

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HematoLog

2012: 2 ■ 2

Dr. M. Cem Ar

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Bölümü, İstanbul
e-posta: muhcar@superonline.com
Tel: 0212 459 63 30

Anahtar Sözcükler

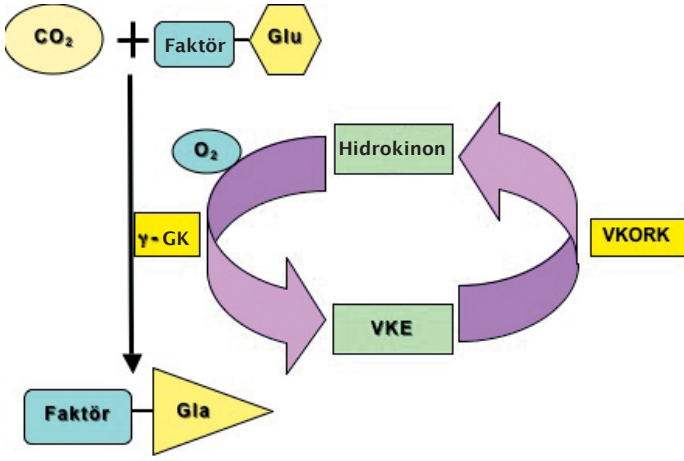
K vitamini, kanama bozukluğu

K VİTAMİNİNE BAĞLI KOAGÜLASYON FAKTÖRÜ BOZUKLUKLARI VE TEDAVİSİ

Patogenez

K vitaminine bağlı koagülasyon faktörleri olarak adlandırılan faktör II (FII), faktör VII (FVII), faktör IX (FIX) ve faktör X (FX) karaciğerde sentezlenen serin proteaz yapısında proteinlerdir. İçerdikleri *glutamik asit (Glu)* rezidülerinin karboksillenerek (CO₂ eklenerek) *γ-karboksi glutamata (Gla)* dönüşmesi bu faktörlerin pıhtılaşma sürecinde işlev görebilmeleri açısından son derece önemlidir (1). Nitekim, Gla rezidüleri kalsiyum varlığında, faktörlerin endotel ve trombosit yüzeyindeki fosfolipidlere bağlanmasını sağlar (2). K vitamini söz konusu karboksilasyon tepkimesini katalize eden ve *gamma glutamil karboksilaz (γ-GK)* adı verilen enzimin kofaktörüdür. Diğer bir deyiş ile, K vitamini FII, FVII, FIX ve FX'un sentezlenmesinde değil, sentezlenme sonrası işlev görür şekle değişmesinde (*posttranslasyonel modifikasyon*) rol oynamaktadır. Karboksilasyon sürecinde faktörlere bağlı Glu rezidüleri Gla'ya dönüşürken indirgenmiş (redükte) *K vitamini (hidrokinon)* yükseltgenerek (oksidlenerek) *Vitamin K epoksit (VKE)* halini alır (3). Döngünün devamlılığının sağlanabilmesi için VKE'den tekrar hidrokinoon oluşması gerekir ve bu basamak *Vitamin K 2,3 epoksit redüktaz kompleksi (VKORK)* şeklinde adlandırılan bir enzimin denetimindedir (Şekil 1).

K vitaminine bağlı koagülasyon faktörlerinin kalıtsal eksikliği, K vitamini döngüsünde yer alan iki enzimin (γ-GK, VKOR) genetik defektleri sonucu ortaya çıkan ve otozomal çekinik olarak kalıtılan nadir bir durumdur (4,5). 1991 yılında izole edilen γ-GK geni 2. kromozom üzerinde yer alır (6,7). Bu gende K vitaminine bağlı koagülasyon faktör eksikliğine yol açtığı bildiri-



Şekil 1 ▪ K vitamini döngüsü ve K vitaminine bağlı faktörlerin karboksilasyonu. Gla, gamma karboksiglutamat; Glu, glutamik asit; γ-GK, gamma glutamil karboksilaz, VKE, vitamin K epoksit; VKORR, vitamin K epoksit redüktaz kompleksi.

len birçok nokta mutasyonu tanımlanmıştır. VKOR'yi kodlayan gen 2004 yılında 16. kromozom üzerinde izole edilmiştir (8,9). Günümüzde, K vitaminine bağlı koagülasyon faktör eksikliği ile sonuçlandığı gösterilen tek bir VKOR mutasyonu (tek nükleotid substitusyonu, 292C>T) bildirilmiştir. Tanımlanmış diğer VKOR mutasyonları bir K vitamini antagonisti olan warfarin direnci ile ilişkilendirilmiştir (10). Etiyolojik sınıflama kolaylığı açısından γ-GK ve VKOR'nin genetik defektleri sonucu gelişen K vitaminine bağlı koagülasyon faktör eksiklikleri sırasıyla tip I ve tip II olarak adlandırılmıştır. Her iki tipte de, enzim disfonksiyonu koagülasyon faktörlerinin karboksilasyonunun ve dolayısıyla etkinliklerinin azalmasına yol açar.

Klinik Bulgular

K vitaminine bağlı koagülasyon faktör eksikliklerinde belirti ve bulguların çeşitliliği ve ortaya çıkış zamanı eksik olan faktörlerin düzeyi ile doğru orantılı olarak değişkenlik gösterir. Ağır kalıtsal faktör eksiklikleri (faktör aktivite düzeyleri <%5), doğum sonrası hemen veya bebeklik döneminde yaşam için tehlike oluşturan spontan kanamalarla (intrakraniyal kanama, göbük kordonundan kanama, gastrointestinal kanama) ortaya çıkarken orta veya hafif düzeydeki faktör eksiklikleri yaşamın daha geç dönemlerinde göreceli hafif kanama bulguları (cilt/mukoza kanamaları) ile kendini gösterir (5,11,12). Hemartroz, K vitaminine bağlı koagülasyon faktör eksikliğinde nadiren görülen bir bulgu olarak bildirilmiştir (13). Retroperitoneal kanama, yumuşak doku kanamaları, hipermenore veya menometroraji şeklinde adet kanaması düzensizlikleri bildirilen diğer klinik bulgulardır. Enzim defektlerine bağlı kalıtsal K vitamini eksikliği ile birlikte ilaç kullanımı (antibiyotik, antikonvülzan, v.b.), karaciğer yetersizliği, malabsorpsiyon gibi K vitamini yetersizliğine yol açan edinsel nedenlerin eklenmesi kanamaların beklenenden daha ağır ve şiddetli seyretmesine yol açabilir.

Karaciğerde sentezlenen doğal antikoagülanlardan protein C ve S de K vitaminine bağlı karboksilasyon işleminden geçmek durumundadır. γ -GK ve VKOR enzimlerinin işlevlerini yerine getiremediği durumlarda bu proteinlerin aktiviteleri de düşer. Ancak K vitamini eksikliğinde tromboza yatkınlık olduğunu gösteren veri yoktur; K vitamini yetersizliklerinde klinik tablo artmış kanama eğilimi şeklindedir.

K vitamininin ko-faktörlüğünü yaptığı γ -GK ve VKOR enzimleri, karaciğerde sentezlenen ancak hemostaz mekanizmasında yer almayan başka proteinlerin karboksilasyonunda da rol oynadığından söz konusu enzimlerin genetik mutasyonları kanama dışında bazı diğer klinik bulgulara yol açabilmektedir. K vitaminine bağlı enzimlerle posttranslasyonel değişime uğrayan proteinler arasında osteokalsin, birtakım bağdoku proteinleri, nefrokalsin AD, v.b. sayılabilir (14,15). K vitamini eksikliğinin derecesine göre yukarıda örnekleri verilen proteinlerin işlev görememesi sonucu warfarin embriyopatisini andıran iskelet sistemi deformiteleri, nazal hipoplazi, ileti tipi sağırılık, gelişim ve zeka geriliği gibi bulgular klinik tabloya eklenebilir (16–19).

Ayırıcı Tanı

K vitaminine bağlı koagülasyon faktörlerinin kalıtsal eksikliği ile benzer laboratuvar ve klinik bulgulara yol açabilecek edinsel ve kalıtsal hastalıklar/bozukluklardan bazıları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yenidoğanda görülen K vitaminine bağlı faktör eksiklikleri önceden kalıtsal olarak kabul edilmemelidir. Doğum sonrası ilk 24 saat içinde görülen K vitamini eksikliğine bağlı "erken" kanamalarda çoğunlukla altta yatan temel neden annede K vitamini yetersizliğine yol açan bir ilaç (antibiyotikler, antikonvülanlar, antitüberküloz ilaçlar, v.b.) kullanımudur (20). Bu bebeklerde, doğum sürecindeki travmaya ikincil ve yaşam için tehlike oluşturan şiddetli kanamalar (sefal hematoma veya kafa, göğüs kafesi ve/veya karın içi) görülebilir.

Tablo 1 ■ K Vitaminine Bağlı Koagülasyon Faktörlerinin Kalıtsal Eksikliği - Ayırıcı Tanı

Edinsel nedenler

Neonatal K vitamini eksikliği
Anne sütü ile beslenme
Beslenme bozukluğu
İntestinal malabsorpsiyon (inflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak hastalığı, v.b.)
İlaçlar (antibiyotikler, antikonvülanlar, warfarin ve süperwarfarinler, v.b.)
Karaciğer yetersizliği
Edinsel inhibitörler, lupus antikoagülanı

Kalıtsal nedenler

Kalıtsal tek faktör eksiklikleri (FIX, FVII, FII veya FX)
Nadir kalıtsal çoklu faktör eksiklikleri (FV+FVIII, FVII+FX)

Klasik olarak K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar yenidoğanda ilk 24 saat sonrası ve onu takip eden hafta içinde ortaya çıkar (20). Daha çok, genel durumu bozuk ve beslenmesi gecikmiş bebeklerde görülür. Umbilikus, sindirim sistemi, cilt ve nazofarenks kanamanın en sık görüldüğü bölgelerdir.

K vitamini eksikliğine bağlı “geç” kanamalar ise, genellikle yaşamın 2-3. ayında ve anne sütü ile beslenen çocuklarda tanımlanmış bir klinik durumdur (20). Bebeklerde vitamin K epoksit döngüsünün yeterli bir şekilde çalışmaması; barsak içindeki K vitamini sentezleyen bakteri kolonizasyonunun yeterli olmaması, bebekte artmış kinon metabolizması ve anne sütünde K vitamini az miktarda bulunması gibi nedenlerle ilgili olduğu düşünülmektedir. İntrakranyal kanama başta olmak üzere cilt ve gastrointestinal sistemde kanamalar bildirilmiştir. Doğumda K vitamini profilaksisi uygulanmaya başlanmasıyla, K vitamini eksikliğine ikincil olarak görülen geç kanama riski azalmıştır.

Geç yaşta gelen ve daha önce belirgin kanama öyküsü olmayan kişilerde edinsel nedenlerin araştırılması zorunludur. Bunlardan en önemlisi karaciğer yetersizliğine ikincil olarak gelişen koagülasyon faktör eksiklikleridir. *Karaciğer hastalıklarında görülen koagülasyon bozuklukları* bu dergide ayrı bir başlık altında inceleyeceğinden burada ayrıca ele alınmayacaktır.

K vitaminiye bağlı kalıtsal faktör eksikliğine benzer bir başka klinik tablo ise, aşırı dozda *warfarin* veya *süperwarfarin* alınması ile ilgilidir ve bu durum warfarin zehirlenmesi olarakta bilinir. Warfarin ve süperwarfarinler, VKOR enzimini bloke ederek indirgenmiş K vitamini oluşumunu ve bu nedenle FII, FVII, FIX ve FX’un karboksilasyonunu engellerler. Sentezleri karaciğer tarafından devam etmesine karşın aşırı warfarin dozu nedeniyle yeterli kaboksillenme işlemi yapılamadığından bu proteinlerin etkinlikleri düşüktür. K vitamini yokluğunda sentezlenen ancak işlev görmeyen bu proteinler, İngilizcede “proteins induced by vitamin K absence/antagonism” (*PIVKA*) olarak bilinir. Warfarinler her ne kadar fare zehiri olarak geliştirilmiş olsalar da süperwarfarinden oldukça farklıdır ve günümüzde tromboembolinin profilaksisi ve tedavisinde kullanılan bir K vitamini antagonistidir. Süperwarfarinler ise 1970’li yıllarda warfarin direnci gösteren farelerde kullanılmak üzere geliştirilmiştir (21). Süperwarfarinler uzun etkili, yağda eriyen antikoagülanlardır. Yarı ömürleri ortalama 24 gün olup, warfarinden yaklaşık 100 kez daha güçlüdür (22). Yağda çözünmeleri nedeniyle vücutta birikerek ve aylarca sürebilen edinsel K vitamini eksikliğine ikincil koagülasyon faktör eksikliği (II, VII, IX ve X) tablosuna neden olurlar (23). Bu hastalarda yaşam için tehlike oluşturan kanamalar da bildirilmiştir. Warfarin ve süperwarfarin intoksikasyonu bu ajanların akut veya kronik alınması sonucu ortaya çıkabilir. Aşırı dozda Warfarin almış ancak kanaması olmayan hastalarda hemostazi düzeltmek amacı ile, günde 10 mg K₁ vitamininin oral olarak birkaç gün süre ile verilmesi gereklidir (24). Oysa süperwarfarin toksisitesi olan hastalarda, oral K₁ vitamininin

günde 50–200mg olarak haftalarca uygulanması gerekebilir. Tedavi amaçlı warfarin kullananlarda (kronik kullanım) INR düzeyine ilişkin olarak daha düşük dozlarda (1–5mg) K₁ vitamin verilmesi yeterli olmaktadır. Kanama varlığında ise taze dondurulmuş plazma (TDP), protrombin kompleks konsantreleri (prothrombin complex concentrates - PCC) ve rekombinan aktive FVII kullanılabilir –r(FVIIa) (26–27).

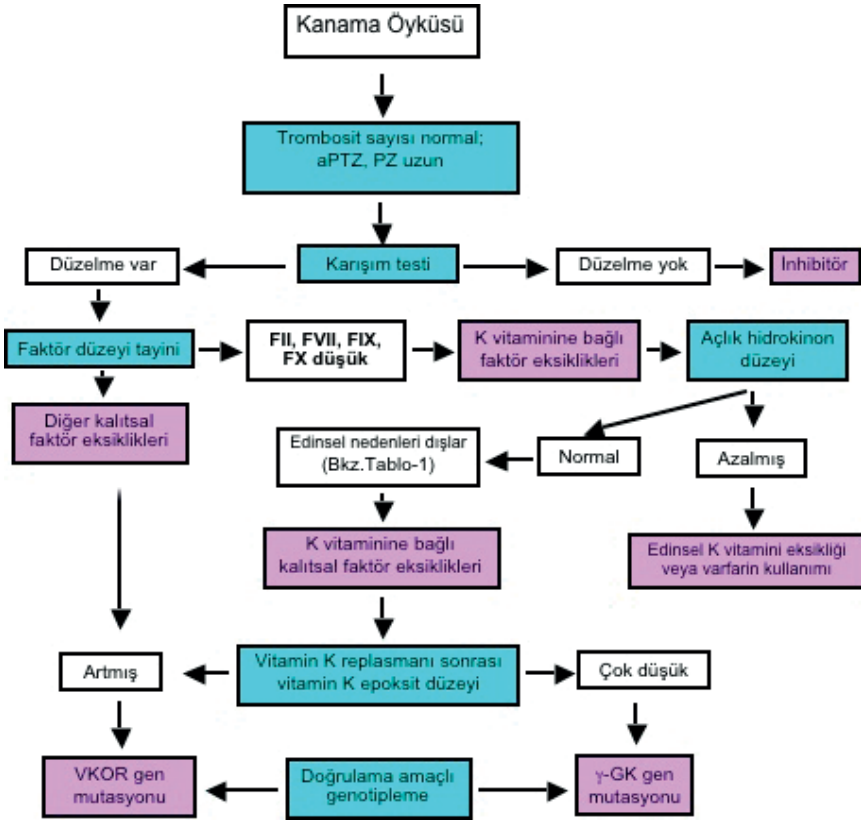
Laboratuvar Tanı

K vitaminine bağlı koagülasyon faktörlerinin kalıtsal eksikliği tanısı, kanama öyküsü ve/veya tablosu ile gelen hastalarda, benzer laboratuvar bulguları veren diğer nedenlerin dışlanması gerektirir. K vitamini eksikliğinde trombositler sayıca normaldir. Uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ve protrombin zamanı (PZ) yönlendiricidir. K vitamini eksikliğinin erken dönemlerinde, PZ uzun olmasına karşın aPTZ genelde normaldir. Bunun nedeni, faktör VII'nin yarı ömrünün kısa olması ile ilgilidir (4–6 saat). Ancak zamanla ve K vitamini eksikliğinin tedavi edilmediği durumlarda, aPTZ'de de uzama görülür. Bu durum FII ve FX'un ortak yolda bulunması ile açıklanır. Karışım deneylerinde, hasta plazmasına 1:1 oranında normal plazma eklenmesi ile pıhtılaşma testlerinin normale dönmesi; inhibitör varlığını dışlar. K vitaminine bağlı diğer koagülasyon faktörleri (protein C, protein S ve protein Z) düzeylerinde düşük olarak saptanır. Bu durumu oluşturabilecek edinsel nedenlerin (siroz, kolestatik karaciğer hastalığı, malabzorbsiyon, ilaçlar, v.b.) de araştırılması zorunludur. Açlık hidrokionon düzeylerinin normal bulunması, büyük ölçüde edinsel K vitamini eksikliğini ve warfarin varlığını dışlar. Altta yatan etyolojik bir etkenin gösterilemediği durumlarda, γ -GK ve VKOR enzimlerine yönelik genotipleme çalışması yapılabilir. Aşağıda, K vitaminine bağlı koagülasyon faktörlerinin eksikliğinde tanıda yardımcı olacak bir algoritma verilmiştir (Şekil 2).

Tedavi

K vitaminine bağlı koagülasyon faktörü eksikliğinde, *kanama önleme tedavisinin* temeli ağızdan veya parenteral olarak K vitamini uygulanmasıdır. K vitamininin bilinen üç şekli mevcuttur; bunlardan K₁ vitamini ya da diğer adı ile fillokinon yeşil sebzelerde bulunur, K₂ vitamini barsak florası tarafından üretilir. K₃ vitamini ise sentetik bir moleküldür. Tedavide kullanılan şekli K₁ vitaminidir. Çoğu hastada bu tedavi ile kanamada azalma ve pıhtılaşma zamanlarında göreceli bir düzelme sağlanabilir. Ancak alınan yanıtlar kişisel farklılıklar nedeniyle değişkendir (2).

Kanama kliniği ve genetik defekt ile K vitamini tedavisine yanıt arasında doğrusal bir ilişki olmadığı bilinmektedir. K vitaminine bağlı kalıtsal faktör eksikliğinde hangi dozlarda K vitamini kullanılması gerektiği konusunda da kesin bir öneri yoktur. Bazı hastalarda haftada bir kez 10 mg parenteral K vitamini verilmesi yeterli olurken, diğerlerinde günde 15 mg oral K vitamini tedavisi ile hemostaz ancak sağlanabilmektedir. Yüksek doz oral K₁ vita-



Şekil 2 = K vitaminine bağlı koagülasyon faktörlerinin eksiliğinde tanı algoritması.

mininin düzenli bir şekilde kullanılmasının intravenöz uygulamalara karşın daha etkin olduğu ile ilgili yazıları da literatürde bulmak mümkündür (28). Uygulanan yoldan bağımsız olmak üzere K vitaminine bağlı kalıtsal koagülasyon faktörü eksikliği tanısı alan hastalarda zaman kaybetmeksizin K vitamini tedavisine başlanmalıdır. Profilaksi, yaşam için tehlike oluşturan kanamaların önlenmesinde son derece kritik bir rol oynar. Antibiyotik veya antikonvülzan ilaç kullanımı, gebelik, malabzorpsiyon veya enfeksiyon gibi vücudun K vitamini gereksiniminin arttığı durumlarda kanama riskinin bulunması nedeniyle yeterli dozda K_1 vitamini verildiğinden emin olunmalıdır.

Türkiye’de halen oral K vitamini bulunmamaktadır. Piyasadaki tek ürün Konakion ticari adı ile satılan parenteral preparattır. Her ampulde 10 mg K_1 vitamini bulunur.

Parenteral veya oral K_1 vitamini tedavisine yanıt alınamayan ve kanaması olan hastalarda veya kanama riski bulunan kişilerde cerrahi girişim öncesinde bu eksik faktörlerin yerine konması amacıyla TDP kullanılabilir (29).

TDP tedavisinin etkinliği, pıhtılaşma zamanlarındaki düzelme ile izlenebilir. FVII'nin K vitaminine bağlı faktörler içinde en kısa yarı ömürlü olması nedeniyle (Tablo 2) tedavi etkinliğinin FVII aktivite düzeyi ile izlenmesi önerilmiştir. Ancak, diğer birçok ülkede olduğu gibi Türkiye'de de FVII aktivite düzeyi'nin gereken hızda ölçülememesi bu tetkikin izlemede kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Günlük uygulamada izlem için seçilebilecek en pratik test PZ'dir. Kanama varlığında veya cerrahi girişim öncesinde önerilen TDP dozu, 15–20 ml/kg'dır. Yeterli TDP verilip verilmediği, PZ'nin her 4–6 saatte bir ölçülmesi ile anlaşılabilir. TDP verilmesinde temel amaç, hemostazı sağlayarak kanamanın kontrol edilmesidir.

Tablo 2 ■ K Vitaminine Bağlı Koagülasyon Faktörleri

Faktör	Yarı ömür	Molekül ağırlığı	Gen yerleşimi	Hemostaz sınırı*
FII	72 saat	72kDa	11. kromozom	En az %20–30
FVII	4–6 saat	50kDa	13. kromozom	En az %10–15
FIX	18–24 saat	57kDa	X kromozomu	En az %10–20
FX	40–60 saat	59kDa	13. kromozom	En az %10–20

*Normal hemostaz sağlamak için gereken en az faktör düzeyi (tek faktör eksikliklerinde)

K vitaminine yanıt vermeyen ve TDP ile kontrol altına alınamayan kanamalarda, sıvı yüklenmesini (fazla miktarda TDP) tolere edemeyecek hastalarda veya eksik faktörlerin hızla yükseltilmesi gereken durumlarda *protrombin kompleks konsantreleri (PCC)* kullanılabilir (26,27). K vitaminine bağlı faktörlerin kalıtsal eksikliğinde, PCC kullanımına ilişkin bilgi son derece kısıtlı olup, literatürdeki deneyimler daha çok benzeri bir klinik tablo yaratan warfarin aşırı dozuna bağlı kanamaların düzeltilmesindeki kullanıma dayanmaktadır. PCC kullanımı ile, tromboz ve yaygın damar içi pıhtılaşma riski bildirildiğinden uygulamaya karar verirken ayrıntılı bir yarar/zarar karşılaştırılması yapılmalıdır. Önerilen doz, kilogram başına 25–50 ünite arasında değişmektedir. Kanamada ve cerrahi girişimlerde kalıcı hemostaz sağlanana dek PZ kontrolü ile uygun aralıklarla doz tekrarları yapılmalıdır. Türkiye'de Kaskadil® (250, 500 IU) ve Cofact® (500 IU) ticari adları ile satılan iki adet PCC ürünü mevcuttur. Tromboz riskini daha fazla artırmaları nedeniyle aktive PCC içeren ürünlerin (Türkiye'de bulunan preparat FEIBA®, 500IU) K vitaminine bağlı koagülasyon faktörü eksikliklerinin tedavisinde kullanımı zorunlu olmadıkça önerilmemektedir.

Literatürde, K vitaminine bağlı kalıtsal faktör eksikliği olan bir olguda, tek doz (20 mikrogram/kg) rekombinan aktive FVII (NovoSeven®) ile başarılı bir dış çekimi yapıldığı bildirilmiştir (30).

Özetle, K vitaminine bağlı koagülasyon faktör eksikliklerinde kanamanın önlenmesi veya tedavisinde K vitamini verilmesi; K vitaminine yanıt alınamayan hastalarda ise TDP veya PCC kullanımı önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood* 1999; 93: 1798-1808.
2. Furie B, Furie BC: Molecular basis of vitamin K-dependent gammacarboxylation. *Blood* 1990; 75:1753-1762.
3. Presnell SR, Stafford DW: The vitamin K-dependent carboxylase. *Thromb Haemost* 2002; 87:937-946.
4. Soute BAM, Ulrich MMW, Watson ADJ, et al. Congenital deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors due to a defective vitamin K-dependent carboxylase in Devon Rex cats. *Thromb Haemost* 1992; 68:521-525.
5. Oldenburg J, von Brederlow B, Fregin A, et al. Congenital deficiency of vitamin K dependent coagulation factors in two families presents as a genetic defect of the vitamin K-epoxide-reductase-complex. *Thromb Haemost* 2000; 84:937-941.
6. Kuo WL, Stafford DW, Cruces J, et al. Chromosomal localization of the gamma-glutamyl carboxylase gene at 2p12. *Genomics* 1995;25:746-748.
7. Wu SM, Cheung WF, Frazier D, et al. Cloning and expression of cDNA for human gamma-glutamyl carboxylase. *Science* 1991; 254:1634-1636.
8. Fregin A, Rost S, Wolz W, et al. Homozygosity mapping of a second gene locus for hereditary combined deficiency of vitamin K-dependent clotting factors to the centromeric region of chromosome 16. *Blood* 2002; 100:3229-3232.
9. Li T, Chang CY, Jin DY, et al. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004; 427:541-544.
10. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004; 427:537-541.
11. Brenner B, Sanchez-Vega B, Wu SM, et al. A missense mutation in gamma-glutamyl carboxylase gene causes combined deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors. *Blood* 1998; 92: 4554-4559.
12. Spronk HM, Farah RA, Buchanan GR, et al. Novel mutation in the gamma-glutamyl carboxylase gene resulting in congenital combined deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors. *Blood* 2000; 96:3650- 3652.
13. Brenner B, Tavori S, Zivelin A, et al. Hereditary deficiency of all vitamin K-dependent procoagulants and anticoagulants. *Br J Haematol* 1990; 75:537-542.
14. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, et al. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 1989;69:990-1047.
15. Mustafi D, Nakagawa Y. Characterization of calcium-binding sites in the kidney stone inhibitor glycoprotein nephrocalcin with vanadyl ions: electron paramagnetic resonance and electron nuclear double resonance spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:11323-11327.
16. Leonar CO. Vitamin K responsive bleeding disorder: a genocopy of the warfarin embryopathy. *Proc Greenwood Genetic Center* 1988; 7:165-166.
17. Pechlaner C, Vogel W, Erhart R, et al. A new case of combined deficiency of vitamin K dependent coagulation factors. *Thromb Haemost* 1992; 68:617.



18. Ghosh K, Shetty S, Mohanty D. Inherited deficiency of multiple vitamin K-dependent coagulation factors and coagulation inhibitors presenting as hemorrhagic diathesis, mental retardation, and growth retardation. *Am J Hematol* 1996;52: 67.
19. Boneh A, Bar-Ziv J. Hereditary deficiency of vitamin K dependent coagulation factors with skeletal abnormalities. *Am J Med Genet* 1996;65:241-243.
20. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding – a mini review. *Wien Mwd Wochenschr* 2008; 158/13-14:385-395.
21. Hadler MR, Shadbolt RS. Novel 4-hydroxycoumarin anticoagulants active against resistant rats. *Nature* 1975;253:275-277.
22. Park BK, Leck JB. A comparison of vitamin K antagonism by warfarin, difenacoum and brodifacoum in the rabbit. *Biochem Pharmacol* 1982;31:3635-3639.
23. Weitzel JN, Sadowski JA, Furie BC, et al. Surreptitious ingestion of a long-acting vitamin K antagonist/rodenticide, brodifacoum: clinical and metabolic studies of three cases. *Blood* 1990;76:2555-2559.
24. Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006;166(4):391-397.
25. Bershad EM, Suarez JI. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of the literature. *Neurocrit Care* 2010;12(3):403-413.
26. Leissing CA, Blatt PM, Hoots WK, et al. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008; 83:137-143.
27. Deveras RA, Kessler CM. Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa. *Ann Intern Med.* 2002;137(11):884-888.
28. Bhattacharyya J, Dutta P, Mishra P, et al. Congenital vitamin K-dependent coagulation factor deficiency: a case report. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16:525-527.
29. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders—review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004;10:593-628.
30. Lapecorella M, Napolitano M, Bernardi F, et al. Effective hemostasis during minor surgery in a case of hereditary combined deficiency of vitamin k dependent clotting factors. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16(2): 221-223.