

## Yenidoğanın Geç Başlangıçlı Hemorajik Hastalığına Bağlı İntrakraniyal Kanama Vakalarının Sunumu

Meltem Korkut \*, Ünsal Özgen \*, Onur Kutlu \*, Yılmaz Tabel \*

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Malatya

K vitamini karaciğerde faktör II, VII, IX ve X sentezi için gereklidir. Yenidoğanda K vitamini eksikliği yenidoğanın hemorajik hastalığına neden olur. Yenidoğanın geç hemorajik hastalığı (YDGHH) yenidoğanlarda intrakraniyal kanama nedeniyle yüksek mortalite ve morbi diteye yol açabilmekte ve doğru uygulanan profilaksi ile önlenilmektedir. Burada, 19 aylık süre içinde YDGHH nedeniyle intrakraniyal kanama bulgularıyla yatırılan sekiz hasta ile ilgili veriler retrospektif olarak sunulmuştur. Bulgularımız anne sütü ile beslenen bebeklerin, doğumda K vitamini almış olsalar dahi 3. ayın sonuna dek haftada 1 kere oral 1 mg K vitamini almalarının YDGHH ve komplikasyonlarını büyük ölçüde azaltacağını düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** K vitamini, Yenidoğanın geç hemorajik hastalığı, İntrakraniyal kanama, Profilaksi

**The Presentation of The Cases With Intracranial Bleeding Due To Late Hemorrhagic Disease of The Newborn**

Vitamin K is necessary for the synthesis of factors II, VII, IX and X in the liver. Vitamin K deficiency in the newborn usually results in hemorrhagic disease of the newborn (HDN). Late HDN, an important cause of morbidity and mortality is particularly associated with intracranial hemorrhage. We present here 8 infants hospitalized for intracranial bleeding due to late HDN in a 19 month's period. We suggest that breastfed infants take oral vitamin K weekly until the end of third month even if they are administered vitamin K after delivery.

**Key words:** Vitamin K, Late hemorrhagic disease of the newborn, Intracranial hemorrhage, Prophylaxis.

Koagülasyon sisteminde önemli bir rolü olan K vitamini, faktör II, VII, IX ve X'in karaciğerdeki sentezi için gereklidir. Ayrıca, bahsedilen faktörler ile protein C ve S sentezinde kofaktör görevi görür ve bu faktörlerin gama-karboksilasyonu ile aktivasyonlarını sağlar. Karboksilasyon olmaz ise faktörler  $Ca^{++}$  bağlayarak normal membran yüzeylerine yapışamazlar ve inaktif kalırlar.<sup>1</sup> Normal bir bebek zamanında doğan yetişkine göre daha düşük faktör II, VII, IX ve X seviyelerine sahiptir. Koagülasyon faktörleri doğumdan sonra 3. günde en düşük seviyeye ulaşır ve 7 - 10. günde yavaş olarak doğumdaki düzeyine gelirler.<sup>2,3</sup> Bu düşüş doğumda yetersiz vitamin K depolarına ve plasental geçişin azlığına bağlıdır.<sup>3</sup> K vitamini eksikliğine bağlı geç kanamalar daha çok intrakraniyal bölgede olup önemli mortalite ve morbidite nedenidir.

Bu çalışmada, kliniğimize 19 ay içerisinde intrakraniyal kanama nedeni ile gelen 8 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları sunulup, yenidoğanın geç dönem hemorajik hastalığı (YDGHH) önlenmesi ve tedavisi tartışılmıştır.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Nisan 2000 - Kasım 2001 tarihleri arasında Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde yatan, YDGHH tanısı alan 8 hasta değerlendirildi. Hastaların detaylı öyküsünden; doğduğu yer, beslenme şekli, anne sütü alıp almadıkları ve almışsa süresi, annenin ve bebeğin aldığı ilaçlar, bebeğin ishal olup olmadığı, K vitamini yapıp yapılmadığı, konvülsiyon, emmede azalma, kusma, iritabilite ve kanama varlığı sorgulandı. Fizik muayenelerinde; şuur durumu, ışık refleksi, fontanelde gerginlik ve/veya pulsasyon varlığı, yenidoğan reflekslerinin

**Tablo 1.** Hastaların belirti ve bulguları

Belirti ve bulgular	n	%
Havale geçirme	3	37
Zayıf emme, emmeme	7	87
Hipotonisite& hipoaktivite	3	37
Pupiller dilate, IR* negatif	2	25
Artmış DTR#	3	37
Yenidoğan reflekslerine azalma/ yokluk	5	62
Bombe ve pulsatil fontanel	7	87

\*IR: Işık refleksi

#DTR: Derin Tendon Refleksi

**Tablo 2.** Hastaların BBT sonuçları

BBTde saptanan patolojik bulgu	n	%
Intraparenkimal kanama	7	87
Subaraknoid kanama	2	25
Intraventriküler kanama	1	12
Subdural kanama	2	25

durumu, ekimoz veya kanama, hipotoni, parezi veya parali oluşturu değerlendirildi. Laboratuvar değerleri olarak tam kan sayımı, eritrosit indeksleri, trombosit sayımı, retikülosit, PT, PTT, fibrinojen, karaciğer fonksiyon testleri ve bilgisayarlı beyin tomografi incelemeli yapıldı.

PT, PTT'si uzamamış olan, K vitamini yapılması sonrası bu değerler normale dönmeyen intrakraniyal kanamalı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

## SONUÇLAR

Semptomların başlangıç yaş ortalaması 38,5 gün idi. Hastaların 3'ü (%37) evde, 5'i (% 62) hastanede doğmuştu. Üç hastaya doğduktan sonra K vitamini yapılmadığı öğrenildi. Kız/erkek oranı 1/7 idi. Bütün bebekler anne sütü ile besleniyorlardı. Üç hastada başvurudan ortalama 4 gün önce ishal olduğu, bir annenin gebeliğinin son günlerinde antihipertansif ilaç aldığı, diğer anne ve bebeklerin herhangi bir ilaç kullanmadıkları öğrenildi.

Hastaların 3'ü (%37) havale geçirme öyküsüne sahip olup, 7 hastada (%87) zayıf emme ve/veya emmeme olduğu tesbit edildi. Üç hasta (%37) başvuru anında hipotonik ve hipoaktif. Bir hastada (%12) pupiller midriatik ve ışık refleksi (IR) zayıf, 2 hastada (%25) IR negatif, pupiller dilate olup, diğerlerinde (%62) normal pupil ve IR cevabı alındı. Yedi hastada (%87) fontanel bombe ve pulsatil idi (Tablo 1).

Hastaların tümünde, laboratuvar değerleri incelendiğinde; PT ve PTT değerleri başvuru anında ölçülemeyecek kadar yüksek iken 2 mg K vitamini tedavisi sonrasında yaşa uygun değerlere indi.

Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) sonuçlarına göre kanamalar intraparenkimal, intraventriküler, subdural, subaraknoid yerleşimli bulundu (Tablo 2).

Hastalarımızdan 5 hasta intrakraniyal kanama sonrası kaybedildi ve mortalite oranı % 65 olarak bulundu. Yaşayan 3 hastada ise değişik derecelerde nörolojik sekel gelişti.

## TARTIŞMA

Yenidoğanın hemorajik hastalığı (YHH), 1894 yılında sağlıklı yenidoğanlarda 1-5. günlerde görülen kanama olarak tanımlanmış olup anne sütü ile beslenen bebeklerde hayatın ilk günlerinde görüldüğünü bildirmiştir.<sup>2</sup> Zamanla K vitamini tedavi ve daha sonra da profilaksiste kullanıma girmiştir.

İnfant döneminde K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar 3 tipte görülür: 1) Erken tip: ilk 24 saat içinde ortaya çıkar. 2) Klasik tip: İlk 2-5 günde görülür. 3) Geç tip: Doğumdan sonra ilk haftadan 6. aya kadar görülebilir. Sıklığı 4-10/10000 olarak bildirilen geç tip kanama idiyopatik olabileceği gibi altta yatan bir bozukluğa ikincil olarak da görülebilir (1,2). İdiyopatik geç kanama; genellikle anne sütü ile beslenen ve ortalama 1-2 aylık olan, erkek bebeklerde ve Doğu-Ortadoğu kökenli çocuklarda daha fazla görülen, büyük oranda intrakraniyal kanama şeklinde ortaya çıkan, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır.<sup>1</sup> Doğumda K vitamin düzeyi, plasental geçiş sınırlı olduğundan çok düşük seyrederek ancak takip eden ilk bir hafta içinde erişkin düzeye ulaşması beklenir.<sup>2</sup> Anne sütünde K vitamini düzeyi çok düşük olduğu ve K vitaminine bağlı faktörlerin kan seviyesinin normale dönmesi uzun zaman aldığı için, sadece anne sütü ile

## Yenidoğanın Geç Başlangıçlı Hemorajik Hastalığına Bağlı İntrakraniyal Kanama Vakasının Sunumu

beslenme, klasik ve geç tip kanama için risk faktörü olarak kabul edilebilir.<sup>1, 2</sup> Anne sütü ile beslenen infantların intestinal florası, mama ile beslenen infanta oranla daha az K vitamini üretir. Bu bebekler barsak floralarında baskın olarak menakinon üretmeye laktobasillus bifidusa sahiptirler.<sup>1</sup>

Kliniğimizde YDGHH nedeniyle takip edilen hastaların tümü zamanında doğan ve sadece anne sütüyle beslenen bebeklerdi. Sekiz hastanın 5'ine intramüsküler K vitamini uygulanmıştı. Bölgenizde, hastanede olan doğumlarda profilaktik K vitamini uygulaması rutin olarak yapılmasına rağmen, hastane dışı doğumlarda konuya gereken önem verilmemektedir. Ayrıca hastaların % 62'sine profilaktik K vitamini yapıldığı dikkate alındığında, bunun da geç kanamaların önlenmesinde yetersiz kaldığı görülmektedir.

Geç tip kanamanın en karakteristik klinik bulgusu intrakraniyal kanamadır. Daha nadir görülen diğer başlangıç şekilleri gastrointestinal veya mukozal kanama ve ekimozdur.<sup>1</sup> Mevcut çalışmadaki hastaların tümü intrakraniyal kanama bulguları ile başvurmuşlardı ve hastaların %65'i kaybedildi. Mortalite ve morbiditesi çok yüksek olan YDGHH'nin oluşmadan önlenmesi, hastalık ortaya çıktıktan sonra tedavi edilmesinden çok daha iyi klinik sonuçlar doğuracağından K vitamini profilaksisinin her yenidoğan bebeğe yapılması gündeme gelmiştir. Ülkemizde uygulanan profilaksi, her yenidoğan bebeğe 1 mg K vitamini intramüsküler olarak yapılması şeklindedir. İntramüsküler profilaksinin etkili olma nedeni, zayıf intestinal emilimi atlatması değil, kas dokusundan yavaş salınan K vitamin deposu oluşturmasıdır.<sup>4, 5</sup> K vitamini intramüsküler uygulanması nadir de olsa lokal travma, damar sinir yaranlanması, abse, osteomyelit, yaygın kanama ve ailelerin olumsuz yaklaşımları gibi komplikasyonlara yol açabilir.<sup>2</sup> Bu nedenle doğum sonrası oral profilaksi de uygulanabilir. Oral ve intramüsküler profilaksi erken kanamayı önleyebilse de aralıklı olarak tekrarlanmadığı sürece geç tip hastalığın önlenmesinde yetersiz kalır. Yapılan çalışmalarda, az sayıda büyük doza kıyasla daha fazla sayıda küçük dozlarla intestinal alımın arttığı gösterilmiştir.<sup>6</sup> Yukarıda sayılan nedenler, oral veya intramüsküler profilaksi alan yenidoğanlarda tekrarlanan uygulamaların gündeme getirilmesine neden olmuştur.<sup>7</sup> Oral profilakside 3 ay süre ile haftada 1mg veya günde 25-50 mikrogram K vitamini bebeklere verilir.<sup>2</sup> Bu uygulamanın en büyük dezavantajı uygulamanın tüm sorumluluğunun ailede

olmasıdır. Parenteral K vitamini uygulanması sonrasında kanda normalin çok üzerinde K vitamini düzeylerine ulaşılmasının kanserojen olabileceği veya mutajenik aktiviteye neden olabileceği ileri sürülmüştür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda neonatal intramüsküler K vitamini uygulanmasının lösemi riskini artırmadığı bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Dünyada Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde doğumda intramüsküler K vitamini uygulanması yanısıra 3 aya kadar oral K vitamini uygulanması giderek artmaktadır. Batı ülkelerinde YDGHH'nin Doğu-Ortadoğu ülkelerine göre daha nadir görülmesi, oral K vitamini daha yaygın kullanımı olabilir. Ayrıca Doğu ülkelerinde bebekler anne sütü ile daha yaygın olarak beslenirken, batılı ülkelerde, ekonomik ve sosyal faktörlerin katkısıyla, hazır mama kullanımı ve daha fazla oluşu buralarda YDGHH'nin nadir görülmesinin başka bir nedeni olabilir.

Sonuç olarak; YDGHH infantlarda yüksek mortalite ve morbiditeye yol açmakta olup doğru uygulanan profilaksi ile önlenebilmektedir. Bulgularımız anne sütü ile beslenen bebeklerin, doğumda K vitamini almış olsalar dahi 3. ayın sonuna dek haftada 1 kere oral 1 mg K vitamini almalarının YDGHH ve komplikasyonlarını büyük ölçüde azaltacağını düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bör Ö, Akgün N, Yakut A Late hemorrhagic disease of the newborn Pediatrics International 2000;42:62-66.
2. Yesilipek MA Yenidoğan dönemi kanamaları ve K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar. III. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongre Kitabı 17-20 Nisan 2001, Ankara
3. Lanskowski P. Acquired hemostatic disorders Vitamin K Deficiency. In: Lanskowski P ed. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone Inc 1995:247-9.
4. Loughnan PM, McDougall PN. Does intramuscular vitamin K1 act as an unintended depot preparation? J Paediatr Child Health 1996;32:251-4.
5. Tin W, Wariyar U, Hey E Preventing late bleeding in infants with vitamin K deficiency. BMJ 1998;316:230.
6. Comeissen M, Kollé L, de Abreu R, Monnens L, Widdershoven J. Influence of vitamin K prophylaxis on vitamin K PIVKA II plasma concentrations in breast-fed infants. In: Sutor AH, Hathaway WE, eds. Vitamin K in infancy. Stuttgart: Schattauer, 1995:153-7.
7. Barton JS, McNinch AW, Tripp JH. Oral vitamin K prophylaxis and frequency of late vitamin K bleeding. Lancet 1994;7:1168.
8. Parker L, Cole M, Craft AW, Hey EN. Neonatal vitamin K administration and childhood cancer in the north of England: Retrospective case-control study. BMJ 1998;17:189-93.

## Yazışma Adresi:

Dr. Meltem Korkut  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD  
44069 MALATYA  
Tel: 422 371 2497  
E-mail: meltemkorkutO@yahoo.com