

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 ตำแหน่งที่มีเลือดออกมากร้ายแรงและมักพบเป็นประจำคือ สมอง ฉะนั้นอาการที่นำเด็กมาหาแพทย์ ส่วนใหญ่จึงเป็นอาการจากที่มีเลือดออกมากและความดันสูงในกะโหลกศีรษะ คือ ซีด กะหม่อมโป่ง ซึม ไม่ดูดนม หงุดหงิด ขนขาเกร็ง 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 ในร่างกายขึ้นสูงถึงระดับที่ต้องการได้รวดเร็วและดี มาก ดังนั้นแม้ว่าโรคเลือดออกง่ายเนื่องจากขาด vitamin K ในทารกโดยเฉพาะ Early HDN และ Idiopathic vitamin K deficiency in infancy จะเป็นโรคที่มีอาการรุนแรง มีอัตราตายและพิการสูงมากก็ตาม แต่เมื่อได้ทราบถึงธรรมชาติของโรคและกลไกปฏิกิริยาของ vitamin K แล้ว ก็จะเห็นว่าโรคเหล่านี้เป็นโรคที่ต้องการการป้องกันและสามารถป้องกันได้ 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