

Yenidoğanın Hemorajik Hastalığını Önlemede İntramuskuler ve Oral K Vitamini Etkinliğinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF THE EFFICACY OF ORAL AND INTRAMUSCULAR VITAMIN K PROPHYLAXIS ON PREVENTING HEMORRHAGIC DISEASE OF THE NEWBORN

Ülkü TIRAŞ*, Yusuf Ziya ARAL*, Yıldız YILDIRMAK**, Hakan ÖZKAN***, Yıldız DALLAR****

* Uz.Dr., S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, ANKARA

** Uz.Dr., Şişli Etfal Hastanesi Çocuk Kliniği, İSTANBUL

*** Araş.Gör.Dr., S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği,

****Doç.Dr., S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, ANKARA

Özet

Amaç: Yenidoğanın hemorajik hastalığını engellemede 1 mg oral ve intramuskuler K1 vitamini (VK1) etkinliğini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Annesi VK metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanmayan ve miadında doğan 219 bebek çalışmaya dahil edildi. Doğumdan hemen sonra 110 bebeğe (Grup 1) oral yolla, 109 bebeğe de (Grup 2) intramuskuler olarak 1 mg VK1 uygulandı. Yedi-ondört gün arasında kontrole çağrılarak protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ölçüldü. PT ve aPTT değerleri uzamış olan bebeklere 1 mg oral VK1 verildi. Tüm bebekler 6 ay süreyle geç tip kanama açısından izlendi.

Bulgular: Gruplar arasında bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, ortalama PT ve aPTT değerleri arasında ve sadece anne sütü alan bebeklerle anne sütü ve mama alan bebeklerin PT ve aPTT değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da 5'er bebekte PT ve aPTT değerleri uzamış saptandı. Bu olgulardan 5'i kız, 5'i erkekti ve 9'u anne sütü, biri ise anne sütü ve mama ile besleniyordu. Bu bebeklerden, oral VK1 verilen iki, intramuskuler VK1 verilen bir olguda göbük kanaması yakınıması vardı. VK1 tekrarlandıktan sonra alınan kontrol PT, aPTT değerleri normal bulundu. Altı aylık izlemde iki grupta da kanama gözlenmedi.

Sonuç: K vitamini eksikliğine bağlı klasik tipteki kanamayı engellemede 1 mg oral ve intramuskuler VK1 eşit etkinliğe sahiptir. Miadında doğan bebeklere 7-14 gün sonra ilave olarak verilen 1 mg oral VK geç tip kanamayı engelleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğanın hemorajik hastalığı, K vitamini

T Klin Pediatr 2004, 13:63-66

K vitamini (VK), Faktör II, VII, IX, X ve protein C ve S sentezi için bir kofaktördür. Bu proteinlerin aminoterminal bölgesindeki glutamik asidin karbok-

T Klin J Pediatr 2004, 13

Summary

Objective: To compare the efficacy of oral with intramuscular administration of vitamin K (VK) on preventing hemorrhagic disease of the newborn (HDN).

Material and Methods: Two hundred and nineteen full-term infants whose mothers don't use any drug which effects metabolism of vitamin K were included to the study. One mg VK1 orally was given to 110 babies (Group 1) and the same dose was given intramuscularly to 109 babies (Group 2) at birth. Prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) was measured between 7-14 days following the treatment. One mg additional VK1 orally was given to the babies whose PT and aPTT were lasted. All the babies have been observed in terms of late HDN for 6 months.

Results: Statistically no significant difference was detected between the groups on PT, a PTT, sex and mean birth-weight and also no statistically significant differences was found on PT and aPTT levels between breast fed babies and breast plus formula fed babies. PT and aPTT was found as lasted in 10 babies (5 for each groupe). Five babies were girl and other 5 babies were male of these cases and 9 of them was given only breast milk and 1 of them was given breast milk and formula. Of these babies, umbilical bleeding was found in 2 babies who was given VK1 by orally and 1 babies who was given by intramuscularly. After the repeated dose of orally VK1. control PT and aPTT vere detected as normal. No bleeding was observed in both groups within 6 months .

Conclusion: Oral administration of VK1 to the full-term babies is as effective as the intramuscular route in the prevention of the classic HDN. Additional 1 mg of VK1 given by orally after 7-14 day can prevent late HDN.

Key Words: Hemorrhagic disease of the newborn, Vitamin K

T Klin J Pediatr 2004, 13:63-66

silasyonunda rol oynar. Karboksilasyon olmaz ise faktörler kalsiyum bağlayarak normal membran yüzeyine yapışmazlar ve inaktif kalırlar (1).

63

Yenidoğanda VK eksikliğine bağlı kanamalar klinikte erken (<24 saat), klasik (ilk 2-7 gün) ve geç (1 hafta-6 ay) olmak üzere 3 tipte gözlenir (2).

Proflaksi uygulanan bebeklerde kanama sorunlarının daha az ortaya çıktığı gösterildikten sonra her yenidoğan bebeğe 1 mg VK1 intramuskuler olarak verilmeye başlanmıştır. Son yıllarda oral kullanımın intramuskuler yol kadar etkin olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır. İntra-muskuler uygulamanın kanser ile ilişkisinin olabileceği iddiaları ve damar ve sinir zedelenmesi, abse, osteomyelit, kanama bozukluğu olanlarda yaygın kanama gibi komplikasyonlar oluşturabilmesi oral kullanımı daha avantajlı hale getirmiştir (2-4).

Bu çalışma, yenidoğanın hemorajik hastalığını engellemede 1 mg oral ve intramuskuler VK etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Hastanemiz Kadın Doğum Kliniği'nde miadında doğan 110 bebek (Grup 1) ile S.B. Zübeyde Hanım Doğumevi'nde miadında doğan 109 bebek (Grup 2) çalışmaya dahil edildi. Annesi VK metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanan bebekler çalışmaya dahil edilmedi. Doğumdan hemen sonra Grup 1'deki bebeklere oral yolla, Grup 2'deki bebeklere ise intramuskuler olarak 1 mg VK1 (Konakion MM ampul-Roche) uygulandı. Bebeklerin doğum ağırlıkları ve doğum şekilleri kaydedildi. Yedi-ondört gün sonra kontrole çağrılarak kanama olup olmadığı sorgulandı ve ayrıntılı fizik inceleme yapıldı. Ailelerinden izin alınarak protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ölçüldü. PT>16 sn ve aPTT>60 saniye bulunan değerler uzamış olarak kabul edilip (5) bu bebeklere 1 mg oral VK1 verildi ve 12-18 saat sonra PT ve aPTT ölçümü tekrarlandı. Bebekler 6 ay süreyle geç tip kanama açısından izlendi.

İstatistiksel değerlendirmede Student-t, Kolmogorov-Smirnov ve Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı.

Sonuçlar

Ortalama doğum ağırlıkları Grup 1'de 3309 gr (dağılım, 1800-4280 gr), Grup 2'de 3318 gr (dağılım, 2250-4500 gr) olup, Grup 1'deki bebeklerin 57'si (%52) kız, 53'ü (%48) erkek, Grup 2'deki bebeklerin ise 53'ü kız (%49), 56'sı (%51) erkekti (p>0.05). Ortalama PT değeri grup 1'de 16±12.1 sn, grup 2'de 15.5±6.4 sn, ortalama aPTT değeri ise grup 1'de 53±19 sn, grup 2'de 54±10.6 sn idi (p>0.05). İkiyüz (%91) bebek anne sütü, 19 (%9) bebek ise anne sütü yanısıra mama ile besleniyordu. Kırksekiz (%22) bebek sezaryen, 171 (%78) bebek ise vaginal yolla doğmuştu. Oral ve intramuskuler VK1 proflaksisi verilen bebeklerin doğum ağırlığı, anne sütü alma ve sezaryenle doğum oranları ve PT ve aPTT değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Her iki grupta da 5'er (%4.5) bebekte PT ve aPTT değerleri uzamış saptandı (p>0.05). Bu olgulardan 5'i kız, 5'i erkekti ve 9'u anne sütü, biri ise anne sütü ve mama ile besleniyordu. Oral VK1 verilen iki, intramuskuler VK1 verilen bir olguda kontrolde göbek kanaması yakınması vardı. VK1 tekrarlandıktan sonra alınan kontrol PT, aPTT değerleri normal bulundu.

Sadece anne sütü alan bebeklerle anne sütü ve mama alan bebeklerin, sezaryen ile doğan bebeklerle vaginal yolla doğan bebeklerin PT ve aPTT değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Altı aylık izlemde iki grupta da kanama gözlenmedi.

Tablo 1. Oral ve intramuskuler K vitamini proflaksisi verilen bebeklerin doğum ağırlığı, anne sütü alma ve sezaryenle doğum oranları ve PT ve aPTT değerleri

	Grup 1 n=110	Grup 2 n=109
Doğum ağırlığı (gr)	3309±450	3318±427*
Anne sütü ile beslenme oranı (%)	90	92.7*
Sezaryenle doğum oranı (%)	33	11**
PT (sn)	16±12.1	15.5±6.4*
aPTT (sn)	53±19	54±10.6*

*p>0.05, **p< 0.05

Tartışma

Anne sütü ile beslenmenin artmasıyla VK eksikliğine bağlı geç tip kanamanın tanımlanması proflaksinin oral uygulanmasını gündeme getirmiştir. Oral VK uygulamasının intramuskuler uygulamaya göre daha az travmatik olması, daha ekonomik olması, daha kolay uygulanabilir olması gibi avantajları vardır (6).

Intramuskuler 1 mg VK'nın, plazma VK1 düzeyini 20.000 kat artırabilmesi ve preparatın kanserojenik fenoller içermesi nedeniyle bu uygulamanın kanserojen etkilerinin olabileceği ileri sürülmüştür (7,8). Son yıllarda VK bağımlı Gla proteinlerinin tirozin kinaz için bir ligand rolü oynadığının belirlenmesi, VK'nın hücre büyümesi ve transformasyonu üzerine etkisi olduğunu ortaya çıkarmıştır (9). Ayrıca yüksek konsantrasyonlardaki VK'nın lenfosit süspansiyonlarında "sister kromatin değişimi"nde artışa ve hayvanlarda mutajenik aktiviteye neden olduğu ileri sürülmüştür (10). Cornelissen ve ark. (11) intramuskuler uygulamanın yenidoğanlarda kromozom aberasyonlarına ve sister kromatin değişimine neden olmadığını göstermişlerdir. Bugün için insanlarda karsinojenik olduğunun kanıtı yoktur (12) Doğumda VK'nın plazma düzeyi, plasental geçiş sınırlı olduğu çok düşüktür. Dört-beş günde erişkin düzeylere ulaşması beklenir. Anne sütünde düzeyinin çok düşük olması (<20 µg/L) nedeniyle anne sütüyle beslenen bebeklerde plazma seviyesinin normale dönmesi gecikebilir. Bu nedenle bu bebekler özellikle klasik ve geç tip kanama için risklidir (4,13). Çalışmamızda anne sütü alan bebekler ile karışık beslenen bebekler arasında PT ve aPTT ortalama değerleri arasında fark saptanmadı. Ancak PT ve aPTT uzun saptanan 10 olgunun dokuzu sadece anne sütü ile besleniyordu ve bu bebeklerin üçünde göbek kanaması vardı.

Tek doz oral 1 mg VK'nın plazma VK1 düzeyini önemli derecede artırdığı (7), yenidoğanı klasik tip kanamadan koruduğu ve intramuskuler doz kadar etkili olduğu gösterilmiştir (14-16).

Oral uygulamayla üçüncü gün ortalama protrombin zamanının normal sınırlarda olduğu ve yeterli plazma faktör düzeyine ulaşıldığı gösterilmiştir (6,17,18). Çalışmamızda oral ve intramuskuler 1 mg VK1 verilmesinin klasik tip kanamayı önlemede eşit etkinliğe sahip olduğunu, ancak kanamayı tam olarak engellemediğini gözlemledik.

K vitamini eksikliğine bağlı geç kanama, VK proflaksisi ile önlenmektedir. Tek doz oral uygulama insidansı 3-5 kat azaltabilmektedir (19). Ancak, tek doz oral VK geç tip kanamaya karşı bütün bebekleri korumamaktadır (20,21). Bir çok araştırmacı yenidoğanın geç hemorajik hastalığının önlenmesinde tekrar doz VK önermektedir. Huysman ve ark. (22) özellikle 1 mg oral VK uygulamasını ve bu uygulamanın 13 haftaya kadar devam etmesini, Jorgansen ve ark. (23) ise doğumdan hemen sonra 2 mg oral dozdan sonra 1, 2 ve 4. haftalarda aynı dozun tekrar edilmesini önermektedirler. Japonya da 2 mg vitamin K₂ ile 3 doz oral proflaksi insidansı 15-50 kat azaltmıştır (24). Hollanda'da doğumda 1 mg intramuskuler K₁ vitaminine ek olarak günlük 25 µg VK1 proflaksisi intramuskuler proflaksi kadar etkili bulunmuştur (14). Fakat oral, 3 doz 1 mg K vitamininin etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (14,25). Çalışmamızda 7-14. günler arasında PT ve aPTT değerleri uzun saptanan ve üçünde göbek kanaması olan 10 bebeğe 1 mg oral VK1 tekrarlandı. Bu bebeklerde ve kontrol PT ve aPTT değerleri normal olan diğer 209 bebekte 6 aylık izlemde geç tip kanama gözlenmedi.

Sonuç olarak, VK eksikliğine bağlı klasik tipteki kanamayı engellemede oral 1 mg VK1, intramuskuler 1 mg VK1 kadar etkilidir. Ancak geç tip kanamayı engellemede oral VK1 için tekrar dozların gerekmesi ve intramuskuler VK'nın daha etkili olduğunun gösterilmesi (26), ülkemizde tüm yenidoğanlara intramuskuler 1 mg VK verilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Miadında doğan bebeklere 7-14 gün sonra ilave olarak 1 mg oral K1 vitamini verilmesi geç tip kanamayı engelleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of γ -carboxyglutamic acid. *Blood* 1999; 93: 1798-1808.
2. Sutor AH, von Kries R, Cornelissen EAM, McNich AW, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding(VKDB) in infancy. *Thromb Haemost* 1999; 81: 456-61.
3. Sutor AH. Vitamin K deficiency bleeding in infants and children. A status report. In: Sutor AH, Hathaway WE, eds. *Vitamin K in Infancy*. Stuttgart: Schattauer, 1995:3-18.
4. Bahar A, Karademir F, Göçmen İ. Yenidoğanın hemorajik hastalığı ve K vitamini uygulaması. *DEU Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 2: 67-72.
5. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. San Diego, California: Academic Press,1999: 763.
6. Sann L, Leclercq M, Guillaumont M, Trouyez R, Bethenod M, Bourgeay-Causse M. Serum vitamin K1 concentrations after oral administration of vitamin K1 in low birth weight infants. *J Pediatr* 1985; 107: 608-11.
7. McNinch AW, Upton C, Samuels M, Shearer MJ, McCarthy P, Tripp JH, et al. Plasma concentrations after oral or intramuscular vitamin K1 in neonates. *Arch Dis Child* 1985; 60: 814-18.
8. Shearer M. Vitamin K metabolism and nutriture. *Blood Reviews* 1992; 6: 92-104.
9. Israels LG, Israels ED. Vitamin K deficiency in the fetus and newborn. Has nature made a mistake? In: Sutor AH, Hathaway VE, eds. *Vitamin K in infancy*. Stuttgart: Schattauer 1995: 261-272.
10. Israels LG, Friesen E, Jansen AH, Israels ED. Vitamin K1 increases sister chromatid exchange in vitro in human leukocytes and in vivo in fetal sheep cells: a possible role for " vitamin K deficiency" in the fetus. *Pediatr Res* 1987; 22: 405-8.
11. Cornelissen EAM, Smeets D, Merckx G, de Abreu RA, Kollee L, Monnens LAH. Analysis of chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral blood lymphocytes of newborns after vitamin K prophylaxis at birth. *Pediatr Res* 1991; 30: 550-3.
12. Zipursky A. Vitamin K at birth. *Editorial. Brit Med* 1996; 313: 179-80.
13. Suzuki S, Iwata G, Sutor AH. Vitamin K deficiency during the perinatal and infantile period. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 93-8.
14. Cornelissen EAM, von Kries R, Loughnan P, Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. *Eur J Pediatr* 1997; 156:126-30.
15. von Kries R. Vitamin K prophylaxis – a useful public health measure? *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992; 6: 7-13.
16. Bahar A, Coşkun B, Göçmen İ, ve ark. Yenidoğanın hemorajik hastalığından korunmada oral ve intramuskuler K vitamini uygulamasının karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi* 2001; 4: 395-8.
17. Yeşilipek MA. Yenidoğan bebeklerde oral K vitamini profilaksisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1989; 32: 105-9.
18. Sutor AH, Dages N, Niederhoff H. Late form of vitamin K deficiency bleeding in Germany. *Klin Padiatr* 1995; 207: 89-97.
19. O'Conner ME, Joseph E, Addiego JR. Use of oral vitamin K1 to prevent hemorrhagic disease of the newborn infant. *J Pediatr* 1986; 108: 1616-9.
20. McNinch AW, Tripp JH. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study. *Brit Med J* 1991; 303: 1105-9.
21. von Kries R, Göbel U. Vitamin K prophylaxis and late hemorrhagic disease of the newborn. *Acta Paediatr Scand* 1992; 81: 655-7.
22. Huysmann WA, Peter J, Sourer J. The vitamin K in neonate. *Pediatrics* 1994; 6: 129-34.
23. Jorgensen FS, Felding P, Vinther S, Andersen GE. Vitamin K to neonates Per oral versus i.m. administration. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 304-7.
24. Hanawa Y. Vitamin K deficiency in infancy: The Japanese experience. *Acta Paediatr Jpn* 1992; 34: 107-116.
25. von Kries R, Hachmeister A, Göbel U. Repeated oral vitamin K prophylaxis in Germany: Acceptance and efficacy. *Brit Med J* 1995; 310: 1097-8.
26. Controversies concerning vitamin K and the newborn. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 2003; 112: 191-2.

Geliş Tarihi: 21.03.2003

Yazışma Adresi: Dr.Ülkü TIRAŞ

S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Kliniği
06550, Ulucanlar, ANKARA