

---

## **Efecto de la administración de la vitamina K sobre la actividad de los factores II, VII y X en neonatos sanos.**

*Melvis Arteaga-Vizcaíno<sup>1</sup>, M. Torres-Espina<sup>2</sup>, L. Redondo<sup>2</sup>, Lidiuska Soto-Torres<sup>3</sup>, María Díez-Ewald<sup>1</sup>, Gilberto Vizcaíno-Salazar<sup>1</sup>, Enrique Torres-Guerra<sup>1</sup> y Nelson Fernández<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo 4001-A, Venezuela,

<sup>2</sup>Hospital Materno Infantil "Dr. Raúl Leoni", Maracaibo, Venezuela y

<sup>3</sup> Centro Médico La Familia, Maracaibo, Venezuela.

**Palabras claves:** Vitamina K, factores dependientes de VK, neonatos.

**Resumen.** En el presente trabajo, se estudió el efecto de la administración de Vitamina K (VK) a 70 recién nacidos sanos, a fin conocer el efecto de la administración de esta vitamina por vía oral, sobre los factores II, VII, IX y X. Para determinar la actividad plasmática de los factores en estudio y de la Proteína Inducida por Ausencia de VK del factor II (PIVKA II), se extrajeron muestras de sangre venosa en los neonatos, previa a la administración de VK al momento de nacer y después de 48 horas. La población se distribuyó al azar en dos grupos: A: Alimentados con leche materna y maternizada (alimentación mixta) y B: alimentados con leche materna exclusivamente. Estos grupos fueron a su vez subdivididos en 2 subgrupos: I recibió 2 mg de VK1 por vía oral y II (control), no recibió VK. La actividad basal de los factores analizados fue similar en todos los grupos, con valores que variaron entre 25% y 40% ; después de 48 horas se observó un aumento significativo en todos los factores estudiados con disminución de PIVKA II, en los niños que recibieron VK por vía oral o a través de la leche maternizada. Los resultados sugieren que la administración de VK por vía oral es efectiva, puesto que produce un aumento adecuado de los factores dependientes de esta vitamina, para evitar el riesgo de Enfermedad Hemorrágica del Recién Nacido, con la ventaja de ser menos traumática y riesgosa para el niño que la administración intramuscular.

---

## **Effect of vitamin K administration on the activity of factors II, VII, IX and X in healthy newborns.**

*Invest Clín 36(2): 83-93, 1995.*

**Abstract.** The study was designed to know the effect of oral vitamin K (VK) treatment, on clotting factors II-VII-IX-X and the protein induced by VK absence from factor II (PIVCA II) on full term infants. Seventy healthy newborns were studied and each was randomly placed in one of two groups: Group A, newborns that received human milk and milk formula (mixed feeding) and group B, newborns that were exclusively breast fed. These groups were also divided in two subgroups: I received 2mg of VK1 orally and II (control) did not receive VK. Clotting activity of the coagulation factors and PIVCA II was determined from blood plasma obtained immediately after birth and 48 hours after VK administration. Basal activity of the factors analyzed was similar in all groups with values ranging from 25% to 40%. After 48 hours a significant increase in all factors studied and a decrease of PIVCA II was observed in those children who received oral VK. The results suggest that oral VK effectively increases VK dependent factors and prevents the risk of hemorrhagic disease in the newborn, with the advantage of being less traumatic and less risky to the infant than intramuscular VK.

*Recibido: 6-3-95 . Aceptado: 23-5-95.*

### **INTRODUCCION**

La Enfermedad Hemorrágica del Recién Nacido (EHRN), fue descrita por primera vez por Towsend en 1894, como una causa de morbi-mortalidad infantil (44). Esta enfermedad es provocada por déficit de Vitamina K (VK), lo que ocasiona un defecto en la gammacarboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores II, VII, IX y X, sintetizados en el hígado. De esta forma los factores son inactivos y no participan en el fenómeno de la coagulación (9, 13, 19, 21, 42, 43, 45). El déficit de VK en el neonato es originado por su pobre transporte a través de la placenta, por la ausencia

de producción de menaquinona intestinal y por el alto requerimiento de esta vitamina, debido al rápido crecimiento tisular (45). El alto índice de esta enfermedad originó que en 1961, el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría, recomendara el uso rutinario de VK en neonatos a fin de prevenir la citada enfermedad (5).

El uso de la VK en la prevención de la EHRN ha generado discusiones y controversias (26, 30, 37, 41, 40). En tal sentido, algunos autores sugieren que no se justifica su administración, por cuanto la producción de la proteína precursora de los factores dependientes de esta vitamina es reducida (12, 26), en oposición a los reportes de otros investi-

gadores que consideran necesario su uso en todo recién nacido (39).

Dentro del contexto de discusiones en torno al uso de VK, a partir de 1983, varios investigadores llamaron la atención acerca de la reaparición de la EHRN, como consecuencia no solamente del abandono de la administración profiláctica de esta vitamina, sino también del cambio de la alimentación infantil, ya que a partir de esta fecha se generalizó el uso exclusivo de leche materna durante los primeros días de vida del niño (28, 32, 33).

Recientemente se ha descrito la aparición de tumores malignos en niños que habían recibido VK por vía intramuscular al momento del nacimiento (15,16). Sin embargo, otros autores que analizaron un número importante de niños que habían sido tratados de la misma manera, evidenciaron la inocuidad de esta práctica y destacaron la importancia de continuar con esta medida profiláctica (11, 20, 29).

En razón de los planteamientos antes mencionados, el objetivo fundamental del presente trabajo fue conocer el efecto de la administración de VK por vía oral o a través de leche maternizada, sobre la actividad de los factores de la coagulación II, VII, IX y X en neonatos sanos.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 70 neonatos sanos, a término, nacidos de parto eutócico. La edad gestacional fue evaluada de acuerdo al último período

menstrual y cuando éste no se pudo conocer se utilizó el análisis de Dubowitz (10). Se definió como adecuado a su edad gestacional según la curva de Lubchenco (24) y también se conoció el Apgar de cada neonato al momento del nacimiento. Aquellos niños con antecedentes familiares de enfermedades hemorrágicas o cuyas madres presentaron sangrado excesivo durante el trabajo de parto u otra complicación en la gestación, no fueron incluidos en el estudio. A cada niño se le extrajo una muestra de sangre venosa obtenida por punción femoral en la primera hora del nacimiento y se colocó al azar en uno de los siguientes grupos:

Grupo A: recibió alimentación mixta (leche materna más 2 onzas de leche maternizada cada 3 horas, mientras permanecieron en el servicio de pediatría). Grupo B: que fue alimentado exclusivamente con leche materna.

Estos grupos fueron a su vez subdivididos en 2 subgrupos: 1) se indicó 2 mg de VK1 (Menadiona) por vía oral; 2) (control) que no recibió VK. En el subgrupo 1 la administración de la VK se cumplió 1 hora después del parto.

Después de 48 horas del nacimiento, se extrajo una segunda muestra sanguínea en las mismas condiciones.

Este estudio fue realizado con la aprobación del jefe de servicio de pediatría del Hospital Materno Infantil Dr Raúl Leoni de la ciudad de Maracaibo, Venezuela y el consentimiento de la madre.

La sangre fue recogida en tubos plásticos, con citrato de sodio al 3,8%, guardando una relación de 9:1 y se mantuvieron en hielo hasta su centrifugación a 3400 x g, durante 20 minutos a 5 °C. El plasma se guardó en alícuotas a -70 °C, hasta su procesamiento.

La actividad del factor II se determinó de acuerdo al método de Owen (34); el método de Nemerson fue utilizado para la determinación del factor VII (31) y para el factor X se usó el método de Hougie (18) adicionando veneno de la víbora de Russell. La actividad del factor IX se cuantificó por la técnica de Rapa-port (35). En todos estos procedimientos se utilizaron plasmas deficientes comerciales (Diagnostica Stago). La determinación de PIVKA II fue realizada usando veneno de *Echis Carinatus*, según la técnica descrita por Corrigan y Earnest (6).

Los resultados se expresaron en promedios de actividad  $\pm$  error estándar y el estudio estadístico utilizado incluyó el cálculo de probabilidad mediante el análisis de variancia y la prueba de la t de student.

## RESULTADOS

En la Tabla I se puede observar que todos los niños con alimentación mixta, presentaron aumento del factor II después de 48 horas del nacimiento, independientemente del tratamiento recibido. En cambio en los niños alimentados con leche

materna, solo se produjo aumento de este factor en aquellos niños que habían recibido VK.

Para los factores VII, IX y X se notó un aumento significativo solo en los recién nacidos que recibieron VK, independientemente de la alimentación recibida, como se muestra en las Tablas II, III y IV.

En la Tabla V se muestra la disminución que experimentó la PIVKA II, luego de 48 horas del nacimiento en los niños que recibieron VK; al compararse entre ellos, solo el grupo alimentado con leche materna exclusivamente, mostró una diferencia significativa ( $p < 0,01$ ).

## DISCUSION

La EHRN sigue siendo motivo de preocupación entre los pediatras, por la alta frecuencia de morbimortalidad que se ha reportado en la población infantil de los países occidentales, que es quizás más alta en los países en vías de desarrollo (41); en Venezuela no existen datos precisos al respecto.

La presente investigación revela que la actividad basal de los factores de coagulación analizados II, VII, IX y X (25% a 40%) en neonatos sanos, fue semejante a la encontrada por otros autores (2) en una población infantil con las mismas características; a pesar de que algunos de ellos realizaron los estudios en muestras de sangre tomadas del cordón umbilical y no de sangre obtenida por punción venosa como en este trabajo. Después de 48 horas del naci-

**TABLA I****EFFECTO DE LA VITAMINA K SOBRE LA ACTIVIDAD PLASMÁTICA DEL FACTOR II EN EL RECIEN NACIDO SANO**

|                   | Grupo A<br>(Alimentación Mixta)<br>Actividad de Factor II (%) |            |       | Grupo B<br>(Alimentación Materna)<br>Actividad de Factor II (%) |            |       |
|-------------------|---|------------|-------|---|------------|-------|
|                   | Basal   | 48 horas   | P     | Basal   | 48 horas   | P     |
|                   | Vitamina K  |            |       |   |            |       |
| Vía oral          | 36,2 ± 2,1<br>(16)  | 48,7 ± 2,6 | <0,01 | 33,3 ± 0,5<br>(10)  | 40,3 ± 2,8 | <0,05 |
| Sin<br>Vitamina K | 33,4 ± 3,1<br>(10)  | 42,7 ± 2,6 | <0,05 | 33,0 ± 0,2<br>(10)  | 33,6 ± 0,3 | NS    |
| P                 | NS  | NS         |       | NS  | <0,05      |       |

Los valores entre paréntesis representan número de casos.

Los resultados son expresados en promedio ± error estándar.

**TABLA II****EFFECTO DE LA VITAMINA K SOBRE LA ACTIVIDAD PLASMÁTICA DEL FACTOR VII EN EL NEONATO SANO**

|                   | Grupo A<br>(Alimentación Mixta)<br>Actividad de Factor VII (%) |            |       | Grupo B<br>(Alimentación Materna)<br>Actividad de factor VII (%) |            |       |
|-------------------|--|------------|-------|--|------------|-------|
|                   | asal   | 48 horas   | p     | Basal  | 48 horas   | p     |
|                   | Vitamina K   |            |       |  |            |       |
| Vía oral          | 41,2 ± 4,0<br>(10)   | 59,0 ± 4,9 | <0,05 | 40,0 ± 0,8<br>(10)   | 49,9 ± 2,5 | <0,01 |
| Sin<br>Vitamina K | 41,6 ± 5,9<br>(12)   | 0,0 ± 9,46 | NS    | 40,4 ± 1,2<br>(10)   | 40,8 ± 3,3 | NS    |
| p                 | NS   | NS         |       | NS   | <0,05      |       |

Los valores entre paréntesis representan número de casos.

Los resultados son expresados en promedio ± error estándar.

**TABLA III**

**EFFECTO DE LA VITAMINA K SOBRE LA ACTIVIDAD PLASMATICA  
DEL FACTOR IX EN EL RECIEN NACIDO SANO**

|                   | Grupo A<br>(Alimentación Mixta)<br>Actividad de Factor IX (%) |            |       | Grupo B<br>(Alimentación Materna)<br>Actividad de Factor IX (%) |            |       |
|-------------------|---|------------|-------|---|------------|-------|
|                   | Basal   | 48 horas   | p     | Basal   | 48 horas   | p     |
|                   | Vitamina K  |            |       |   |            |       |
| Vía oral          | 27,5 ± 2,2<br>(22)  | 44,5 ± 4,5 | <0,01 | 26,8 ± 2,9<br>(10)  | 36,4 ± 2,1 | <0,05 |
| Sin<br>Vitamina K | 26,2 ± 4,5<br>(10)  | 38,3 ± 4,9 | NS    | 26,4 ± 1,2<br>(10)  | 28,8 ± 2,7 | NS    |
| p                 | NS  | NS         |       | NS  | <0,05      |       |

Los valores entre paréntesis representan número de casos.

Los resultados son expresados en promedio ± error estándar.

**TABLA IV**

**EFFECTO DE LA VITAMINA K SOBRE LA ACTIVIDAD PLASMATICA DEL  
FACTOR X EN EL NEONATO SANO**

|                   | Grupo A<br>(Alimentación Mixta)<br>Actividad de factor X (%) |            |       | Grupo B<br>(Alimentación Materna)<br>Actividad de Factor X (%) |            |       |
|-------------------|--|------------|-------|--|------------|-------|
|                   | Basal  | 48 horas   | p     | Basal  | 48 horas   | p     |
|                   | Vitamina K   |            |       |  |            |       |
| Vía oral          | 38,8 ± 4,0<br>(17)   | 49,9 ± 5,1 | <0,05 | 33,7 ± 1,5<br>(10)   | 43,6 ± 3,0 | <0,01 |
| Sin<br>Vitamina K | 37,6 ± 6,1<br>(10)   | 41,2 ± 4,1 | NS    | 34,6 ± 0,9<br>(10)   | 36,8 ± 0,9 | NS    |
| p                 | NS   | NS         |       | NS   | <0,05      |       |

Los valores entre paréntesis representan número de casos.

Los resultados son expresados en promedio ± error estándar.

TABLA V

## PIVKA II (TIEMPO EN SEGUNDOS) EN NEONATOS SANOS TRATADOS CON VITAMINA K

|                   | Grupo A<br>(Alimentación Mixta) |            | p     | Grupo B<br>(Alimentación Materna) |            | p     |
|-------------------|---------------------------------|------------|-------|-----------------------------------|------------|-------|
|                   | Basal                           | 48 horas   |       | Basal                             | 48 horas   |       |
| Vitamina K        |                                 |            |       |                                   |            |       |
| Via oral          | 35,6 ± 1,7<br>(14)              | 23,1 ± 0,6 | <0,01 | 38,2 ± 1,8<br>(10)                | 31,4 ± 1,1 | <0,01 |
| Sin<br>Vitamina K | 36,0 ± 2,1<br>(10)              | 26,9 ± 2,1 | <0,01 | 38,2 ± 0,2<br>(10)                | 37,0 ± 1,3 | NS    |
| p                 | NS                              | NS         |       | NS                                | <0,01      |       |

Los valores entre paréntesis representan número de casos.

Los resultados son expresados en promedio ± error estándar.

miento, hubo un aumento significativo de la actividad de todos estos factores en los niños que recibieron VK, tanto por vía oral como a través de la leche maternizada. Se ha señalado que la determinación de las proteínas inducidas por ausencia de VK (PIVKA), es el parámetro más adecuado para conocer la necesidad de administración de esta vitamina. Algunos autores han reportado la ausencia de estas proteínas (12, 26), mientras que otros (39) han encontrado disminución progresiva de PIVKA II en niños tratados con VK1, hallazgos que coinciden con los resultados del presente trabajo.

La disminución en los valores de PIVKA en neonatos puede ser explicada por la acción ejercida por la VK, la cual alcanza niveles plasmáticos importantes después de su administración. Al respecto, se ha mencionado que después de la administra-

ción de 2 mg de VK por vía oral, se alcanzan concentraciones de VK en plasma de 108 µg/L siendo este valor mayor o similar cuando se indica 1 mg por vía intramuscular (17, 32, 38); mientras que en la leche maternizada se consiguen valores que oscilan entre 54 a 105 µg/L (8) y en la leche humana solo 3 µg/L (3, 47). Esta baja cantidad de VK en la leche materna y la falta de administración de VK al momento de nacer, se ha responsabilizado de la reaparición de EHRN, existiendo casos tan graves como la hemorragia intracraneal que se puede presentar hasta 60 días después del nacimiento, en niños alimentados exclusivamente con leche materna (4, 21, 22, 23, 28, 36, 46).

De igual forma algunos autores (4, 27) han reportado un aumento de la incidencia de Enfermedad He-

morrágica Tardía en recién nacidos a quienes se administró una dosis única de VK por vía oral; por este motivo, se recomendó la administración repetida por esta vía (25); sin embargo, es difícil conocer con exactitud si se cumplen a cabalidad estas indicaciones. Croucher y col. (7) reportaron que en menos del 40% de un grupo de niños en quienes se indicó 0,5 mg de VK en 4 dosis, se cumplieron las recomendaciones dadas, por lo que corrieron el riesgo de sufrir EHRN en su forma tardía.

Como se mencionó anteriormente en este estudio se encontró que todos los neonatos elevaron la actividad de los factores dependientes de VK, 48 horas después del nacimiento, excepto los niños alimentados con leche materna que no recibieron esta vitamina; el aumento que experimentaron los factores analizados, en los niños alimentados solo con leche materna y que además recibieron VK por vía oral, aunque significativo, fue menor que el observado en niños del grupo con alimentación mixta y en quienes también se administró esta vitamina por la misma vía; sin embargo, estos valores se encontraron en los niveles mínimos aceptables para que se desarrolle una función hemostática adecuada. Este planteamiento es relevante, si se toman en cuenta dos aspectos: que la leche materna se ha considerado como el alimento ideal del recién nacido por las múltiples ventajas que esta representa para el niño, y se evitan las consecuencias que a la larga puede

acarrear la leche maternizada (14). El segundo aspecto lo constituye el hecho de que la administración de VK por vía intramuscular, según Golding y col. (15, 16), se ha relacionado con la aparición de cáncer infantil, no así en aquellos que no recibieron VK o que recibieron esta por vía oral.

La Academia Americana de Pediatría (1) realizó en 1993 un análisis sobre los reportes de Golding y col (15, 16), y menciona que las razones expuestas no son suficientes para relacionar la administración de VK intramuscular con la aparición de neoplasias infantiles, mientras que la EHRN tiene una alta morbimortalidad la cual es incuestionable y concluyó recomendando la administración de esta vitamina en neonatos al momento del nacimiento.

Todos estos planteamientos, siguen generando controversias sobre la vía de administración de VK en el recién nacido, sin embargo, la mayoría de los autores recomiendan que ésta debe ser indicada al momento del nacimiento. Los resultados aquí presentados sugieren que la administración de 2 mg de VK por vía oral, produce un aumento adecuado de los factores dependientes de esta vitamina para evitar el riesgo de EHRN. Además, la utilización de la vía oral es menos riesgosa y de menor costo que la vía parenteral. Sin embargo, es importante realizar el seguimiento de estos niños hasta 60 días de nacidos, a fin de conocer



si esta vía es tan efectiva como la vía intramuscular.

### AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado por el Consejo de desarrollo Científico y Humanístico de La Universidad del Zulia (CONDES-LUZ) y por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT), Venezuela.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS VITAMIN K AND HOC TASK FORCE: Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 91:1001-1003, 1993.
- 2- ANDREW M., PAES B., MILNER R., JOHNSTON M., MITCELL L., TOLLEFSED D., POWERS P.: Development of the human coagulation system in the full term infants. *Blood* 70(1):165-172, 1987.
- 3- CANFIELD L.M., HOPKINSON J.M., LIMA A.F., SILVA B.: Vitamin K in colostrum and mature human milk over the lactation period - A cross sectional study. *Am J Clin Nutr* 53:730-735, 1991.
- 4- CHAN M.C.K., BOON W.H.: Late haemorrhagic disease of Singapore infants. *J Singapore Paediatr Soc* 9:72-81, 1967.
- 5- COMMITTEE ON NUTRITION, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC: Vitamin K compounds and the water soluble analogues: use in the therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 28:501, 1961.
- 6- CORRIGAN J.J., EARNEST D.: Factor II antigen in liver disease and warfarin induced vitamin K deficiency: correlation with coagulant activity using Echinococcus Venom. *Amer J Hematol*: 249-255, 1980.
- 7- CROUCHER, AZZOPARDI D.: Compliance with recommendations for giving vitamin K to newborn infants. *BMJ* 303:894-895, 1994.
- 8- DAVIS D.R.: Vitamin K and the newborn: a correction. *N Engl Med* 330:70, 1994.
- 9- DI SCIPIO R.G., HERMODSON M.A., YATES S.G., DAVIE E.W.: A comparison of human prothrombin, factor IX (Christmas factor) factor X (Stuart factor) and protein S. *Biochemistry* 16:698-701, 1977.
- 10- DUBOWITZ L.M.S., DUBOWITZ V., GOLDBERG C.: Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 77:1, 1970.
- 11- EKELUND H., FINNSTROM O., GUNNARSKOG J., KALLEN B., LARSSON Y.: Administration of vitamin K to newborn infants and childhood cancer. *Br Med J* 307(6896):89-91, 1993.
- 12- EKELUND H., HEDNER V.: Prothrombin and vitamin K deficiency in the newborn. *Eur Paediatric Haematol Oncol* 1:59, 1984.
- 13- ESMON C.T., SUTTIE J.W., JACKSON C.M.: The functional significance of vitamin K action. Difference in phospholipid binding between nor-

- mal and abnormal prothrombin. *J Biol Chem* 252:7738, 1977.
- 14- FOMON C.T.: Comparative study of protein from human milk and cow's milk in promoting nitrogen retention by normal full-term infants. *Pediatrics* 26:51, 1960.
  - 15- GOLDIN G., GREENWOOD R., BIRMINGHAM K., MOTT M.: Childhood cancer, intramuscular vitamin K and phetidine given during labour. *Br Med J* 305:341-346, 1992.
  - 16- GOLDING G., PATTERSON M., KINLEN I.L.: Factor associated with childhood cancer in a national cohort study. *Br J Cancer* 62:304-308, 1990.
  - 17- GUPTA J.M., NAIDOO D.: Oral versus intramuscular vitamin K in newborn. *Br Med J* 306:1272-73, 1994.
  - 18- HOUGIE C.: Effect of Russell's viper venom (Stypen) on Stuart clotting defect. *Proc Soc Exp Biol Med* 93:570, 1976.
  - 19- JONES J.P., GRADNER E.J., COOPER T.G., OLSON R.E.: Vitamin K dependent carboxylation of peptide-bound glutamate. *J Biol Chem* 252:7738, 1977.
  - 20- KLEBANOFF M.A., READ J.S., MILLS J.L., SHIONO P.H.: The risk of childhood cancer after neonatal exposure to vitamin K. *N Engl J Med* 329(13):905-908, 1993.
  - 21- LANE P.A., HATHAWAY W.E.: Vitamin K in infancy. *J Pediatr* 106:351-354, 1985.
  - 22- LANE P.A., HATHAWAY W.E., GETHENS J.H.: Fatal intracranial haemorrhage in a normal infant secondary to vitamin deficiency. *Pediatrics* 72:562-564, 1983.
  - 23- LULSEGED S.: Haemorrhage disease of the newborn: a review of 127 cases. *Ann Trop Paediatr* 13(4):331-338, 1993.
  - 24- LUBCHENCO L.O., HANSMAN C., BOYD E.: Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live birth and gestational age from 24 to 42 weeks. *Pediatrics* 37:403, 1966.
  - 25- MAAK B.: Vitamin K for newborn infants: Why and How?. *Kinderarztl-prax*: 61(7-8):258-263, 1993.
  - 26- MALIA R.G., PRESTON F.E., MITCHELL V.E.: Evidence against vitamin K deficiency in normal neonates. *Thromb Haemost* 44:159, 1980.
  - 27- MCNINCH A.W., TRIPP J.H.: Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: Two year prospective study. *Br Med J* 303(2):1105-1109, 1991.
  - 28- MCNINCH A.W., ORME R.L.E., TRIPP J.H.: Haemorrhagic disease of the newborn returns. *Letter Lancet* 1:1089, 1993.
  - 29- MILLER R.W.: Vitamin K and childhood cancer. *Br Med J* 305:1016, 1992.
  - 30- NAGAO TAKESHI: Vitamin K deficiency in infancy in Japan. *Pediatrics* 74(2):315-316, 1992.
  - 31- NEMERSON Y., CLYNEL.: An assay for coagulation factor VII using factor VII depleted bovine plasma. *J Lab Clin Med* 83:301, 1974.

- 32- O'CONNOR M.E., ADDIEGO J.: Use of oral vitamin K1 to prevent hemorrhagic disease of the newborn infant. *J Pediatr* 108(4):616- 619, 1986.
- 33- O'CONNOR M.E., LIVINSTONG D.S., HANNAH J., WILKINS D.: Vitamin K deficiency and breastfeeding. *Am J Dis Chil* 40:601, 1983.
- 34- OWEN P.A.: A quantitative one-stage method for the assay of prothrombin. *Scand J Lab Invest* 1:81, 1949.
- 35- RAPAPORT S.I., SCHIEFMAN S., PATHM.J., WARE G.: A simple specific one stage assay for plasma thromboplastin antecedent (PTA) activity. *J Lab Clin Med* 51:771-780, 1961.
- 36- RYAN C.A., GAYLE M.: Vitamin K deficiency, intracranial haemorrhage, and a subgaleal hematoma: a fatal combination. *Pediatr Emerg Care* 8(3):143-145, 1992.
- 37- SANDFORD H.N., SCHIMIGELSKY J., CHAPIN J.M.: Is administration of vitamin K in the newborn of real value?. *JAMA* 1187:697, 1942.
- 38- SAN L., LECLEREQ M., GUILLAUMONT B.S., TROUYER R., BETHENOD M., BOURGEAY-CAUSSE M.: Serum vitamin K concentrations after oral administration of vitamin K1 in low birth weight infants. *J Pediatr* 107(4):609-611, 1985.
- 39- HATHAWAY W.E.: Vitamin K deficiency in the newborn infant: prevalence and perinatal risk factors. *J Pediatr* 109:675-680, 1986.
- 40- SHEARER M.J.: Vitamin K metabolism and nutrition. *Blood Rev* 6(2):92-104, 1992.
- 41- SHEARER M.J., BARKHAN P., RAHIM S., STIMMLER L.: Plasma vitamin K1 in mothers and their newborn babies. *Lancet* 28:460- 463, 1992.
- 42- SRENFLO J.: A new vitamin K dependent protein purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem* 251:355-360, 1976.
- 43- SUTTIE J.W.: Oral anticoagulant therapy: The biosynthetic basis. *Semin Hematol* 14:365-371, 1997.
- 44- TOWNSEND C.W.: The hemorrhagic disease of the newborn. *Arch Pediatr* 11:559-565, 1894.
- 45- VERMEE C., HAMULYAK K.: Pathophysiology of vitamin K deficiency and oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 66(1):153-159, 1991.
- 46- WARE S., MILLS M.: Vitamin K deficiency causing infantile intracranial haemorrhage after the neonatal period. *Lancet* 1:1139, 1983.
- 47- YSSHIKI H., SUZUKI Y., YONEKUBO A., HASEGAMA H., YAMAMOTO Y.: Determination of phyloquinone and menaquinone in human milk using high performance liquid chromatography. *J Dairy Sci* 71:627- 632, 1988.