

**Maternal antenatal administration of vitamin K1:
Relationship to vitamin K-dependent coagulation
factors and incidence rate of periventricular
interventricular hemorrhage in preterm infants**

Thesis

*Submitted for Partial Fulfillment of Master Degree in
Pediatrics*

Presented by

Ahmed Mohamed Selem

M.B.B.Ch

Faculty of Medicine - Ain Shams University

Under supervision of

Professor Doctor/Mona Mostafa Elganzory

Professor of Pediatrics

Faculty of Medicine – Ain Shams University

Doctor Rania Ali Hassan El-Farrash

Lecturer of Pediatrics

Faculty of Medicine – Ain Shams University

Doctor Abeer Attia Saad

Lecturer of clinical pathology

Faculty of Medicine – Ain Shams University

Faculty of Medicine

Ain Shams University

2011

دراسة كل من مستوي نشاط عوامل التجلط
(١٠,٩,٧,٢) ومعدل حدوث النزيف في المخ بعد
إعطاء فيتامين ك ١ للأمهات قبل الولادة في الأطفال
حديثي الولادة ناقصي النمو

خطة بحث توطئه للحصول على رسالة ماجستير في طب الأطفال

مقدمة من

الطبيب/ أحمد محمد سليم محمد

بكالوريوس الطب والجراحة

جامعة عين شمس

تحت إشراف

الأستاذ الدكتورة /منى مصطفى الجنزوري

أستاذ طب الأطفال

كلية الطب . جامعة عين شمس

الدكتورة/ رانيا على حسن الفراش

مدرس طب الأطفال

كلية الطب . جامعة عين شمس

الدكتورة/ عبير عطية سعد

مدرس الباثولوجيا الاكلينيكية

كلية الطب . جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

٢٠١١

Contents

	<i>Page</i>
List of Abbreviations	I
List of Tables	III
List of Figures	IV
Introduction and Aim of the Work	1
Review of Literature.....	4
* Prematurity.....	4
* Overview of Hemostasis	29
* Periventricular-interventricular hemorrhage.....	39
Patients and Methods	57
Results	65
Discussion	83
Summary and Conclusion	91
Recommendations	93
References	94
Appendix	i
Arabic Summary	--

List of Figures

<i>No.</i>	<i>Title</i>	<i>Page</i>
(1)	Classification of newborns (both sexes) by intrauterine growth and gestational age	12
(2)	Neurological criteria for maturity. The expanded New Ballard Score includes extremely premature infants and has been refined to improve accuracy in more mature infants	13
(3)	Physical criteria for maturity. The expanded New Ballard Score includes extremely premature infants and has been refined to improve accuracy in more mature infants	14
(4)	Total score (physical plus neuromuscular criteria for maturity)	14
(5)	The coagulation cascade	30
(6)	The hemostatic mechanism	31
(7)	Group classification	65
(8)	Mean gestational age of the 3 studied groups	67
(9)	Mean birth weight of the 3 studied groups	67
(10)	Median apgar score of the 3 studied groups	86
(11)	Mean white blood cells of the 3 studied groups	70
(12)	Mean hemoglobin concentration of the 3 studied groups	70
(13)	Mean partial thromboplastin time of the 3 studied groups.	73
(14)	Mean factor II of the neonates of the 3 studied groups.	73
(15)	Mean factor VII of the neonates of the 3 studied groups	74
(16)	Mean factor IX of the neonates of the 3 studied groups	74

List of Figures (Cont.)

<i>No.</i>	<i>Title</i>	<i>Page</i>
(17)	Mean factor X of the neonates of the 3 studied groups	75
(18)	PIVH in preterm infants of group A and group B	76
(19)	Coagulation profile of newborns of group A with and without PIVH on 7 th day.	78
(20)	Coagulation profile of group B with and without PIVH on 3 rd day	79
(21)	Coagulation profile of group B with and without PIVH on 7 th day	80

List of Abbreviations

ADP	Adenosine diphosphate
AT-III	Antithrombin III
BMI	Body mass index
BPD	Bronchopulmonary dysplasia
CBF	Cerebral blood flow
CLD	Chronic lung disease
CS	Cesarean section
CSF	Cerebrospinal fluid
DIC	Disseminated intravascular coagulation
ELBW	Extremely low birth weight
F	One-way analysis of variance (ANOVA)
FT	Full term
GA	Gestational age
GAGs	Glycosaminoglycans
GM	Germinal matrix
GMH	Germinal matrix hemorrhage
Hb	Hemoglobin
HDN	Heamorrhagic disease of newborn
HMWK	High molecular weight kininogen
IUGR	Intrauterine growth retardation
IVF	In vitro fertilization
IVH	Intraventricular hemorrhage
LBW	Low birth weight
LGA	Large for gestational age
min	Minute
ND	Neonatal deaths
NEC	Necrotizing enterocolitis
NICU	Neonatal intensive care unite
NO	Nitric oxide
NS	Non- significant
NVD	Normal vaginal delivery
PTT	Partial thromboplastin time
PVL	Periventricular leukomalacia

List of Abbreviations (Cont.)

PAI	Plasminogen activator inhibitor
P-C/S	Protein C and protein S
PGI ₂	Prostacyclin
PHH	Posthemorrhagic hydrocephalus
PHH	Posthemorrhagic hydrocephalus
PIVH	Periventricular-intraventricular hemorrhage
PIVKA	Proteins induced by vitamin k absence
PL	Phospholipid
PT	Preterm
PT	Prothrombin time
P-value	Probability-value
PVD	Posthemorrhagic ventricular dilation
RBCs	red blood cells
RDS	Respiratory distress syndrome
ROP	Retinopathy of prematurity
S	Significant
SD	Standard deviation
SGA	Small for gestational age
TAFI	Thrombin-activated fibrinolytic inhibitor
TF	Tissue factor
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TXA ₂	Thromboxane A ₂
VDKB	Vitamin K deficiency bleeding
VLBW	Very low birth weight
vWF	von Willebrand factor
WBCs	white blood cells
χ^2	Chi-square test

List of Tables

<i>No.</i>	<i>Title</i>	<i>Page</i>
1	Risk factors associated with preterm delivery	6
2	.Causes of preterm birth	9
3	Neonatal problems associated with premature infants	15
4	Sequelae of low birthweight	21
5	Hemorrhagic Disease of the Newborn	34
6	The clinical and demographic characteristics of the studied mothers and their neonates of the 3 studied groups	66
7	The laboratory data of the 3 studied groups	69
8	Coagulation profile of the 3 studied groups	72
9	The incidence of PIVH in preterm infants of group A (receiving vitamin K) and group B (not receiving vitamin K) within the first week.	76
10	Periventricular/intraventricular hemorrhage and coagulation factors in vitamin K1 group on day 3	77
11	The umbilical blood activity of vitamin K dependant coagulation factors in preterm neonates of group who developed PIVH on the 7 th day compared to those who did not	78
12	Coagulation profile of newborns of group B with and without PIVH on 3 rd day	79
13	Coagulation profile of newborns of group B with and without PIVH on 7 th day	80
14	Correlation between coagulation profile and GA In group A	81
15	Correlation between coagulation profile and GA in group B	82



Acknowledgement

First and foremost, thanks are all to *"Allah"*. I would like to express my extreme thankfulness to *Professor Dr. Mona Mostafa Elganzory*, Professor of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University, who offered me constructive ideas and guidance. His help and support were the major factor for completion of the present work.

It is a great honour to me to express my unlimited gratitude to *Doctor Rania Ali Hassan El-Farrash*, Lecturer of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University, I am indebted to him for always being there to help, share and solve difficulties met in the present work. I really appreciate him being so generous with his effort, time and experience for her guidance, helpful ideas, great support and constant assistance during the performance of this thesis.

I would like to extend my sincere appreciation and great thanks to *Doctor Abeer Attia Saad* Lecturer of clinical pathology Faculty of Medicine -Ain Shams University, for her valuable suggestions, good support and unlimited help during this work.

My sincere thanks and gratitude to *Doctor Nashwa El-Sayed* Lecturer of Obstetrics and Gynecological, Faculty of Medicine – Ain Shams University, for her good support and unlimited help during this work.

I am deeply indebted to *Doctor Amany Rēda El-Bhiti* follow of neonatology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for helping us in performing cranial ultrasound.



Ahmed Mohamed selem

الملخص العربي

يعد النزيف في المخ من أحد المشاكل الرئيسية في الأطفال حديثي الولادة ناقصي النمو، وكلما كبر حجم النزيف كلما زادت الخطورة من حدوث العجز والموت لهؤلاء الأطفال. حيث أن كثيراً من نوبات هذا النزيف تحدث مبكرة جداً من حياة هؤلاء الأطفال كما أن المشاكل في عملية التجلط تعد واحدة من الأسباب التي تؤدي إلي حدوث النزيف في المخ.

يعتبر فيتامين ك ١ منذُ فترة طويلة واحد من العلاجات التي تستخدم في منع حدوث المرضِ النزفي في الأطفال حديثي الولادة سواء في الأطفال مكتملي النمو أو الأطفال ناقصي النمو، كما تمثل عوامل التجلط التي تعتمد في نشاطها علي فيتامين ك ١ من ٣٠-٦٠ % إذا ما قورنت بالنشاط الطبيعي لهذه العوامل في الشخص البالغ. عادة العلاج بفيتامين ك ١ بعد الولادة يَمْنَعُ نقصَ التجلط ويزيدُ من نشاط عوامل التجلط التي تعتمد في نشاطها علي فيتامين ك ١. ولذلك، إعطاء فيتامين ك ١ إلى الأمهات قبل الولادة بفترة قصيرة يُمكنُ أَنْ يَزِيدَ من مستويات فيتامين ك ١ في الأطفال أثناء الولادات الحرجة، علاوة علي ذلك إعطاء فيتامين ك ١ للأطفال في الساعات القليلة الأولى بعد الولادة يعطي فرصة لفيتامين ك ١ لإحداث تأثير، مما قد يؤدي إلي تحسن في حالة لكل من الجنين او الطفل حديثي الولادة الذي قد يؤدي بدوره لتقليل معدل حدوث النزيف في المخ.

يعتقد النقص في عوامل التجلط التي تعتمد في نشاطها علي فيتامين ك ١ في الأطفال حديثي الولادة ناقصي النمو بسبب انخفاض البروتينات الأولية أو تأخر في نضج إنزيمات الكبد أكثر من النقص في فيتامين ك ١. وبناء علي ذلك الاستجابة لفيتامين ك ١ في الأطفال حديثي الولادة ناقصي النمو ربما تكون اقل من المتوقع المتنبأ به.

ومن خلال هذه الدراسة تبين وجود نقص في عوامل التجلط التي تعتمد في نشاطها علي فيتامين ك ١ في الأطفال حديثي الولادة ناقصي النمو أقل من ٣٥ أسبوع من الحمل، الذي قد يكون أحد الأسباب المهمة التي تؤدي الي زيادة القابلية لحدوث النزيف في المخ.

وأيضاً من خلال هذه الدراسة ثبت لنا أن النقص في عوامل التجلط التي تعتمد في نشاطها علي فيتامين ك ١ و إعطاء فيتامين ك ١ إلى السيدات الحوامل أقل من ٣٥ أسبوع في الحمل يؤدي إلي تحسن في عوامل التجلط التي تعتمد في نشاطها علي فيتامين ك ١ (١٠,٩,٧,٢) واتجاهها ملموساً نحو انخفاض نسبة وعدد مرات حدوث النزيف.

بعد إعطاء فيتامين ك ١ ما قبل الولادة ، أظهر معدل حدوث النزيف في المخ إتجاهاً إلي انخفاض كبير على الرغم من عدم منعه تماماً. وبالإضافة إلى ذلك، كانت مستويات نشاط عوامل التجلط (٩,٧,٢) في الأطفال حديثي الولادة الذين قد حدث لهم نزيف في المخ أقل بكثير من الأطفال الذين لم يحدث لهم نزيف في المخ.

ومن هذه الدراسة نستنتج أن إعطاء فيتامين ك ١ للنساء الحوامل في سن الحمل أقل من ٣٥ أسبوعاً يؤدي إلى تحسن في مستويات نشاط عوامل التجلط التي تعتمد في نشاطها علي فيتامين ك ١ (١٠,٩,٧,٢) و وربما يقلل من حدوث النزيف في المخ.

ومن خلال نتائج هذه الدراسة ودراسات أخرى أجريت من قبل لا يمكن الجزم بأن مستوي فيتامين ك ١ في الأجنة و الأطفال حديثي الولادة هو العامل الوحيد في تكوين عوامل التجلط التي تعتمد في نشاطها عليه. وعلى الرغم من ذلك، فمن الأفضل إعطاء فيتامين ك ١ للنساء الحوامل في سن الحمل أقل من ٣٥ أسبوعاً الذين هم عرضة لخطورة الولادة المبكرة لتحسين مستويات نشاط عوامل

التجلط التي تعتمد في نشاطها علي فيتامين ك و الذي يمكن بدوره أن يؤدي إلي الحد من معدل حدوث النزيف في المخ و شدته في الأطفال حديثي الولادة ناقصي النمو.

ونوصي بإجراء دراسات أخرى علي أعداد كبيرة من الحالات لتحديد العوامل المسببة للنزيف في المخ ولمتابعة تأثير إعطاء فيتامين ك ١ علي معدل النمو العصبي.

Introduction

Antenatal Administration of vitamin K1 to pregnant women at less than 35 weeks' gestation age may result in improving the plasma activity levels of vitamin k dependent coagulation factors (2,7,9,10) and may reduce the incidence as well as the severity and the degree of periventricular-intraventricular hemorrhage (PIVH) (*Jing et al., 2006*).

Vitamin K is required for the insertion of an additional carboxyl group to glutamic acid residues (gamma-carboxylation) on factor II, VII, IX, X, and protein C and S resulting in their activation (*Uzuki et al., 2001*).

In preterm neonates, the hepatic microsomal enzymatic systems that are responsible for the activation and synthesis of vitamin K precursor proteins may have been immature and unable to respond adequately (*Kazzi et al., 1989*).

Vitamin K deficiency should be suspected in a bleeding infant with a prolonged prothrombin time and activated partial thromboplastin time , a normal fibrinogen and platelet count, and no underlying illness. The diagnosis can be confirmed by measuring one of the vitamin K dependent factors (*Naomi and Margaret, 2005*).

Deficiency of Vit K-dependent coagulation factors in preterm infants born at less than 35 weeks' gestational age is one of the important reasons of increased neonatal susceptibility to PIVH (*Morales et al., 1988*).

PIVH occurring in premature infants less than 35 weeks' gestation age is an important cause of mortality and it is associated with long-term morbidity, including neuro-developmental problems such as hydrocephalus, cerebral palsy, learning disabilities, delayed mental development, severe behavioral problems, etc (*Van and Ouden, 2004*).

Prematurity is considered the most important risk factor for PIVH. The earlier birth occurs, the higher the incidence will be, and consequently the more severe PIVH is expected. In addition, early onset PIVH is also likely to progress into a higher grade (*Gleissner et al., 2000*).

Other risk factors for PIVH includes: Coagulopathy, hypoxic-ischemic insults, vacuum-assisted delivery, tracheal suctioning, respiratory disturbances, asynchrony between mechanically delivered and spontaneous breaths in infants on ventilation, frequent handling, acidosis, infusions of hypertonic solutions, rapid volume expansion, hypertension or beat-to-beat variability of blood pressure and anemia (*Koksal et al., 2002*).

Aim of the Work

The aim of this work is to investigate the prophylactic effects of supplemental vitamin k1 on vit k dependent coagulation factors (2,7,9,10) and to determine the incidence rate of periventricular-intraventricular hemorrhage among the studied groups of patients.