

The role of vitamin K during pregnancy – a literature review

Rolul vitaminei K în timpul sarcinii – revizie a literaturii

Maria Cemortan, Olga Cernetchi

Departamentul Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

ABSTRACT

Micronutrients are indispensable substances for ensuring proper metabolism, which, in the case of pregnant women, has an indirect influence on perinatal outcomes. Hypovitaminosis K is a rare condition in adults. However, vitamin K deficiency can pose a significant risk to the health of both mother and fetus, which can cause bleeding, especially in newborns. Newborns have a low natural level of vitamin K because they do not receive the necessary amounts in the antenatal period, which is caused by the slower transfer of this vitamin through the placenta. The use of drugs that affect the metabolism of vitamin K by pregnant women can increase the rate of various complications in newborns, related to hypovitaminosis K. Micronutrients, especially vitamin K, are essential for the body of pregnant women, being crucial in fetal development.

Keywords: vitamin K, pregnancy, intrahepatic cholestasis of pregnancy, hemorrhages in newborns

REZUMAT

Micronutrienții sunt substanțe indispensabile pentru asigurarea metabolismului adecvat, ceea ce, în cazul femeilor gravide, are o influență indirectă asupra rezultatelor perinatale. Hipovitaminoza K este o afecțiune rar întâlnită la adulți, cu toate acestea, deficitul de vitamina K poate prezenta un risc semnificativ pentru sănătatea atât a mamei, cât și a fătului, ceea ce poate provoca hemoragii, în special la nou-născuți. Nou-născuții au un nivel natural scăzut de vitamina K, deoarece nu primesc cantități necesare în perioada antenatală, fapt cauzat de transferul mai lent al acestei vitamine prin placenta. Folosirea de către femeile gravide a medicamentelor ce afectează metabolismul vitaminei K poate crește rata apariției unor complicații la nou-născuți, legate de hipovitaminoza K. Micronutrienții și în mod special vitamina K sunt indispensabile pentru organismul femeii gravide, fiind cruciali în dezvoltarea fătului.

Cuvinte cheie: vitamina K, sarcină, coleastăz intrahepatică de sarcină, hemoragii la nou-născuți

INTRODUCERE

Micronutrienții sunt cruciali pentru menținerea sarcinii și asigurarea metabolismului matern adecvat, care permit creșterea și dezvoltarea fătului, având o influență indirectă asupra rezultatelor perinatale. Deficiențele nutriționale, care se pot manifesta în timpul sarcinii într-o gamă vastă, au un efect negativ asupra sănătății mamei și cea a fătului.

lui. Vitaminele ocupă un loc deosebit printre substanțele fiziologic active. Rolul vitaminelor constă nu numai în faptul că acestea sunt componente indispensabile ale organismelor vii, ci și în faptul că pot fi folosite ca medicamente pentru tratamentul diferitor stări patologice.

Sub denumirea de vitamina K, se subînțelege o familie de vitamine liposolubile. În produsele ali-

mentare se regăesc două forme de vitamina K: K1 (filochinona) și K2 (menachinona), celelalte subtipuri sunt forme sintetice [1]. Menachinonele au lanțuri laterale de izoprenil nesaturate și sunt clasificate în funcție de lungimea lanțurilor laterale, începând cu MK-4 și terminând cu MK-13 [2]. Formele vitaminei K2 studiate cel mai bine sunt MK-4, MK-7 și MK-9 [1]. Vitamina K1 este forma principală regăsită în organismul uman și este asimilată din sursele alimentare, cum ar fi legumele verzi. Vitamina K2 se găsește în special în gălbenușul de ou, carnea de pui, carnea de vită, legume și produse fermentate. În plus, vitamina K2 este sintetizată de flora intestinală cu ajutorul receptorilor (receptorul clasei B tip I și Niemann-Pick C1 – Like 1), care au fost raportați recent ca fiind reglatori ai absorbției intestinale de vitamina K [3,4].

În intestinul subțire, vitamina K este emulgată de către sărurile biliare, urmată de absorbția în enterocite, după care este încorporată de lipoproteinele bogate în triacilglicerol (care conține apolipoproteină A și apolipoproteină B-48) și secretată în sistemul limfatic și sânge. Ulterior, toate formele de vitamina K, în special K1 și MK-7, pătrund în ficat. Chilomicronii, constituiți din complexul reprezentat de vitamina K și lipoproteinele, penetrează hepatocitele prin mecanismul de endocitoză, unde, înainte de a reveni în circulație, sunt conjugate cu apolipoproteina B-100. În circulație, aceste molecule sunt supuse anumitor modificări caracterizate prin adăugarea și îndepărtarea particulelor de apolipoproteine. Ulterior, după ce moleculele de vitamina K sunt transportate prin circulația sanguină de către particulele de LDL colesterol, ele sunt captate de țesuturile-țintă (cum ar fi creierul, cordul, arterele, cartilajele, oasele) prin intermediul receptorilor LDL (figura 1) [5,6].

După digestie, vitaminele K din alimentele și produsele hidrolizei pancreatice ale trigliceridelor (TG) sunt emulgate de sărurile biliare, formând micelile mixte, care sunt preluate de enterocitele din epiteliul intestinal și transformate în chilomicroni (CM), care conțin apolipoproteină A (A) și apolipoproteină B48 (B-48). CM sunt secretați în vasele limfatice intestinale, apoi pătrund în circulația sanguină prin ductul toracic. Odată ajunși în sânge, CM se unesc cu apolipoproteinele C (C) și apolipoproteinele E (E) de la HDL. În capilarele mușchilor, țesutului adipos etc., TG sunt îndepărtate din CM prin acțiunea lipoproteinlipazei (LPL). Chilomicronii restanți (CR) intră din nou în circulație, prezentând particulele de apolipoproteină A și apolipoproteină C, păstrând vitamina K în interior. În ficat, CR penetrează în hepatocite prin legarea cu receptorii LDLR și LRP, urmând endocitoza mediată de receptori. Complexele CR sunt reambalate în VLDL (conținând apolipoproteină B100) și revin la circulație, unde dobândesc apolipoproteină C și apolipoproteină E. În capilare, prin intermediul LPL, aceste complexe suportă modificări, rezultând resturi VLDL numite IDL. Metabolizarea și pierderea ulterioară a apolipoproteinelor C și E din IDL dau naștere la particule mai mici de LDL, care conțin aproape exclusiv apolipoproteină B-100. Vitamina K se presupune că este încă localizată în miezul lipofil. Lipoproteinele circulante, cum ar fi CR și LDL, pot livra lipide spre osteoblaste, care sunt situate pe suprafețele matricei osoase. Osteoblastele exprimă receptori de lipoproteine, cum ar fi LDLR și LRP1, care pot interacționa cu CR și LDL, asigurând endocitoza mediată de receptori a particulelor ce conțin vitamina K. Datele literaturii de specialitate sugerează că osteoblastele obțin cea mai mare parte a K1 prin particulele CR și majoritatea MK-7 prin particulele LDL [7].

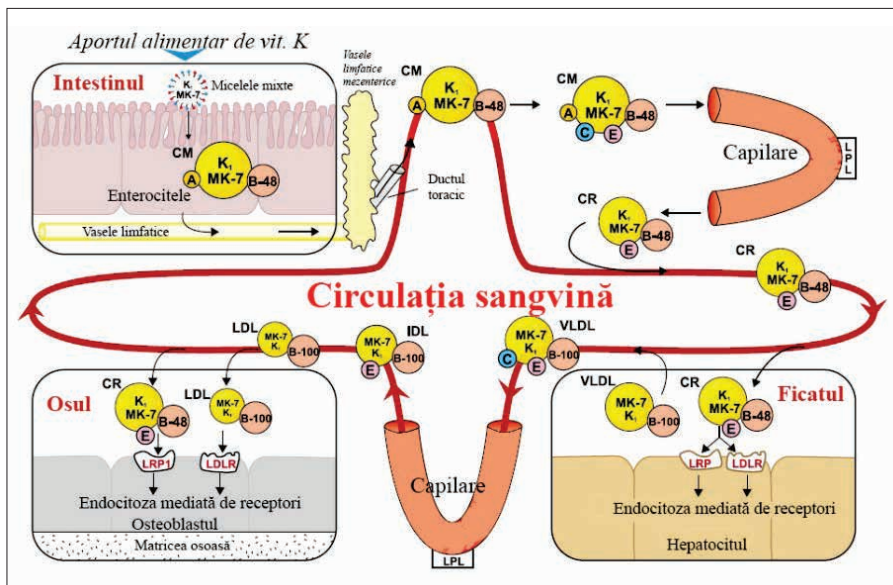


FIGURA 1. Reprezentarea schematică a absorbției, transportului și captării celulare a vitaminei K1 (filochinona) și MK-7 (menachinona-7) [7]

Vitamina K acționează ca o coenzimă pentru gamaglutamilcarboxilaza dependentă de vitamina K – o enzimă necesară pentru sinteza proteinelor implicate în hemostază, metabolismul osos și alte funcții fiziologice [1]. Gamaglutamilcarboxilaza este sintetizată în sistemul nervos central (SNC) în timpul embriogenezei. În literatura de specialitate, există dovezi care sugerează rolul important al vitaminei K în menținerea biosintezei normale a mielinei în SNC. În plus, expunerea la antagonistul de vitamina K – warfarina – *in utero* poate induce malformații ale SNC al fătului și retard mental. Aceste date sugerează un posibil rol al vitaminei K în dezvoltarea creierului în perioada antenatală [8]. În același timp, vitamina K este unul dintre cofactorii ce determină procesul de coagulare a sângelui, acționând prin intermediul protrombinei (factorul II), proconvertinei (factorul VII), factorului Christmas (IX) și factorului Stuart-Prower (X). Prin urmare, această vitamină participă indirect în mecanismul de coagulare atât prin calea extrinsecă, cât și prin cea intrinsecă [9]. Tradițional, nivelul vitaminei K este evaluat indirect, prin aprecierea nivelului markerilor-surogat, cum ar fi timpul protrombinic, însă timpul protrombinic permite mai curând aprecierea activității vitaminei K decât a nivelului său propriu-zis. Ținând cont de faptul că prelungirea timpului protrombinic este un marker tardiv al hipovitaminozei K, această abordare poate subestima incidența reală a carenței de vitamina K [10].

Deficitul de vitamina K poate prezenta un risc semnificativ pentru sănătatea mamei și a fătului, provocând hemoragii, în special la nou-născuți. Hemoragia în aceste cazuri apare din cauza nivelurilor scăzute de protrombină, aceasta fiind o substanță dependentă de vitamina K. Carența de vitamina K este considerată clinic semnificativă atunci când timpul protrombinic crește semnificativ din cauza scăderii activității protrombinei în sânge [1]. Deficitul acestei vitamine se întâlnește extrem de rar în populația generală adultă, deși poate apărea în cazurile de malabsorbție a vitaminei, apărută din cauza unei patologii asociate. Rolul vitaminei K în timpul gravidității este în mare parte necunoscut, cu toate acestea, cerințele nutritive în general cresc odată cu dezvoltarea sarcinii, deci și riscurile deficiențelor nutritive semnificative, din punct de vedere clinic, de asemenea se majorează, în special în rândul femeilor cu o alimentație deficitară [11]. La rândul său, malnutriția maternă are efecte nu numai de scurtă durată, ci provoacă și diferite patologii fetale, care pot să se manifeste pe termen lung, afectând funcțiile metabolice, imune, cognitive și influențând dezvoltarea neurologică a copilului [12].

ROLUL VITAMINEI K LA FEMEILE GRAVIDE

În literatura de specialitate există puține date care ar descrie efectele vitaminei K asupra organis-

mul femeii gravide. În populația generală au fost studiate efectele acestei vitamine în legătură cu diferite stări patologice, precum patologii renale cronice, boala coronariană a cordului, osteodistrofia, osteoporoza etc. [1,5]. În literatură, există date despre rolul posibil al hipovitaminozei K în patogeniza bolii Alzheimer, însă sunt necesare studii suplimentare în domeniul vizat [13]. Totodată, fiind esențială pentru metabolismul osos, vitamina K a fost administrată în cazurile de osteoporoză asociată sarcinii, fiind considerată drept un tratament sigur [14,15]. A fost demonstrat că vitamina K2 are capacitate de a inhiba unele celule canceroase fără a prezenta efecte secundare și, la momentul actual, este considerată o substanță promițătoare în prevenirea cancerului [16]. Studiile clinice au demonstrat potențialul rol al vitaminei K2 în îmbunătățirea prognosticului pacienților cu cancer [17].

Carența de vitamina K în sarcină este frecvent asociată cu malabsorbția maternă a vitaminei, legată nu numai de diferite patologii, ci și de folosirea medicamentelor care inhibă activitatea vitaminei K, cum ar fi antiepilepticele (carbamazepină, fenitoină, barbiturice), medicamentele antituberculoză (izoniazidă, rifampicină), anumite antibiotice (cefalosporine) și antagoniști ai vitaminei K (warfarină) [18].

Afecțiunile gastrointestinale pot compromite funcțiile pancreatice și/sau biliare, fapt ce poate afecta mecanismele de malabsorbție a lipidelor, cum ar fi în cazul celiachiei, fibrozei chistice, colitei ulceroase, colestazei, inclusiv colestazei intrahepatice de sarcină. Aceste afecțiuni pot provoca o absorbție inadecvată a vitaminelor și, în cele din urmă, duc la hipovitaminoza K [16]. Ținând cont de efectele deja cunoscute ale acestei vitamine, autorii au sugerat existența riscului apariției hemoragiilor coagulopatie la gestante, cauzate de carența vitaminei K. Astfel, Kenyon și colab. au arătat că rata hemoragiilor postpartum a fost mai mare printre femeile care nu au folosit vitamina K, comparativ cu grupul femeilor care au luat vitamina K (45% versus 12%) [19]. Un detaliu important în contextul dat este steatoreea, apărută în colestaza intrahepatică de sarcină. Steatoreea, fiind o complicație directă, însă rar întâlnită, a colestazei gravidarum, poate induce malabsorbția vitaminei K. În prezent însă, studiile axate pe aprecierea riscului și a ratei de hemoragie în colestaza intrahepatică de sarcină în mare parte nu recomandă aprecierea nemijlocită a nivelului de vitamina K în sângele matern. Un studiu efectuat de către Furrer și colab. nu a depistat o diferență în volumul sângelui pierdut postpartum la femeile cu colestază gravidarum, comparativ cu lotul martor, astfel autorii au fost nevoiți să presupună că rolul vitaminei K în hemoragia postpartum la pacientele cu colestază intrahepatică de

sarcină ar putea fi pus la îndoială [20]. Este de menționat că acest studiu nu a inclus evaluarea nemijlocită a nivelului seric de vitamina K la femeile incluse în cercetare. Totodată, Maldonado și colab. au descris carența severă a vitaminei K și coagulopatia legată de colestaza intrahepatică de sarcină, sugerând o legătură directă între acestea [21]. În acest articol, autorii au menționat că nu au existat dovezi certe în ceea ce privește cauza hipovitaminozei K: malabsorbția intestinală sau aportul alimentar insuficient. Însă indicele masei corporale scăzut al pacientei a determinat autorii să suspecteze anume factorul nutrițional drept cauză a carenței de vitamină K în cazul dat. În pofida faptului că Lees și colab. nu au depistat în studiul lor cazuri de coagulopatie la femeile cu colestază gravidarum, autorii menționează că, pentru determinarea incidenței reale a coagulopatiei în colestaza obstetricală, sunt necesare studii prospective pe o cohortă reprezentativă mai largă [22]. Așadar, autorii sugerează că, actualmente, în literatura de specialitate nu există cercetări suficiente de mari ce ar evalua riscul hemoragiei materne legate nemijlocit de vitamina K [11,14,23].

Antibioticele interferează cu nivelul vitaminei K, deoarece provoacă în general scăderea nivelului de bacterii în intestin, în mod special al celor producătoare de vitamina K. Multe bacterii ce colonizează intestinul uman (în special *Bacteroides*) sintetizează vitamina K₂, care are un rol în transportul de electroni și în fosforilarea oxidativă. Totodată, rămâne controversat faptul dacă sinteza bacteriană a vitaminei K în intestin asigură un aport semnificativ al acesteia pentru organismul uman [24]. Deficitul de vitamina K este observat în prezent la pacienții cu terapie antibacteriană perorală prelungită, în special în cazul antibioticelor cu spectru larg de acțiune. Antibioticele cum ar fi cefalosporinele, care includ lanțul lateral N-metiltiotetrazol, sunt considerate inhibitori ai vitaminei K epoxidreductazei hepatice [25]. Un studiu caz-control, efectuat pe o cohortă de 6.191 de participanți, a concluzionat că pacienții care folosesc cefalosporine și alte antibiotice mai mult de 48 de ore au un risc înalt de evenimente hemoragice [26].

Unele medicamente sunt, de asemenea, raportate ca substanțe ce influențează absorbția vitaminei K. De exemplu, medicamentele prescrise pentru a reduce nivelul colesterolului în cazul dislipidemiei sau cele care interferează cu lipazele intestinale, utilizate pentru tratamentul obezității, cum ar fi orlistatul, sau sechestrantele acizilor biliari, cum ar fi colestiramina [15]. Însă aceste medicamente nu au o utilizare largă în timpul sarcinii.

Epilepsia este una dintre cele mai răspândite patologii neurologice și afectează peste 70 milioane de persoane la nivel mondial [27]. Studii recente au de-

pistat creșterea riscului apariției diferitor complicații ale sarcinii la femeile cu epilepsie, comparativ cu grupul de control, și anume: decolarea prematură a placentei normal inserate (aRR = 1,68), hemoragie postpartum (aRR = 1,11) etc. [28]. Totodată, în literatura de specialitate există puține date în ceea ce privește rolul vitaminei K la femeile însărcinate afectate de epilepsie. Unele studii efectuate pe rozătoare au arătat efectul anticonvulsivant al vitaminei K în cazul convulsiilor clonice minime [8]. În literatură există date ce sugerează că medicamentele antiepileptice pot afecta metabolismul acestei vitamine, astfel inducând hipovitaminoza K [18].

Femeile de vârstă reproductivă supuse intervențiilor chirurgicale bariatrice, cu scopul tratamentului obezității morbide, de asemenea pot prezenta rezultate perinatale nefavorabile în sarcinile ulterioare, asociate cu diverse deficiențe nutriționale [29]. Deficiențe de vitamina K, vitamina B12 și unele minerale au fost raportate la gravidele care în antecedente au suportat acest tip de intervenții chirurgicale [11]. În literatura de specialitate există date care sugerează creșterea ratei de avorturi spontane la femei în primul an după intervențiile chirurgicale bariatrice, însă studiile efectuate cuprind un număr mic de cazuri [30]. Cu toate acestea, nu există dovezi suficiente ce ar demonstra o legătură certă între deficiența de vitamina K și avortul spontan.

ROLUL VITAMINEI K LA NOU-NĂSCUȚI

După cum s-a menționat mai devreme, deficiența de vitamina K este o afecțiune rar întâlnită la adulți. Cu toate acestea, situația este diferită printre nou-născuți, care au un nivel natural scăzut de vitamina K, deoarece nu primesc cantități adecvate în perioada antenatală, fapt cauzat de transferul mai lent al acestei vitamine prin placentă. Nivelul vitamina K din sângele cordonului ombilical la nou-născuții sănătoși este adesea sub limita de detecție de 0,02 ng/ml [31]. Un studiu a arătat un nivel extrem de scăzut de vitamina K în sângele ombilical, indiferent de vârsta gestațională, la 5 nou-născuți decedați în primele 24 de ore de viață, care nu au primit supliment de vitamina K [4]. Deși alimentația la sân este preferabilă pentru nou-născuți, nivelurile de vitamina K în laptele matern sunt semnificativ mai mici decât cele din formula pentru alimentația artificială (în medie 2,5 mg/l versus 24-175 mg/l) [32]. Pe lângă cele relatate, autorii sugerează că flora intestinală a nou-născuților este imatură și cantitatea de vitamina K sintetizată de aceasta este insuficientă. Astfel, au fost efectuate studii care au comparat nivelul vitamina K în masele fecale, raportând niveluri considerabil mai scăzute ale acestei vitamine în

probele sugarilor decât în cele ale adulților. Aceste studii susțin teoria implicării florei intestinale imature a nou-născuților în patogeniza carenței de vitamina K [4].

Hemoragiile cauzate de deficitul de vitamina K (HDVK) sunt afecțiuni întâlnite mai des la copiii sugari cu niveluri inadecvate de vitamina K, ceea ce poate duce și la hemoragii intracraniene. HDVK a fost descrisă pentru prima dată de Townsend în anul 1894, care a raportat 50 de cazuri de hemoragii la nou-născuți, apărute în primele 2-3 zile de viață [1].

Consumul de către gravide a medicamentelor ce afectează metabolismul vitaminei K poate crește printre nou-născuți rata apariției HDVK cu debut timpuriu (în primele 24 de ore de viață). Prin urmare, tulburările sistemului de coagulare la nou-născuți necesită tratament imediat cu vitamina K, administrată înainte de diagnostic [11]. Totodată, în literatura de specialitate există date despre HDVK cu debut tardiv, descrise pentru prima dată în Thailanda, în anul 1966. Peste 10 ani, Bhanchet și colab. au rezumat cazurile a 93 de sugari din Thailanda alimentați la sân, care au prezentat episoade hemoragice între 1-a și a 2-a lună de viață [4,33]. Așadar, în această țară, incidența HDVK cu debut tardiv a constituit 72 la 100.000 nașteri, cu o rată a hemoragiilor intracraniene de 82% la acești copii. Aceste date pot fi comparate cu cele obținute în urma studiilor din Japonia, unde incidența HDVK cu debut tardiv a fost de 8,8 la 100.000 nașteri. Prin urmare, există o discrepanță semnificativă în incidența HDVK tardive chiar și în aceeași regiune geografică [4]. În țările Europei de Vest, incidența HDVK tardive la sugarii cărora nu le-a fost administrată vitamina K s-a dovedit a fi de 5/105 nașteri față de 11 și 72/105 nașteri în Japonia și, respectiv, Thailanda [11]. Imediat după naștere, proporția sugarilor cu HDVK care nu au primit vitamina K a fost estimată între 0,01% și 0,44%. Rata mortalității la nou-născuții cu hemoragie severă a constituit 20%, dintre care 50% din cauza hemoragiei intracraniene și a afectării neurologice continue [11].

Debutul timpuriu al HDVK este asociat frecvent cu malabsorbția maternă a vitaminei K și administrarea medicamentelor care inhibă activitatea acestei vitamine [18]. Mai mult decât atât, studii recente au relevat afectarea funcțiilor placentare în cazurile de preeclampsie și restricție de creștere intrauterină a fătului, ceea ce ar putea conduce la afectarea transferului placentar al vitaminei K [34,35].

Totodată, expunerea femeilor la anticoagulante antagoniste cu vitamina K în timpul sarcinii poate afecta fătul *in utero*, rezultând o embriopatie cumarinică. Aproximativ 6% dintre nou-născuții expuși la cumarina consumată de mamele lor în timpul sarcinii dezvoltă embriopatie cumarinică, cu

prezența anomaliilor scheletice (de exemplu, hipoplazie medială și calcifieri epifizare), care, la rândul lor, se observă la 80% dintre acești copii. Malformații ale sistemului nervos central (de exemplu, defecte structurale ale liniei medii) au fost depistate la 45% dintre copiii diagnosticați cu embriopatie cumarinică; la 10% dintre nou-născuți s-au observat semne de hemoragie intracraniană. În plus, din moment ce medicamentele cumarinice trec transplacentar, acestea afectează ulterior sistemul de coagulare fetală, ceea ce crește riscul de hemoragie intracraniană antenatală [11].

RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA VITAMINEI K ÎN SARCINĂ ȘI LA NOU-NĂSCUȚI

Aportul alimentar zilnic de vitamină K recomandat pentru adulți este stabilit la 70 mg/zi în Uniunea Europeană și la 90 mg/zi în Statele Unite ale Americii [14,36,37]. Autorii sugerează că în sarcina fiziologică nu este necesară suplینirea vitaminei K [11]. Însă aceasta poate fi indispensabilă în cazul unor patologii asociate, care au cauzat carența vitaminei studiate. Este de menționat că la acest moment nu este cunoscută doza toxică pentru vitamina K2 și, totodată, nu au fost setate dozele zilnice maxime în sarcină pentru vitamina K1 și K2, deoarece nu există studii privind riscurile reproductive sau teratogene în domeniul vizat [14,38].

Ghidul de practică perinatală din Australia de Sud (South Australian Perinatal Practice Guidelines), în colesta intrahepatică de sarcină, recomandă administrarea suplimentului de vitamina K (10 mg per os zilnic) în cazuri în care timpul protrombinic este prelungit [39]. Ghidul nr. 43 al Colegiului Regal de Obstetrică și Ginecologie din Marea Britanie susține această practică, sugerând necesitatea administrării formei hidrosolubile a vitaminei K (menadiolsodiufosfat) în doza de 5-10 mg în cazul colestezei gravidarum [23]. Același ghid atenționează că în cazul în care timpul protrombinic este normal, administrarea vitaminei K hidrosolubile în doză mică poate fi recomandată după aprecierea beneficiilor și a riscurilor posibile. Totodată, cum a fost menționat anterior, autorii sugerează că timpul protrombinic este un marker tardiv al hipovitaminozei K și aprecierea lui nu denotă nivelul real al vitaminei K, subestimând incidența reală a hipovitaminozei K [10]. Unii cercetători subliniază necesitatea administrării vitaminei K în mod injectabil cu 3 zile înainte de naștere și în perioada de lăuzie timpurie [40].

Pentru a preveni debutul timpuriu al HDVK, femeile gravide care primesc medicație ce afectează metabolismul vitaminei K (cu excepția warfarinei) trebuie să consume vitamina K înainte de naștere [4]. Conform recomandărilor din Japonia, femeile

însărcinate care utilizează acest tip de medicamente (cu excepția warfarinei) ar trebui să folosească 15-30 mg de vitamina K zilnic cu 2-4 săptămâni înainte de naștere sau nou-născuților li se va prescrie doza unică de vitamina K de 0,5-1,0 mg [41].

În conformitate cu datele din literatură, hipovitaminoza K poate apărea printre femeile care primesc tratament antiepileptic, în special medicamente inductoare de enzime [42]. Medicamentele inductoare de enzime, cum ar fi fenobarbitalul, carbamazepina și fenitoina, traversează placenta, induc alterarea metabolismului vitaminei K și provoacă hipovitaminoză, precum și hemoragie la nou-născuții mamelor care urmează tratamentul respectiv [8]. Așadar, majoritatea autorilor sugerează necesitatea administrării suplimentului de vitamina K cu 2-4 săptămâni antepartum în cazul aplicării tratamentului antiepileptic, această recomandare fiind legată de riscul hemoragiei intracerebrale la nou-născuți [11,43]. Cu toate acestea, o revizie sistematică a literaturii privind administrarea medicamentelor antiepileptice în sarcină a relevat faptul că nu există dovezi suficiente care ar constata cu certitudine că suplimentarea cu vitami-

na K în ultimele săptămâni de sarcină reduce riscul de HDVK [4]. Totodată, studiile efectuate printre femeile cu epilepsie au arătat creșterea nivelului vitaminei K la nou-născuții mamelor care au consumat vitamina K în sarcină, comparativ cu cei ale căror mame nu au primit suplimentul dat [23,44].

În Republica Moldova, Protocolul clinic național care vizează îngrijirile acordate nou-născutului recomandă administrarea de rutină pentru copiii născuți la termen a unei singure doze de fitomenadionă (sol. sintetică de vitamina K1) de 1,0 mg i/m și 0,5 mg i/m pentru copiii prematuri, cu scopul profilaxiei bolii hemoragice a nou-născutului, doza fiind efectivă și în forma tardivă a acesteia [45].

CONCLUZII

Micronutrienții, în special vitamina K, sunt indispensabili pentru organismul femeii gravide, fiind cruciali inclusiv pentru dezvoltarea intrauterină a fătului. Deficiențele nutriționale, apărute în timpul sarcinii din diverse motive, au un impact negativ asupra sănătății mamei și a fătului, astfel influențând rezultatele perinatale.

BIBLIOGRAFIE

1. U.S. Department of Health & Human Services, National Institutes of Health, Factsheet for Health Professionals: Vitamin K. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional/>.
2. Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary intakes. *Food Nutr Res.* 2012;56.
3. Takada T, Yamanashi Y, Konishi K, Yamamoto T, Toyoda Y, Masuo Y, Yamamoto H, Suzuki H. NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy. *Sci Transl Med.* 2015 Feb 18;7(275):275ra23.
4. Araki S, Shirahata A. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy. *Nutrients.* 2020 Mar 16;12(3):780.
5. de Oliveira RB, Stingham AEM, Massy ZA. Vitamin K role in mineral and bone disorder of chronic kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2020 Mar;502:66-72.
6. Ferland G. Vitamin K. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell, 2012:230-247.
7. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost.* 2008 Oct;100(4):530-47.
8. Zalkhani R, Moazed AA. Basic and clinical role of vitamins in epilepsy. *Journal of Research in Applied and Basic Medical Sciences.* 2020; 6(2):104-114.
9. Țuțuianu B. Fiziologia coagulării – despre modelul celular (I). *Jurnalul de Chirurgie.* Iasi, 2007;3(2):102.
10. Card DJ, Gorska R, Harrington DJ. Laboratory assessment of vitamin K status. *Journal of Clinical Pathology.* 2020;73(2):70-75.
11. Shahrook S, Ota E, Hanada N, Sawada K, Mori R. Vitamin K supplementation during pregnancy for improving outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018 Jul 30;8(1):11459.
12. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020 Feb 14;12(2):491.
13. Allison AC. The possible role of vitamin K deficiency in the pathogenesis of Alzheimer's disease and in augmenting brain damage associated with cardiovascular disease. *Med Hypotheses.* 2001 Aug;57(2):151-5.
14. Brown B, Wright C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutr Rev.* 2020 Oct 1;78(10):813-826.
15. Tsuchie H, Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Ishikawa Y, Shimada Y. Amelioration of pregnancy-associated osteoporosis after treatment with vitamin K₂: a report of four patients. *Ups J Med Sci.* 2012 Aug; 117(3):336-41.
16. Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, Marreiros C. Vitamin K as a Diet Supplement with Impact in Human Health: Current Evidence in Age-Related Diseases. *Nutrients.* 2020 Jan 3;12(1):138.
17. Dasari S, Ali SM, Zheng G, Chen A, Dontaraju VS, Bosland MC, Kajdacsy-Balla A, Munirathinam G. Vitamin K and its analogs: Potential avenues for prostate cancer management. *Oncotarget.* 2017 May 19; 8(34):57782-57799.
18. Merchant R, Doctor P, Kulkarni S, Choudhari A, Pandey AK. Early Vitamin K Deficiency – A Rare Presentation. *J Radiol Diagn Methods.* 2020;2:101.
19. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG.* 2002 Mar;109(3):282-8.
20. Furrer R, Winter K, Schäffer L, Zimmermann R, Burkhardt T, Haslinger C. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2016 Nov;128(5):1048-1052.
21. Maldonado M, Alhousseini A, Awadalla M, Idler J, Welch R, Puder K, Patwardhan M, Gonik B. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2017;2017:5646247.
22. Lees J, Al-Rawi S, McPhee H; Southcoast Perioperative Audit and Research Collaboration. Coagulopathy in obstetric cholestasis in Wessex Deanery. *Int J Obstet Anesth.* 2019 Feb;37:130-131.

23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-top Guideline no. 43. 2011. Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_43.pdf
24. Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfusion*. 2011;9(1):4.
25. Aziz F, Patil P. Role of prophylactic vitamin K in preventing antibiotic induced hypoprothrombinemia. *Indian J Pediatr*. 2015 Apr;82(4):363-7.
26. Chen LJ, Hsiao FY, Shen LJ, Wu FL, Tsay W, Hung CC, Lin SW. Use of Hypoprothrombinemia-Inducing Cephalosporins and the Risk of Hemorrhagic Events: A Nationwide Nested Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 Jul 27;11(7):e0158407.
27. Li X, Himes RA, Prosser LC, Christie CF, Watt E, Edwards SF, et al. Discovery of the First Vitamin K Analogue as a Potential Treatment of Pharmacoresistant Seizures. *J Med Chem*. 2020 Jun 11; 63(11):5865-5878.
28. Kashif T, Fathima N, Usman N, Qaseem A, Jayaraj JS. Women with Epilepsy: Anti-epileptic Drugs and Perinatal Outcomes. *Cureus*. 2019 Sep 13;11(9):e5642.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 549: obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Jan; 121(1):213-7.
30. Yau PO, Parikh M, Saunders JK, Chui P, Zablocki T, Welcome AU. Pregnancy after bariatric surgery: the effect of time-to-conception on pregnancy outcomes. *Surg Obes Relat Dis*. 2017 Nov;13(11):1899-1905.
31. Ardell S, Offringa M, Ovelman C, Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 5;2(2):CD008342.
32. Clarke P, Mitchell SJ, Shearer MJ. Total and Differential Phylloquinone (Vitamin K1) Intakes of Preterm Infants from All Sources during the Neonatal Period. *Nutrients*. 2015 Sep 25;7(10):8308-20.
33. Bhanchet P, Tuchinda S, Hathirat P, Visudhiphan P, Bhamaraphavati N, Bukkavesa S. A bleeding syndrome in infants due to acquired prothrombin complex deficiency: a survey of 93 affected infants. *Clinical Pediatrics*. 1977;16(11):992-998.
34. Chiofalo B, Laganà AS, Vaiarelli A, La Rosa VL, Rossetti D, et al. Do miRNAs Play a Role in Fetal Growth Restriction? A Fresh Look to a Busy Corner. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6073167.
35. Laganà AS, Vitale SG, Sapia F, Valenti G, Corrado F, Padula F, Rapisarda AMC, D'Anna R. miRNA expression for early diagnosis of preeclampsia onset: hope or hype? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Mar; 31(6):817-821.
36. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
37. European Food Safety Authority (EFSA). Dietary Reference Values for Nutrients: Summary Report. EFSA Supporting Publication. 2017:e15121.
38. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. 2016.
39. South Australia Maternal & Neonatal Community of Practice. *Obstetric Cholestasis*. April 2016.
40. Eremina EY, Masharova AA. Intrahepatic cholestasis in pregnant women. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;6:87-91.
41. Shirahata A., Itou S., Takahashi Y., Nishiguchi T., Mastuda Y. Modified guideline of vitamin K administration for vitamin K deficiency in infancy. *J Jpn Pediatric Soc*. 2011;115:705-712.
42. Ali A. Global health: epilepsy. *Seminars in Neurology*. 2018;38(2):191-199.
43. Khuda I, Aljaafari D. Epilepsy in pregnancy. A comprehensive literature review and suggestions for saudi practitioners. *Neurosciences (Riyadh)*. 2018 Jul;23(3):185-193.
44. Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollée L, Eskes T, Motohara K, Monnens L. Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Mar;168(3 Pt 1):884-8.
45. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova. Protocolul clinic național PCN-217 Îngrijirea nou-născutului sănatos. Chișinău, 2019. Available at: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/03/PCN-217-Ingrijirea-nou-nascutului-sanatos.pdf>.