

# K VİTAMİNİNİN KOAGULASYON FAKTÖRLERİNE ETKİSİ

## II – Yeni Doğan Bebeklerdeki Özellikleri

Dr. Muzaffer Kürkçüoğlu (x)

*Yeni doğanda hayatın ilk günlerinde görülen kanamaların bilhassa K vitaminine tabi faktörlerin eksikliği önem taşımakla beraber K vitamininin verilmiş tarzi ve miktarı üzerinde zıt görüşler vardır. Herne suretle olursa olsun K vitamininin verilmiş bu faktörlerin seviyesinin düşüşünü nisbi olarak düzeltmekte ve hiçbir zaman normal ergin seviyesine çıkarmak potansiyelinde olmadığı gösterilmektedir.*

*Bu hususta yapılan değişik çalışmalar karşılaştırıldı.*

Halen yeni doğan normal bebeklerde birçok koagulasyon faktörlerinin geçici ve çok bariz eksikliği yanında spontan kanamalara çok az rastlanmasının izah tarzi tatmin edici değildir.

Bu bakımdan K vitaminine lüzum gösteren faktörler hakkında çok yönlü çalışmalar vardır. Yeni doğanlarda bu faktörlerin K vitamini karşısındaki durumu, K vitamini derivelinin ve verilen muhtelif miktarlarının etki tarzi, verilip verilmemesi hakkında zıt görüşler mevcuttur. Burada kısaca bu görüşler aksettirilmeğe çalışılacaktır.

1936 yılında Dam ve arkadaşları tecrübe hayvanlarında hipoprotrombinemi ile K vitamininin eksikliği arasında bir münasebetin olduğunu gösterdiler. Bunun üzerine 1939 da birçok araştırmacı ve bu arada Waddell ve arkadaşları yenidoğanın fizyolojik hipoprotrombinemisinin K vitamini eksikliğinden veya kâfi olmayan absorpsiyonundan ileri geldiği ve K vitamini vermekle yenidoğan

bebeklerde uzamış protrombin zamanının düzeltilebileceğini bildirdiler (1-8). K vitamininin profilaktik veya tedavide kullanılma şekillerini vermeden evvel yenidoğanda kanamalara sebep olan hususları şöylece hülâsa etmek yerinde olur.

- 1- K Vitamini alımı bozukluğu
  - a) Gıdada K vitamini noksanlığı
  - b) K vitamini sentezinde intestinal floranın kifayetsizliği (antibiotiklerle bağırsakların sterilizasyonu, yenidoğan bebeklerde bağırsak florasının henüz teşekkül etmemiş olması gibi)
- 2- K vitamininin absorpsiyon bozukluğu
  - a) Barsak pasajının hızlanması (uzun süren diare vesaire)
  - b) Absorpsiyonda cidar kifayetsizliği (sprue sendromu)

- c) Barsakta safra noksanlığı (tıkanma veya fistül)
  - d) Spesifik K vitamini absorpsiyon defekti (muhtemel)
- 3- K vitamininden faydalanma bozukluğu
- a) Karaciğer hastalıkları
  - b) Muayyen ilâçların K vitamini tesirini blokajı (Tromexan, decoumarol, phenylin - dene-dione, salicylate, kanamycine, vs. (9-14).
- 4- Yenidoğanın diyeti
- 5- Enfeksiyon, anoksi, travma
- 6- Yaş (normal veya prematüre doğum ve doğumu müteakip bebeğin yaşı)
- 7- Mevsimlere bağlı değişiklik

K vitamini verilen bebeklerde koagülasyon faktörlerinde eksiklik daha azdır. İlk büyük seri 20 yıl önce Sanford ve arkadaşları tarafından bildirilmiş ve üçüncü gün vasati protrombin zamanı % 90 olarak bulunmuştur (15). Aynı şekilde Aballi ve arkadaşlarının protrombin zamanının K vitamini verilmiş 72 bebekte ikinci günü % 90 ve 165 bebekte de üçüncü günü % 96 olarak bulmuşlardır. Bazı yazarlar ise bariz bir tesir görmediklerini bildirmektedirler (16,17). Fakat bu son çalışmalar pek dikkatle yapılmış çalışmalar değildirler. K vitamini verildiğinde alınan cevap yalnız bir safhalı protrombin zamanına münhasır değildir. Doğum sonu VII faktör kompleksi ve hakiki protrombinin de düşmesi önlenir (18-21). V faktörün K vitamini verilmesi ile ilgisi tesbit edilmemiştir. Bu faktör noksanlıklarının K vitamini verilmesi neticesi düzelmesi ile koagülasyon bozuk

luğu, rekalsifikasyon zamanı normal seviyeye döner (18). Erginde K vitamini noksanlığı olduğu hallerde görülen değişiklikler yukarıda bahsedilenlere uy-maktadır (19,22,23).

Halen önleyici olarak verilecek tam uygun K vitamini dozunun üzerinde ka-ti bir anlaşma mevcut değildir. Yazar-ların ekserisi 0,5 ile 2,5 mgr. arasında verilmesini tavsiye etmektedirler. Uzun zaman evvel çok cüzi bir miktarda K vitamininin (günde 2,5-5 miligram) ye-nidoğanda koagülasyon eksikliğini ön-lemeğe kâfi geleceği rapor edilmiştir (24, 25). 20 miligramlık damar yolu ile verilen K vitamininin yeterli olacağı da ayrıca gösterilmiştir (18). Böylece 0,5-1 mgr. lik K vitamininin yüksek miktarda verilen kadar müessir olduğu tesbit edilmiştir (18). Buna rağmen Aballi ve arkadaşları 2,5, 5, 25 ve 2500 mikro-gram vererek yaptıkları araştırmada yük-sek doz K vitamininin daha iyi tesir et-tiğini göstermişlerdir (18). Potter 1945 te K vitamininin neonatal mortalite ü-zerine profilaktik olarak kullanılmasının hiçbir etkisi olmadığını rapor etti (26). Fresh 1956 da VII faktörün K vitamini-ne tabi olmadığını söylerken (27), Doug-las ve Davies protrombinin ve procon-vertinin K vitamini verilmekle düzeldi-ğini bildirmekte (19), Aballi ise pre-matürelere K vitamininin hiçbir düzel-tici etkisi olmadığını ileri sürmektedirler (28). Antikoagülanların meselâ Cou-marine'in tatbikinde meydana gelen PTC noksanlığını K vitamininin düzelttiği de bildirilmiştir (13,29). İki gurup araştırmacı doğumdan önce anneye K vitamini ver-menin yenidoğanda koagülasyon faktör-lerinin bazılarında müessir olduğunu teklif ettiler. Bu tekliflerden birinde anneye 10 mgr. K vitamini verildikten sonra

yenidoğanda protrombin ve VII faktörün yüksek değerinde olduğu müşahade edildiği bildirilmiştir (30). Burada 50 mgr. Iık doz ile çok daha iyi bir değere ulaşılmıştır. Diğer rapor, 20 mgr. K vitamininin doğum esnasında verilisinin kanama istidadını bazı vakalarda önleyemediğini fakat günlük 10 mgr. K vitamininin doğumdan önce bir ay müddetle anneye verilmesinin çok daha müessir olduğunu bildirmektedir (31).

Yüksek doz K vitamininin gerek anneye gerekse çocuğa verilışı terk edilmiştir (32). Sentetik K vitamini derivelerinin yüksek dozda verilışı yenidoğanlarda ve bilhassa prematüre bebeklerde hiperbilirubinemi ve dolayısıyla Kernikterus yaptığı bildirilmiştir (33-35). Laurence üç gün, günde üç defa 10 mgr. synkavite verilmekle altı ölüm vakası olduğunu bildirdi. Telfer üç gün, günde 10 mgr. K vitamini vermekle, beşinci günde prematürelere total bilirübini 15, 4 mgr./100 ml. ve mukayese gurubunda 1 mgr. K vitamini verilmesiyle de beşinci günde 9,7 mgr./100 ml. olarak bulunmuştur. Biz de yenidoğan bebeklere ilk saatlerde 5 mgr. synkavite intramüsküler vermek suretiyle 179 bebeklik bir seri çalışmada üçüncü günde mikro metotla yaptığımız total bilirubin tayinlerinde K vitamini alan bebeklerde 7.56 mgr./100 ml. ve kontrol gurubunda ise 4,35 mgr./100 ml. bulduk (16). Asteriadou-Samartzis ve arkadaşları ise tabii K vitamini preparatlarıyla prematüre bebeklerde hiçbir zararlı tesir görmediklerini hatta 25 mgr. intravenöz verdiklerini ve bu yüzden de hiçbir fena etki görmediklerini bildirmektedirler. Total dozun 5 mgr. yahut daha aşağı total dozun da hiç bir fena etkisi olmadığı da bildirilmiştir (37). Yenidoğan bebeklerde glukoz

noksanlığından dolayı glutathione stabilitesinde bir eksiklik mevcuttur (38). Sentetik K vitamininin hiperbilirubinemi yaptığını Zinkham ve arkadaşları rapor ettiler. Bu araştırmacılara göre bazı yenidoğan ve erişkinlerin eritrositleri Naphthoquinone deriveleri ile inkübe edildiklerinde glutathione muhtevalarında bir azalma müşahade edilmekte ve neticede eritrositler hemolize olmakta, dolayısıyla hiperbilirubinemi tessüs etmektedir (39,40). Bu hassasiyet irsi olmakla beraber yenidoğanlarda eritrositlerin geçici olarak olgunlaşmamasına da bağlanmakta ve yukarıda bahsettiğimiz sebeple hemolize olmaktadır (18).

Yenidoğanın kanamalarında bebeğin diyetinin de rol oynadığı görülmektedir. Dam ve arkadaşları K vitamininin inek sütünün her 100 ml. sinde 6 mikrogram anne sütünde ise 1,5 mikrogram civarında bulunduğunu göstermişlerdir (41,42). Aballi 25 mikrogram K vitamininin yenidoğanda, protrombin zamanının uzamasını önlediğini (18,43, 44) bu yukarıdaki müşahade ile birleştirince ilk 48 saat içinde bebeğe 240-300 cc. süt verilmesiyle koagülasyondaki bozukluğun düzeltilebileceği ileri sürmüştür. Bebeklerde bu sebeple erken beslenmeye başlanması tavsiye edilmiştir (18,43,45,46).

Yenidoğanın miadında doğup doğmaması yanında yaşının da kanın pıhtılaşma mekanizması üzerinde etki yapan bir sebep olduğu ve prematürelere kanamaların çok daha derin ve uzun sürdüğü, ayrıca yenidoğanın yaşı ilerledikçe koagülasyon faktörlerinin normale döndüğü bildirilmektedir.

İnfeksiyonların, travma ve anoksinin de yenidoğanın koagülasyon meka-

nizmasına müessir olduğu rapor edilmiştir (18,43).

Mevsimlerin de koagülasyon bozukluklarını etkilediği ve kış aylarında kanama hastalıklarının arttığı bildirilmesine rağmen bu konuda henüz tatmin edici bir araştırma mevcut değildir (18,47).

### SUMMARY

Despite the fact that factors depending on vitamin K have an important role in the bleeding of newborn infants during the first few days of life, there are controversies about the routes and doses of vitamin K administration.

Whatever the way or dose of vitamin K is given, it relatively corrects the levels of these factors but never the potential to correct up to the level that of normal adults.

In this paper different studies done in this subject were discussed.

### REFERANSLAR -

- 1 - **Bruchsaler, F.S.:** Vitamin K and the prenatal Prevention of Hemorrhagic Disease in Newborn Infants, *J. Pediat.*, **18**: 317, 1941
- 2 - **Dam, H., Tağe-Hansen, E., Plum, P.:** Vitamin K Lack in Normal and Sick infants, *Lancet*, **2**: 1157, 1939
- 3 - **Helman, L.M., Shettles, L.B.:** Factors Influencing Plasma Prothrombin in the Newborn Infant; Prematurity and Vitamin K, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **63**: 138, 1939.
- 4 - **Nygaard, K.K.:** Prophylactic and Curative Effect of Vitamin K in Hemorrhagic Disease of the Newborn, *Acta Obst. and Gynec. Scandinav*, 19:361, 1939.
- 5 - **Schaffer, A.J.:** Diseases of the Newborn, 1st Ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1960.
- 6 - **Smith, C.H.:** Blood Diseases of Infancy and Childhood, St. Louis, C.V. Mosby Co., 479, 1960
- 7 - **Strauss, H.:** Clinical pathological Conference, *J. Pediat.* **66**: 443, 1965.
- 8 - **Wadell, W.W., Jr., Guery, Du, P., III, Bray, W.E., Kelley, O. R.:** Possible Effects of Vitamin K on Prothrombin and Clotting Time in Newly-Born Infants, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **40**: 432, 1939
- 9 - **Hafmann, H.:** Experimental Studies of Changes of Blood Coagulation after Administration of Salicylates, *Med. Monatsschr.*, **10**: 84, 1956,
- 10 - **Johnson, S. A., Cardwell, M.J., Priest, E.M.:** Effect of Administration of Phenindione on Blood Levels of Prothrombin, Autothrombin I, and Autothrombin II, *J. Appl. Physiol.* **13**: 411, 1958.
- 11 - **Kürkçüoğlu, M., McElfresh, A.E.:** An Anticagulant Properties of Antibiotics from *Streptomyces* Species, *New Eng. J. Med.* **260**: 926, 1959.
- 12 - **McElfresh, A.E., Özge, A.:** The Effect of Cumarin Drugs Upon Plasma Thromboplastin Component, *J. Lab. Clin. Med.* **49**: 753, 1957.
- 13 - **Neaye, R. L.:** Plasma Throm-

- boplastin Component Influence of Coumarin Compounds and Vitamin K on its Activity in Serum, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. **91**: 101, 1956.
- 14 - **Roy, C.C., Laberge, C., Bouchart, M.** : Kanamycin Over Dosage Leading to Hypoprothrombinemia and Edema in a Two Months Old Infant, Canad. Med. Ass. J. **86**: 1166, 1962.
- 15 - **Sanford, H.N., Schnigelsky, I., Chahin, J.M.** : Is Administration of Vitamin K in the Newborn of Clinical Value?, J.A.M.A. **118**: 697, 1942.
- 16 - **Dyggve, H.**: Prothrombin and Proconvertin in the Newborn and During the First Year of Life, Acta Paediat. **49**: 437, 1960.
- 17 - **Fresh, J.W., Ferguson, J.H., Stamey, C., Morgan, F.M., Lewis, J.H.** : Blood Prothrombin, Proconvertin and Proaccelerin in Normal Infancy; Questionable Relationship to Vitamin K. Pediat. **19**: 241, 1957.
- 18 - **Aballi, A.J. DeLamerens, S.** : Coagulation Changes in Neonatal Period and Early Infancy, Ped. Clin. North Am. **9**: 785, 1962.
- 19 - **Dauglas, A. Davies, P.L.**: Hypoprothrombinemia in the Newborn. Arch. Dis Child. **30**: 509, 1955.
- 20 - **Haupt, H.**: zur vitamin k; Dossieruns bei neu und Frugeborenen. Deut. Med. Wchnchr. **85**:474, 1960,
- 21 - **Van Creveld, S., Paulassen, M. M. P., Ens, J.C., Meij, C.A.M., Versteeg, P., P., Verstegh, E.T.B.** : Proconvertin Content in Blood of Newborn Full-Term and Prematures Infants, Etud. Neo-Natal. **3**: 53,19-54.
- 22 - **Lewis, J.H., others**: Acquired Hypoprothrombinemia, Blood **12**: 84, 1957.
- 23 - **Spaet, T.H. Krapatkin, M.**: Studies on Prothrombin Derivatives in Vitamin K Deficiencies, Arch. Int. Med. **102**: 558, 1958.
- 24 - **Hardwicke, S.H.**: Studies on the Minimum Effective Dose of a Water Soluble Vitamin K Substitute in the Prevention of Hypoprothrombinemia in Newborn Infants, J. Pediat. **24**: 259, 1944.
- 25 - **Sells, R.L., Walker, S.A., Owen, C.A.**: Vitamin K Requirement of the Newborn Infant, Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. **47**: 541, 1941.
- 26 - **Potter, E.L.**: The Effect on Infant Mortality of Vitamin K Administration During Labor, Am. J. Obst. and. Gynec. **50**: 235, 1945.
- 27 - **Fresh, J.W., Ferguson, J.H., Lewis, J.**: Blood Clotting Studies in Parturient Women and the Newborn, Obst. Gynec. **7**: 117, 1965.
- 28 - **Aballi, A.J., Lopez Banus, V., DeLamerens, S., Rozengvig, S.**: Coagulation Studies in the Newborn Period; I. Alterations of Thromboplastin Generations and Effects of Vitamin K on Full-Term and Premature Infants, Am. J. Dis. Child. **94**: 589, 1957.

- Sise, H.S., Kimball, D.M., Adams: plasma Thrombo-Plastin Component (PTC) Deficiency Produced by Prolonged Administration of Prothrombinopenic Anticoagulant Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. **89**: 81, 1955.
- 30 - **Stefanini, M. Demeshek, W.:** The Hemorrhagic Disorders, 2nd Ed., Grune and Stratton, Y., 1962.
- 31 - **Vietti, J., Stephens, J.E., Bennett, K.R.:** Vitamin K Prophylaxis in the Newborn, J.A.M.A. **176**: 791, 1961.
- 32 - **Lucey, J.F. Dolan, R. G.:** Hyperbilirubinemia of Newborn Infants Associated With the Prenatal Administration of Vitamin K analogues to the Mother, Pediatrics. **23**: 553, 1959.
- 33 - **Allison, A.C.:** Danger of Vitamin K to Newborn, (Letter to Editor), Lancet **1**: 669, 1955
- 34 - **Bund, J.P. Telfer, T.P.:** Effect of Vitamin K Dosage on Plasma Bilirubin Levels in Premature Infants, Lancet **1**: 720, 1956.
- 35 - **Laurence, B.:** Danger of Vitamin K Analogues in the Newborn, (Letter to the Editor), Lancet **1**: 819, 1955
- 36 - **Kürkçüoğlu, M.:** Yenidoğan Çocuklarda Sentetik K Vitamini Enjeksiyonlarının Serum Bilirubin Seviyesi Üzerine Olan Tesiri, Yayınlanmamış
- 37 - **Asteriadau-Samartzis, E. Leikin, S.:** The Relation of Vitamin K to Hyperbilirubinemia, Pediatrics. **21**: 397, 1958.
- 38 - **Zinkham, W.H.:** An in Vitro Abnormality of Glutathione Metabolism in Erythrocytes from Normal Newborns and Clinical Significance, Pediatrics. **23**: 18, 1959
- 39 - **Zinkham, W.H. Childs, B.:** Effect of Vitamin K and Naphthalene Metabolism on Glutathione Metabolism of Erythrocytes from Normal Newborns and Patients With Naphthalene Hemolytic Anemia, Am. J. Dis. Child. **94**: 420, 1957.
- 40 - **Zinkham, W.H. Childs, B.:** A Defect of Glutathione Metabolism in Erythrocytes from Patients with Naphthalene Induced Hemolytic Anemia, Pediatrics. **22**: 461, 1958.
- 41 - **Dam, H., Glavind, J., Larssen, H. Plum, P.:** Investigations into the Cause of Physiological Hypoprothrombinemia in Newborn Children; IV. The Vitamin K Content of Woman's Milk and Cow's Milk, Acta Med. Scand. **112**: 210, 1942.
- 42 - **Dam, H., Dyggve, H., Larssen, H., Plum, P.:** Vitamin K and Hemorrhagic Disease of the Newborn, Adv. Pediatrics. **5**: 129, 1952.
- 43 - **Oski, F. A. and Naiman, J.L.:** Hematologic Problems in the Newborn, Philadelphia W.B. Saunders Co., 1966.
- 44 - **Solomonson, L. Nygaard, K.K.:** The Prothrombin Content in Relation to Early and Late Feeding in the Newborn, Acta Paediat. **188**: 207, 1957.
- 45 - **Dyggve, H.W.:** Prophylactic Treatment With Vitamin K of 11000

Infants Compared with 22000 Untreated Infants, Zurich, Sixth International Congress of Pediatrics, 1950

46 - Gellis, S.S. Lyon, R. A.: The Influence of Diet of the Newborn Infants on the Prothrombin Index. *J. Pediat.* **19**: 495, 1941.

47 - Kennel, F.E., Varga, F., Kata Pal, E.: Cause and Significance of Seasonal Variations in Haemorrhagic Tendency of the Newborn, *Arch. Dis. Childh.* **23**:87, 1958.