بسیار اساسی و مهم است. علاوه بر دادن آموزش های فوق به افراد مسئول، لزوم پیگیری، کنترل نظارت دقیق بر اجرای پروفیلاکسی نیز از اهمیت زیادی برخوردار است. به عنوان مثال می توان از افراد مسئول خواست که پوکه ویال محتوی ویتامین K را به پرونده نوزاد بچسبانند، در این صورت پزشک معالج با دیدن آن می تواند اطمینان حاصل کند که این کار در مورد نوزاد انجام شده است و چنانچه مشکلی برای نوزاد ایجاد شود، آن را ناشی از احتمال عدم انجام پروفیلاکسی ویتامین K نخواهد دانست و به جستجوی علت واقعی خواهد پرداخت. مزیت دیگر این روش در آن است که از تکرار پروفیلاکسی در مورد یک نوزاد، به دلیل عدم آگاهی از انجام آن توسط شخص دیگر، پیشگیری خواهد شد. در حال حاضر نمی توان یک پاسخ معین به این سؤال که آیا پروفیلاکسی غیرخوراکی Vit.K خطر شیوع بدخیمی را در کودکان افزایش می دهد یا خیر، داد و یافتن پاسخ این سؤال به مطالعات اپیدمیولوژیک وسیع نیازمند است. برای انعکاس بهتر این وضعیت به نوشته HULL مراجعه می کنیم: «خطر وقوع بیماری خونریزی دهنده قطعی است، خطر شیوع بدخیمی قطعی نیست» (۳۲). یک آنالیز (خطر-مزیت) (Risk Benefit Analysis) - می بایست موارد عدم کارایی پروفیلاکسی غیرخوراکی Vit.K را مورد ارزیابی قرار دهند (۱۳).

REFERENCES:

- 1- Sutor Anton H. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infants and Children. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Vol. 21, No.3, 1995, PP: 317-29.
- 2- Shearer MJ. Vitamin K. *The lancet'* Vol.345. January 28, 1995: 229-34.
- 3- Golding : Childhood Cancer, Intramuscular Vitamin K, and Pethidine given during labour. *BMJ*, Vol. 305, 8 August, 1992, : 341-346.
- 4- Golding : Factors associated with childhood cancer in a National cohort study. *Br J Cancer*, 1990. 62: 304-8.
- 5- Ekelund H.: Administration of Vitamin K to newborn Infants and childhood cancer. *BMJ*, 1993; 307: 89-91.
- 6- Klebanoff MA. The risk of childhood cancer after neonatal exposure to Vitamin K. *N Engl J Med*, 1993; 329: 905-8.
- 7- Olsen JH, : Vitamin K regimen and incidence of childhood cancer in Denmark. *Br Med J*. 1994 308: 895-896.
- 8- Von Kries Rudiger.: Repeated oral Vitamin K prophylaxis in West Germany: Acceptance and Efficacy. *BMJ*. Vol. 310. 29 April 1995. : 1097-1098.
- 9- Handel Jeffery. : Vitamin K prophylaxis against haemorrhagic disease of the newborn in the United Kingdom. *BMJ*. Vol. 303. 2 November 1991. : 1109.
- 10- Barton J S. : Neonatal Vitamin K prophylaxis in the British Isles: Current Practice and trends. *BMJ*. Vol. 310. 11 march. 1995. pp: 632-633.
- 11- Doram O. Vitamin K administration in neonates: Survey of compliace with recommended practices in the Dunedin Area. *NZ Med J*. 1995. 108: 337-9.
- 12- Hull D. Vitamin K and childhood cancer: The risk of haemorrhagic disease in certain: That of Cancer in Nor. *Br Med J*. Vol. 305. PP: 326-1992.
- ۱۳- اعتدالی زاده، مهوش: بررسی عملی اختلالات انعقادی ناشی از کمبود فیزیولوژیک ویتامین K در خون بندناف نوزادان کاملاً رسیده سالم ایرانی و بررسی نظری پروفیلاکسی های رایج ویتامین K پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۷۶.
- 14- Astedt Birger.: Antenatal Drugs affecting Vitamin K status of the fetus and the newborn. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Vol.21, No.4, 1995, : 364-70.
- 15- Hathaway william, : Report of Scientific and standardization subcommittee of neonatal hemostasis: normal coagulation data for fetuses and newborn infants. *Thrombosis and Haemostasis*, 65(3), 323-325, (1991).
- 16- Cunningham, : Williams Obstetrics. 20th ed; 1997, Vol.20.
- 17- Israels LG, : Vitamin K1 increase sister Chromatid exchange in vitro in human leukocytes and in vivo in fetal sheep cells: A Possible Role for Vitamin K Deficiency in the fetus. *Pediatr Res* 1987 22: 405-408.
- 18- Kon - Siong, : Serum osteocalcin as a marker for Vitamin K-status in pregnant women and their newborn infants. *Thromb Haemostas* 1992. 68: 388-391.
- 19- Shearer MJ: Absorption, Metabolism, and Storage of K Vitamins in the Newborn. *Blood Rev* 6: 92-104. 1992.
- 20- Lichtenstein P. : Serum osteocalcin concentrations in infancy: Lower values in those fed cow milk formula versus breast feeding. *J Pediatr*, 110: 910-911, 1987.
- 21- Pauli RM. : Association of congenital deficiency of multiple Vitamin K-dependent coagulation factors and phenotype of Warfarin embryopathy: Clues to the mechanism of teratogenicity of Coumarin derivatives: *Am J Hum Genet*. 1987 -41: 566-583.
- 22- Shahal Y, : Effect of Vitamin K on neonatal Erythrocytes. *Biol Neonate*, 1992 62: 373-376, .
- 23- Hilgard P: Experimental Vitamin K deficiency and spontaneous metastases. *Br. J cancer*, 1977 35:891-892.
- 24- Donati MB, : Vitamin-K-dependent procagulant in cancer cells: A potential target for the antimetastatic effect of Warfarin? *Haemostasis*, 1986 16: 288-294.
- 25- Zacharski LR, : Effect of Warfarin anticoagulation of survival in carcinoma of the Lung, Colon, Head and Neck, and Prostate. Final report of VA cooperative study # 75. *Cancer* 1984, 53: 2046-2052, .
- 26- Bithell Thomas C. Wintrob's Clinical Hematology: Aquired Coagulation Disorders. Chapter 57, Vol. 1, 9th ed, 1993.
- 27- Henry John Bernard. Clinical and Diagnosis Management By Laboratory Methods: Hematology and coagulation. 18th ed, 1991.
- 28- I. Chanarin BSc. : Laboratory Haematology. An account of laboratory techniques. Chrchill Livingstone. 1989: 293-290, 1989.
- ۲۹- هوفمان، آ. و. . . و سایرین: خون شناسی پایه: ترجمه کیفیاد نیکجو: تهران: شرکت تولیدی یاسار با همکاری انتشارات صفار، ۱۳۷۵.
- 30- Andrew Maureen. : Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* . Vol. 80. No.8. (October 15). 1992. 1998-2005.
- 31- Motohara K. : Screening for late neonatal Vitamin K deficiency by Acarboxyprothrombin in dried blood spots. *Arch Dis Child*. 1987 62: 370-375, .
- 32- Draper G. : Vitamin K for neonates: The controversy: A definite conclusion is still not possible. *Br Med J*. 1994 308: 367-868, .

ABSTRACT

Evaluation of prophylaxis with Vitamin K in Iranian Newborns: Study of Coagulation Factors in the Umbilical Cord Blood

M. Eatedalizadeh¹, A.A. Pourfathollah², A. Hajifathali³, M. Izadyar⁴

The Study was done to determine the necessity of administration of prophylactic Vit.K at birth.

Umbilical cord blood samples from 60 healthy Full-Term newborns and 30 healthy adults were tested. Samples were analyzed for the following parameters: prothrombin time (PT), Activated partial thromboplastin time (APTT), Factor assays (biologic): Vit.K - dependent coagulation factors (II, VII, IX, X), fibrinogen, and platelet count. Results showed that although most cases of cord blood had PT Values in the same range as of adults blood, the PT mean value of APTT was significantly longer than the adults' (p=0.000).

While Vit.K - dependent coagulation factors were significantly lower in umbilical cord blood than adults blood (In all cases, p=0.000), the fibrinogen level and the number of platelets showed almost the same range in both groups.

In Summary, the results suggest that as long as appropriate practical methods have not been achieved to determine infants under VKDB risk, the prophylactic usage of Vit.K in newborns at the lowest dose is mandatory (Unless otherwise is proved).

Key words: Newborn, Umbilical Cord Blood, Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborns.

1) *MSC, Laboratory hematology and Blood Banking - Tarbiat Modares University.*

2) *Assistant Professor and Manager of Laboratory Hematology and Blood Banking-Tarbiat Modares University.*

3) *Assistant Professor of Hematology, Shohada - Tajrish Hospita, Shahid Beheshti University of Medical Sciences.*

4) *Assistant Professor of Pediatrics Hematology, Pediatrics Medical center, Tehran University of Medical Sciences.*