

## مسمومیت با ویتامین K در نوزاد

دکتر مسعود عزیزی \*

برای اولین مرتبه در سال ۱۹۵۶ آلیزون<sup>۱</sup> به اثر ویتامین K در بالا رفتن میزان بیلیروبین در نوزادان توجه کرد (۱) چندی بعد لورانس<sup>۲</sup> شش مورد یرقان هسته‌ای<sup>۳</sup> در نوزادانی که تحت درمان با سنکاویت بمیزان ۱۰ - ۳۰ میلیگرم از راه تزریقی قرار گرفته بودند مشاهده کرد (۱۵) بتدریج ابرو و اسپیون هائی راجع بمسمومیت با ویتامین K منتشر گردید .

ازلحاظ تجربی بوند<sup>۴</sup> و تلفر<sup>۵</sup> بیلیروبین خون ۵۵ طفل را که بآنها در روزهای اول زندگی سنکاویت بمیزان ۳۰ میلیگرم ( دوز نوتال ) تزریق شده بود اندازه گیری کرده و نتایج زیر را بدست آورده‌اند (۵) میزان متوسط بیلیروبین در حدود ۱۵/۴ میلی گرم درصد بوده و بین آنها ۲۱ طفل ۱۸ میلیگرم درصد بیلیروبین داشته‌اند که دوظفل از این گروه در اثر یرقان هسته‌ای فوت کرده‌اند و سه کودک علائم عصبی نشان داده‌اند .

ازلحاظ مقایسه با این گروه ۵۱ کودک که فقط يك میلیگرم سنکاویت بآنها تزریق شده بود تحت نظر قرار گرفته‌اند و مشاهده شده که مقدار بیلیروبین فقط به ۹/۷ میلیگرم در صد رسیده و بهیچوجه علائم یرقان هسته‌ای نزد آنها دیده نشده است .

شال<sup>۶</sup> در اطفال نارس<sup>۷</sup> که تحت درمان با ۳۰ میلیگرم سنکاویت بطور تزریقی قرار گرفته‌اند یرقان هسته‌ای بمقدار زیاد دیده است .

محققان دیگر نتایج مشابهی از تحقیقات خود گرفته‌اند و با توجه بمسمومیت با ویتامین K از سال ۱۹۵۶ از تعداد اطفال مبتلا به یرقان هسته‌ای در اروپا و آمریکا بمیزان قابل توجهی کاسته شده است .

\* - رئیس درمانگاه بیمارستان یهلموی

- |                     |               |
|---------------------|---------------|
| 1- Allison          | 2- Laurance   |
| 3- Ictère Nucléaire | Kernicterus   |
| 4- Bound            | 5- Telfer     |
| 6- Schall           | 7- Prématurès |

راجع به پیدایش و یا عدم پیدایش همولیز عقاید مختلفی وجود دارد آستر یاد او<sup>۱</sup> و همکارانش ۱۱۹ طفل را که با آنها از ۱-۹۰ میلیگرم و یا ۲۵ میلیگرم ویتامین K<sub>۱</sub> تزریق شده بود با یکدسته دیگر که ابتدا تحت درمان با ویتامین K قرار نگرفته بودند تحت مطالعه قرار داده و نتیجه گرفته اند که در این گروه میزان هموگلوبین و رتیکولوسیت‌ها شبیه بهم بوده و ادعا می کنند که بهیچوجه علائم همولیز وجود نداشته است معینا متذکر می شوند که وسائل تحقیقاتی خیلی کامل هستند که میتوان بوجود همولیزهای خفیفی برد (۳) بالعکس وست<sup>۲</sup> دو گروه اطفال نارس را که به آنها بین ۱-۳۰ میلیگرم سنکاویت در سه روز اول زندگی تزریق شده بود مطالعه کرده و ملاحظه کرده است که میزان کلبولهای قرمز و هموگلوبین خیلی کم شده و تعداد رتیکولوسیت‌ها در خون محیطی زیاد شده است دیکو<sup>۳</sup> سه گروه طفل را بطریق زیر مطالعه کرده است: گروه اول ۱۳۵ طفل که با آنها ۱۰ میلیگرم سنکاویت در موقع تولد تزریق شده گروه دوم ۱۰۹ طفل که با آنها ۱۰ میلیگرم ویتامین K<sub>۱</sub> تزریق شده و گروه سوم ۷۳ طفل که با آنها فقط یک میلیگرم ویتامین K<sub>۱</sub> تزریق شده بود (۱۰).

میزان بیلیروبین خون اطفال کمتر از دو کیلو در موقع تولد که تحت درمان با سنکاویت قرار گرفته بودند دوبرابر اطفالی بوده که با آنها ویتامین K تزریق شده بود، بین اطفال گروه اول دو دوقلو مبتلا به کم خونی همولیتیک شدید شده اند.

**مسمومیت با انواع مختلف ویتامین K** - حوادثی که بیش از همه در نتیجه استعمال ویتامین K دیده شده مربوط به تزریق سنکاویت بوده ولی انواع دیگر ویتامین K مثلا هینوکیون<sup>۱</sup> نیز سمی شناخته شده اند فقط نوع ویتامین K<sub>۱</sub> (کوناکیون)<sup>۲</sup> را بمقدار کم سمی میدانند چون حوادث مربوط بآن استثنائی بوده است.

**دوز دارو** - مسلم است که همیشه دوزهای زیاد ویتامین K تولید مسمومیت مینماید و ثابت شده است که تزریق سنکاویت در روزهای اول زندگی بمیزان ۳۰ میلیگرم (۱۰ میلیگرم روزانه) ممکنست تولید یرقان هسته‌ای بنماید ولی (۱۱ و ۱۴) بادوزهای کمتر مثلا در حدود ۱-۳ میلیگرم کمتر عوارض شدید دیده شده معینا اگر کودك نارس باشد همین مقدار سنکاویت ممکنست باعث یرقان هسته‌ای بشود (۲۰).

**راه ورود ویتامین K بدن** - چون اغلب اوقات نزد نوزادان مبادرت به تزریق ویتامین K میشود راه داخل عضلانی بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است از نظر تجویز دارو از راه دهان آلیزون معتقد است که ویتامین K بمقدار کم از راه خوراکی کمتر تولید عوارض مینماید (۱).

1 - Asteriadiou

2 - Vest

3 - Dyggve

4 - Hynokione

5 - Konakion

چنانچه ویتامین K در روزهای آخر دوران بارداری بمادر جهت جلوگیری از خونریزی تزریق شود ممکنست عوارض شدیدی نزد نوزاد تولید نماید چون این ویتامین از جفت عبور کرده و در کبد جنین ذخیره شده و بعد از تولد آزاد میگردد (۱۳)

**نارس بودن طفل** - امروزه ثابت شده است که ویتامین K در نوزادانی که وزنشان در موقع تولد کم باشد بخصوص در اطفال نارس ایجاد عوارض شدیدی را مینماید و هر چه وزن نوزاد کمتر باشد عوارض همولیتیک و هیپر بیلیر وینمی<sup>۱</sup> شدیدتر خواهند بود (۷)

**مکانیسم عمل ویتامین K** - در حال طبیعی کلبولهای قرمز محتوی ماده ای بنام تری فسفو- پیریدن نوکلئوتید<sup>۲</sup> T.P.N هستند که غشاء آنها را محافظت مینماید این ماده بوسیله آنزیم کلو کرشس فسفات دهیدروژناز<sup>۳</sup> (G.6.P.D) به کلبول قرمز میرسد (۲)

چنانچه نزد نوزادی آنزیم مزبور وجود نداشته باشد T.P.N به کلبولهای قرمز نرسیده و در نتیجه کم شدن مقاومت کلبولهای قرمز بوسیله ویتامین K از بین میروند (۸ و ۲)

آزمایشهای پاراکلینیک نزد اطفالی که بعد از تزریق ویتامین K مبتلا به یرقان شده اند نشان داده که آنزیم G6P.D در خونشان وجود ندارد و بنظر میآید که این نبودن آنزیم در جریان چند روز اول زندگی موقتی باشد (۹) و همین نوع عوارض ممکنست در اثر خوردن داروهای دیگر نیز دیده شود (۶-۱۷)

علاوه بر همولیز ویتامین K اثر سوئی روی کبد نوزاد دارد چون مانع خروج بیلیروبین از کبد میگردد و پوهل<sup>۴</sup> معتقد است که دوزهای ویتامین K نزد بیمارانی که دچار عوارض کبدی هستند برخلاف انتظار باعث کم شدن پروترومبین میشود این مطلب را استیکمن و همکارانش نیز تأیید کرده اند.

**علائم بالینی مسمومیت با ویتامین K در نوزاد** - اغلب مشاهده شده که ویتامین K بخصوص بصورت سنکاویت تزریقی برای درمان یرقان فیزیولوژیکی نوزاد استعمال شده است! و با ویتامین K برای جلوگیری و با درمان خونریزی نوزاد تجویز شده است در صورت اول بعد از تزریق دوم سنکاویت یرقان شدید شده و بتدریج زردی شدید مخاطها و پوست مشاهده میگردد در صورت دوم یرقان ابتدا ظاهر و با تزریقات مکرر ویتامین K شدیدتر میگردد،

معاینه بالینی این نوزادان جز کبد مختصر پالپابل و یرقان شدید علامتی را نشان نمیدهد گاه علاوه بر این علائم عصبی بصورت بیحالی و نگرقتن پستان نیز علاوه میگردد در مقابل این تابلوی بالینی باید بفکر سایر علل یرقانهای نوزاد بخصوص یرقان بعلت ناسازگاری خون مادر

- 1- Hyperbilirubienemie      2- Tri - phospho - pyridine nucléotide  
3- Glucose 6 phosphate déshydrogénase      4- Pohle

و نوزاد (Rh و یا گروه‌های اصلی) یرقان بعلت سپتی‌سمی و یا هپاتیت نئوناتال<sup>۱</sup> و هموگلوبینوپاتی‌های مختلف و علل دیگر افتاد و با امتحانات آزمایشگاهی لازم به تشخیص مسمومیت با ویتامین K رسید.

در صورتیکه علت یرقان تزریق ویتامین K باشد. میزان بیلی روبین خون بخصوص غیر مستقیم بالا رفته و میزان هموگلوبین و تعداد گلبولهای قرمز کم شده و در خون سطحی رتیکولوسیت دیده میشود و تست کومبس<sup>۲</sup> منفی است و در داخل گلبولهای قرمز اجسام هنز<sup>۳</sup> بمقدار زیاد دیده میشود (۲۱ و ۲۲).

**درمان** - از لحاظ درمانی بمحض رسیدن به تشخیص مسمومیت با ویتامین K باید تعویض خون<sup>۴</sup> انجام داده شود و معمولاً بعد از یک مرتبه تزریق خون یرقان بتدریج از بین میرود میزان بیلیروبین پائین می‌آید و از خطر عوارض یرقان هسته‌ای جلوگیری میگردد ولی چنانچه تعویض خون برای این نوزادان انجام نشود بخصوص در صورتیکه وزن کودک در موقع تولد کم باشد و یا نارس باشد ممکنست یرقان بتدریج از بین برود ولی بعلت تمرکز یافتن بیلیروبین در هسته‌های خاکستری مغز علائم یرقان هسته‌ای ظاهر گردد (۱۹)

**در ذیل یکمورد مسمومیت با ویتامین K نزد نوزاد ۵ روزه شرح داده میشود:**

کودک نوزاد (ح - م) را روز پنجم تولد بعلت زردی بمطب آوردند جریان حاملگی و زایمان کاملاً طبیعی بوده و کودک بلافاصله بعد از تولد گریه کرده است روز دوم تولد پزشک زایشگاه متوجه یرقان خفیفی گردیده و دستور تزریق سنکاویت (۱۰ میلیگرم روزانه) برای مدت سه روز میدهد روز چهارم یرقان طفل شدیدتر شده و بخصوص علائم بیحالی و شیر نخوردن نیز اضافه میگردد تا اینکه روز پنجم یرقان بسیار شدید شده و مورد معاینه قرار میگردد مدفوع رنگ طبیعی داشته و ادرار پررنگ بوده است مادر طفل از بیحالی و شیر نخوردن اوشکایت داشت در معاینه کودک کی بود بیحال که آزمایش موروا<sup>۱</sup> نزد او بدون جواب و پوست و مخاط چشم‌ها کاملاً زرد و کبد پالپابل بود کودک در این چند روزه تشنج نداشته است با سابقه تزریق ویتامین K به مسمومیت با آن مشکوک شده و آزمایشهای زیر را برای او انجام دادیم: \*خون بیمار + O.Rh و خون مادر نیز + O.Rh بود بدین ترتیب در وهله اول وجود ناسازگاری خون مادر و نوزاد رد شد.

فرمول لکوسیترو شمارش گلبولی و میزان هموگلوبین از اینقرار بود: در تاریخ ۴۱/۹/۱۹ گلبول قرمز ۳۹۹۰۰۰ و سفید ۱۸۲۰۰ مقدار هموگلوبین ۰.۹۷٪ و تعداد رتیکولوسیت

1- Hépatite Néonatale

2- Coombs

3- Corps de Heinz

4- Exsanguino-transfusion

۵- کلیه آزمایشهای خونی را دوست و همکار عزیزم آقای دکتر فرزین انجام دادند که

بدینوسیله از ایشان تشکر مینمایم.

۰/۸ و تست کومبس منفی بود .

میزان بیلیروبین توتال  $25/8 \text{ mg}$  درصد ، بیلیروبین مستقیم  $1/8$  میلیگرم در صد ، بیلیروبین غیرمستقیم ۲۴ میلیگرم درصد بود .

روز ششم تولد برای کودک تعویض خون از راه ورید نافسی بمیزان ۵۰۰ سانتیمتر مکعب بعمل آمد بتدریج از فردای آنروز حالت عمومی طفل بهتر شد زردی بتدریج ابتدا کمرنگ و بعد کاملاً از بین رفت بیحالی برطرف گردید و چند روز بعد وضع شیر خوردن طفل بهتر شد و علائم سندرم صفرای غلیظ نزد او ظاهر نگردید

نتیجه آزمایش های خونی که بعداً انجام شد از قرار زیر بود :

۲۴ ساعت بعد از تعویض خون میزان بیلیروبین توتال  $17/02$  میلیگرم درصد، بیلیروبین مستقیم  $13/99$  میلیگرم درصد و غیرمستقیم  $3/03$  میلیگرم درصد بود.  
در تاریخ  $1/9/22$  آزمایش جدید میزان بیلیروبین توتال را  $10/5$  میلیگرم درصد، غیرمستقیم  $3$  میلیگرم درصد و مستقیم را  $7/5$  میلیگرم درصد نشان داد.

در تاریخ  $4/1/10$  طفل بعلت رنگ پریدگی مراجعه کرد و آزمایش خون تعداد کلبولهای قرمز را  $3110000$  با  $60$  درصد هموگلوبین نشان داد. این کم خونی با تجویز قطره آهن بهبود یافت فعلاً این طفل در حدود یکسال از عمرش میگذرد. از لحاظ روانی بنظر طبیعی میآید ولی از لحاظ حرکتی با وجودیکه تشخیص عارضه زود داده شد و تعویض خون بعمل آمد هیپراسپاستی سینه در عضلات اندامهای تحتانی دارد، رفلکس های استخوانی و تری این اندامها تند هستند و طفل هنوز راه نمیروند ولی امید است که بتدریج این هیپرتونی عضلانی از بین رفته و بتواند بخوبی راه برود.

این ابرواسیون اهمیت عوارض تزریقات مکرر ویتامین K را ثابت میکند و این مطلب باید همیشه مورد نظر باشد که هیچگاه نباید بنوزادان ویتامین K بخصوص سنکاویت تزریق کرده همچنین بمادر حامله بخصوص قبل از زایمان نباید سنکاویت تزریق شود در صورتیکه احتیاج مبرم بویتامین K برای مادر و یانوزاد باشد باید از نوع ویتامین (کوناکیون) بمیزان  $1-3$  میلیگرم برای مدت  $2-3$  روز استفاده شود. ویالات<sup>۱</sup> و همکارانش نیز این موضوع را تایید کرده اند (۲۲)

در صورت بروز یرقان بعلت تزریق ویتامین K باید فوراً خون نوزاد تعویض شود تا از بروز عوارض عصبی یرقان هسته ای که جبران ناپذیر است جلوگیری گردد.

## REFERENCES

1. Allison A. - Danger of Vitamin K. to Newborn *Lancet* 1955 , 6865, 669.
2. Altman K. Some enzymologic aspects of Human Erythrocyte *Amer. J. Med.*, 1959 - 27, 936.
3. Asteriadou S. - The relation of Vitamin K. to Hyperbilirubinemia. *Paediatrics*, 1958, 21, 397.
4. Boivin P. - Quelques données récentes sur l'hemolyse et les hémoglobines anormales. *Rev. Prat.*, 1962, 12, 1719.
5. Bound J. P. Telfer, T. P. - Effect of Vitamin K. dosage on plasma bilirubin levels in premature infants. *Lancet*, 1956, 6925, 720.
6. Chassagne P. - Danger de Certaines Thérapeutiques pour le nouveau-né *Thérapie*, 1961, 16, 579.
7. Chmelo K. - Hyperbilirubinemia from Vitamin K. in newborn - *Paediat.*, 1959, 14, 426 .
8. Cohen G. Hochstein, P. - Glucose - 6 - Phosphate Dehydrogenase and detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes *science* 1961, 134, 1756.
9. Doxidas S. A. - Erythrocyte enzyme deficiency in unexplained Kernicterus - *Lancet* 1960, 2, 44.
10. Dyggve H. - Bilirubin Studies in premature infants who received menadione derivatives of Vitamin K<sub>1</sub> at Birth. - *Acta Paediat.* , 1960, 49, 230.
11. Gaburro D. et. Al - Ictère nucléaire du nouveau - né par défaut de la G. 6. P. D. *Sem. Hop. Paris*, 1961, 8, 2485 .
12. Harley J. D. Mauer A. M. Studies on Heinz body formation *Amer J. Dis. Child.*, 1960, 100, 522 .
13. Holger D. Von - L'action d'une dose unique de vitamine K. ou de Synkavit donnée à la mère, sur le temps de prothrombine du nouveau - né *Acta - Gynec. Scand.*, 1954, 35, 440 .
14. Koupernik. C. Buhot S. - Les complications neurologiques des ictères néo - nataux non liés à la maladie hémolytique. *Arch Fran.*

- Pediat. 1952, 9, 953.
15. Laurance B. - Danger of vitamin K. analogues to newborn  
Lancet, 1955, 6868, 819.
  16. Luceyo J. F. - Infections of a vitamin K. compound in mothers  
and hyperbilirubinemia in the newborn \_ Pediatrics, 1958, 22, 605.
  17. Nyham W. L. Toxicity of drugs in the neonatal period J. Pediat.,  
1961, 59, 1.
  18. Pable F. J. etAl. \_ Observations on the plasma prothrombin and  
effects of vitamin K. in patients with liver or biliary tract disease \_  
J. Clin - Invest., 1940, 19, 465.
  19. Rossier A. \_ L'ictère nucléaire du premature - Neonatal., 1957,  
6, 51 .
  20. Severinghaus E. C. - overdosage of vitamin K. Amer J. Dis .  
Child, 1961, 90, 224 .
  21. Varadi S. - Heinz bodies anemia in the newborn Brit. Med. J.,  
1957, 1, 314 .
  22. Vialatte, D. Alagille, J .  
Accidents dus à la vitamine K. chez le nouveau - né - Congrès de  
Pediatic \_ Paris 1963 .