



# K Vitamini Eksikliği

Prof. Dr. Ahmet Koç

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD*

TPHD Okulu - 6, Hemostaz  
14-15 Eylül 2013, Ankara

# 1. Hasta

## 6 günlük kız bebek

- Kanlı dışkılama yakınması ile getirildi. Son bir günde ondan fazla kez kan şeklinde dışkılaması olmuş.
- Tetkik için kan alınan yerlerde de sızıntı şeklinde kanama var.
- 28 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden, zamanında, evde ebe yardımıyla normal doğum.
- Anne sütü ile besleniyor.
- Cilt soluk, taşikardik ve takipneik. Diğer muayene bulguları normal.

- Hb: 9.7 g/dL,
- BK: 18.000/mm<sup>3</sup>,
- Trombosit sayısı: 310.000/mm<sup>3</sup>
- Protrombin zamanı (PT): 43 sn
- aPTT: 96 sn
- Periferik yaymada trombositler yeterli ve kümeli.

## 2. Hasta

### Altı haftalık kız bebek

- Huzursuzluk, kusma, ağlama, emmede isteksizlik ve havale geçirme yakınmasıyla getirildi.
- Ateşi ve ishali yok.
- Yakınmaları iki gün önce başlamış.
- Konvulziyonu 30 dakika kadar önce başlamış ve acil poliklinikte ilaçla kontrol altına alınmış.
- Özgeçmişinde: 26 yaşındaki annenin ilk çocuğu olduğu, zamanında ve normal yoldan hastanede doğduğu öğrenildi.
- Anne ve baba kardeş çocukları.
- K vitamini ?
- Anne sütü ile besleniyor, ek mama ve vitamin kullanılmamış.
- Antibiyotik kullanılma hikayesi yok.

- Fizik muayenesinde ön fontanel kabarık
- İritabl
- DTR'ler hiperaktif

- Hb: 6.9 g/dL,
- BK: 23.000/mm<sup>3</sup>,
- Trombosit sayısı: 240.000/mm<sup>3</sup>
- Protrombin zamanı (PT): 46 sn
- aPTT: 102 sn
- Periferik yaymada trombositler yeterli ve kümeli.

- Bilgisayarlı beyin tomografisi incelemesinde sol temporal bölgede parankim içine kanama bulguları mevcut

## PT ve aPTT'yi birlikte uzatan durumlar

- Koagülasyon kaskadında ortak yoldaki faktörlerden birinin veya fazlasının eksikliği
- Ekstrinsik ve intrinsik yoldaki faktörlerin birlikte eksikliği
  - Kalıtsal eksiklikler
  - Edinsel hastalıklar:
    - Karaciğer hastalıkları
    - K vitamini eksikliği



Ön tanılar: K vitamini eksikliğine bağlı kanama.

Tedavi:

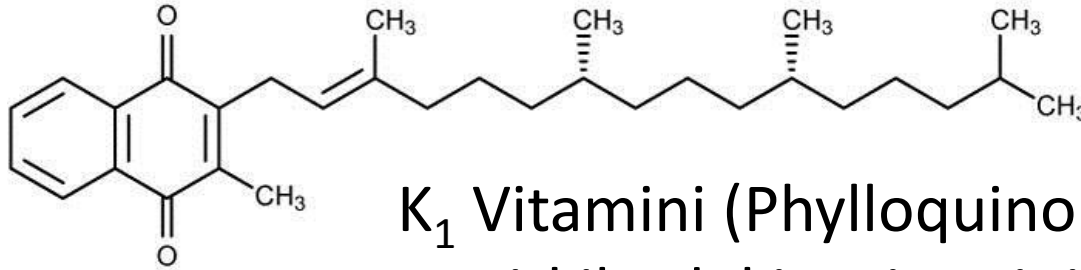
- K vitamini 10 mg İV
- Taze donmuş plazma 15 mL/kg

Her iki hastada da kanama kontrol altına alındı, PT ve aPTT düzeldi.

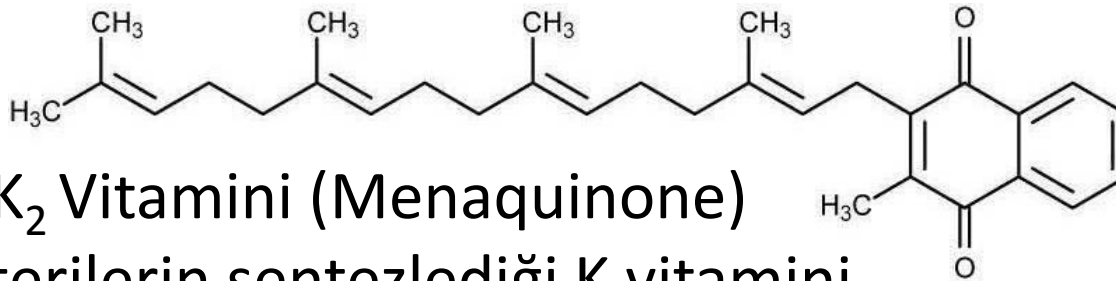
## K vitamini:

- Bazı pıhtılaşma faktörlerinin
- Bazı antitrombotik proteinlerin aktif hale getirilmesi için gerekli bir vitaminler grubudur.
- 'K' *Koagulasyon vitamini isminden gelir.*

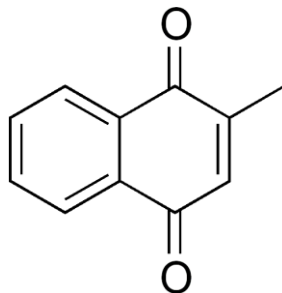
Tüm K vitamini formları bir metil – naftokinon halkasını paylaşırlar, yan zincir yapıları farklıdır.



**K<sub>1</sub> Vitamini (Phylloquinone)**  
Bitkilerdeki K vitamini



**K<sub>2</sub> Vitamini (Menaquinone)**  
Bakterilerin sentezlediği K vitamini



**K<sub>3</sub> Vitamini (Menadione)**  
Sentetik K vitamini

- Sentetik, suda çözünebilen K 3 vitamininin (menadione) İntrinsik aktivitesi yoktur.
- Vücutta aktif menakinon formuna dönüştürülür.
- Özellikle G-6-PD eksikliği olan hastalarda olmak üzere, hemolitik anemiye yol açabilir.

# K vitaminine bağımlı proteinler (KVBP)

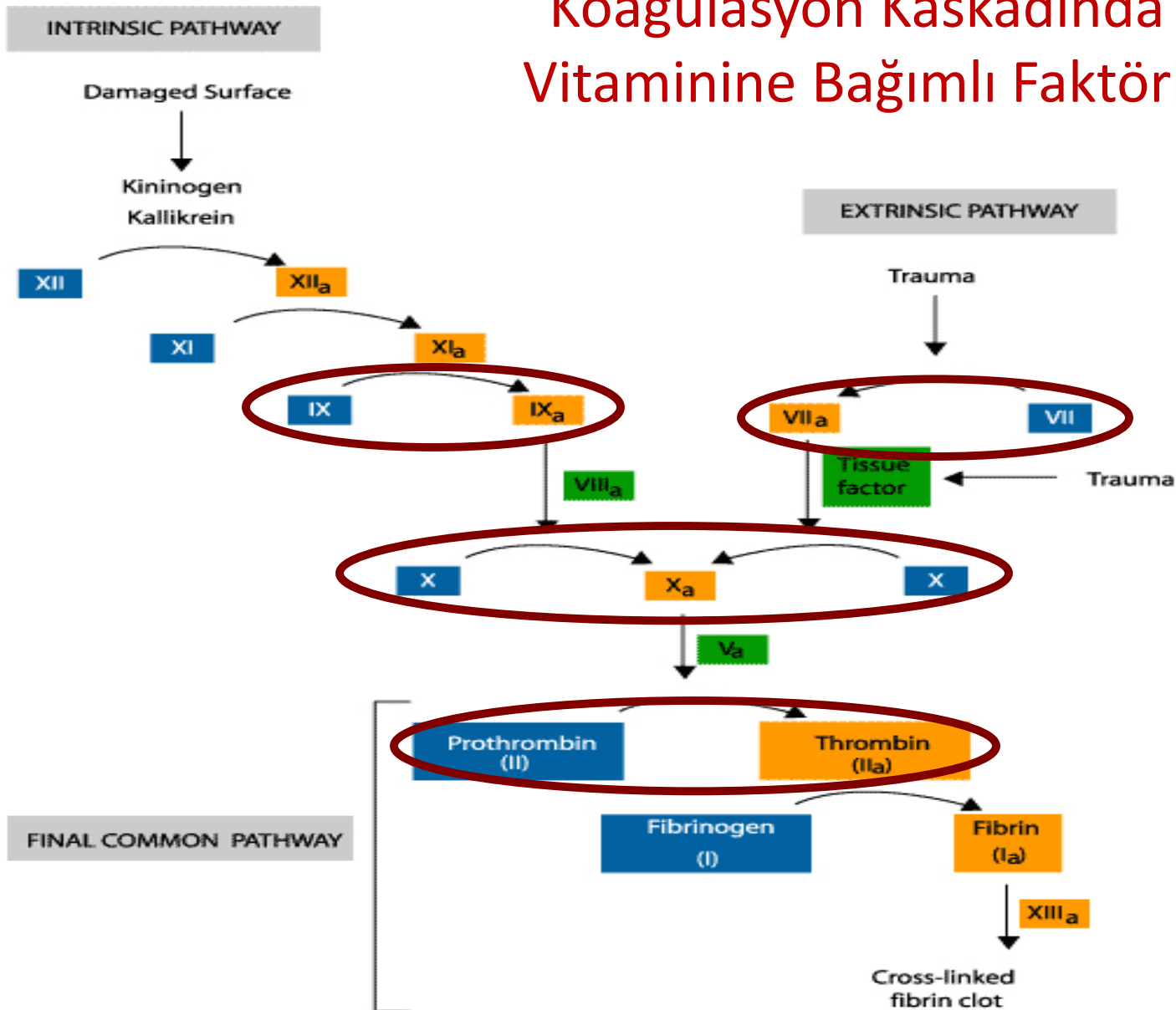
## Prokoagulant proteinler:

- Faktör II
- Faktör VII
- Faktör IX
- Faktör X

## Antikoagulant proteinler:

- Protein C
- Protein S
- Protein Z

# Koagulasyon Kaskadında K Vitaminine Bağımlı Faktörler



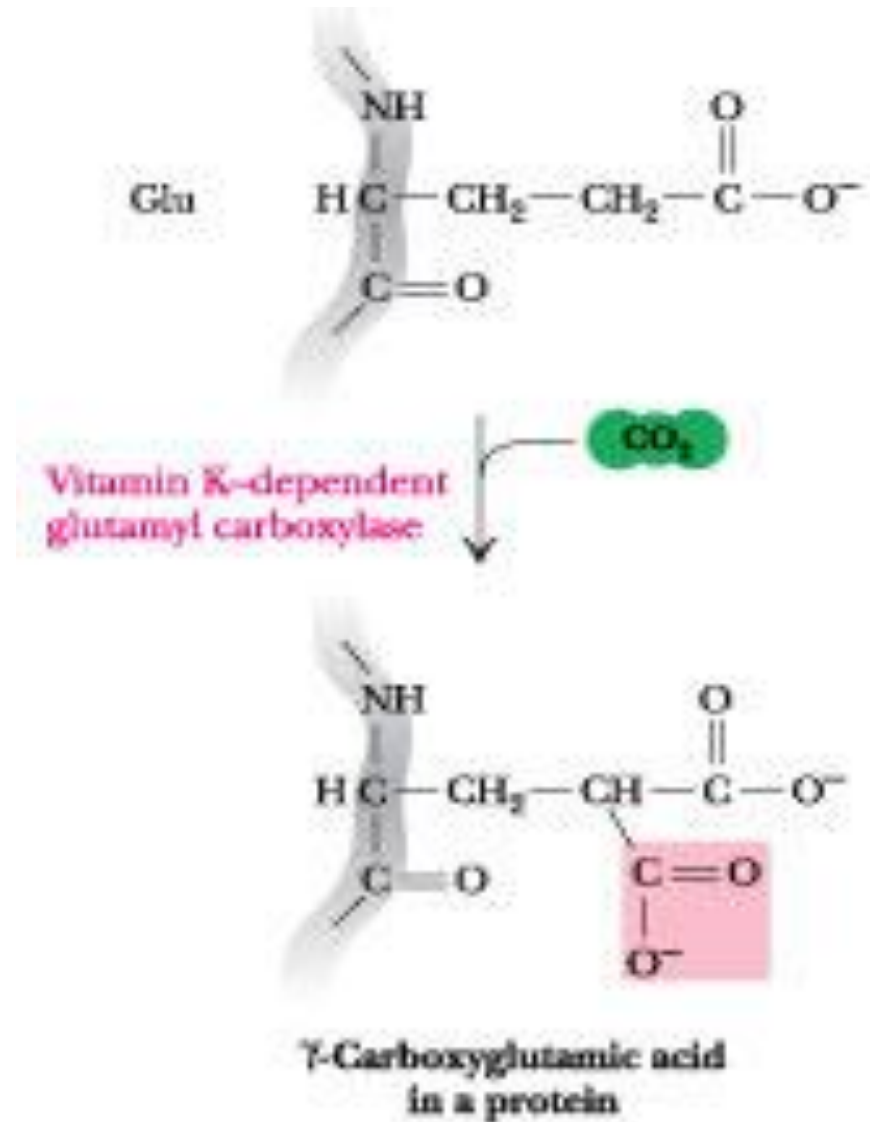
## K vitaminine bağımlı proteinler (KVBP)

- Karaciğerde preprotein (öncül) olarak sentezlenir.
- Bu proteinlerde 9-12 arasında glutamik asid rezidüsü içeren N-terminal domain bulunur.
- Glutamik asit rezidüleri hepatik  $\gamma$  – glutamil karboksilaz (GGCX ) ile  $\gamma$ -karboksiglutamik asite (Gla) dönüştürülerek aktif hale getirilir ( $\gamma$ -karboksilasyon).
- K vitamini karboksilasyon reaksiyonlarında kofaktör olarak görev alır.

Glutamik asit rezidüleri  
(İnaktif öncül protein)

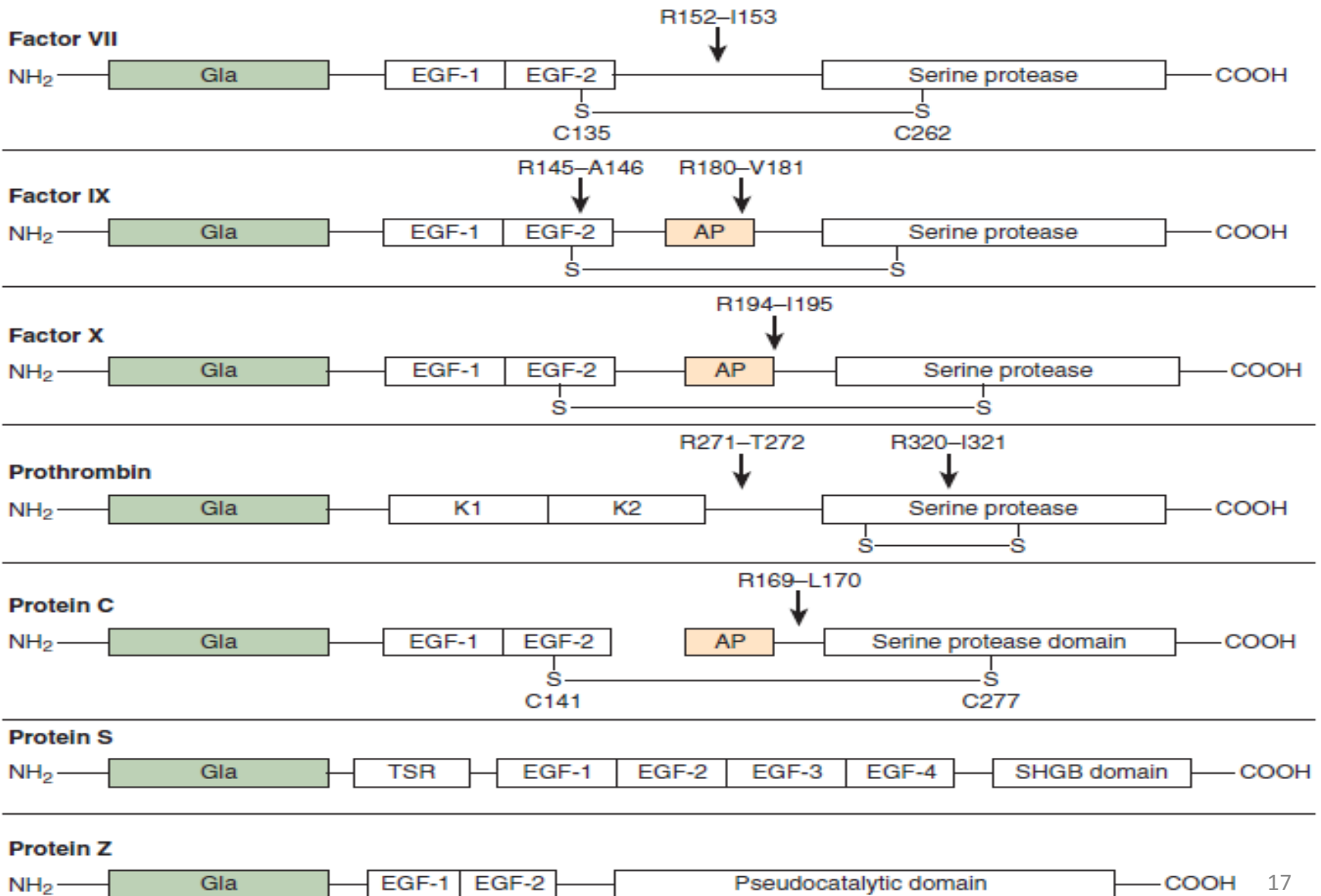
$\gamma$  –glutamil karboksilaz  
İndirgenmiş K vitamini  
(KH<sub>2</sub>)

$\gamma$ -karboksiglutamik asit  
(Gla)



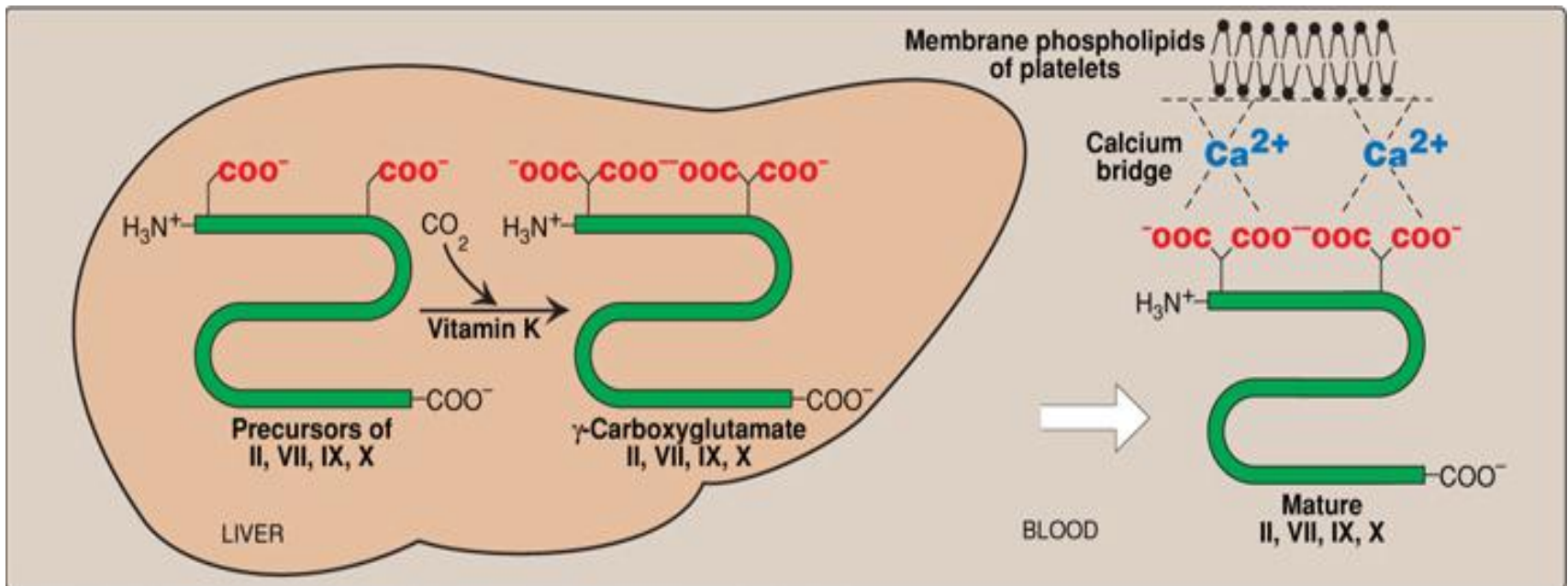


# GLA modülü içeren proteinler K vitaminine bağımlı faktörler olarak tanımlanır



# Glutamik asidin $\gamma$ -karboksilasyonu:

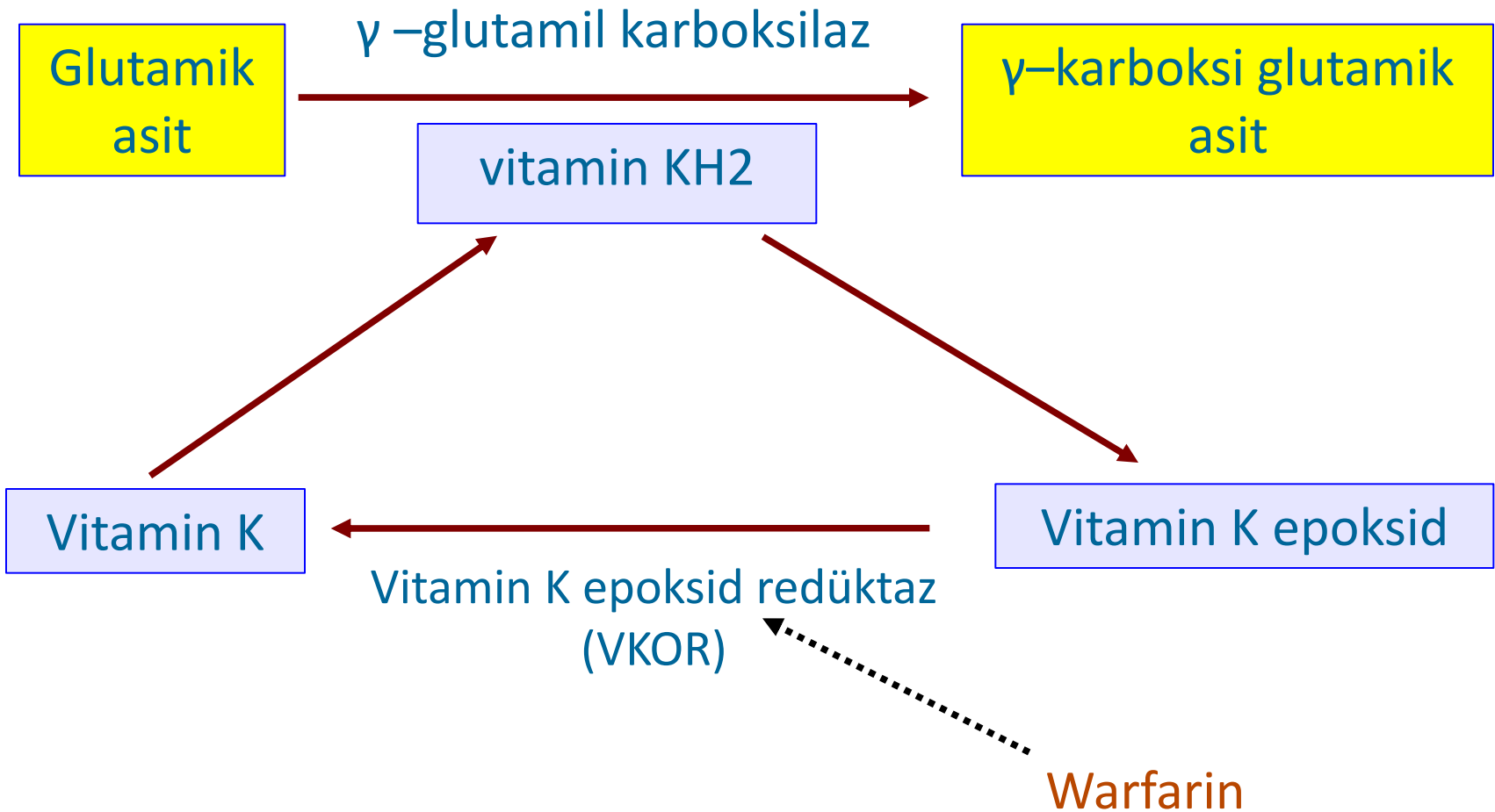
- Pıhtılaşma faktörlerinin:
  - Aktive plateletler
  - Endotel hücreleri gibi fosfolipid yüzeylere kalsiyum bağımlı etkileşimini güçlendirir.
- Pıhtılaşma kaskadının katalizine yardım eder.



$\gamma$  -karboksilasyon reaksiyonlarını yapabilmek için K vitamini indirgenmiş hidrokinon (KH<sub>2</sub>) formunda olmalıdır.

Reaksiyon sırasında KH<sub>2</sub> vitamin K epokside (KO) dönüşür.

Vitamin K epoksid vitamin K epoksid redüktaz (VKOR) enzim kompleksi tarafından yeniden KH<sub>2</sub>'ye dönüştürülür.



K vitamini eksikliği  
K vitamini antagonisti varlığı



Pıhtılaşma faktörü öncüllerinin yetersiz  
 $\gamma$ -karboksilasyonu



Faktör II, VII, IX ve X'un kalitatif eksikliği  
(Yetersiz fonksiyon)

- K vitamini eksikliğine bağlı kanama her yaşta olabilir.
- Bebeklerde daha yaygındır.
- Yenidoğan döneminde K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri ve protein C ve protein S fizyolojik olarak daha düşük düzeydedir (normal yetişkin düzeyinin yaklaşık yarısı).
- Yaklaşık 3. günde en düşük düzeylere inerler.
- Protein C dışındaki faktörler yaklaşık 6 ayda erişkin düzeyine ulaşır.

## Yenidoğan döneminde K vitaminine bağımlı faktörler neden düşük düzeydedir?

- K vitamininin plasentadan geçişi yetersiz.
- Doğumda K vitamini deposu az.
- Anne sütünde K vitamini düzeyi düşük (anne sütündeki K vitamini miktarı 1.5 µg/dl, inek sütündeki miktarı yaklaşık 6 µg/dl düzeyinde).
- Yetersiz anne sütü alımı.
- Yenidoğan bebekte bağırsakta bakteriyel K vitamini sentezi az / yok (steril bağırsak).

*Yenidoğan döneminde günlük K vitamini ihtiyaı  
1-5 µg/kg.*

- Hepatosit immatüritesi nedeniyle Vitamin K redüktaz aktivitesinde eksiklik (pıhtılaşma faktörlerinde yetersiz  $\gamma$  –karboksilasyon)
- *Doğumda K vitamini profilaksisi alan ve rölatif K vitamini eksikliği düzeltilen bebeklerde bile VK bağımlı faktörlerin düzeyi yetişkin düzeyinden önemli derecede daha düşük*



Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde:

- K vitamini depoları
- Pıhtılaşma faktörleri  
term bebeklerdekinden daha düşük.
- Karaciğer immatür, K vitaminine cevap daha yavaş ve değişken.

Yenidoğanın kanamalı hastalığı ilk olarak  
Townsend tarafından 1894'te tanımlandı  
(*Townsend C. The haemorrhagic disease of the  
newborn. Arch Pediatr. 1894;11:559.*)

Dam ve Doisy yağda eriyen K vitamini  
keşiflerinden dolayı 1941 yılında Nobel ödülü  
aldılar.

Sağlıklı çocuklarda primer K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar sık değil:

- K vitamini ihtiyacının azlığı
- Bitkisel ve hayvansal besinlerin çoğunda K vitamini bulunması

## K vitamini eksikliği için risk altında olan çocuklar-1

- Prematür bebekler
- Anne sütüyle beslenen yenidoğanlar
- Besinlerle yeterli K vitamini alamayan kronik olarak hasta çocuklar
- K vitamini emilimini bozan hastalığı olan çocuklar:
  - Kolestatik karaciğer hastalığı,
  - Kistik fibrozis,
  - Biliyer atrezi,
  - Celiak hastalığı,
  - İshal,
  - Alfa -1- antitripsin eksikliği

## K vitamini eksikliği için risk altında olan çocuklar-2

- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanırken iyi beslenemeyen çocuklar
- Tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar (fenitoin, warfarin).
- Annenin kullandığı ilaçlar:
  - Oral antikoagulanlar,
  - Antitüberküloz ilaçlar,
  - Antiepileptikler: fenitoin, fenobarbital, valproat, karbamezapin.
- Kaza ile warfarin etkisi olan maddelerin alınması

Kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda ve onkoloji hastalarında K vitamini eksikliği sıklığı fazladır

- İlaç antagonizmi
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Yağ emilim bozukluğu
- İştahsızlık
- Yetersiz alım
- Bunların kombinasyonları

# Klinik Bulgular

K vitamini eksikliğinin temel klinik bulgusu hafiften ağır dereceye kadar değişen kanamalardır.

K vitamini eksikliğine bağlı kanama (VKDB = KVEK) (önceden yenidoğanın hemorajik hastalığı olarak isimlendiriliyordu).

- Ekimozlar
- İntravenöz girişim yerlerinden sızıntı şeklinde kanamalar
- Vücut içine kanamalar
- Vücut dışına kanamalar

## Kanamamanın zamanına göre:

- Erken K vitamini eksikliğine bağlı kanama: hayatın ilk 24 saati içinde olan kanamalar.
- Klasik K vitamini eksikliği kanaması: 2-7. günlerde olan kanamalar.
- Geç K vitamini eksikliğine bağlı kanama: 8. günden sonra olan kanamalar.



# Erken K vitamini eksikliğine bağlı kanama

- İlk 24 saat içinde görülür.
- Nedenleri genellikle annenin kullandığı K vitamini ile etkileşebilen ilaçlardır (antikonvulzanlar, antitüberküloz ilaçlar, oral antikoagulanlar).
- Ağır gastrointestinal kanama, kafa içi kanama, intraabdominal kanamalar, sefal hematoma, göbekten kanama.
- Kafa içi kanama insidansı yüksektir

# Klasik K vitamini eksikliğine bağlı kanama (Klasik yenidoğanın hemorajik hastalığı)

- Genellikle hayatın ikinci ve 7. günleri arasında görülür.
- Profilaktik K vitamini almayan bebeklerde sıklık 1/10.000 -1/100 canlı doğum (farklı beslenme alışkanlıkları ve risk faktörleri nedeniyle).
- Özellikle anne sütü alanlarda ve ağızdan beslenmesi yetersiz olanlarda görülür.

# Klasik K vitamini eksikliğine bağlı kanama - 2

Bulguları: daha hafif kanamalar

- Gastrointestinal kanama,
- Göbekten kanama,
- Kafa içi kanamalar (sıklığı düşük),
- İç kanamalar,
- Baş-boyun bölgesine kanama,
- Enjeksiyon yerlerinde kanama,
- Sünnet kanamaları.

# Geç K vitamini eksikliğine bağlı kanama

- Doğumdan sonraki bir hafta ile 6 ay arasında K vitamini eksikliğine bağlı kanama.
- Sıklık: 4-10/10.000 doğum.
- Diğer yönlerden sağlıklı bebeklerde ani kanama şeklinde ortaya çıkabilir.
- Kafa içi kanama sıklığı çok yüksek (>%50)

# Geç K vitamini eksikliğine bağlı kanama nedenleri:

- Doğumda K vitamini profilaksisi yapılmaması veya eksikliği,
- Emilim bozuklukları,
  - Kolestaz,
  - Karaciğer hastalıkları,
  - Biliyer atrezi,
  - Alfa 1 antitripsin eksikliği,
  - Celiak hastalığı,
  - Kistik fibrozis,
  - İdiopatik durumlar.

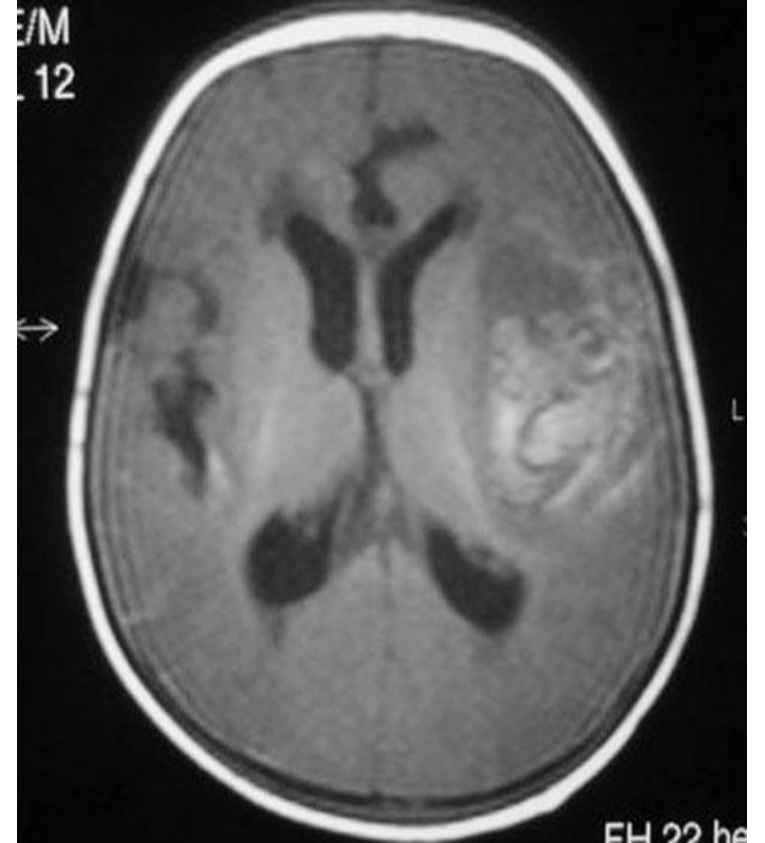
# Geç K vitamini eksikliğine bağlı kanama

## Klinik bulgular:

- Kafa içi kanama bulguları,
- GİS kanamaları,
- Deriden,
- Baş-boyun bölgesinden,
- Enjeksiyon yerlerinden,
- Ürogenital sistem, sünnet,
- İntratorasik kanama.

# Kafa İçi Kanama Bulguları

- Fontanel kabarıklığı
- Kusma
- Emme – beslenme bozukluğu
- İritabilite
- Konvulziyon



# Laboratuvar Tanısı

- PT ve aPTT birlikte uzun (1:1 normal plazma ile karışım yapıldığında düzelir)
  - K vitaminine bağımlı faktörlerin birden fazlasının seviyesinde düşüklük
  - *Birlikte aşağıdakilerden en az biri:*
    - Normal trombosit sayısı, normal fibrinojen düzeyi ve fibrin yıkım ürünlerinin yokluğu
    - Parenteral K vitamini tedavisi ile pıhtılaşma testlerinin normale dönmesi
    - Plazmada K vitamini eksikliğinde (antagonizminde) indüklenen proteinlerin (PIVKA) varlığı.
- (Pıhtılaşma bozukluğu olmaksızın PIVKA bulunması subklinik K vitamini eksikliğinin bir bulgusudur.)*



## Ayırıcı Tanı

- **Karaciğer hastalığı:** Faktör V düzeyinin normal olması ve normal KCFT karaciğer hastalığı olasılığını uzaklaştırır.
- **DIC:** Normal Faktör VIII ve fibrinojen düzeyleri ve D-dimer düzeyinde artışın yokluğu DIC tanısını uzaklaştırır.
- *Bu bozukluklarla birlikte K vitamini eksikliği de bulunabilir.*
- *Tanıda şüphe varsa diğer tedavilerle birlikte K vitamini de verilmelidir.*

# Tedavi

- K vitamini
- Taze donmuş plazma
- Protrombin kompleks konsantresi

Tedavi yolu ve özelliği hastalığın aciliyetine ve klinik duruma göre belirlenir.

# K vitamini

- Tercih edilen yol subkutan uygulamadır. Güvenli ve etkindir (PT'de düzelme 2-6 saatte).
- Ağız yolundan K vitamini: emilim bozukluğu yoksa etkin. Etkisi daha yavaş (PT'de düzelme 6-8 saatte).
- İntravenöz uygulama: sadece diğer yollardan verilemediğinde ya da çok acil durumlarda kullanılmalıdır. 10 mL izotonik NaCl ile sulandırılmalı, verilme hızı 1 mg/dk'dan daha hızlı olmamalıdır. Anafilaktik reaksiyonlar görülebilir.
- İntramuskuler uygulama yapılmamalıdır (ağrı, şişlik ve hematoma oluşumuna yol açar).
- *PT 48 saat içinde düzelmeli, üç dozdan sonra halen düzelme yoksa K vitaminine devam edilmesinin bir faydası yoktur.*

# Kanaması olmayan, PT-aPTT uzunluğu olan hastalarda tedavi

- K1 vitamini: 1-5 mg, subkutan yoldan.
- Tanı ve tedavi amaçlı,
- Pıhtılaşma bozukluklarının 2-6 saat içinde düzelmesi beklenir.
- Kanaması olmayan ve absorpsiyonu normal olan hastalarda ağız yolundan K vitamini kullanılabilir.

# Hayatı tehdit etmeyen kanaması olan hastada tedavi

- K1 vitamini: 2-10 mg, subkutan yoldan.
- K1 vitamini İV yavaş olarak (anafilaktik reaksiyon !)
- Taze donmuş plazma: 10-20 mL/kg (TDP verilmesi birkaç defa tekrarlanabilir).

# Kafa içi kanama veya hayatı tehdit eden kanamalarda tedavi

- K1 vitamini: 5-20 mg, İV sistemik.
- Taze donmuş plazma: 15-20 mL/kg.,
- Protrombin kompleks konsantresi: 50 U/kg (veya aktif faktör VII, F VIIa).

# Erken K Vitamini Eksikliğinin Önlenmesi

- K vitamini ile etkileşen ilaç tedavisi alan gebe kadınlar, doğum sırasında bebeklerinde görülebilecek K vitamini eksikliğini önlemek için 36. gebelik haftasından başlayarak günde 10 mg oral K1 vitamini almalıdır.
- Doğumda K vitamini 1 mg İM.

# K vitamini eksikliğine bağlı klasik ve geç kanamaların önlenmesi

- K vitamini profilaksisi,
- Erken ve yeterli anne sütü,
- Hazırlayıcı faktörlerin erken tanınması ve düzeltilmesi



## K vitamini profilaksisi

- Parenteral K vitamini: 1 mg İM.
- Ağız yolundan K vitamini: etkinlik verilme sayısına ve dozuna bağlı.

### Ağız yolundan profilakside önerilen uygulama:

- Doğumda 2-4 mg,
- Sonra, anne sütüyle beslenen bebeklere ilk 12 hafta haftada 1 mg (Klasik KVEK önlemede yeterlidir, fakat geç KVEK önlemede İM profilaksi kadar etkili değildir).

# Ağız Yolundan K Vitamini Profilaksisinde Diğer Uygulamalar:

## Hollanda uygulaması:

- Doğumda 2 mg K1 vitamini PO
- İlk 3 ay günlük 25 µg K1 vitamini PO
- Bu uygulamada günlük doz 150 µg'a çıktı (*de Winter JP, et al. Ned Tijdschr Geneesk 2011; 155 (18): A936.*)

## İsviçre uygulaması:

- Doğumda 2 mg K1 vitamini PO,
- 4. gün 2 mg K1 vitamini PO
- 4. haftada 2 mg K1 vitamini PO

(*Laubscher B. Et al. Eur J Pediatr 2013; 172: 357-360.*)

- K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar için risk grubunda olan bebeklere ek profilaksi uygulanmalıdır.
- Bu bebeklerde ağız yolundan profilaksinin etkinliği yeterli olmayabilir.

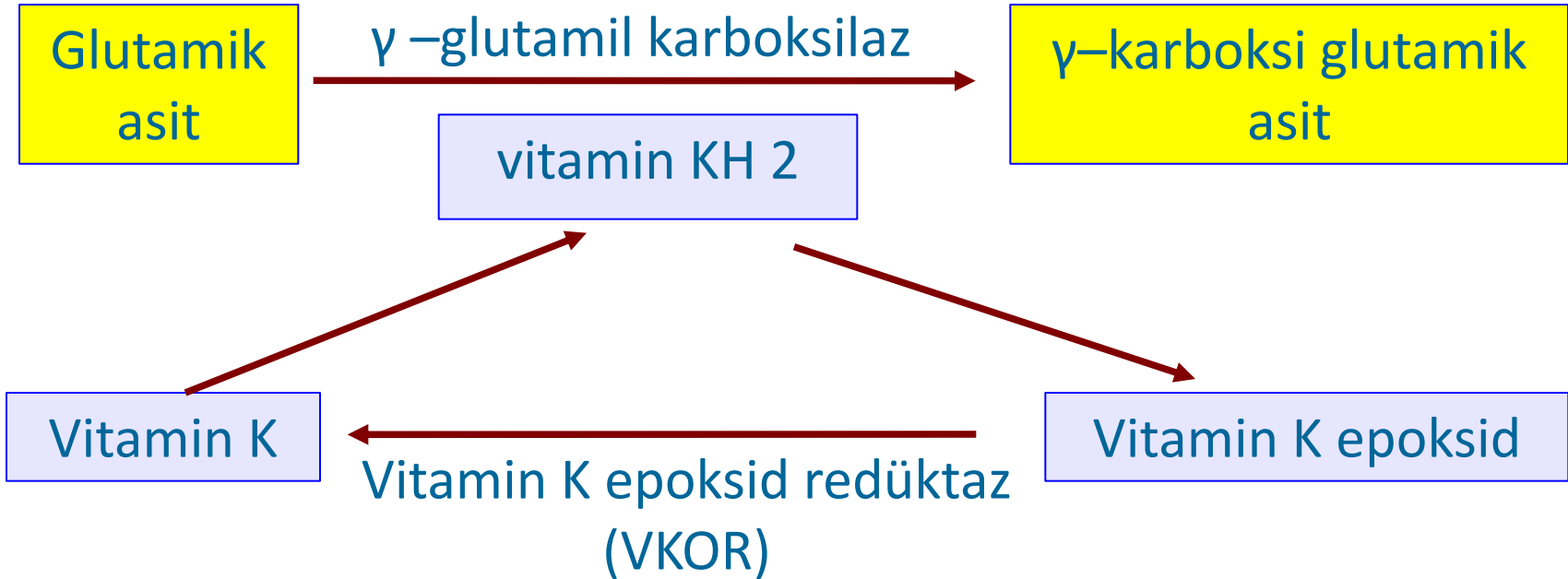
Yukarıda sunulan 2. hasta:

- Taburcu edildikten 1,5 ay sonra yeniden kusma, havale geçirme, emmeme yakınmaları ile geldi ve yeni bir intrakranial kanama tanısı konuldu.
- PT ve aPTT ölçülemeyecek kadar uzun.
- Fibrinojen düzeyi ve trombosit sayısı normal sınırlarda.

# K vitaminine bağımlı proteinlerin kalıtsal kombine eksikliği



- K vitaminine bağımlı faktörlerin (FII, FVII, FIX, FX) post-translational aktivasyonunda görev alan GGCX enzimini,
- K vitamini metabolizmasında görev alan VKOR enzimini kodlayan genlerdeki mutasyonlara bağlı gelişir.
- Tekrarlayan K vitamini eksikliği bulguları ile ortaya çıkar.

Tip 1 hastalık 2. kromozomda bulunan *GGCX* genindeki mutasyonlardan



Tip 2 hastalık 16. kromozomda bulunan *VKORC1* genindeki mutasyonlardan

- Her iki hastalık otozomal resesif geçişlidir ve nadir görülür.

- GGCX aktivitesinde eksiklik  pıhtılaşma faktörlerinde yetersiz karboksilasyon.
- VKOR aktivitesinde kalıtsal eksiklik  K vitamininin epoksid formundan KH<sub>2</sub> formuna dönüşmesinde yetersizlik.
- Bu hastalarda protein C ve protein S te düşük olmasına rağmen, bildirilmiş venöz ya da arteriyel tromboz vakası yoktur.
- Bozukluk daha çok kanamayla ilişkilidir.

# K Vitaminine Bağlı Faktörlerin Kalıtsal Eksiliğinde Klinik Bulgular

Kanama bulguları sıklıkla bebeklikte ortaya çıkar.

- Yenidoğan dönemindeki rutin K vitamini uygulanması tanıyı geciktirebilir.
- Faktör düzeyleri 5 ünite/mL'den düşük ise ağır kanamalar (kafa içi kanama, göbek kordonu kanaması).
- Büyük çocuklarda kolay morarma, mukokutenöz kanamalar veya cerrahi sonrası kanamalar.
- Ağır etkilenmiş çocuklarda iskelet bozuklukları da (nazal hipoplazi, parmak uçlarında hipoplazi, hafif iletim tipi işitme kaybı) bulunabilir.



# K Vitaminine Bağlı Faktörlerin Kalıtsal Eksiliğinde Tedavi ve Profilaksi

K1 vitamini 10 mg, oral veya parenteral, tanı konar konmaz.

Bazı hastalarda yetersiz cevap alınır. Faktör II, VII, IX ve X aktivitelerinde yeterli düzelme her zaman olmaz, (karboksilasyon tam değil).

Kanama sırasında ya da cerrahi müdahale durumlarında TDP veya protrombin kompleks konsantresi (PCC).

PCC kullanımında tromboz ve DIC gelişebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

**Profilaksi:** haftada bir 10 mg K1 vitamini

# Türkiye'de kullanımda olan K vitamini preparatları

- Konakion 10 mg ampul, K1 vitamini.
- Konakion MM 2 mg / 0.2 mL pediatrik ampul, K1 vitamini; oral, İM, İV, mikst misel solusyon.
- Libavit K 20 mg ampul, K3 vitamini (menadion).
- Vi-plex K 10 mg ve 20 mg ampul, K3 vitamini (menadion).

# Profilaktik K vitamini her yenidoğan bebeğin hakkı



*Katılımınız ve sabrınız için teŝekkürler*