

9-1-1989

วิตามิน เค และอาการเลือดออกง่ายในทารก

ชวลี มิตรกุล

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

มิตรกุล, ชวลี (1989) "วิตามิน เค และอาการเลือดออกง่ายในทารก," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 33: Iss. 9, Article 1.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol33/iss9/1>

This Editorial is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

วิตามิน เค และอาการเลือดออกง่ายในทารก

ชวลี มิตรกุล*

Dam⁽¹⁾ ได้รายงานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของ Vitamin K กับอาการเลือดออกง่ายไว้เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1929 โดยได้ให้ข้อสังเกตว่าลูกไก่ที่เลี้ยงด้วยอาหารขาดไขมัน นาน ๆ จะมีอาการเลือดออกง่าย การศึกษาต่อ ๆ มา จึงได้ข้อสรุปว่าโรค "hemorrhagic disease of the newborn" ที่ Tewnsend⁽²⁾ ได้ตั้งชื่อและรายงานผู้ป่วยไว้ 50 รายเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1894 นั้น มีจำนวนหนึ่งเกิดเนื่องจากขาด vitamin K ในปี ค.ศ. 1961 Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics⁽³⁾ จึงได้ให้คำจำกัดความ hemorrhagic disease of the newborn (HDN) ไว้ว่าเป็น "อาการเลือดออกง่ายที่เกิดในทารกระยะวันแรก ๆ หลังคลอด เนื่องจากขาด vitamin K มีลักษณะเฉพาะคือขาด prothrombin และ proconvertin และอาจจะขาด factor อื่น ๆ ด้วย "และได้แนะนำการป้องกันโดยการให้ vitamin K แก่ทารกแรกเกิดทุกคน

อาหารเป็นแหล่งสำคัญที่มนุษย์ได้ vitamin K, vitamin K ในอาหารเป็น vitamin K₁ (phylloquinone) ที่ละลายในไขมัน พบมากในพืชใบเขียวและน้ำมันพืช น้ำมันมargarin มี vitamin K น้อย และมีค่าแตกต่างกันมาก⁽⁴⁾ บางรายงานให้ค่าตั้งแต่ 5 ไมโครกรัม/ลิตร ถึง 21 ไมโครกรัม/ลิตร⁽⁵⁾ และน้อยกว่านมวัวประมาณสี่เท่า⁽⁶⁾ vitamin K จากธรรมชาติอีกแหล่งเป็น vitamin K₂ (menaquinone) ซึ่งละลายในไขมันเช่นกัน ได้จากการสังเคราะห์ของแบคทีเรียในลำไส้บางจำพวก⁽⁷⁾ ได้แก่ Bacteroid fragilis และ Escherichia coli เป็นต้น สำหรับ vitamin K₁ ที่มีผู้ผลิตขึ้น⁽³⁾ ได้แก่ menadione sodium bisulfite และ menadiol sodium

diphosphate เป็น vitamin K₁ ที่ละลายในน้ำ สามารถให้โดยการกิน ฉีดเข้าหลอดเลือดหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อก็ได้

ทารกได้รับ vitamin K จากมารดาผ่านทางทารกน้อยมาก⁽⁸⁾ และในคนเข้าใจว่ามีการสะสม vitamin K ไว้ในร่างกายน้อย⁽⁹⁾ ทารกแรกคลอดจึงมี vitamin K ในเลือดต่ำมาก

กลุ่ม clotting proteins ที่จำเป็นต้องมี vitamin K ในการเปลี่ยนจาก precursor proteins เป็น protein ที่มี coagulant activity⁽¹⁰⁻¹²⁾ คือ factors II, VII, IX และ X factors เหล่านี้จึงมีชื่อเรียกอีกว่า "vitamin K dependant clotting factors" หรือ "prothrombin complex" โดย vitamin K จะช่วย carboxylate ส่วน glutamic acid residues ของ precursor protein ให้กลายเป็น gamma-carboxyglutamic acid residues carboxylated protein ที่เกิดขึ้นนี้จะสามารถจับกับ calcium ion ได้ และจะมีคุณสมบัติในปฏิกิริยาการเกิดลิ่มเลือดต่อไป ฉะนั้นถ้าร่างกายขาด vitamin K precursor prothrombin จะไม่สามารถจับกับ calcium ion เพื่อทำปฏิกิริยากับส่วนประกอบอื่น ๆ เพื่อให้เกิด thrombin ขึ้นได้ ท้ายที่สุดจึงไม่มีลิ่ม fibrin เกิดขึ้นด้วย precursor proteins เช่น precursor prothrombin จะมี antigenicity เหมือนและเทียบเท่ากับ carboxylated prothrombin แต่มี coagulant activity ต่ำ ในเลือดคนปกติจะตรวจไม่พบ precursor prothrombin หรือ non-carboxylated prothrombin หรือ protein induced by vitamin K absence (PIVKA) การตรวจพบ protein นี้จึงเป็นข้อบ่งชี้ที่เฉพาะขึ้นสำหรับการวินิจฉัยภาวะขาด vitamin K⁽¹³⁾

ตัวเป็นอวัยวะที่สังเคราะห์ vitamin K dependent precursor clotting proteins และเกิดปฏิกิริยา carboxylation ที่ microsome ในเซลล์ตับ เนื่องจากผู้ป่วยที่ขาด vitamin K มีความผิดปกติเฉพาะที่ปฏิกิริยา carboxylation เท่านั้น ฉะนั้น coagulation defect ในผู้ป่วยเหล่านี้จะสนองตอบต่อการได้รับ vitamin K รวดเร็วมาก คือภายหลังได้รับ vitamin K เพียงหนึ่งชั่วโมงก็จะทำให้ระดับ factors II, VII, IX และ X สูงขึ้นอย่างชัดเจน และเข้าสู่เกณฑ์ปกติภายในเวลา 24 ชั่วโมงต่อมา สำหรับอาการเลือดออกง่ายส่วนใหญ่เลือดจะหยุดออกภายหลังได้รับ vitamin K ประมาณ 2-3 ชั่วโมง⁽¹⁴⁾

สำหรับ vitamin K dependent clotting factors ในทารกแรกเกิดนั้น ได้มีผู้ศึกษาระดับ prothrombin coagulant activity (CA) และ prothrombin antigen (Ag) เปรียบเทียบกับระดับในผู้ใหญ่⁽¹⁵⁾ พบว่าทารกแรกเกิดครบกำหนดมีระดับ CA = 39% ± 1.6, Ag = 44% ± 2.3 และทารกแรกเกิดก่อนกำหนดมีค่า CA = 30% ± 1.0, Ag = 31% ± 4.2 ผู้ใหญ่มีค่า CA = 83% ± 3 และ Ag = 91% ± 4 อัตราส่วน CA : Ag ในทารกแรกเกิดครบกำหนดและทารกแรกเกิดก่อนกำหนดจึงไม่แตกต่างกัน ค่าในผู้ใหญ่คือเท่ากับ 0.09, 0.96 และ 0.91 ตามลำดับ ซึ่งแสดงว่าการที่ทารกแรกเกิดทั้งที่ครบกำหนดและก่อนกำหนดมีค่า prothrombin coagulant ต่ำนั้น เนื่องจากสามารถสร้าง precursor prothrombin ได้น้อยไม่ใช่เนื่องจากขาด vitamin K อย่างไรก็ตามถ้าทารกแรกเกิดนั้นมีปัญหาเกี่ยวกับการตั้งครรภ์หรือการคลอดก็จะพบมีภาวะขาด vitamin K เกิดร่วมด้วย ทารกแรกเกิดทั้งที่ปกติและมีปัญหาจึงมีระดับ vitamin K dependent clotting factors ต่ำ แต่ระดับจะต่ำมากจนเสี่ยงต่ออาการเลือดออกง่ายในกลุ่มทารกที่มีปัญหา และในทารกปกติ factor เหล่านี้จะขึ้นสูงเข้าเกณฑ์ระดับปกติของผู้ใหญ่เมื่ออายุหลายสัปดาห์ต่อมา

การให้ vitamin K ในขนาดพอเหมาะสามารถป้องกันและรักษาภาวะ hypoprothrombinemia ทั้งที่เกิดในทารกแรกเกิดปกติและในทารกที่มีอาการเลือดออกง่ายจากการขาด vitamin K⁽¹⁶⁾

ในทารกแรกเกิดหรือผู้ใหญ่ที่ขาด vitamin K ภายหลังรับประทาน vitamin K₁ หนึ่งครั้ง จะตรวจพบระดับ vitamin K ขึ้นสูงชัดเจนในเลือดได้นานประมาณ 5 วัน^(17,18) และ vitamin K dependent clotting factors ก็สูงได้เพียงชั่วคราวเช่นกันได้นานประมาณ 7-10 วัน⁽⁴⁾

ในปี 1961 Committee on Nutrition of the Ameri-

can Academy of Pediatric⁽³⁾ จึงได้แนะนำให้ฉีด vitamin K₁ ในขนาด 0.5-1.0 มก. หรือรับประทานในขนาด 1.0-2.0 มก. หนึ่งครั้งแก่ทารกแรกเกิดทุกคนเพื่อป้องกันภาวะขาด vitamin K ในระยะแรกเกิดนี้ vitamin K ขนาดเพียง 25 ไมโครกรัมก็เพียงพอที่จะป้องกันทารกทุกคนให้มีค่า prothrombin time อยู่ในเกณฑ์ปกติได้⁽¹⁴⁾ ฉะนั้นถ้าไม่มีการแทรกซ้อนอื่น ๆ ร่วมด้วยจึงไม่จำเป็นต้องฉีด vitamin K สูงกว่า 1-2 มก. ในแต่ละมือ สำหรับการให้ vitamin K ซ้ำอีกหลาย ๆ ครั้ง รวมทั้งช่วงระยะเวลาที่จะให้คงต้องพิจารณาตามเหตุผลความต้องการของแต่ละปัญหา

Oski ในปี 1982⁽¹⁴⁾ และ Lane และ Hathaway ในปี 1985⁽¹⁹⁾ ได้จำแนกลักษณะทางคลินิกของอาการเลือดออกง่ายเนื่องจากขาด vitamin K ในทารกใหม่โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มตามอายุคือ

1. **Early hemorrhagic disease of the newborn** เป็นโรคเลือดออกง่ายที่มีความรุนแรงมาก เกิดได้ตั้งแต่แรกคลอดหรือภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังคลอด ตำแหน่งที่เลือดออกนอกจากจำเี่ยวตามตัวและทางสะดือแล้ว มักจะมีเลือดออกรุนแรงถึงชีวิตได้ในสมอง ช่องอก ช่องท้อง และในท่อทางเดินอาหาร บางรายอาจไม่ทราบสาเหตุแต่ส่วนใหญ่จะเนื่องจากยาที่มารดาได้รับระหว่างตั้งครรภ์ ได้แก่ Warfarin, ยาแก้ชักประเภท barbiturate และ phenytoin หรือ rifampin และ isoniazid เป็นต้น

2. **Classic hemorrhagic disease of the newborn** เป็นโรคเลือดออกง่ายในทารกแรกเกิดจากการขาด vitamin K ที่เคยรู้จักกันโดยทั่วไป ส่วนใหญ่จะปรากฏอาการเมื่อทารกอายุ 2-4 วัน (ไม่เกิน 7-14 วัน) โดยมักจะมีจำเี่ยวตามตัวเลือดซึมจากสะดือหรือท่อทางเดินอาหาร น้อยรายมากที่จะมีเลือดออกในสมอง อาการเลือดออกส่วนใหญ่มีความรุนแรงน้อยและไม่ทราบสาเหตุ ในกลุ่มประชากรที่ไม่ได้ให้ vitamin K แก่ทารกแรกเกิดทุกราย ได้รายงานอุบัติการณ์ของโรคนี้ไว้ต่าง ๆ กัน ตั้งแต่สูงถึงร้อยละ 1.7 ถึงมีน้อยมากประมาณหนึ่งใน 200 ถึงหนึ่งใน 400 ราย แต่ในกลุ่มที่ฉีด vitamin K ให้แก่ทารกเกิดใหม่ทุกรายเกือบจะกล่าวได้ว่าไม่มีอุบัติการณ์ของโรคนี้เลย

3) **Late hemorrhagic disease** เป็นอาการเลือดออกง่ายเนื่องจากขาด vitamin K ในทารกที่อายุโตขึ้น แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มคือ

ก) กลุ่มที่ทราบสาเหตุ สาเหตุที่มักพบได้แก่ ท้องร่วงเรื้อรัง, ไข้ยาปฏิชีวนะนาน ๆ biliary atresia, cystic fibrosis เป็นต้น

ข) กลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุ ที่เรียกว่า Idiopathic vitamin K deficiency in infancy (ในวงการแพทย์ไทย เคยเรียกโรคนี้ว่า Acquired prothrombin complex deficiency) โรคนี้มีอุบัติการณ์สูงในกลุ่มประชากรที่ไม่ได้ให้ vitamin K แก่ทารกแรกเกิดทุกราย เช่น ประเทศไทย^(20,21) ญี่ปุ่น⁽²²⁾ ไต้หวัน⁽²³⁾ ฯลฯ แต่มีอุบัติการณ์น้อยมากในกลุ่มทารกที่ได้รับการฉีด vitamin K ในระยะแรกเกิด ส่วนใหญ่จะเป็นทารกอายุ 1-2 เดือนที่ไม่ได้รับ vitamin K ในระยะแรกเกิด มักจะเป็นทารกที่เลี้ยงด้วยนมมารดาอย่างเดียว และมีร่างกายแข็งแรงมาโดยตลอด ขณะที่เกิดโรคนี้ไม่มีอาการเจ็บไข้อย่างอื่นร่วมด้วย โดยทั่วไปอาการเลือดออกง่ายจะเริ่มปรากฏเป็นจ้ำเขียวตามตัว ถ้าเกิดมีบาดแผล เช่น แผลเข็มฉีดยา แผลถูกเจาะเลือด จะมีเลือดออกมากและนาน ตำแหน่งที่มีเลือดออกมากร้ายแรงและมักพบเป็นประจำคือสมอง ฉะนั้นอาการที่นำเด็กมาหาแพทย์ ส่วนใหญ่จึงเป็นอาการจากที่มีเลือดออกมากและความดันสูงในกะโหลกศีรษะคือ ชีต กะหม่อมโป่ง ซึม ไม่ดูดนม หงุดหงิด แขนขาเกร็ง ชักกระตุก เป็นต้น อาการเหล่านี้จะเกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน (ภายในระยะเวลาไม่เกินหนึ่งสัปดาห์ก่อนผู้ป่วยมาพบแพทย์)

เมื่อมารดานำเด็กมาหาแพทย์จึงมักมีอาการเลือดออกในสมองร่วมด้วยแล้ว

จึงสรุปได้ว่าทารกโดยเฉพาะในระยะ 2-3 เดือนแรก มีอัตราเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคเลือดออกง่ายจากขาด vitamin K dependent clotting factors เนื่องจากร่างกายยังสามารถผลิต precursor protein ของ factor เหล่านี้ได้บ้างและอยู่ในภาวะที่ขาด vitamin K ได้ง่าย เพราะเมื่อแรกเกิดก็มี vitamin K ในร่างกายน้อย และต่อมารการได้รับ vitamin K จากแหล่งธรรมชาติหลัก ๆ เช่น ทางอาหารก็อาจจะได้ไม่เพียงพอ แต่อย่างไรก็ตามทารกเหล่านี้จะสนองตอบต่อ vitamin K ที่ได้รับเสริม ทำให้ vitamin K dependent clotting factors ในร่างกายขึ้นสูงถึงระดับที่ต้องการได้รวดเร็วและดีมาก ดังนั้นแม้ว่าโรคเลือดออกง่ายเนื่องจากขาด vitamin K ในทารกโดยเฉพาะ Early HDN และ Idiopathic vitamin K deficiency in infancy จะเป็นโรคที่มีอาการรุนแรง มีอัตราตายและพิการสูงมากก็ตาม แต่เมื่อได้ทราบถึงธรรมชาติของโรคและกลไกปฏิกิริยาของ vitamin K แล้ว ก็จะทำให้เห็นว่าโรคเหล่านี้เป็นโรคที่ต้องการการป้องกันและสามารถป้องกันได้ โดยเฉพาะด้วยการบริหาร การให้ vitamin K อย่างพอเหมาะและมีประสิทธิภาพ

อ้างอิง

1. Dam H. Cholesterinstoffwechsel in hunnereiern und hunnchem. Biochem Zeitchr 1929; 215:475
2. Townsend CW. The hemorrhagic disease of the newborn. Arch Pediatr 1894; 11:559-65
3. Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Vitamin K compounds and the water-soluble analogues: use in therapy and prophylaxis in pediatrics. Pediatrics 1961 Sep; 28(5) : 501-7
4. Shirahata A, Nojiri T, Takaragi S, Horiuchi T, Yamada K. Normotest screenings and prophylactic oral administration for idiopathic vitamin K deficiency in infancy. Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi 1982 Jul; 45(4) : 867-75
5. Haroon Y, Shearer MJ, Rahim S, Gunn WC, McEnery G, Barkhan P. The content of phylloquinone (vitamin K₁) in human milk, cow's milk and infant formula foods determined by high-performance liquid chromatography. J Nutr 1982 Jun ; 112 (6) : 1105-10
6. Dam H, Glavind J, Larsen H, Plum P. Investigations into the cause of physiological hypoprothrombinemia in newborn children IV. The vitamin K content of woman's milk and cow's milk. Acta Med Scand 1942; 112:210-6
7. Bentley R, Meganathan R. Biosynthesis of vitamin K (menaquinone) in bacteria. Microbiol Rev 1982 Sep; 46(3):241-80
8. Shearer MJ, Rahim S, Barkhan P, Stimmler L. Plasma vitamin K₁ in mothers and their newborn babies. Lancet 1982 Aug; 2 (8296) : 460-3
9. Corrigan JJ. The vitamin K dependent proteins. Adv Pediatr 1981; 28:57
10. Magnusson S, Sottrup-Jensen L, Petersen TE, Morris HR, Dell A. Primary structure of the vitamin K-dependent part of prothrombin. FEBS Lett 1974 Aug ; 44 : 189-193
11. Nelestuen GL, Zytkevich TH, Howard JB. The mode of action of vitamin K; identification of gamma-carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. J Biol Chem 1974 Oct 10; 249(19): 6347-50
12. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Rospstorff P. Vitamin

- K-dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. Proc Natl Acad Sci USA 1974 Jul; 71:2730-3
13. Friedman PA. Vitamin K-dependent proteins. N Engl J Med 1984 May 31; 310(22) : 1458-60
 14. Oski FA. Blood coagulation and its disorders in the newborn, In: Oski FA, Naiman DG, eds. Hematologic Problem in the Newborn. Philadelphia: WB Saunders, 1982. 147-53
 15. Corrigan JJ Jr., Krye JJ. Factor II (prothrombin) levels in cord blood : correlation of coagulant activity with immunoreactive protein. J Pediatr 1980 Dec; 97(6) : 979-83
 16. Nygaard KK. Prophylactic and curative effect of vitamin K in hemorrhagic disease of newborn (hypothrombinemia hemorrhagica neonatorum); preliminary report. Acta Obstet Gynecol Scand 1939; 19:361-70
 17. Sann L, Leclercq M, Bourgeois J. Pharmacokinetics of vitamin K₁ in newborn infants (abstract). Pediatr Res 1983; 17:155A
 18. Shearer MJ, Barkhan PK, Webster GR. Absorption and excretion of an oral dose of tritiated vitamin K₁ in man. Br J Haematol 1970 Mar; 18(3):297-308
 19. Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K in infancy. J Pediatr 1985 Mar; 106(3):351-9
 20. Bhanchet P, Tuchinda S, Hathirat P, Visudhiphan P, Bhamarapavati N, Bukkavesa S. A bleeding syndrome in infants due to acquired prothrombin complex deficiency : a survey of 93 affected infants. Clin Pediatr 1977 Nov; 16(11) : 992-8
 21. Mitrakul C, Tinakorn P, Radpongsangkaha P. Spontaneous subdural hemorrhage in infants beyond the neonatal period. J Trop Pediatr 1977 Oct; 23(5) : 226-35
 22. Iizuka A, Nagao T, Miyama J. Severe bleeding tendency due to prothrombin complex deficiency in young infants. Jpn J Pediatr 1975; 38: 1482-7
 23. Chaou WT, Chou ML, Eitzman DV. Intracranial hemorrhage and vitamin K deficiency in early infancy. J Pediatr 1984 Dec; 105(6) : 880-4