T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VİTAMİN K EKSİKLİĞİNE BAĞLI İNTRAKRANİYAL KANAMALI HASTALARDA GENETİK POLİMORFİZM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur BERBER

KAYSERİ–2016

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VİTAMİN K EKSİKLİĞİNE BAĞLI İNTRAKRANİAL KANAMALI HASTALARDA GENETİK POLİMORFİZM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur BERBER

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZDEMİR

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Bilimi Tarafından TTU-2016-6579 kodlu proje ile desteklenmiştir.

KAYSERİ–2016

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Baskanı Sayın Prof. Dr. Tamer GÜNEŞ şahsında tüm öğretim üyelerine, yan dal uzmanlarına ve asistan arkadaşlarıma; tez çalışmamı yöneten, her aşamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZDEMİR'e

Tezimi destekleme ve fikir konusunda yardımcı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Hüseyin PER, Doç. Dr. Ekrem ÜNAL ve Yrd. Doç. Dr. Serpil TAHERİ'ye tezimin istatistiksel analizinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Serkan YILDIZ'a teşekkür ederim.

Ayrıca hayatım boyunca her zaman yanımda olan başta annem, babam, eşim ve kardeşlerim olmak üzere tüm aileme, tez çalışmam boyunca desteklerini üzerimden eksik etmeyen tüm sevdiklerime teşekkür ederim.

Dr. Uğur BERBER

Kayseri, 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **ix**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. K Vitamini Tipleri 3

2.1.1. K1 Vitamini (Fitonadion yada Filokinon) 3

2.1.2. K2 Vitamini (Menakinon) 4

2.1.3. K3 Vitamini (Menadion yada Menafton) 4

2.2. K Vitamini Eksikliği ve Tipleri 4

2.2.1 Erken Tip 5

2.2.2 Klasik Tip 5

2.2.3 Geç Tip 6

2.3. K Vitamini Tarihçe 7

2.4. Epidemiyoloji 8

2.5.Vitamin K Döngüsü 9

2.6. Etyoloji 11

2.7. Tanı 11

2.8. Ayırıcı Tanı 13

2.8.1. Karaciğer Hastalıkları 13

2.8.2. Pıhtılaşma Faktörlerinin Doğuştan Eksikliği 13
2.8.3. Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE) 13
2.8.4. Dissemine İntravasküler Koagulasyon 14
2.9. Laboratuvar 14
2.10. K Vitamininin Diğer Fonksiyoları 14
2.11. Proflaksi 15
2.12. Vitamin K Proflaksisinde Risk Faktörleri 18
2.13.Tedavi 19
3. MATERYAL VE METOD 20
3.1. DNA İzolasyonu 21
3.2. Örneklerin PCR İçin Hazırlanışı 21
3.3. RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) Uygulanması 22
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 31
6. SONUÇLAR 39
KAYNAKLAR 40
TEZ ONAY SAYFASI 53

KISALTMALAR

AAP **:**Amerikan Pediatri Akademisi

A1ATD **:** Alfa-1-Antitiripsin Eksikliği

BT **:** Bilgisayar Tomografi

GGCX **:** Gama Glutamil Karboksilaz

Gla **:** Gama-karboksiglutamat rezidüleri

Glu **:** Glutamat rezidüleri

HİE **:** Hipoksik İskemik Ensefalopati

ISTH **:** Uluslararası Hemostaz ve Tromboz Topluluğu

IVK **:** Intraventriküler Kanama

IKK : İnrakranial Kanama

MK-n **:** Menakinon

MGP **:** Matrix GLA protein

NADPH **:** Nikotinamit adenin dinükleotit fosfat

aPTT **:** Aktive Protrombin Zamanı

PT **:** Protrombin Zamanı

PIVKA-II **:** Karboksile Olmamış Protrombin

PCC **:** Protrombin kompleks konsantreleri

SDK **:** Subdural Kanama

SAK **:** Subaraknoid Kanama

SNP **:** Single nukleotid polimorphism

TDP **:** Taze dondurulmuş plazma

ABD **:** Amerika Birleşik Devletleri

VK **:** Vitamin K

VKEK **:** Vitamin K eksikliğine bağlı kanama

VKE **:** Vitamin K epoksit

VKOR **:** Vitamin K 2,3 epoksit redüktaz

VKORK : Vitamin K 2,3 epoksit redüktaz kompleksi

g-GK **:** Gama glutamil karboksilaz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. PCR malzemeleri 21

Tablo 2. PCR cihazı ısı ve işlem süreleri 22

Tablo 3. RFLP için kullanılan malzemeler 22

Tablo 4. Hastaların Demografik Verileri 25

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubu Yaş Ortalamaları ve Karşılaştırılması 26

Tablo 6. Cinsiyete Göre Mutasyon Analiz Sonuçları 26

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubu Mutasyon Analiz Sonuçları 26

Tablo 8. Hastaların Prognostik Bulguları 27

Tablo 9. Hastaların ve Kontrol Grubunun Beslenme Tipleri 28

Tablo 10. Hasta Grupta Genetik Mutant ve Normal Grupların Prognostik Faktörlerinin Karşılaştırılması 29

Tablo 11. Hastaların Görüntüleme Sonuçları 29

Tablo 12. Hasta grup verileri 49

Tablo 13. Kontrol grup verileri 51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Vitamin K1 (fillokinon) 3

Şekil 2. Vitamin K2 (Menokinon) 4

Şekil 3. Vitamin K Döngüsü 10

Şekil 4. VKORC1 geni %2' lik agaroz jeldeki RFLP öncesi PCR görüntüsü (M= Marker, 1-6 = VKORC1 geni PCR ürünü) 23

Şekil 5. VKORC1-1639 G>A polimorfizmin PCR – RFLP işlemi sonrasında agaroz jeldeki PCR görüntüsü 23

VİTAMİN K EKSİKLİĞİNE BAĞLI İNTRAKRANİYAL KANAMALI HASTALARDA GENETİK POLİMORFİZM

ÖZET

Amaç: Vitamin K eksikliğine bağlı kafa içi kanama (VKEK) yüksek morbidite ve mortalitesi olan, zeka geriliğine yol açabilen ciddi bir hastalıktır. Çalışmada amaç vitamin K eksikliğine bağlı kafa içi kanama geçirmiş hastalarda, VKOR1-1639G>A polimorfizm sıklığını saptamaktır.

Materyal ve Metot: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji ve Hematolji bölümlerinde 1990 ve 2016 yılları arasında takip edilen 51 idiyopatik ya da sekonder vitamin K eksikliğine bağlı kafa içi tanısı ile izlenen hastalardan ve 51 gönüllüden VKOR1-1639G>A polimorfizmi çalışılmak üzere kan alındı. Hastaların dosyaları taranarak ve ailelerden alınan bilgilere göre yoğun bakım ihtiyaçları beslenme tipi, laboratuar bulguları, görüntüleme sonuçları ve uygulanan tedaviler analiz edildi. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapılarak nörolojik sekeli ve devam eden epilepsi hastalığı olanlar tespit edildi. Çıkan sonuçlar hastaların klinik ve laboratuar sonuçları ile birlikte kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta grubuna VKEK tanısı ile izlenen yaş ortalaması 8.29±6.56 olan 51 ve kontrol grubuna yaş ortalaması 10.53±4.7 olan 51 hasta dahil edildi. Hasta grubun 22'si kız, 29'u erkek, kontrol grubu 28 kız, 23 erkekden oluşmaktaydı. VKOR1-1639G>A mutant pozitifliği hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı. Hasta grubunda prognoz üzerine ise anlamlı bir etki bulunamadı. Hasta grubundan 8'i (%15,7) normal, 29'u (%56,9) heterozigot taşıyıcı, 14'ü (%27,5) homozigot mutant olarak geldi. Kontrol grubundaysa 19'u (%37,3) normal, 19'u (%37,3) heterozigot taşıyıcı, 13'ü (%25,5) homozigot mutant şeklinde bulundu. Kız ve erkek cinsiyet arasında ise mutasyon açısından anlamlı bir farklılık yoktu. VKEK'li grupta sadece anne sütü ile beslenme oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti.

Sonuç: Vitamin K proflaksisinin tüm yenidoğanlara verilmesi gerektiği VKOR1-1639G>A mutant ve sadece anne sütü alan hastalarda ek doza ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Vitamin K proflaksisi, VKOR1-1639G>A polimorfizmi, kafa içi kanama

GENETIC POLYMORPHISM IN INTRACRANIAL HEORRHAGIC PATIENTS DUE TO VITAMIN K DEFICIENCY

ABSTRACT

Aim: Intracranial hemorrhage due to vitamin K deficiency is a serious disease that can lead to morbidity, mortality and mental retardation. Our goal in this study is to determine the frequency of VKORC1-1639 G>A polymorphism in patients that have undergone intracranial hemorrhage due to vitamin K deficiency (VKDB)

Material and method: To study VKORC1-1639 G>A polymorphism, blood were drawn from 51 patients, followed at the Erciyes University, Faculty of Medicine, Pediatric Neurology and Hematolj section between 1990 and 2016, diagnosed with VKDB as idiopathic or from patients diagnosed with intracranial hemorrhage due to secondary vitamin K deficiency and also from 51 volunteers. Intensive care and nutrition needs of patients as well as the laboratory datas/findings/results, screening/imaging results and treatments that were applied were analyzed through scanning the files of the patients and information received from families. Through detailed physical examination, patients with neurologic sequelae and ongoing epilepsy were determined. The results were compared with clinical and laboratory results with control group.

Findings: In our study, 51 patients, 22 girls and 29 boys, diagnosed with VKDB with the mean age of 8:29 ± 6:56 and 51 patients in the control group, 28 girls and 23 boys, with the mean age of 10:53± 4.7 were included. VKOR1-1639G> A mutantions were more positive in the patients than in the control group. In the patient group , no significant effect on the prognosis was found, 8 of the patients (15.7%) were normal, 29 (56.9%) heterozygous carrier, and 14 (27.5%) came as homozygous mutants. In the control group, 19 (37.3%) were normal, 19 (37.3%) heterozygous carriers and 13 (25.5%) resulted as homozygous mutants. There were no significant differences between female and male gender in terms of the mutation. Feeding with only breast milk was significantly higher in the VKDB group compared to the control group.

Result: Vitamin K prophylaxis should be given to all newborns and patients feeding with only breast milk need for additional doses.

Key words: Vitamin K Prophylaxis, VKOR1-1639G> A Polymorphism, Intracranial Hemorrhage

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin K (VK) eksikliğine bağlı kanama yenidoğan döneminde en sık görülen hemostatik bozukluklardan biridir ve önlenebilir zeka geriliği sebeplerinin başında gelir (1, 2). VK eksikliğine bağlı 3 tip kanama vardır. Bunlar; doğumun ilk gününde ortaya çıkan genelde annenin kullandığı VK metabolizmasını bozan ilaçlarla ilişkili erken tip; doğumdan sonra ortalama 48-72. saatlerde ortaya çıkan ve yeterli VK üretilememesine bağlı prognozu kötü olan klasik tip ve ortalama 3 ile 8. haftalar arasında meydana gelen genellikle kafa içi kanamalar ile ortaya çıkan proflaksi ve VK'nın yetersiz alınmasına bağlı geç tiptir (3). VK eksikliğine bağlı kanama (VKEK) diğer faktör eksikliklerinden daha sık görülür (4). Özellikle sadece anne sütü alan yenidoğanlarda, anne sütündeki yetersiz VK'ya bağlı olarak VKEK daha sık görülmektedir. VK koagülasyon faktörlerinin ile bazı proteinlerin post-translasyonal modifikasyonunda ve tersiyer yapısının oluşmasında görevli gama glutamil karboksilaz (g-GK**)** enziminin kofaktörüdür. Karboksilasyon sürecinde glu rezidüleri gla rezidülerine dönerken redükte haldeki VK (hidrokinon) oksitlenerek vitamin K epoksit (VKE) haline gelir. Döngünün devamının sağlanması için VKE'den tekrar hidrokinon oluşması gerekir ve bu basamak vitamin K 2,3 epoksit redüktaz kompleksi (VKORK) diye adlandırılan enzimin denetimi altındadır. VK eksikliği ya da bu enzimde meydana gelen bir polimorfizmde koagülasyon faktörleri fonksiyonel hale gelemediğinden kanama yatkınlığı oluşmaktadır. Yenidoğanlar yetişkin koagülasyon aktivitesinin sadece % 20- 50 sine sahiptir. Bunun başlıca nedenleri K vitaminine bağlı koagülasyon proteinlerinin (Faktör II, VII, IX ve X) ve kontakt proteinler olan F XI, F XII, prekallikrein ve yüksek molekül

ağırlıklı kininojenin doğumdaki konsantrasyonları erişkinin %50'si kadar olmasındandır.

Çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi ve Hematoloji bilim dalları tarafından takip edilen hastaların kan örnekleri alınarak retrospektif olarak moleküler etyolojisin araştırılması ve toplumumuzdaki VKEK'ya yol açtığı düşünülen, VKORK genini kodlayan VKOR1-1639G>A polimorfizminin saptanması amaçlanmıştır. VKOR1-1639G>A polimorfizminin yüksek saptanması durumunda VKEK ile VKOR1-1639G>A polimorfizmi arasındaki ilişki gösterilmiş olacaktır. Bunun yanında sadece anne sütü ile beslenenler ve mama ile beslenenler arasındaki VKEK oranları değerlendirilip, anne sütü ile beslenmenin VKEK insidansında artış yapıp yapmadığı değerlendirilecektir. Ayrıca VKEK'in prognoz açısından değerlendirilmesi yapılarak, ülkemizdeki maddi ve manevi kaybın boyutları gösterilmiş olacaktır.

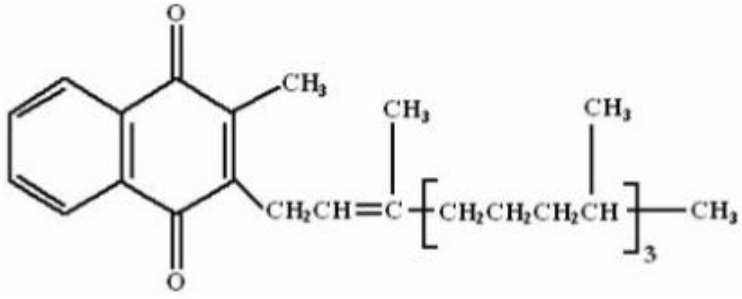
2. GENEL BİLGİLER

VK yağda eriyen bir vitamindir. Biyokimyasal olarak yapısında 2- metil-1,4-naftokinon grubu içermektedir. İki tane doğal, bir de sentetik olmak üzere üç tipi mevcuttur (5, 6).

2.1. K Vitamini Tipleri

2.1.1. K1 Vitamini (Fitonadion yada Filokinon)

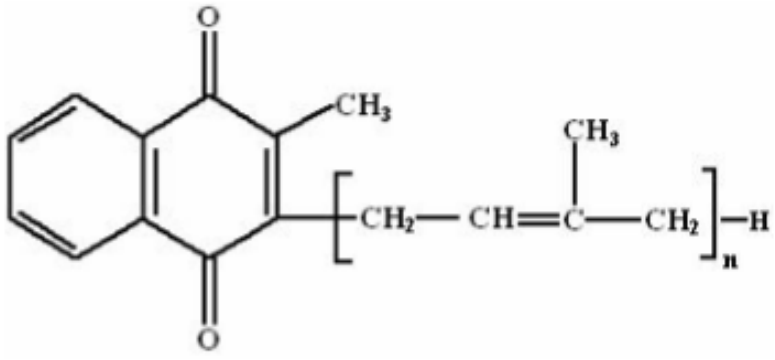
Ana gruba bir fitil grubunun bağlanması ile oluşur (2 metil-3-fitil-1,4- naftokinon). Bu yan zinciri C3 pozisyonundadır. Bu vitamin yeşil bitkilerin yapraklarında sentezlenir. Fotosentezde ve fosforilasyonda rol oynar. Vitamin K1 olarakta bilinen filokinon aynı zamanda dolaşımdaki formudur. Dolaşımdaki konsantrasyonu alınan diyetle değişmektedir. Filokinon kişisel çeşitliliği diğer yağda çözünen vitaminlere göre daha fazladır ve biyoyararlanımı %2 ila %80 arasında değişmektedir. Serum filokinon düzeyi ırk / etnisite göre farklılık gösterir. Pişirme vitamini uzaklaştırmaz. Donmuş yiyeceklerde K vitamini tahrip olabilir (7).



Şekil 1. Vitamin K1 (fillokinon)

2.1.2. K2 Vitamini (Menakinon)

Naftokinon grubuna eklenmiş difanersil grubu içerir. Bu gruptaki vitaminler MK-n olarak ifade edilirler, (n) alifatik yan zincirdeki izoprenoid kalıntılarının sayısını belirler ve çift halka yapısına sahiptir. 13 grup tanımlanmıştır. İnvitro en etkin şekli MK-4 olarak bildirilmiştir. Fermentasyon yapan mikroorganizmalar ve insanda terminal ileum ve kolonda yerleşmiş olan barsak bakterileri tarafından sentez edilir (6).



(2-Metil-3-difarnesil-1,4-naftokinon)

Şekil 2. Vitamin K2 (Menokinon)

2.1.3. K3 Vitamini (Menadion yada Menafton)

Sentetik olarak yapılan ve yağda çözünen, en basit yapılı VK türüdür. Bundan türeyen menadion sodyum bisülfit ile menadiol sodyum disülfat, menadionun ve yukarıda sayılan doğal vitaminlerin aksine, suda çözünen K vitaminleridir. Suda çözülmesini kolaylaştırıcı bir yan zincire sahiptir. Diasetomenafton türevi ilaç olarak kullanılır. Bu sentetik K vitaminlerinin etkinliği yağda çözünen doğal K vitamininkine göre daha düşüktür ve etkileri daha geç başlar. Yağ absorbsiyonunu bozan durumlar ile yağdan fakir beslenenlerde VK absorbsiyonu azalır (5). Fakat bu şartlarda sentetik VK'nın absorbsiyonu bozulmaz (8). VK başlangıçta karaciğerde birikse de karaciğer derişimi hızla düşer ve sınırlı bir depolanmaya sahiptir.

2.2. K Vitamini Eksikliği ve Tipleri

VK eksikliğine bağlı kanama, süt çocukluğu döneminde en sık görülen edinsel kanama bozukluğu olup, sıklığı %0.5-1 olarak bildirilmiştir (1, 9). VK eksikliğinde doğumdan sonraki ilk aylarda eskiden yenidoğanın hemorajik hastalığı olarakta bilinen tabloya ne-

den olur. Yenidoğanda plasentadan geçişinin az, anne sütünde düzeyi yetersiz ve bağırsak florası henüz tam gelişmemiş olmasından dolayı VK eksikliği görülür. Yenidoğandaki koagülasyon proteinlerinin düzeyi erişkin seviyesine yaklaşık 6. ayda ulaşır. VK eksikliğinde hastalar nazal, umblikal, ürogenital, gastrointestinal kanamalara veya ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan kafa içi kanamalar ile de başvurabilmektedir (1, 10). Etyolojinin idiyopatik ya da sekonder olduğu düşünülmektedir. İdiyopatik etyoloji daha çok anne sütü alan ve altta baska bir nedenin olmadıgı durumda düsünülmektedir. Sekonder etyolojiden ise VK'nin malabsorbsiyonu ve bazı ilaçlarla antagonize edilmesi sorumlu tutulmaktadır. Başlangıç yaşına göre erken (0-1 gün), klasik (2-5 gün) ve geç (2-8 hafta) olmak üzere üç farklı tipte görülmektedir.

2.2.1. Erken Tip

Doğumun ilk gününde ortaya çıkan genelde annenin kullanığı VK metobolizmasını bozan ilaçlarla ilişkilidir. Bu tipte kafa içi kanama sıktır. Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından gebeliğin son ayında 10 mg/gün oral K vitamini önerilmektedir (11). Williams ve ark, 2002 yılında yaptığı bir çalışmada gebeliğin son 4 haftasında 20 mg/gün oral VK ve doğumda 1 mg intramüsküler önermektedir (12). Zipursky ve ark. ise 1999 yılında yaptığı çalışmada doğumdan önce anneye VK uygulanmasının yenidoğanın VK bağımlı koagülasyon faktörlerinde artış sağladığını göstermiş ve doğum öncesi 2 hafta boyunca günde 20 mg oral VK önermektedirler (10). Laktasyondaki anneye günlük 5 mg oral VK verildiğinde geç VKEK'nın elimine edilebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (13, 14).

2.2.2. Klasik Tip

VK'nın plasental geçişi azdır. Tüm yenidoğanlarda doğumdan sonra 48-72. saatlerde faktör II, VII, IX ve X'da hafif bir azalma vardır ve 7-10. günlerde normal düzeye erişmektedir. Bunun nedeni bağırsak florasının tam gelişmemiş olmasıdır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde menakinon üretmeyen laktobacillus bifidus florası hâkimdir. Buna ek olarak anne sütündeki VK düzeyi 1 μcg/L iken, formül mamalarda daha fazla olabilmektedir. Bu nedenle VKEK riski anne sütü ile beslenenlerde ve ağızdan beslenmesi iyi olmayan bebeklerde daha fazla artmaktadır. Sıklığı ortalama % 0.4-1.7

olarak bildirilmektedir (10, 13). Mortalite %1'dir. Kanama daha çok gastrointestinal sistem (%70), umblikus, cerrahi insizyonlar ve enjeksiyon bölgelerinden olmaktadır. Kafa içi kanama çok nadir olup görülmesi halinde yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olur (15).

2.2.3. Geç Tip

Dam ve ark, 1935 yılında 26 günlük bir yenidoğanda kanama ve anemi tespit ettikten sonra, VK'ya bağlı olabileceğini düşünmüşler ve VK tedavisi sonrası kanamanın durduğu görülünce bu durumu geç VKEK olarak adlandırmışlar (16). İlk haftadan sonra ve genellikle 2-12. haftalarda görülür, bazen 6 aya kadar uzayabilmektedir. Geç VK eksikliğine bağlı kanamalar %80-90 oranında kafa içi bölgede görülmekte, mortalite ve morbiditesi yüksek olmaktadır. Anne sütünün yetersiz VK içermesi, yetersiz VK profilaksisi yapılması, VK malabsorpsiyonuna neden olabilecek kolestatik karaciğer hastalıkları (kistik fibroz, koledok kisti, alfa-1 antitripsin eksikliği) ve bağırsak florasını etkileyebilecek geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı nedeniyle gelişmektedir (5, 15). Daha çok anne sütü alan yenidoğanlarda ve erkeklerde görülür. İnsidansı değişik çalışmalarda farklı bulunmuştur. Genelde kanama görülmeden önce uyarıcı durumlar vardır (kolestaz, malabsorbsiyonla birlikte büyüme geriliği, uzamış sarılık gibi). Çoğu zaman uyarıcı kanamalar olarak bilinen çabuk morarma, burun kanamaları, göbekten sızıntı şeklinde kanamalar görülebilir (15). Bunların dışında kafa içi kanamalar %80-90 vakada görülmektedir. Mortalite ortalama %25 oranında görülmektedir. Olguların %50'sinde kalıcı sekel kalır. Gelişmekteki ülkelerde prevalansı 20- 80/100,000'dir (13). Güney Doğu Asya'da daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda yenidoğanlara oral yolla tek doz uygulanan VK insidansı 3-5 kat, 2 mg 3 doz oral VK uygulanmasının ise insidansı 15-30 kat daha azalttığı gösterilmiştir.

Bebeklerde VK eksikliğine bağlı geç kanama nedenleri özetle;

a) Bağırsakta VK sentezleyen bakterilerin yeterli kolonize olamaması
b) Bebekte artmış kinon metobolizması
c) Anne sütünde az miktarda VK bulunması
d) Vitamin K epoksit döngüsünün yeterli çalışmaması olarak sıralanabilir.

2.3. K Vitamini Tarihçe

Yenidoganın hemorajik hastalıgı ilk kez 1894 yılında Bostonlu bir hekim olan Townsend tarafından tanımlandı. Whipple 1913'te ve Gelston 1921'de hastalıgın protrombin zamanının uzamasına bağlı olduğunu düşündüler (17).

Henrick Dam 1930'da tavukların diyetinde kolestorolün gerekli olup olmadığını incelemek amacıyla deneyler yaparken tavukları, lipid çözücü maddelerle ekstrakte edilmiş bir yemle besliyordu. Yağsız diyetle beslenen tavukların kanama yüzünden öldüğünü gözlemledi. Bir başka gruba yeşil yapraklı kaba yonca verdiğinde kanama olmadığını saptadı. Böylece besinlerde antihemorajik bir faktörün varlığını keşfetmiş oldu. Bu vitamine koagülasyondan köken alan K vitamini adını verdi (6).

Brinkhous 1937'de çalışmasında yenidoğanda protrombin seviyesinin erişkinin %30-60'ı arasında olduğunu ve yaşamın ikinci gününde erişkinin %15-30'una düştüğünü onuncu güne kadar da giderek arttığını gösterdi (18).

Waddell ve Guerry 1939'da düsük plazma protrombin seviyesinin VK uygulaması ile düzeltilebileceğini bildirdi (19). Lehmann 1944'de Göteborg'daki çalışmalarında doğumdan sonra oral VK uygulanan bebeklerde, 2-8 gün içinde kanamaya bağlı ölümlerin 5 kat azaldığını gösterdi (20).

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) 1961 yılında beslenme komitesi yenidoğanın hemorajik hastalığını "K vitamini eksikligine bağlı olarak gelisen yasamın ilk günlerinde görülen protrombin, prokonvertin ve muhtemelen diger faktörlerin de eksikliği ile karakterize bir kanama hastalığıdır" diye tanımladı. Tüm yenidoğanlara doğar doğmaz 0,5-1 mg VK yapılmasını önerdi (21).

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Komite'si 1999'da toplanarak; yenidoğanın hemorajik hastalığı ifadesini, diger kanama hastalıklarından net ayırt edilmesi ve daha doğru tanımlanması açısından adının değistirilmesine karar verdi. Adını VK bağımlı koagülasyon faktörlerinin yetersizliği nedeniyle kanama oluşması durumunda VK uygulaması ile düzelen VK eksikliğine kanama (VKEK) olarak değistirdi (15, 22).

Bütün bu araştırmalardan sonra birçok araştırmacı VK nin, VK eksikliğine bağlı kanamaya karşı profilakside kullanılmasını uygun bulmuşlardır. Fakat yenidoganda,

protrombin yanında diğer koagülasyon proteinlerininin de düşük bulunması, yenidoğan kanamalarının VK eksikliği dışında başka sebeplerden de oluşması, VK'nın suda eriyen formunun yüksek miktarlarda kullanılması ile kernikterusla sonuçlanan hemolitik anemilerin ortaya çıkması bazı klinisyenlerde sağlıklı yenidoğanlara VK uygulanmasına gerek olmadığı fikrini uyandırmıs, bu durum uygulamada bir takım belirsizliklerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bazı ülkelerde VK uygulanmaması ve VK eksikliğine bağlı kanamalarda belirgin bir artış görülmesi sonucu VK uygulanması tekrar başlatılmıştır (17).

Son yıllarda VK'nin kanserle iliskişinin bildirilmesi ile ülkeler arasında VK uygulanıp uygulanmaması, uygulama şekilleri ve dozları arasında bir karmaşa oluşturmuştur (14, 23, 24). Bazı yayınlarda yüksek konsantrasyonlarda K1 vitamini lenfosit süspansiyonlarında kardeş kromatid exchangeni artırdığı ve hayvanlarda diger mutajenik formların aktivitesini ortaya çıkardığı gösterilmiştir (6). Son çalışmalar ise VK'nin çocukluk çağı kanserleri ile iliskişinin olmadığını göstermiştir (10, 25, 26).

Suttie ve Stenflo 1970'de VK proteine bağlı glutamat rezidülerinin (Glu), gama-karboksiglutamat (Gla) rezidülerine dönüşmesinde kofaktör olarak rol aldığını göstermiştir. Bu gla rezidülerinden ikisi, kemik-gla (osteokalsin olarak da bilinir), ve matriks-gla proteini (MGP) kemik kalsifikasyonu ve diğer dokular dengeleme çok önemli bir rol oynar (27, 28).

2.4. Epidemiyoloji

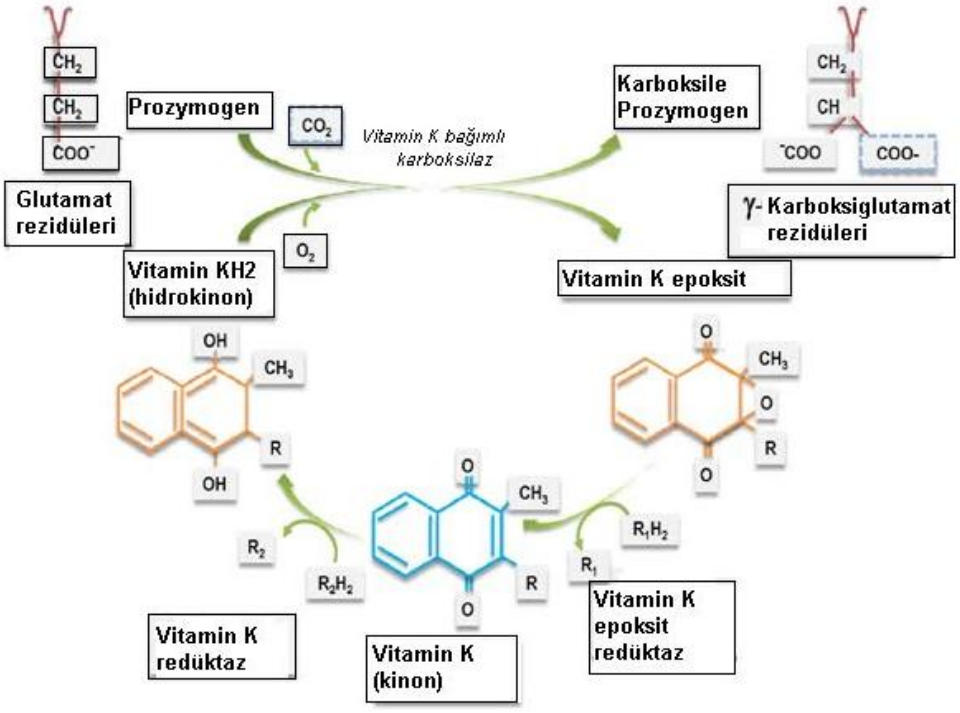
Dünyada tam olarak VKEK insidansı bilinmemekle birlikte, Avrupa ve Asyada VKEK oranı 100000 doğumda 4.4 ile 7.2 arasında değişmektedir (29, 30). VKEK insidansı kıtalar arasında değişiklik göstermekle beraber, ülkelerin VK proflaksi programı, sosyoekonomik düzeyi ve genetik yapısı ile yakından ilişkilidir. Genel olarak gelişmiş ülkelerde daha düşük insidansa sahipken, gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı artmaktadır. Avrupa'da ki çalışmalara baktığımızda; Ijland ve ark. 2008 yılında Hollanda'da yapmış olduğu çalışmada VKEK insidansını 0.5-3.2/100.000 olarak tespit etmişlerdir (31). İngiltere'de 1988–1990 yılları arasındaki klasik VKEK insidansı 5.4/10.000, geç VKEK insidansı 4.4/10.000 olarak bulunmuştur (32). Salomonsen ve ark. klasik VKEK insidansını 1934–1939 yılları arasında Oslo'da 8/1000 olarak rapor

etmiştir (33). Sutherland ve ark. 1967 yılında anne sütü alanlarda VKEK insidansınını % 1.7 olarak raporlamıştır (34). Türkiye' de ise VKEK insidansını tam olarak gösterecek güvenilir bir kaynak bulunmamaktadır. Çünkü ulusal gözetim programı altında bulunmamaktadır. VKEK'lı hastaların kafa içi kanama olarak kayıt altına alınmış olabileceği düşünülmektedir. Ankara, İstanbul ve İzmir gibi büyük şehirler referans merkezleri olarak alınsada biz daha fazla sayıda VKEK'lı hasta olduğunu düşünmekteyiz. Koç ve ark. 2007 yılında yapmış olduğu bir çalışmada insidans 4-10/10.000 olarak bulunmuştur. İnsidansın bu oranlardan çok daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Ortaya çıkan sonuçlar buz dağının görünen yüzünü oluşturmaktadır. Zengin ve ark. 2013 yılında Türkiye'nin sanayileşmiş kentlerinden biri olan Kocaeli'de yaptığı bir çalışmada insidansı 13.37/100,000 olarak bulmuştur (35). Bu sonuç bizim VKEK insidansının beklenenden yüksek olduğu tezimizi desteklemektedir

2.5.Vitamin K Döngüsü

VK karaciğerde sentezlenen faktör II, VII, IX, X gibi pıhtılaşma faktörleri, protein C, protein S gibi fibrinolitik sistem proteinleri ve hemostaz ile ilgisi olmayan osteokalsin gibi matriks–gla proteinlerinin post translasyonal karboksilasyonunda görevli yağda çözünen bir vitamindir. Transplasental VK geçişi yetersizdir ve anne sütündeki VK konsantrasyonu çok düşüktür.

VK söz konusu karboksilasyon tepkimesini katalize eden ve gamma glutamil karboksilaz (g-GK) adı verilen enzimin kofaktörüdür. VK FII, FVII, FIX ve FX'un sentezlenmesinde değil, sentezlenme sonrası işlev görür şekle değişmesinde (posttranslasyonal modifikasyon) rol oynamaktadır. Karboksilasyon sürecinde faktörlere bağlı glu rezidüleri gla'ya dönüşürken indirgenmiş (redükte) VK (hidrokinon), yükseltgenerek (oksitlenerek) Vitamin K epoksit (VKE) halini alır (36). Gla rezidüleri bu faktörlerin kalsiyum varlığında endotel ve trombosit yüzeyindeki fosfolipidlere bağlanmasını sağlar. Döngünün devamlılığının sağlanabilmesi için VKE'den tekrar hidrokinon oluşması gerekir ve bu basamak Vitamin K 2,3 epoksit redüktaz kompleksi (VKORK) şeklinde adlandırılan bir enzimin denetimindedir. Bu enzimlerden (γ-GK, VKOR) herhangi birinin disfonksiyonu koagülasyon faktörlerinin yeterli karboksillenememesine ve dolayısıyla etkinliklerinin azalmasına yol açar.



Şekil 3. Vitamin K Döngüsü

Faktör FII, FVII, FIX, FX ve protein S, C, Z karaciğerden sentez edilir. Glutamat rezidülerini (glu) karboksilasyonla gama-glutamat (gla) rezidülerine çevrilir. Karboksilasyon koagülasyon sisteminin normal aktivitesi için gereklidir. Gama karboksilasyon endoplazmik retikulumda yapılır, gama glutamil karboksilaz enzimi (GGCX) tarafından katalize edildiği düşünülüyor. Karboksile proteinler golgi cisimciğine geçer ve sekrete edilir. VK glu rezidüler gla rezidülere geçerken karbondioksit ekleme işini yapan GGCX için önemli bir kofaktördür (36, 37). GGCX ilk olarak 1991 yılında izole edildi. VCORK ise 1976 yılında tanımlandı ama tam olarak anlaşılması ve karakterize edilmesi 2004 yılında gerçekleşti (38). GGCX ve VCORK proteinlerin post-tranlasyonel modifikasyonu ile ilgili enzimlerdir.

VKOR'yi kodlayan γ-GK geni 2004 yılında 16. kromozom üzerinde izole edilmiştir (39, 40). Günümüzde, VKOR genini promotor bölgesindeki tek nükleotis polimorfizmi "Single nukleotid polimorphism" (SNP) 1639G>A VKOR enziminde %50 varan azalmaya yol açar (41). Bu durumun ise VK antagonisti olan warfarinin doz varyasyonundan sorumlu tutulmaktadır (42). Ayrıca bir sonraki basmakta olan ve indirgenmiş VK'nın pıhtılaşma faktörlerini post-translasyonal karboksilasyonunda görev yapan GGCX geni tarafından kodlanır (42). Bu genlerdeki single nükleotid

proteinin (SNP) klinik önemi güncel çalışmalarda belirtilmiştir (42, 43). İto ve ark. 200 Japon çocuğun pıhtılaşma profilinin analizini yaptığı çalışmasında insersiyon varyantını taşıyanlarda koagülasyon kabiliyetinde azalma tespit etti. Ayrıca VK bağımlı bir pıhtılaşma faktörü olan faktör VII geninin promotor bölgesindeki 323. pozisyondaki decanükleotid insersiyonu ile faktör VII seviyesinde %25 oranında azalma olduğu belirtildi (44). Bu polimorfizmin kanamaya yol açtığına dair güncel çalışmalarda mevcuttur.

2.6. Etyoloji

VKEK idiyopatik ya da sekonder nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (13). İdiyopatik daha çok anne sütü alan ve altta başka bir nedenin olmadığı durumda düşünülmektedir. Sekonder sebepler ise VK'nin malabsorbsiyonu (karaciğer veya barsak hastalıkları nedeni ile) ve bazı ilaçlarla antagonize edilmesi sonrasında ortaya çıkmaktadır. Çoğu zaman altta yatan ve başvuru anına kadar farkedilmeyen bir hepatobiliyer ya da kolestatik karaciğer hastalığı vardır (15).

Yenidoğanda görülen VK bağlı faktör eksiklikleri hepsi kalıtsal olarak kabul edilemez. İlk 24 saat içinde görülen VK eksikliğine bağlı "erken" kanamalarda altta yatan en sık neden annede VK yetersizliğine yol açan bir ilac (antibiyotikler, antikonvülzanlar, antitüberküloz ilaçlar, v.b.) kullanımı olmasıdır. Erken kanamalar genelde umbrikulus, gastrointestinal sistem ve nazofarenksten kanamaya yol açmaktadır.

Bu bebeklerde doğum sürecindeki travmaya bağlı olarak genellikle yaşamı tehdit eden ciddi kanamalar (sefal hematom veya kafa, göğüs kafesi ve/ veya karın içi) gelişebilir. İleri yaşta başvuran ve daha önce belirgin kanama öyküsü olmayan kişilerde edinsel nedenler mutlaka araştırılmalıdır. Bunlardan en önemlileri karaciğer yetersizliği ve ilaclardır (özellikle warfarin ve süperwarfarinler). VK bağlı faktörlerin kalıtsal birlikte eksikliğinin benzer laboratuvar ve klinik bulgulara yol açabilecek edinsel ve kalıtsal hastalıklar/bozukluklardan ayrılması önemlidir.

2.7. Tanı

VK eksikliğine bağlı kafa içi kanama hiçbir belirti olmadan, aniden de meydana gelebilmektedir. Hastalar sıklıkla solukluk, konvülziyon, bilinç bulanıklığı, kusma veya emmede azalma, ishal, ön fontanelde bombelik ve pulsasyon gibi semptomlarla

hastaneye başvurur. VK eksikliği olgularında PT, aPTT'de uzama ve normal trombosit sayısı saptanır. VKEK için özgün bir test olmamasına rağmen, VK'nin intramusküler veya intravenöz verildikten 24 saat sonra bakılan PT ve aPTT'nin normale dönmesi bu tanıyı destekler (45).

Özdemir ve ark. 2011 yılında Erciyes Üniversitesinde 1990 ve 2006 yılları arasında doğmuş yenidoğanlarda yapmış olduğu bir çalışmada, geç K vitamini eksikliği tanısı almış hastalarda kullandığı tanı kriterini normal fibrinojen ve trombosit düzeyi, protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normalde uzun fakat K vitamini verildikten sonra normale dönmüş olması, eğer taze donmuş plazma verilmişse, yedinci günde PT ve aPTT düzeylerinin normal olması olarak belirlendi (46). Vitamin K eksikliğinde en çok etkilenen protein protrombin (FII)'dir. Protrombin seviyesi normalin %10-15'ine düşerse küçük travmalarla dahi kanama meydana gelebilir. ''Protein Induced in Vitamin K Absence'' (PIVKA-II) protrombinin karboksile olmamış formu olup tanı için oldukça sensitif bir biyomarkırdır (47). Daha sonra yapılan benzer çalışmaların çoğunda tanı koymak için benzer protokol uygulandı. İdiopatik VKEK tanısı koymada hastaların özgeçmindeki malabsorbsiyon bozuklukları, inflamatuar kemik hastalıkları, karaciğer fonksiyon bozuklukları, çölyak hastalığı ve warfarin kullanımı sorgulanmalı ve şüpheli hastalık öyküsü olanlar dışlanmalıdır. VK eksikliğini diğer konjenital defektlerden ayırmak gerekir. Bunların en sık görülenleri izole faktör VII eksikliği ve faktör IX (hemofili B) eksikliğidir. Nadir olarak karşımıza çıkanlar ise faktör II ve X eksikliği ile kombine faktör VII ve X eksikliği görülmektedir Sonradan kazanılmış kanama bozukluklarından kazanılmış hemofili ve faktör VII ye karşı inhibitör gelişmesi gibi durumlar bilinmelidir. VKEK genellikle pıhtılaşma faktörlerindeki azalmaya bağlı kanama görülür. VKEK ile ilgili uluslar arası bir tanımlamada fikir birliğine varılmıştır.

Bu tanımlamaya göre;

1) PT değerinin en azından 4 kat üstüne çıkması (PR>4) ya da

2) Aşağıdakilerden en az birinin doğru olması

a) Normal ya da yükselmiş trombosit sayısı, fibrin yıkım ürünlerinin artmadan normal fibrinojen sayısı

b) VK tedavisi sonucu PT nin normale dönmesi.

c) PIVKA-II düzeyleri normal kontrol sınırlarının altında olmaması olarak bildirilmiştir(48).

Ayrıca erken tanı ve tedavinin prognoz üzerine olumlu etkisi antenatal tanı yapılabileceğini akla getirmektedir. VKEK için bilimsel literatürde bilinen bir antenatal tanı yoktur. Fakat düşünülürse kolay tedavi sağlanabileceği ve gebelerde 3. trimesterde VK uygulamaları majör kanama komplikasyonlarını azaltacağı düşünülmektedir.

2.8. Ayırıcı Tanı

2.8.1. Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer patolojilerinin yaygın sebepleri arasında viral enfeksiyonlar, hipoksi, total parenteral nutrisyon, şok ve hidrops sayılabilir. Ayrıca VK emilimi için safra asidi ve pankreas sekresyonu gereklidir. Yağ malobsorbsiyonu olanlarda VK emilimi ile ilgili sınırlı veriler vardır. Safra asidi üretilemediği durumlarda VK emilemez. Shearer ve ark, ise safra kesesi tıkanıklığının yağ emilimini pankreasa enzimlerine göre daha fazla etkilediğini ortaya koymuştur (49-51).

2.8.2. Pıhtılaşma Faktörlerinin Doğuştan Eksikliği

Hemofili A ve B yenidoğan döneminde en sık görülen kalıtımsal hastalıklardandır. Her ikisi de erkeklerde görülür. Tanı için aile öyküsünü sorgulama, PTT değerinde uzama, Faktör VIII ve IX miktar tayini yapılır. Von Willebrand hastalığı için ise PT ve kanama zamanı değerlerinde uzama, faktör 8 ve von willebrand faktör tayini yapılır. Faktör XIII eksikliği, bu dönemde göbekten sızıntı biçiminde kanamaya yol açabilir. Tanı, faktör düzeylerinin ölçümüyle konulabilmektedir (52).

2.8.3. Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE)

Kanama nedenleri arasında yer alır. Ancak anamnezde asfiksi öyküsünün alınması, laboratuvar bulgularının normal olması nedeni ile ekarte edilebilir. Term yenidoğanın hipoksik iskemik ensefalopatisi çeşitli patolojiler sonucunda ortaya çıkar. Bu

patolojiler; selektif nöronal nekroz, parasagittal hasar, periventriküler lökomalazi ve fokal ve multifokal beyin hasarı olarak gösterilebilir (53).

2.8.4. Dissemine İntravasküler Koagulasyon

Genellikle hipoksi, asidoz, şok, enfeksiyon gibi sekonder olaylar sonrasında özellikle de prematürelerde görülür. Tanı için azalmış trombosit sayısı, uzun PT, aPTT değeri, azalmış fibrinojen, artmış D-Dimer saptanır (52, 54).

2.9. Laboratuvar

Protrombin zamanı (PT) ekstrinsik yol ve ortak koagülasyon yolağını fibrin oluşturabilme yeteneğini gösterir. Fonksiyonel olarak aktif VK'ya bağımlı pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX ve X aynı zamanda tromboplastin ve faktör V hakkında bilgi verir. Protrombinin yenidoğanlarda %20 altına düşene kadar koagülasyon üzerine çok etkisi yoktur. Kanamalı yenidoğanlarda VK sonrası PT'nin normal değerlere gelmesi VKEK tanısı koydurmada önemlidir. VK'nın plazma düzeyi sağlıklı insanlarda 10-12 mol/L arasındadır. Günümüzdeki mevcut deneylerde yapılan ölçümlerde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve / veya kütle spektrometresi kullanılmaktadır (55). VK bağlı kalıtsal kombine faktör eksikliği genellikle kanama öyküsü ve/ veya tablosu ile başvuran hastalarda uzamış aPTT ve PT saptanması ile gündeme gelir. Anamnez, fizik muayene ve rutin tetkiklerle (kan sayımı, biyokimyasal analiz) diğer durumlar (karaciğer yetersizliği, ilaç kullanımı, malabsorbsiyon, zehirlenme, v.b.) dışlanabilir. Bu hastalarda trombosit sayısı ve fonksiyonları normaldir. aPTT ve PT'deki uzama FII, FVII, FIX ve FX'dan hangisinin ön planda en düşük düzeyde olduğu ile ilişkili olmak üzere değişkenlik gösterir. PIVKA-II düzeylerinin ölçümüde tanı için önemlidir.

2.10. K Vitamininin Diğer Fonksiyoları

VK sadece koagülasyon proteinlerinin karboksilasyonu ve modifikasyonunu aşamasında yer almaz. Bunun yanında çeşitli işlevleri olan bir vitamindir. Koagülasyon proteinleri dışında; kemik, kıkırdak, akciğer, böbrek ve başka dokularda da VK bağımlı osteokalsin, nefrokalsin ve matrix Gla protein (MGP) gibi farklı proteinler izole edilmiştir (5, 13). İnflamatuar kemik hastalığında, yağ malobsorbsiyonu ve yağda çözünen vitaminlerin alınamaması iskelet sisteminde bozukluklarına yol açmaktadır.

Koitaya ve ark. 2009 yılında yapmış olduğu çalışmada post-menopozal kadınlarda menakinon (MK-4) tedavisinin kemik erimesini baskıladığı bildirilmiştir (56). Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenir ve kemiğin kalsifikasyonunda rol oynar. MGP ise, kıkırdak, kemik ve kan damarlarında sentezlenir. Kemik mineralizasyonunu ve arteryel damar duvarında kalsifikasyonu inhibe etmektedir. Özdemir ve ark. 2013 yılında yapmış olduğu bir çalışmada K2 vitaminini talasemi majörlü hastalarda kullandı ve talesemik osteopatiyi önlemede etkili olduğunu bildirdi (57). γ-GK ve VKOR enzimlerindeki genetik mutasyon bu proteinleride etkilediğinden dolayı kanama yanında iskelet sistemi deformiteleri, nazal hipoplazi, osteoartrit, ileti tipi sağırlık, gelişim ve zeka geriliği gibi başka bazı klinik bulgulara yol açabilir. Kurnatowska ve ark. 2010 yılında yapmış olduğu bir çalışmada K2 vitaminin KBY li hastalarda ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyon gelişimini azalttığı gösterildi (58). Shanahan ve ark. 2005 yılında yaptığı çalışmada ise VK tarafından karboksillenen MGP nin mRNA nın media tabakısındada yer aldığını ama esas olarak intimadan salındığını gösterdi (59). Bu sonuç aterosklerozun media ve intimada VK eksikliği ve karboksillenmemiş MPG ile ilişkili olduğunu düşündürdü. Yine geçmişte yapılan önemli çalışmalar VK'nın hepatoselüler karsinom tedavisinde adjuvan tedavi olarak kullanılması yönünde bize yeni ufuklar açıyor. Vitamin K3, kanserli kemik iliği hücrelerinin büyümesini inhibe edebilir. Vitamin K2 bazı lösemik hücrelerin apopitozisine neden olur. Vitamin C ile birlikte yüksek dozlarda tümör büyümesini inhibe edebilir. Ancak bu konuda yeterli çalışma yoktur (60).

2.11. Proflaksi

VKEK da adı geçen tüm tedaviler iyi prognoz sağlar ama kaliteli yaşama etkisi düşüktür. Çünkü hastalara ancak kafa içi kanama gibi kritik hadiselerden sonra tanı konulabilmektedir. Tüm dünyada VK profilaksisi uygulanması konusunda tam bir fikir birliği olmasına ve VK uygulanmayan bebeklerde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmasına rağmen ne yazık ki ülkemizde halen karşılaştığımız bir hastalıktır. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) doğumda 1 mg VK intramusküler olarak önermektedir. K vitaminin intramusküler uygulanmasının lokal travma, damar, sinir zedelenmesi, apse, osteomiyelit ve kanama gibi komplikasyonlara ender olarak da yol açması oral tedavi uygulanmasının gündeme gelmesine yol açmıştır. Oral tedavi için ise AAP doğumda 2 mg uygulayıp, ikinci dozu ikinci, üçüncü dozu ise dördüncü haftada önermiştir (21).

Proflaktik yönetimi araştıran ilk araştırmacılar VK'yı doğumdan önce anneye verdiler ve başarılı sonuçlar aldılar. Bu çalışmalar şimdilerde menadion olarakta bilinen sentetik varyantı ortaya çıkardı ve 1 mg lık doz uygulamasının ilk günden sonraki kanamaları azalttığı gösterildi. Özellikle prematür infantlarda ilk hafta içinde kanamaların görülmesi sonrasında dozun yetersiz olduğu düşünülerek, hemolitik anemiyi provake edebilecek 50 mg gibi yüksek dozlara menadion kullanıldı. Bugüne kadar bir çok sanayileşmiş ülke VK'yı proflaktik olarak kullandı.

Ayrıca AAP yenidoğan bebekte ishal olursa ya da sadece anne sütü alıyorsa VK proflaksi dozunun tekrarlanmasını önermektedir. Tek doz (2 mg) VK'nin normal yenidoğan bebeklerde oral verilmesinin diğer yöntemler kadar etkili olduğunu bildirilmiştir. Ülkemizde yenidoğan tüm bebeklere 1 mg VK intramusküler olarak yapılmaktadır. Ancak özellikle kırsal bölgelerde evde doğan bebeklere VK proflaksisi çoğu zaman yapılmamaktadır. Ülkemizde VK uygulaması bölgelere ve hastanede doğum oranlarına göre farlılık göstermektedir. Türkiye'deki proflaksi uygulamasına bakacak olursak; Ünal ve ark. 2014 yılında yapmış olduğu çalımada 248 (%46.4) hastaya intramüsküler VK uygulandığı, 58 (% 10,9) hastaya ise VK yapılmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca evdeki doğumların yalnızca %25.1'ine VK uygulanmıştır (1).

Pirinccioglu ve ark. 2011 yılında Diyarbakırda yapmış olduğu çalışmada 15 hastaya VK uygulanırken 16 hastaya yapılmamış (61). Ozdemir ve ark. 2012 yılında Kayseri'de yaptığı çalışmada ise 83 hastaya VK yapılmış evde doğan 39 hastaya yapılmamış (2). Pek çok çalışmada tek doz VK intramusküler kullanımının kas dokusunun yavaş salınan VK deposu olması nedeniyle klasik ve geç tipi önlemede yeterli olduğu, tek doz oral tedavinin ise klasik tipe etkili olduğu düşünülmektedir (14). Tek doz oral VK uygulaması VKEK insidansını 1.4–6/100000 kadar geriletmiştir (29). Benzer şekilde Sutor ve ark. 1995 yılında tek doz oral proflaksinin 5.13/100000'e tek doz parenteral proflaksinin ise 3.3/100.000'e kadar azalttığını bildirmiştir (62).

Başka bir kullanım şekli ise 25 μcg/gün olarak verilen profilaksidir, ancak etkinliği tartışmalıdır. Tıraş ve ark.'ının ülkemizde yaptığı çalışmalarda, tek doz VK oral ve intramusküler olarak etkinliği araştırılmış ve arada fark saptanmamıştır (63). Son yıllarda oral profilaksi dozunun 2 mg olmasının iyi sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Çalışmalar gösteriyorki intramusküler uygulamalar oral uygulamalara göre daha az

dozlarda VKEK ya karşı koruma sağlıyor. Genellikle proflaksideki yetersizliğin emme bozukluklar ve emilim bozukluklarına bağlı olduğu düşünülüyor.

Van Hasselt ve ark. VK eksikliği riski taşıyan gruplar üzerinde bir dizi çalışma yapmıştır. Bu çalışmaların amacını; emilim bozukluğu olan infantlarda Hollanda proflaksisinin koruyucu rolünü araştırmak, beslenme tiplerinin VKEK üzerine rolünü araştırmak ve safra yokluğunda VK emilimini artıracak müdahaleleri araştırmak olarak belirlemiştir. Danimarka ve Hollanda'da bilier atrezili hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmalarda, farklı VK profilaksisi uygulanmış hastalar karşılaştırılmıştır (64, 65). Hollanda ve Danimarka'daki 2008 yılında anne sütü ile beslenen bilier atrezili hastalarda VK proflaksisinin koruma sağlamadığı %80 den fazlasında VKEK geliştiği bildirilmiştir. Anne sütü ile beslenen bilier atrezili çocukların %43 ünde kafa içi kanama görüldü. Hollanda'daki biliyer atrezili çocuklar normal oral ya da intramüsküler proflaksi alanlara göre 8-10 kat, formula mama ile beslenenlerden ise 80 kat daha fazla risk taşıdığını ortaya çıkardı. Prematür infantların ek VK'ya ihtiyaç duyduğu ortaya çıktı. Hollanda'da 1994-1995 yıllarında VKEK insidansı 0.7/100000 iken bu oran 2005 yılında 3/100000 gibi değerlere çıkmıştır. Proflaksi rejiminde bir değişiklik olmadan meydana gelen bu artış, anne sütü ve formula mamaların oluşturduğu risk farkına ve beslenme kalıplarındaki değişikliğe bağlanmıştır. Emzirme oranlarındaki artışın bu değerlerdeki yükselmeye yol açmış olabileceği düşünülmektedir (31, 66).

Danimarka'da 2000 yılına kadar her bebeğe doğumda 2 mg oral VK tek doz uygulandı, beslenmenin % 50'sinden fazlası anne sütü ile olanlara ise haftalık 1 mg oral VK önerilmekte, komplike doğumlarda VK 2 mg intramusküler uygulanmakta iken, 2000 yılından sonra tüm bebeklere doğumda 2 mg oral K vitamini uygulamasına geçilmiştir. Hollanda'da ise 1990'dan beri doğumda 1 mg oral profilaksi ve anne sütü ile beslenenlere 25 μcg/gün VK 12 hafta boyunca önerilmiştir. VKEK'ın en sık bu grupta olduğu görülmüş, intramusküler K vitamini ve haftalık oral K vitamini alanlarda daha az sıklıkta, formula ile beslenenlerde ise en az kanama riski görülmüştür (65, 67). İsveç ve ABD'de intramusküler profilaksi uygulanarak VKEK'nın elimine edildiği bildirilmiştir. İngiltere, İsveç, Almanya ve İsviçre'de intramusküler profilaksiye tek doz oral profilaksiden daha fazla güvenilmektedir. İntravenöz profilaksinin intramüsküler gibi depo etkisi yapmadığı için uzun süre koruyamadığı düşünülmektedir (15).

ABD'de 1961 den beri 1 mg VK intramuskuler olarak doğumdan hemen sonra proflaktik olarak uygulanmaktadır. Çoğu gelişmiş ülkede bu proflaktik uygulama farklı dozlar ve farklı protokollerle devam etmektedir. Klasik VKEK'yı önlemede etkili olsa da, geç VKEK'yı önlemede farklılıklar görülmektedir.

Vitamin K ile ilgili bazı olumsuz görüşlerde mevcuttur. Golding ve ark. 1992'de yenidoğan döneminde intramuskuler K vitamini profilaksisi ve çocukluk çağı kanseri arasında beklenmedik bir ilişki bildirdi (68). Rapor dünya çapında endişe yarattı ve proflaksi rejiminde değişiklik istendi. Fakat kanıtlanamadığından dolayı değişiklik yapılmadı.

2.12. Vitamin K Proflaksisinde Risk Faktörleri

Emzirme VKEK için majör risk faktörüdür. Çünkü insan sütü 1-2 µg / L VK içerirken, formula mamalar ~50 µg/L VK içermektedir. Dünyada çeşitli proflaksi programları uygulanmaktadır. Tek dozluk VK uygulamaları ile oldukça başarılı sonuçlar alınırken, başarılı olunamayan bazı vakalarda ise kolestatik karaciğer hastalığı olduğu bildirildi (66, 69-71).

Kolestatik hastalıklarda infantların VK kullanılabilirliği açısından çok önemlidir. Çünkü intestinal sistemde safra yokluğunda VK ve diğer yağ bağımlı vitaminlerin emilimi güçleşir (49, 50). VK karışık miçel formasyonunda emilir. Arşidik yağında çözünmüş haldedir ve safra asidi olmadan emilmeden kalır.

Özetle risk faktörlerini sıralayacak olursak:

- Anne sütü ile beslenme
- Biliyer atrezi
- Persistan diyare
- Kistik fibrozis
- Çölyak hastalığı
- Abetalipoproteinemi

- Alfa 1 antitripsin eksikliği

- Neonatal hepatit

- Diğer malabsorbsiyon sendromları ve kolestatik hastalıklar,

- İlaçlar (antikoagülanlar, antibiyotikler, antikonvülzanlar gibi) olarak sıralanabilir.

2.13. Tedavi

VKEK tanılı bir hasta geldiğinde ilk yapmamız gereken tüm acil müdahalelerde olduğu gibi, hava yolu açıklığını sağlamak solunum ve dolaşımdan emin olmaktır. Sonrasında tedavi planlanabilir. Vitamin K-1'in oral formunun emilimi için ince barsakta az miktarda safraya gerek vardır. Bu nedenle acil durumlarda kullanılamaz. Koruyucu doz uygulanmamış bir bebekte VK eksikliğine bağlı kanama gelişirse VK intramusküler verilmemelidir. Vitamin K 1 mg/kg olarak yavaş intravenöz (IV) veya subkutan (SC) yapılmalıdır. SC yapılan VK'nın emilimi hızlıdır. IV uygulama ile nadiren yaşamı tehdit eden anaflaktik reaksiyonlar gözlenebilir. Acil durumlarda alerjik/anaflaktik reaksiyonlara karşı dikkatli olarak 10-20 mg VK %5 dekstroz veya izotonik sodyum klorür içinde IV olarak 1 saatte verilir. Total parenteral beslenenlerde VK uygulaması 12-24 saat içinde VK eksikliğini düzeltir. Göbek kanaması gibi acil olmayan kanamalarda, intramüsküler VK yapılabilir ve 4 saat sonra yanıt değerlendirilir. Hayatı tehdit eden acil kanamalarda VK'ya ek olarak taze donmuş plazma, protrombin kompleks konsantresi (F II, IX ve X) veya rekombinant F VIIa uygulaması ile kanama kontrol altına alınabilir. Kan basıncını yükseltmemek için hızlı volüm replasmanından kaçınılmalıdır. TDP tedavisinin etkinliği pıhtılaşma testlerindeki düzelme ile izlenebilir. Uygulamada takip icin secilebilecek en pratik test protrombin zamanıdır (PT)'dir. Sekonder VK eksikliklerinde VK ve TDP'nin tekrarlayan dozlarda verilmesi gerekebilir. Gerekli vakalarda tam kan, eritrosit süspansiyonu desteği ve cerrahi tedaviler uygulanabilir (72, 73).

3. MATERYAL VE METOD

1990 ve 2016 yılları arasında doğmuş Erciyes Üniversitesi Nöroloji ve Hematoloji bölümlerinde takip edilen 51 idiyopatik yada sekonder VKEK tanısı ile izlenen hastalardan ve 51 gönüllüden normal platelet sayısına sahip olanlar seçilerek çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunda konjenital malformasyon, kromozom anomalileri, kolestatik karaciğer hastalığı, konjenital kalp defektleri, prenatal tanı ve periventriküler lökomalazili hastalar çalışmaya katılmadı. Kontrol grubu seçilirken ise nörolojik sekel ve koagüasyon bozukluğunun olmamasına dikkat edildi. Hastaların aile bireylerinden birinci derece akraba olanlarından, daha önceden hazırlanmış olan aydınlatılmış onam belgeleri imzalatılarak hastaların takip dosyalarına eklenmiştir. Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Arastırma Projeleri Bilimi tarafından TTU-2016-6579 kodlu proje ile desteklenmiştir ve Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alınmıştır

Hastaların özgeçmişi gözden geçirilerek tıbbi çizelgeler oluşturuldu. Klinik yaş, cinsiyet, beslenme şekli ve tedavi gibi doğum parametreleri kayıtlı olanlardan toplandı. Psikomotor ve nörolojik değerlendirmeleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubundan VKOR1-1639G>A polimorfizmi çalışılmak üzere 4 ml edtalı tüplere kan alınıp -80C de saklandıktan sonra DNA izolasyonu için kullanıldı. DNA izolasyonu GF-1 Blood DNA Extraction Kit (Vivantis, Malaysia) prosedürüne uygun olarak yapıldı ve -80 C dondurucuda saklandı. Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi Genom Birimi'nde DNA izolasyonu, PCR için hazırlama ve RFLP işlemleri aşağıdaki şekilde yapılmıştır.

3.1. DNA İzolasyonu

Kandan genomik DNA eldesi için BioBasic Spin kolon genomik DNA izolasyon kiti kullanıldı. Toplamda 102 kişiden EDTA'lı tüpe 0,4-5 ml periferik kan alındı ve DNA eldesi için 0.2ml'lik sanrifüj tüpüne 500 µL tam kan konuldu. Üzerine 800 µL TBP buffer eklenip hemen vortekslenip, oda sıcaklığında 1 dk bekletildi (Eritrositler çözülmüş olmalı ve solüsyonun rengi açık kırmızı olmalı). Santrifüj 4000 rpm' de 3 dk yapılıp supernatant kısmı atıldı. Eğer süpernatant ve kan pelleti kırmızı kaldıysa 2. adım ve sonrası tekrarlandı. Eğer kan pelleti renksiz gözüküyorsa o zaman pellet 200 µL TE Buffer' da çözdürüldü. Santrifüj tüpüne 500 µL TBM Buffer eklenip hızlı bir şekilde vortekslendi ve 3 µL proteinaz K eklendi. İnkübasyon için 55^{o}C'de 30 dk bırakıldı. Eğer çözünmeyen materyal görülürse, 5000 rpm'de 2 dk santrifüj edildi. Süpernatant başka bir 0.2 ml'lik sanrifüj tüpe aktarıldı ve üzerine 260 µL absolute etanol eklendi.

Daha sonra kolona aktarıldı ve 10.000 rpm de 2 dk santrifüj edildi. Toplama tüpleri atıldı. Kolon üzerine 500 µL Wash solusyonu eklenip 10.000 rpm de 1 dk santrifüj edildi. Toplama tüpü döküldü ve 500 µL Wash solusyonu eklendi ve 10.000 rpm de 1 dk santrifüj edildi. Toplama tüpleri atıldı. Kalan wash solusyonundan arındırmak için 10.000 rpm de 1 dk santrifüj edildi. Arındırana kadar spin yapıldı. Ependorf tüpüne 1.5µL kolon yerleştirildi ve 50 µL Elution buffer kolonun merkezine bırakıldı. Toplamda 2 dk 37^{o}C de inkübe edilip kolondan DNA'yı almak için 10.000 rpm de 1 dk santrifüj edildi. Uzun süre kullanımlar için, purifiye edilen DNA alikotlanıp -80^{o}C'den -20^{o}C'ye çıkarılıp bekletildi.

3.2. Örneklerin PCR İçin Hazırlanışı

İzole edilen DNA'lar PCR yapılmak üzere -20 ^{o}C'den çıkarıldı.

Tablo 1. PCR malzemeleri

PCR Master Mix (2X)	12.5 µl
Primer Forward	1 µl
Primer Reverse	1 µl
dH_2O	7.5 µl
DNA	3 µl

Her bir PCR tüpüne 22µl hazırlanan mix dağıtıldı ve üzerine 3 µl DNA eklendi. Son hacim 25µl yapıldı. Aşağıdaki PCR programına göre PCR cihazına konuldu.

Tablo 2. PCR cihazı ısı ve işlem süreleri

94 ^{o}C	5 dk	
94 ^{o}C	30 sn	30 döngü
60 ^{o}C	30 sn	
72^{o}C	1 dk	
72^{o}C	10 dk	
4^{o}C	∞	

PCR sonrasında cihazdan alınan örnekler %2' lik agaroz jelde 90V' de 2 saat koşturuldu. Agaroz jelde koşturulduktan sonra PCR bantları Molecular Imager® Gel Doc™ XR System cihazında görüntülendi. 290bç(baz çifti) PCR ürünü elde edilen ürünlere, PCR-RFLP metodu uygulandı. RFLP metodu uygulanana kadar PCR ürünleri +4 ^{o}C' de saklandı.

3.3. RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) Uygulanması

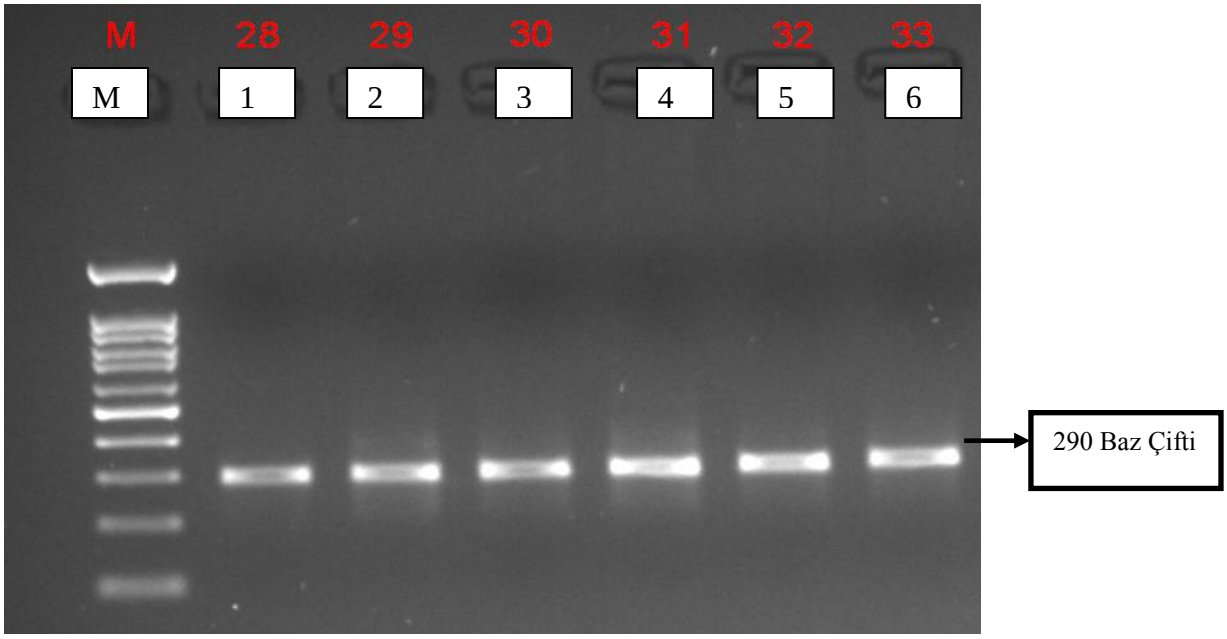
PCR' ı yapılan örnekler +4 ^{o}C' den çıkarıldı. VKORC1-1639G>A polimorfizmi için HPAII restriksiyon enzimi kullanıldı. RFLP metodu için aşağıdaki malzemeler kullanıldı (tablo-3).

Tablo 3. RFLP için kullanılan malzemeler

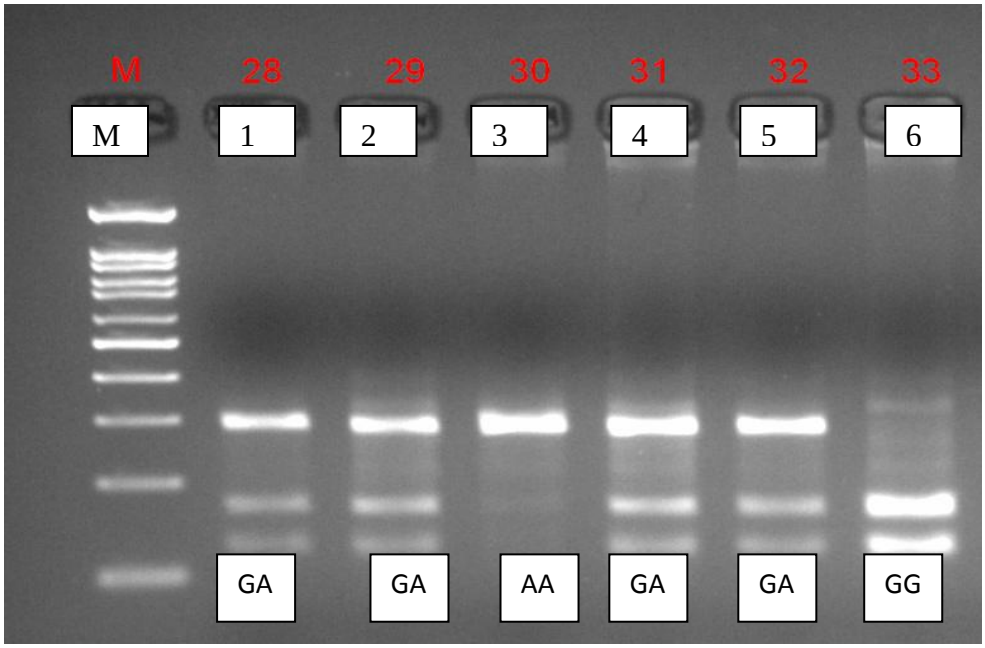
10X Buffer Tango	2,5µl
dH_2O	6,5µl
HPAII restriction enzyme	1 µl
PCR ürünü	15µl

Tüplere hasta numaralarına göre 15 µl PCR ürünü dağıtıldıktan sonra, diğer malzemeler (10X Buffer Tango, HPAII restriksiyon enzimi ve su) uygun hacimlerde eklenerek bir gece 37 ^{o}C' de inkübe edildi. İnkübe edilen örnekler ertesi gün %3' lük agaroz jelde 85V' da 2 saat koşturuldu. Elektroforez sonrasında Molecular Imager® Gel Doc™ XR System cihazında PCR ürünleri ve restriksiyon enzim sonuçları değerlendirildi.

Değerlendirme, 168bp ve 122bp Homozigot normal, 290bp-168bp ve 122bp Heterozigot, 290bp Homozigot mutant olarak değerlendirildi ve hasta ve kontrollerin sonuçları buna göre belirlendi.



Şekil 4. VKORC1 geni %2' lik agaroz jeldeki RFLP öncesi PCR görüntüsü (M= Marker, 1-6 = VKORC1 geni PCR ürünü)



Şekil 5. VKORC1-1639 G>A polimorfizmin PCR – RFLP işlemi sonrasında agaroz jeldeki PCR görüntüsü

(**GG**= Homozigot Normal 168 bp ve 122 bp de iki fragment, **GA** = Heterozigot 290 bp, 168 bp ve 122 bp üç fragment, **AA**= Homozigot Mutant 290 bp de PCR bantı, enzimin mutasyonla kesim noktası değiştiği için HPAII restriksiyon enzimi PCR ürününü tanıyamaz ve kesmez).

İstatistiksel analiz

İstatistikler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değerler dağılıma göre ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maximum) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki yüzde değerlerini karşılaştırmak için ki kare testi ve ortalamaları karşılaştırmak için unpaired t testi kullanıldı. Alfa değeri % 5 olarak kabul edildiği için tüm hesaplamalarda altındaki ($p<0.05$) değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Böylece hasta ve sağlıklı gönüllüler arasındaki genetik farklılıklar belirlenip kanama yatkınlığı saptandı.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji ve Hematoloji bölümlerinde takip edilen yaşları 1 ay ile 27 yaş arasında değişen ve yaş ortalaması 8.29±6.56 olan 51 idiyopatik yada sekonder VK eksikliğine bağlı kafa içi kanama tanısı ile izlenen hastalardan ve yaşları 1 ay ile 20 yaş arasında değişen ve yaş ortalaması 10.53±4.7 olan 51 gönüllüden özgeçmişi gözden geçirilerek tıbbi çizelgeler oluşturuldu. Hasta grubun yaş median değeri 7(1-27), kontrol grubun median değeri 11(1-18) olarak hesaplandı. Mutasyon analiz sonuçlarına göre GG=Normal çıkması mutasyon olmadığı GA=Heterozigot ve AA=Homozigot mutant çıkması mutasyon olduğu yönünde değerlendirildi.

Tablo 4. Hastaların Demografik Verileri

	Cinsiyet		**toplam**		
	Kız (%)	**Erkek (%)**		**X2**	**p**
Hasta	22 (%43,1)	29 (%56,9)	51	0.98	>0,05
Kontrol	28 (%54,9)	23 (%45,1)	51		
Toplam	50 (%49,0)	52 (%51,0)	102		

Hasta grubunun 22'si (43.1%) kız, 29'u (56.9%) erkeklerden, kontrol grubunun 28'i (54.9%) kız, 23'ü(45.1%) erkeklerden oluşmak üzere toplamda 102 kişi çalışmaya dahil edildi (Tablo-4).

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubu Yaş Ortalamaları ve Karşılaştırılması

	Yaş ortalaması	t	p
	X±SD		
Hasta	8.29±**6.56**	1.97	>0.05
Kontrol	10.53±**4.7**		

Tablo 6. Cinsiyete Göre Mutasyon Analiz Sonuçları

	Mutasyon				
	Normal (%)	Heterozigot (%)	Homozigot Mutasyon (%)	χ^2	p
Erkek	16 (%30.8)	24 (%46.2)	12 (%23.1)	1.22	>0.05
Kız	11 (%22)	24 (%48)	15 (%30)		

Kız ve erkek cinsiyetler arasında gen mutasyonu açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo-6).

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubu Mutasyon Analiz Sonuçları

	Mutasyon				
	Normal (%)	Heterozigot (%)	Homozigot Mutasyon (%)	χ^2	p
Hasta	8 (%15.7)	29 (%56.9)	14 (%27.5)	6.60	0.037
Kontrol	19 (%37.3)	19 (%37.3)	13 (%25.5)		

a)Normal ve heterozigot grup karşılaştırıldığıda anlamlı farklılık mevcuttu.

b)Normal ve homozigot mutant grup karşılaştırılmasında anlamlı farklılık yoktu.

c)Heterozigot ve homozigot mutant grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Hasta ve kontrol grubu arasında genetik mutasyon açısından değerlendirme yapıldığında hasta grubundan 8'i (%15,7) normal, 29'u (%56,9) heterozigot taşıyıcı, 14'ü (%27,5) homozigot mutant olarak geldi. Kontrol grubundaysa 19'u (%37,3) normal, 19'u (%37,3) heterozigot taşıyıcı, 13'ü (%25,5) homozigot mutant şeklinde sonuçlandı (Tablo-7). Bu sonuçlara göre hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farlılık mevcuttu. VKOR1-1639G>A mutant pozitifliği hasta grubunda kontrol grobuna göre fazlaydı. Gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise sadece normal grup ile heterozigot grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Tablo 8. Hastaların Prognostik Bulguları

Hasta	**Var (%)**	**Yok (%)**
Nörolojik sekel	35 (%68.6)	16 (%31.4)
Epilepsi	33 (% 64.7)	18 (%35.3
Yoğun bakım ihtiyacı	37 (%72.5)	14 (%27.5)

Çalışmamızda hasta grubunda hastalığın prognozu açısından bakmış olduğumuz hastaların yoğun bakım ihtiyaçları, nörolojik sekeli ve epilepsi gibi prognoz göstergeleri hastalığın prognozunun kötü olduğunu gösterdi. Kontrol grubunda nörolojik sekeli olan hasta bulunmazken hasta grubunda 35'i (68,6%) nörolojik sekeli mevcutken 16 (31,4%) kişinin herhangi bir nörolojik sekeli yoktu. Hastaların yoğun bakım ihtiyacına baktığımızda 37 (72,5%) si yoğun bakım ihtiyacı duymuşken 14 (27,5%) ü yoğun bakım ihtiyacı yoktu. Hasta grubumuzdan 33 (64,7%) ü sonrasında epilepsi hastasıydı (Tablo-8). Bir hastanın da çalışmaya alındıktan sonra konvülziyon nedeniyle hayatını kaybettiği öğrenildi.

Tablo 9. Hastaların ve Kontrol Grubunun Beslenme Tipleri

	Beslenme Durumu			
	Anne sütü (%)	Anne sütü+mama (%)	χ^2	p
Hasta	28 (%54.9)	23 (%45.1)	9.18	<0.05
Kontrol	13 (%25.5)	38 (%74.5)		

Daha önce yapılan çalışmalarda yenidoğanların beslenme şeklinin hastalığı tetiklediğinin bilinmesi üzerine her iki grubada beslenme şekilleri soruldu. Hastaların 28'i (%54,9) anne sütü, 23 (%45,1) tanesi ise hem anne sütü ve mama ile beslenmekteydi. Kontrol grubunun 13'ü (%25,5) anne sütü, 38 (%74,5) tanesi ise mama ve anne sütü almaktaydı (Tablo-9). Bu sonuçlara göre VK eksikliğine bağlı kafa içi kanaması olan grupta sadece anne sütü alanların oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Hasta grubunu mutasyon pozitifliğine göre değerlendirdiğimizde ve polimorfizmin prognoz üzerine etkilerine baktığımızda mutant olarak kabul ettiğimiz (AA ve GA) grup ile homozigot normal (GG) grupları arasında yoğun bakım ihtiyacı, nörolojik sekel ve epilepsi açısından anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü (Tablo-10).

Tablo 10. Hasta Grupta Genetik Mutant ve Normal Grupların Prognostik Faktörlerinin Karşılaştırılması

Hasta	Hasta (AA ve GA)		Normal(GG)		p
	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	
Nörolojik sekel	31 (%72,1)	12 (%27,9)	4 (%50,0)	4 (%50,0)	>0.05
Epilepsi	29 (%67,4)	14 (%32,6)	4 (%50,0)	4 (%50,0)	>0.05
Yoğun bakım ihtiyacı	33 (%76,7)	10 (%23,3)	4 (%50,0)	4 (%50,0)	>0.05

Tablo 11. Hastaların Görüntüleme Sonuçları

Görüntüleme sonuçları	Sayı	Yüzde (%)
IVK	2	%6
SDK	6	%20
SAK	3	%10.3
İKK	12	%41.3
Ensefalomalazi ve kistik lezyonlar	6	%20.0
Toplam	29	%100.0

Hastalarımızın sadece 29 tanesinin görüntüleme sonuçlarına ulaşabildik. Bu sonuçlara göre; 2'si (%6) intraventriküler kanama, 6'sı (%20) subdural kanama, 3'ü (%10.3) subaraknoid kanama ve 12 (%41.3) kişide de intrakranial kanama mevcuttu. 6'sı (%20.5) ise ensefolomalazi ve kistik lezyonlar mevcuttu (Tablo-11). Çalışmaya başlarken amaçladığımız hastaların yenidoğan dönemindeki hastaneye başvuru zamanı, şikayeti, trombosit ve PT, aPTT değerlerine eski kayıtlar incelenerek kayıt altına alındı. Görüntüleme sonuçlarının hepsine ulaşılamamasının sebebi ise hastaların çoğunun eski olgu olması ve hastane kayıt sisteminin yenilenmesinden dolayı eski kayıtların kaybolmasıydı. Hastaların 25 tanesini hastaneye başvuru tarihlerine ulaşılırken 2'si doğumda tespit edilmiş olup, 11 hasta da iki hafta ile bir ay arasında hastaneye

başvurmuş. Geriye kalanlardan 12 hasta 1 aydan sonra başvuru yaptığı öğrenildi. Doğumda tespit edilen 2 vakanın ailesi gebelikte ilaç kullanımı açısından sorgulandı. Bir hastanın annesinin gebelik döneminde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının olduğu tespit edilirken, diğer hastada bilinen bir ilaç kullanımının olmadığı öğrenildi. İki haftadan sonra başvuran 23 hasta ise sekonder etyoloji açısından araştırıldı. Bu hastalarda da bilinen bir etyoloji saptanmadı. Hastalardan 24 tanesinin ilk başvuru şikayetleri sorgulandı. Bunlardan 10'u huzursuzluk ve kötü emme, 9'u konvülziyon, 2'si fontanel şişkinliği, 2'si solukluk, 1 hastada sarılık nedeniyle başvurduğu tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında VKOR1-1639G>A polimorfizmi açısından anlamlı farklılık mevcuttu ve VKOR1-1639G>A mutant pozitifliği hasta grubunda kontrol grobuna göre fazlaydı. Sedece anne sütü ile beslenenlerin oranı da hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Nörolojik sekel, epilepsi ve yenidoğan dönemindeki yoğun bakım ihtiyaçlarına bakıldığında beklenenden daha yüksek oranlar olduğu görüldü. Hasta grupta heterozigot ve homozigot mutant grup ile normal olarak kabul ettiğimiz polimorfizmin olmadığı gruplar arasında, prognoz açısından anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü. Görüntüleme sonuçları da daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermekteydi.

Yenidoğanın hemorajik hastalığı 1999 yılında ISTH Pediatrik / Perinatal Alt Komitesi tarafından VKEK olarak adlandırılması tavsiye edilmiştir. Yenidoğan döneminde VK eksikliği önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. VK eksikliğine bağlı kanama (VKEK); bu vitamine bağımlı koagülasyon faktörlerinin yetersizliği sonucunda ortaya çıkan ve VK verilmesi ile düzelen bir kanamadır. VK bağlı pıhtılaşma faktörü eksikliklerinde belirti ve bulguların ceşitliliği ve ortaya cıkış zamanı eksik olan faktörlerin düzeyi ile ilgilidir. VK yetersizliklerinde klinik tablo artmış kanama eğilimi ile gider. İlaç kullanımı (antibiyotik, antikonvülzan, v.b.), karaciğer yetersizliği, malabsorbsiyon gibi VK yetersizliğine yol açan edinsel nedenlerin eklenmesi kanamaların beklenenden daha ağır ve gürültülü seyretmesine yol acabilir. Ünal ve ark. 2014 yılında Türkiye'de yapmış olduğu bir çalışmada, bildirilen VKEK oranlarının gerçek insidansı yansıtmadığı, kayıt altındaki vakaların buzdağının görünen yüzü

olduğu bildirilmiştir. Türkiye'deki insidansın oldukça yüksek olduğunu ve bu durumun Türkiye'de evde yapılan doğumlarda VK proflaksisi uygulanamamasından ya da bazı hastanelerde, profilaktik VK enjeksiyonları için hazırlanan şırıngaların etkinliğinin azalmış olması olası nedenler arasında bildirmiştir (1). Türkiyede hastanede olan doğumlarda intramüsküler 1 mg VK rutin olarak yapılmaktadır. Sadece evde doğumlarda yapılamamaktadır. Son yollarda sezeryan oranlarındaki artışında etkisiyle hastanede doğum ve dolaylı olarak vitamin K proflaksisi artmıştır. Özel emzirme, kronik ishal ve uzun süreli antibiyotik kullanımı infantları VKEK ya yatkın hale getirmektedir. AAP 0.5 ile 1.0 mg K vitamini tek doz intramüsküler olarak tüm yenidoğanlar için önermektedir.

Zengin ve ark, 2013 yılında proflaksi alıp almadığını bilmenin tek yolunun annenin gözlemi yada intramuskuler enjeksiyon izine bakmak olduğunu bildirdi (35). Yenidoğanlar yetişkinlerdeki koagülasyon aktivitesinin %20-50 sine sahiptir. Yenidoğandaki VKEK sadece emzirme, kronik ishal ve sık antibiyotik kullanma nedeni ile ortaya çıkabilir (5).

Avrupa ve Asyada rapor edilen çalışmalara göre VKEK oranı 100000 doğumda 4.4 ile 7.2 arasında değişmektedir (2, 29, 74). Avrupa çalışmalarında intramuskuler vitamin K1 proflaksisinin (1mg) oral vitamin K1 ile karşılaştırıldığına daha yüksek oranda geç VKEK yı önlediği gösterilmiştir (75, 76).

Çalışmamızda geriye dönük olarak hastaların nörogörüntüleme teknikleri, periferik kan analizleri, yenidoğan döneminde bakılan uzamış protrombin (PT) ve aktive parsiyel tromboblatin (aPTT) zamanını inceledik. VKEK'da PT uzunluğu önemlidir. VK sonrası PT değerlerindeki düzelme tanıyı doğrulamakta önemlidir (77). VKEK pıhtılaşma faktörlerinden F II, VII, IX ve X ve protein C,S ve Z deki farklı genetik düzensizliklerden oluşur. VK siklusundaki iki enzimden türeyen iki alt tipi tanımlanmıştır. Birincisi GGCX aktivitesindeki bozukluk, ikincisi VKORC enzimindeki fonksiyonel eksiklik (78, 79). Klinik olarak mukakutanöz ve kutanöz kanamalarla, gastrointestinal kanamalarla, umrikal kordon kanamaları ve bazende fatal intrakranial kanamalarla ortaya çıkabilmektedir. Antibiyotik tedavileri ve bazı ilaçlar kanamayı daha kötü bir hale getirebilmektedir.

Pıhtılaşma faktörlerinin posttransyonel modifikasyonunda yer alan VK'nın geri döüşümü Vitamin K 2,3 epoksit redüktaz kompleksi (VKORK) tarafından yapılmaktadır. Bu yüzden bu enzim kompleksi üzerinde meydana gelen mutasyonlar K vitaminin işlevini dolaylı olarakta pıhtılaşma mekanizmasını bozmaktadır. Dünyada VKORK polimorfizmini gösteren çalışmalar genel olarak VK bağımlı koagülasyon faktörlerini inhibe eden warfarin ile yapılmıştır. Warfarin dünyada milyonlarca insana verilmektedir. Hastaların çoğunda kanama komplikasyonuna yol açabilmektedir. Warfarinin duyarlılığı ve direnci VKORC ve sitokrom p450 2C9 tek gen polimorfizmine bağlıdır. VKEK da koagülasyon faktörlerinin sentez ve sekresyon adımları bilinmekte, ek olarak warfarin yüksek doz bulguları ve doz limitlerine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Schreiner ve ark. 2014 yılında yapmış olduğu bir çalışmada 32 haftadan küçük gestasyonel yaşı olan intraventriküler hemoraji (IVH) geçiren infantlarda VK bağımlı koagülasyon profiline VKORC1 polimorfizmin etkisini incelendi. Homozigot VKORC1 mutant hastalarda -1639A alel taşıyıcılara göre daha yüksek IVK riski saptandı. Doğumdan sonra bir saat içinde bakılan VK plazma düzeyleri arasında ise anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (80). K vitamini epoksit redüktaz kompleks alt birimi ilaç metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Hindistan'da Sehgal ve ark. tarafından 2015 yılında yapılmış olan bir çalışmada VKORC1 gen polimorfizmlerinin (1639G> A, 9041G> A ve 6009C>) kardiak hastalığı bulunan ve warfarin kullanan hastalarda kullanılan warfarin dozu üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (81). Biss ve ark. 2016 yılında yapmış olduğu bir çalışmada VKORC1(1639G>A) ve CYP2C9(*2,*3) polimorfizmin çocuklarda warfarin ihtiyacını belirleyen en önemli bulgu olduğunu göstermişlerdir (82). Spohn ve ark. 2009 yılında VKORC enzim kompleksinin postnatal kanamaya bağlı fataliteyi göstermek için fareler üzerinde yaptığı bir çalışmadada homozigot VKORC1 mutant olan farelerin doğumdan sonra 2-20 gün arasında yoğun intraserebral kanamaya bağlı öldükleri tespit edildi (83). Buna karşılık Japonya'da Hirai ve ark. 2013 yılında pediatrik hastalarda warfarin farmakokinetik ve farmakodinamik üzerine CYP4F2, CYP2C9 ve VKORC1 genetik polimorfizm katkısını ortaya koymak için yapılan başka bir çalışmada VKORC1 genetik polimorfizm warfarin duyarlılık endeksi etkilemediği tespit edilmiştir (84). Çalışmamızda ise hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak fark olduğu ve VKORC1(1639G>A) mutasyonunun VK eksikliğine bağlı kafa içi kanamalı hastalarda daha yüksek oranda görüldüğünü tespit ettik. Bu sonuç bize VKORC enzim

kompleksinin VK metobolizması üzerinden, koagülasyon sistemini etkilediğini ve mutant hastaların ek VK ihtiyacı olabileceğini düşündürdü. Bazı çalışmalarda farklı sonuçlar olması hastaların boy, kilo, karaciğer hacmindeki farklılıklar ve diğer koagülasyon parametrelerinin dikkate alınmamasına bağlı olabileceği düşünüldü.

VKEK'ın VKORC1 genetik polimorfizminden sonra en önemli etyolojisi VK'nın diyette yetersiz olarak alınması ya da gastointestinal sistemden emiliminde meydana gelen bozukluklardır. Son dönemde yapılan VKEK oranlarının yüksek gelmesinin önemli bir sebebi anne sütündeki düşük VK konsantrasyonuna bağlanmaktadır. İnsan sütündeki yetersiz VK'nın geç VK eksikliğine bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebi olduğu ve ikinci haftadan sonra ortaya çıkan kafa içi kanama ile yakından ilişkili olduğu gösterildi (46). Cornolissen M ve ark. 1997'de 4 ülkede sağlıklı çocuklarda VK proflaksisinde 4 temel stratejiyi karşılaştırdı ve değerlendirdi. Bu stratejiler;

a) Hollanda'da anne sütü ile beslenen infantlar düşük doz K vitamini takviyesi

b) 1 mg oral VK (1993-94 Avustralya 1992-94 Almanya)

c) 1 mg ıntramüsküler VK (1994 Avustralya)

d) 2*2 mg karışık miçel formasyonunda VK (İsviçre)

Proflaksideki başarısızlık oranları 0 (0 ± 0.7) Hollanda'da, Almanya'da 1.8 (1.1 ± 2.8) ve 1.5 (0.5 ± 3.6) Avustralya, (0 ± 0.9) Avustralya (IM), ve 1.2 (0 ± 6.5) İsviçre olarak sonuçlandı ve sadece anne sütü ile beslenen grubun diğerlerine göre daha başarısız olduğu görüldü (85). Pioni ve ark. 2003 yılındaki çalışmasında hastaların %81 sadece anne sütü ile beslenmekteydi (86). Van Hasselt ve ark. alfa 1 antitripsin eksikliği (A1ATD) ve bilier atrezili olan yenidoğanlarda yaptığı bir çalışmada sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin VKEK açısından yüksek risk taşıdığını, bu bebeklerin %75 inde VKEK geliştiğini ve %35 inde de kafa içi kanama geliştiğini tespit etmiştir (87). Matsuda ve ark. 1989 'da yaptığı bir çalışmada ise emzirme ile beslenen orta düzeyde yükselmiş konjuge bilirübin düzeyine sahip yenidoğanlarda (17-45 μmol/l), PIVKA-II düzeylerinde güçlü bir artış olduğu dikkat çekmiştir. Bu çalışmada kolestatik sarılık

oranı ile koagülasyon anomalisi gösteren yenidoğan oranları birbirine yakın olduğu bildirilmiştir (88).

Çalışmamızda kafa içi kanamalı grupta sadece anne sütü ile beslenenlerin oranı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti. Bu sonuçlar sadece anne sütü ile beslenen yenidoğanların VKEK açısından mama ile beslenen yenidoğanlara göre daha yüksek risk taşıdığını gösteriyordu. Yapılan çalışmaların neredeyse hepsinde benzer sonuçlara ulaşılması anne sütündeki VK düzeyinin yetersiz olmasına bağlandı. Greer ve ark. 2004 yılında yaptığı çalışmada anne sütünde VK'nin yetersiz düzeyde olduğunu göstermiştir (89). Doğum sonrası yapılan VK, VKEK insidansında dramatik bir düşüşe neden oldu.

Eskiden İngiliz madenciler madenlerde kanarya beslerler, kanaryanın sesi kesildiğinde içeride metan ve diğer gazların dolmaya başladığını anlarlarmış ve bu durumu alarm olarak kullanırlarmış. Buradan esinlenen Van Hasselt ve ark. 2009 yılında yaptığı çalışmalarda VKEK ya yatkınlığı olan kolestazı bulunan infantların normal proflaksi rejimi için bir alarm olabileceği düşündü. Alfa 1 antitiripsin (A1ATD) ve bilier atrezi gibi VK eksikliği etkilerini görmek açısından iyi bir grup oluşturmaktaydı. Özellikle risk taşıyan kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalar retrospektif olarak tarandı ve bir dizi çalışma yapıldı (90). Bu çalışmalarda çıkan sonuçlar;

a) Kolestatik karaciğer hastalığı olan hastaların 5/6 sında VKEK geliştiği görüldü.

b) Bilier atrezi ve alfa 1 antitripsin eksikliği oranı ile VKEK oranı birbirine eşitti.

c) Emilim bozukluğu olan hastalarda risk yüksektir.

Bundan sonraki çalışmalarda risk taşıyan subklinik VK eksikliği olan sağlıklı infantlarda biyokimyasal parametrelerin kullanılabilirliği sorgulanabilir. Kolestatik karaciğer hastalığında VKEK rutin proflaksi ile önlenemez. Bu çalışmadaki verilere göre 3 haftadan önce A1ATD ve biliyer atrezi tanısının konması yenidoğanlardaki kanama riskini azaltmaktadır. Bugüne kadar erken tanıyı amaçlayan bu alanda çeşitli girişimlerde bulunuldu (91-93). Teorik olarak tüm yenidoğanların taranması düşünülsede, serum safra asitlerinin yeterli olmamasından dolayı en iyi yol olarak rutin intramüsküler VK proflaksisi görülmektedir. Gelecekte anne sütü ile beslenen

infantlarda, formula mamalarla aynı oranda koruma sağlayan proflaksi rejimlerinin geliştirileceğini umut ediliyor. Sonuç olarak anne sütü ile beslene çocuklarda A1ATD nin bilier atrezi ile benzer oranda VKEK riskini artırdığı ve konjuge bilirübin düzeyi ile ilişkisini olmadığı görüldü. Bu çalışmada mevcut Hollanda protokolündeki infantların büyük risk altında olduğu ve proflaksi rejiminde değişikliğe gidelmesinin gerekli olduğu sonucuna varıldı (94). Çalışmamızdaki hastalar arasında ise bilinen kolestatik karaciğer hastalığı olan kimse yoktu o yüzden benzer bir değerlendirme yapılamadı. Hollanda'da yapılan bu çalışma VK eksikliği etkilerini önceden görmek ve önlem almak adına yol gösterici olmuştur.

Kanamanın meydana geldiği yer VKEK prognozunu etkileyen en önemli etkenlerden biridir. Yenidoğanlarda VK eksikliğine bağlı çeşitli bölgelerde kanama meydana gelirken, prognoz açısından en kötü en çok mortaliteye yol açan kanama çeşidi kafa içi kanamalardır. Daha önce yapılan bir çok çalışmada kanamaların en çok hangi bölgelere olduğuna yönelik incelemeler yapılmıştır. Genel tarama sonuçlarına göre BT'de en sık subdural kanama (SDK) rapor edilmiştir. Pooni ve ark 2003 yılında yaptığı çalışmada SDK'nin subaraknoid kanamadan (SAK) sonra en yaygın kafa içi kanama olduğunu bildirdi (86). Martin-Lopez ve ark 2011 de yaptığı çalışmada vakaların %75 inden fazlasında major bir kanama olduğunu ve bunların %67'sinde intrakranial kanama (IKK), SDK ve SAK'in %57 ve %46 ile izlediğini bildirdi (95). Shearer ve ark 2009'da yaptığı çalışmada ise IKK %44, IKK+IVK (intraventriküler kanama) %22, SAK %11 olarak bildirdi (29). Özdemir ve ark 2012'deki çalışmasında ise SDK %28 IKK, SAK, ve IVK %23, %14, ve %8 oranlarında takip ediyordu. Yine bu çalışmada çocuklarda başlangıç semptomu olarak fontaneller şişkiniliği (% 70) huzursuzluk (% 50); konvülsiyon (% 49); kanama ve ekimoz (% 47); kötü emme, kusma, beslenme intoleransı (% 46); ishal (% 34); sarılık (% 11) ve solukluk (% 9) olarak bildirildi (2). Bizim çalışmamizda ise bu yüzdeler SDK %20, IKK %41.3, SAK %10.3, ve IVK %6 olarak saptandı. Ayrıca %20 hastada ensefalomalazik görünümler mevcuttu. Çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer sonuçlar çıktığını gördük. Hastalarımızın hastaneye ilk başvuru şikayeti olarak incelediğimizde ise %41,6 huzursuzluk ve kötü emme, %37,5 konvülziyon, %8,3 fontanel şişliği, %8,3 solukluk ve %4,1 sarılık nedeniyle başvurduğu tespit edildi. Hastalarımızın ilk başvuru şikayetini sorguladığımızdan diğer çalışmalar ile karşılaştırma yapılamadı.

VKEK gelişmiş toplumlarda sporadik olarak görülmekle birlikte önemli derecede morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. Ülkemizde gelişmiş ülkelere göre daha sık görülmekte olup görüntüleme ve mortalitenin gösterilmesi açısından bazı çalışmalar yapılmıştır. Cekinmez ve ark. 2008 yılında yapmış olduğu çalışmada nörolojik bulgular %21 ile %73 arasında, mortalite ise %19 ile %57 arasında rapor edilmiştir (96). Bör ve ark. tarafından 2000 yılındaki çalışmalarda hastaların %73 ünde nörolojik bulgular görüldü, %33 ise mortal seyretti (97). Aynı şekilde diğer çalışmalardada benzer mortalite oranları görüldü. Dünyada yapılan çalışmalara baktığımızda ise İngiltere'de McNinch ve ark. 1991 yılında yaptğı çalımada VK proflaksisi almamış ve sadece anne sütüyle beslenen 10 kafa içi kanamalı hastanın 2 tanesi öldü (75) Bizim çalışmamızda ise 51 hastanın 35 (%68,6) inde nörolojik sekel mevcuttu. Nörolojik sekeli bulunan hastaların çoğunluğu serebral palsili (CP) bakıma muhtaç hastalardı. Yine bu 51 hastanın 33 (%64,7)'ü aktif olarak epilepsisi olan ve büyük bir kısmı çoklu antiepileptik tedavi alan hastalardı. Retrospektif olarak taradığımızda ise 51 hastanın 37 (%72,5) tanesinin yoğun bakım ihtiyacının olduğu ve bir haftadan altı aya kadar uzayabilen yoğun bakım ihtiyaçlarının olduğu görüldü. Ayrıca bir hastanın statusa girdikten sonra hayatını kaybettiği öğrenildi. Bu oranlar VKEK nin prognozunun ne kadar kötü olduğunu, devlet ile aileler üzerinde oluşturduğu maddi ve manevi yükü göstermek açısından oldukça önemlidir. Ayrıca daha önce bu konuda yapılan çalışmalarda prognoz üzerine bu derinlikle incelemelerin yapılmamış olması bizim çalışmamızın önemini ortaya koymaktadır. Bu kadar kapsamlı ve ayrıntılı değerlendirme yapılan ilk çalışmadır. Grupları mutasyon pozitifliğine göre değerlendirdiğimizde ise mutant olarak kabul ettiğimiz (AA ve GA) grup ile normal (GG) grupları arasında yoğun bakım ihtiyacı, nörolojik sekel ve epilepsi açısından anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü. Aslında oran olarak daha yüksek olmasına rağmen anlamlı bir farklılığın olmaması hasta sayısının yeterli olmamasına ve grupların homojen olmamasına bağlandı. Daha yüksek hasta sayıları ile yapılacak bir çalışmada mutant olarak kabul ettiğimiz (AA ve GA) grupta homozigot normal (GG) gruba göre prognozun anlamlı olarak daha kötü çıkacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarla VKEK'in önemli derecede mobidite ve mortalite sebebi olduğu gösterilmiştir. Literatürde K vitamini eksikliğine bağlı oluşan kafa içi kanama sonrası sağ kalan hastalarda ciddi psikomotor retardasyon, serebral palsi,

hidrosefali, mikrosefali ve konvülziyonlar görüldüğü bildirilmiştir. Prognozu bu kadar kötü ve önlenebilir bir hastalık olan VKEK'in toplum üzerindeki etkileri düşünüldüğünde ülkemizdeki etiyolojisi, prognozu ve sonuçları aydınlatılması gereken bir hastalık olduğu ortaya çıkmaktadır. Bunu amaçlayarak başladığımız bu çalışmada VKEK ile ilgili ülkemizdeki varlığını ve prognozunu ortaya koymaya çalıştık. Yalnızca anne sütü ile beslenen bebeklerin doğumda VK almış olsalar dahi ilk aylarda ek bir doz daha VK almalarının VKEK'nin neden olduğu kafa içi kanamaları önemli ölçüde azaltacağını düşünmekteyiz (64). Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz VKOR (1639G>A) polimorfizminin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek gelmesinin sonraki çalışmalar için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. VKOR (1639G>A) polimorfizminin toplumumuzda insidansının yüksek çıkması durumunda ek VK uygulamalarını gündeme getirecektir.

6. SONUÇLAR

1) Hasta grubunda VKOR(1639G>A) polimorfizmi kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu görülmüş, VKEK ile VKOR(1639G>A) polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

2) VKEK'li grupta sadece anne sütü ile beslenenlerin oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

3) Prognoza baktığımızda beklenen yoğun bakım ihtiyacı, nörolojik sekel varlığı ve epilepsi oranları önceki çalışmalara göre daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Bu durumun yol açtığı devlet üzerindeki maddi külfetin ve aile üzerindeki manevi baskının boyutlarının beklenenden çok daha yüksek olduğu ortaya konmuştur.

4) Mutant olarak kabul ettiğimiz (AA ve GA) grup ile normal (GG) grupları arasında yoğun bakım ihtiyacı, nörolojik sekel ve epilepsi açısından anlamlı bir farklılığın olmadığı görüldü.

KAYNAKLAR

1. Unal E, Ozsoylu S, Bayram A, et al. Intracranial hemorrhage in infants as a serious, and preventable consequence of late form of vitamin K deficiency: a selfie picture of Turkey, strategies for tomorrow. Childs Nerv Syst. 2014;30:1375-82.
2. Ozdemir M, Karakukcu M, Per H, et al. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. Childs Nerv Syst. 2012;28:247-51.
3. Danielsson N, Hoa D, Thang N, et al. Intracranial haemorrhage due to late onset vitamin K deficiency bleeding in Hanoi province, Vietnam. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89:F546-F50.
4. Pereira S, Shearer M, Williams R, et al. Intestinal absorption of mixed micellar phylloquinone (vitamin K1) is unreliable in infants with conjugated hyperbilirubinaemia: implications for oral prophylaxis of vitamin K deficiency bleeding. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88:F113-F8.
5. Booth S, Saltzman E. Vitamin K: Structure and Function. eLS. 12. USA: General & Introductory Life Sciences; 2001. p. 140-4.
6. Dam H. The antihaemorrhagic vitamin of the chick. Occurrence and Chemical Nature. Nature. 1935;135:652-3.
7. Ferland G, Sadowski J. Vitamin K1 (phylloquinone) content of green vegetables: effects of plant maturation and geographical growth location. J of Agriculturl and Food Chem. 1992;40:1874-7.
8. Kayaalp S. Vitamin K. In: Kayaalp S, editor. Rasyonal tedavi yonunden tibbi farmakoloji. 8th ed. Ankara: Hacettepe-Tas; 2002. p. 1480-4.
9. Burke CW. Vitamin K deficiency bleeding: overview and considerations. J Pediatr Health Care. 2013;27:215-21.
10. Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. Br J Haematol. 1999;104:430-7.

11. Choulika S, Grabowski E, Holmes L. et al. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? Am J Obstet Gynecol. 2004;190:882-3.

12. Williams M, Chalmers E, Gibson BE. et al.The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. Br J Haematol. 2002;119:295-309.

13. Isarangkura P, Mahasandana C, Chuansumrit A, et al. Acquired bleeding disorders: the impact of health problems in the developing world. Haemophilia. 2004;10:188-95.

14. Puckett R, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2000.

15. Sutor A, Von Kries R, Cornelissen E, et al. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. Thromb Haemost. 1999;81:456-61.

16. Dam H. The occurrence and chemical nature of vitamin K. Biochem J. 1936;30:897–901.

17. Stuart H. Developmental hemostasis: relevance to newborns and infants. In: Alan B, editor. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. Philedelphia: Elvesier; 2003. p. 148-224.

18. Smith H, Warner E, Brinkhous K. Prothrombin deficiency and the bleeding tendency in liver injury (chloroform intoxication). J Exp Med. 1937;66:801-11.

19. Waddell W, Guerry D. Effect of vitamin K on the clotting time of the prothrombin and the blood: with special reference to unnatural bleeding of the newly born. Jou of the American Med As. 1939;112(22):2259-63.

20. Lehmann J. Vitamin K as a prophylactic in 13,000 infants. Lancet. 1944;243:493-4.

21. American Academy of Pediatrics CoN. Vitamin K compounds and their water soluble analogues: use in therapy and prophylaxis in pediatrics. . Pediatrics. 1961;28:501-7.

22. Buck M. Vitamin K for the prevention of bleeding in newborns. Pediatr Pharmacotherapy. 2001;7:10-6.

23. Hey E. Vitamin K—what, why, and when. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88:F80-F3.

24. Coppola R, Capasso M, Vendemmia M, et al. Vitamin K: yesterday, today, tomorrow. Pharm Unserer Zeit. 2004;26:389.

25. von Kries R, Gobel U, Hachmeister A, et al. Vitamin K and childhood cancer: a population based case-control study in Lower Saxony, Germany. BMJ. 1996;313:199-203.

26. Parker L, Cole M, Craft A, et a. Neonatal vitamin K administration and childhood cancer in the north of England: retrospective case-control study. BMJ. 1998;316:189-93.

27. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, et al. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. Proc Natl Acad Sci. 1974;71:2730-3.

28. Shah D, Suttie J. Mechanism of action of vitamin K: evidence for the conversion of a precursor protein to prothrombin in the rat. Proc Natl Acad Sci. 1971;68:1653-7.

29. Shearer M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. Blood rev. 2009;23:49-59.

30. Choo K, Tan K, Chuah S, et al. Haemorrhagic disease in newborn and older infants: a study in hospitalized children in Kelantan, Malaysia. Ann Trop Paediatr 1993;14:231-7.

31. IJland M, Pereira R, Cornelissen E. Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline. Eur J Pediatr. 2008;167:165-9.

32. Von Kries R, Hanawa Y. Neonatal vitamin K prophylaxis. Report of Scientific and Standardization Subcommittee on Perinatal Haemostasis. Thromb Haemost. 1993;69:293-5.

33. Salomonsen L. On the prevention of hemorrhagic disease of the newborn by the administration of cow's milk during the first two days of life. Acta Paediatrica. 1940;28:1-7.

34. Sutherland J, Glueck H, Gleser G. Hemorrhagic disease of the newborn: breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis. Am J Dis Child. 1967;113:524-33.

35. Zengin E, Sarper N, Türker G, et al. Late haemorrhagic disease of the newborn. Ann Trop Paediatr 2006;26:225-31.

36. Presnell S, Stafford D. The vitamin K-dependent carboxylase. Thromb Haemost. 2002;87:937-46.

37. Huber P, Schmitz T, Griffin J, et al. Identification of amino acids in the gamma-carboxylation recognition site on the propeptide of prothrombin. J Biol Chem. 1990;265:12467-73.

38. Zimmermann A, Matschiner J. Biochemical basis of hereditary resistance to warfarin in the rat. Biochem Pharmacol. 1974;23:1033-40.

39. Li T, Chang C-Y, Jin D-Y, et al. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. Nature. 2004;427:541-4.

40. Fregin A, Rost S, Wolz W, Et a. Homozygosity mapping of a second gene locus for hereditary combined deficiency of vitamin K–dependent clotting factors to the centromeric region of chromosome 16. Blood. 2002;100:3229-32.

41. Oldenburg J, Bevans C, Fregin A, et al. Current pharmacogenetic developments in oral anticoagulation therapy: the influence of variant VKORC1 and CYP2C9 alleles. Thromb Haemost. 2007;98:570.

42. Wadelius M, Chen L, Downes K, et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. Pharmacogenomics J. 2005;5:262-70.

43. Hartel C, König I, Köster S, et al. Genetic polymorphisms of hemostasis genes and primary outcome of very low birth weight infants. Pediatrics. 2006;118:683-9.

44. Ito K, Goto K, Sugiura T, et al. Polymorphisms of the factor VII gene associated with the low activities of vitamin K-dependent coagulation factors in one-month-old infants. Tohoku J Exp Med. 2007;211:1-8.

45. Turgut M, Yılmaz E, Kabakuş N, ve ark. Yenidoğanın Hemorajik Hastalığı ve İntrakranial Kanama: Dört Vakanın Değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri J Pediatr. 2001;10:213-8.

46. Ozdemir M, Karakukcu M, Per H, et al. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. Childs Nerv Syst. 2012;28:247-51.

47. Motohara K, Endo F, Matsuda I. Effect of vitamin K administration on acarboxy prothrombin (PIVKA-II) levels in newborns. Lancet. 1985;326:242-4.

48. Sutor A, von Kries R, et al. Vitamin K deficiency bleeding(VKDB) in infancy. Thrombo Haemost. 1999;81:456-61.

49. Shearer M, Mallinson C, Webster G, et al. Absorption of tritiated vitamin K1 in patients with fat malabsorption. Gut. 1970;11:1063-4.

50. Forsgren L. Studies on the intestinal absorption of labelled fat-soluble vitamins (A, D, E and K) via the thoracic-duct lymph in the absence of bile in man. Acta Chir Scand Suppl. 1969;1969.

51. Blomstrand R, Forsgren L. Vitamin K1-3H in man. Its intestinal absorption and transport in the thoracic duct lymph. Int Z Vitaminforsch. 1968;38:45-64.

52. Chalmers E. Neonatal coagulation problems. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89:F475-F8.

53. Volpe J. Hypoxic-ischemic encephalopathy: neuropathology and pathogenesis. Ann Neurol. 1995:279-313.

54. Andrew M BA. Hemostatic Disorders in Newborns. In: Taeusch HW BR, editor. Avery's Diseases of the Newborn 7th ed ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 1045-60.

55. Suhara Y, Kamao M, Tsugawa N, et al. Method for the determination of vitamin K homologues in human plasma using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Anal Chem. 2005;77(3):757-63.

56. Koitaya N, Ezaki J, Nishimuta M, et al. Effect of low dose vitamin K2 (MK-4) supplementation on bio-indices in postmenopausal Japanese women. J Nutr Sci Vitaminol 2009;55:15-21.

57. Ozdemir M, Yilmaz K, Abdulrezzak U, et al. The efficacy of vitamin K2 and calcitriol combination on thalassemic osteopathy. J Pediatr Hematol Oncol. 2013;35:623-7.

58. Kurnatowska I, Grzelak P, Kaczmarska M, et al. Serum osteoprotegerin is a predictor of progression of atherosclerosis and coronary calcification in hemodialysis patients. Nephron Clin Pract. 2010;117:297-304.

59. Shanahan C. Vascular calcification. Nephrol Dial Transplant. 2006;14:361-7.

60. Tsujioka T, Miura Y, Otsuki T. The mechanisms of vitamin K2-induced apoptosis of myeloma cells. haematologica. 2006;91:613-9.

61. Pirinccioglu A, Gurkan F, Bosnak M, et al. Intracranial hemorrhage: clinical and demographic features of patients with late hemorrhagic disease. Pediatr Int. 2011;53:68-71.

62. Sutor A, Dagres N, Niederhoff H. Late form of vitamin K deficiency bleeding in Germany. Klin Padiatr. 1995;207:89-97.

63. Tıras Ü, Aral Y, Yıldırmak Y, ve ark. Yenidoğanın Hemorajik Hastalığını Önlemede İntramuskuler ve Oral K Vitamini Etkinliğinin Karşılaştırılması. Turkiye Klinikleri J Pediatr. 2004;13:63-6.

64. Van Hasselt P, De Koning T, Kvist N, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. Pediatrics. 2008;121:e857-e63.

65. Hansen K, Minousis M, Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. Acta Paediatr. 2003;92:802-5.

66. Wariyar U, Hilton S, Pagan J, Et a. Six years' experience of prophylactic oral vitamin K. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;82:F64-F8.

67. Von Kries R, Hachmeister A, Göbel U. Can 3 oral 2 mg doses of vitamin K effectively prevent late vitamin K deficiency bleeding? Eur J Pediatr. 1999;158:S183-6.

68. Golding J, Greenwood R, Birmingham K, Mott M. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. BMJ. 1992;305:341-6.

69. Von Kries R, Hachmeister A, Göbel U. Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88:F109-F12.

70. Schubiger G, Berger T, Weber R, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding with oral mixed micellar phylloquinone: results of a 6-year surveillance in Switzerland. Eur J Pediatr. 2003;162:885-8.

71. McNinch A, Busfield A, Tripp J. Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993–94 and 2001–02. Arch Dis Child. 2007;92:759-66.

72. Kayaalp SO. Vitamin K. In: Kayaalp SO, editor. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10th ed ed. Ankara: Hacettepe Taş 2002. p. 1564-6.

73. Isarangkura P, Mahasandana C, Chuansumrit A, et al. Acquired bleeding disorders: the impact of health problems in the developing world. Haemophilia. 2004;10:188-95.

74. Elalfy M, Elagouza I, Ibrahim F, et al. Intracranial haemorrhage is linked to late onset vitamin K deficiency in infants aged 2–24 weeks. Acta Paediatr. 2014;103:e273-e6.

75. McNinch A, Tripp J. Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study. BMJ. 1991;303:1105-9.

76. Incecik F, Herguner M, Sangun O, ve ark. Intracranial hemorrhage related with late hemorrhagic disease of the newborn. Erciyes Tıp Derg. 2007;29:31.

77. Suzuki K, Fukushima T, Meguro K, et al. Intracranial hemorrhage in an infant owing to vitamin K deficiency despite prophylaxis. Childs Nerv Syst. 1999;15:292-4.

78. Soute B, Ulrich M, Watson A, et al. Congenital deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors due to a defective vitamin K-dependent carboxylase in Devon Rex cats. Thromb Haemost. 1992;68:521-5.

79. Oldenburg J, Von Brederlow B, Fregin A, et al. Congenital Deficiency of Vitamin K-Dependent Coagulation Factors in Two Families Presents as a Genetic Defect of the Vitamin K-Epoxide-Reductase-Complex. Thromb Haemost. 2000;84:937-41.

80. Schreiner C, Suter S, Watzka M, et al. Genetic variants of the vitamin K dependent coagulation system and intraventricular hemorrhage in preterm infants. BMC pediatrics. 2014;14:1.

81. Sehgal T, Hira J, Ahluwalia J, et al. High prevalence of VKORC1* 3 (G9041A) genetic polymorphism in north Indians: A study on patients with cardiac disorders on acenocoumarol. Drug Discov Ther. 2015;9:404-10.

82. Biss T, Avery P, Brandão L, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotype and patient characteristics explain a large proportion of the variability in warfarin dose requirement among children. Blood. 2012;119:868-73.

83. Spohn G, Kleinridders A, Wunderlich F, et al. VKORC1 deficiency in mice causes early postnatal lethality due to severe bleeding. Thromb Haemost. 2009;101:1044-50.

84. Hirai K, Hayashi H, Ono Y, et al. Influence of CYP4F2 polymorphisms and plasma vitamin K levels on warfarin sensitivity in Japanese pediatric patients. Drug Metab Pharmacokinet 2013;28:132-7.

85. Cornelissen M, 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.

86. Pooni P, Singh D, Jain B. Intracranial hemorrhage in late hemorrhagic disease of the newborn. Indian Pediatr. 2003;40:243-8.

87. Van Hasselt, PM, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. Pediatrics. 2008;121:857-63.

88. Matsuda I, Nishiyama S, Motohara K, et al. Late neonatal vitamin K deficiency associated with subclinical liver dysfunction in human milk-fed infants. J Pediatr. 1989;114:602-5.

89. Greer F. Vitamin K in human milk—still not enough. Acta Paediatr. 2004;93:449-50.

90. Van Hasselt PM, Kok K, et al. Vitamin K deficiency bleeding in cholestatic infants with alpha-1-antitrypsin deficiency. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009;94:F456-F60.

91. Matsui A, Ishikawa T. Identification of infants with biliary atresia in Japan. Lancet. 1994;343:925.

92. Hussein M, Howard E, Mieli-Vergani G, et al. Jaundice at 14 days of age: exclude biliary atresia. Arch Dis Child. 1991;66:1177.

93. Hsiao C, Chang M, Chen H, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. Hepatology. 2008;47:1233-40.

94. van Hasselt P, Kok K, Vorselaars A, et al. Vitamin K deficiency bleeding in cholestatic infants with alpha-1-antitrypsin deficiency. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F456-F60.

95. Martín-Lopez J, Carlos-Gil A, Rodríguez-Lopez R, et al. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding of the newborn. Farm Hosp. 2011;35:148-55.

96. Cekinmez M, Cemil T, Cekinmez E, ve al. Intracranial hemorrhages due to late-type vitamin K deficiency bleeding. Childs Nerv Syst. 2008;24:821-5.

97. Bor Ö, Akgün N, Yakut A, et al. Late hemorrhagic disease of the newborn. Pediatr Int. 2000;42:64-6.

Tablo 12. Hasta grup verileri

Hasta Adı	Yaş	Mutasyon	Cinsiyet	Görüntüleme	Beslenme	fizik muayene (NÖR. SEKEL)	Yoğun bakım	Epilepsi
Ö.N.	9	HOMOZİGOT MUTANT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
Z.S.	1	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ	İCH	ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	VAR	YOK
T.Ö.	9	HETEREZİGOT	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
N.K.	9	HETEREZİGOT	KIZ	İCH	ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
Ö.Ç.	1	HETEREZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
M.A.Ö.	1	HETEREZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
M.Y.A.	1	HETEREZİGOT	ERKEK	İCH	ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
A.K.	18	HETEREZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
S.N.E.	3	HETEREZİGOT	KIZ	IVH	ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
M.A.T.	3	HETEREZİGOT	ERKEK	İCH	ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
U.E.T.	4	HETEREZİGOT	ERKEK	SUBDURAL KANAMA	ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
G.T.	7	HETEREZİGOT	KIZ	İCH	ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
B.K.	8	HETEREZİGOT	KIZ	İCH	ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
B.D.	1	HETEREZİGOT	ERKEK	İCH	ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
M.A.T.	4	HETEREZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
İ S.B.	3	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
D.T.	11	HETEREZİGOT	KIZ		ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
A.C.	15	HETEREZİGOT	ERKEK	ENSEFOLOMALAZİ	ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
Y.B.	16	HETEREZİGOT	KIZ	ENSEFOLOMALAZİ	ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
M.K.	25	HETEREZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
A.C.O.	3	HETEREZİGOT	ERKEK	İCH	ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
K.E.	5	HETEREZİGOT	ERKEK	SUBDURAL KANAMA	ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
R.T.B.	9	HETEREZİGOT	ERKEK	ENSEFOLOMALAZİ	ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
F.Y.	17	HETEREZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
R. E.S.	2	HETEREZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
Z.B.	5	HETEREZİGOT	KIZ	SUBDURAL KANAMA	ANNE SÜTÜ	YOK	VAR	VAR
H.K.	9	HETEREZİGOT	KIZ		ANNE SÜTÜ	YOK	VAR	YOK

Hasta Adı	Yaş	Mutasyon	Cinsiyet	Görüntüleme	Beslenme	fizik muayene (NÖR. SEKEL)	Yoğun bakım	Epilepsi
İ.E.	9	HETEREZİGOT	KIZ	SUBDURAL KANAMA	ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
H.K.	9	HETEREZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ	YOK	VAR	YOK
G.G.	14	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK	İNFARKT	ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
Ö.F.B.	19	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK	İNFARKT	ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
Ö.K.	27	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK	ENSEFOLOMALAZİ	ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
F.U.	7	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK	SAK	ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
M.B.	16	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		ANNE SÜTÜ	YOK	VAR	YOK
E.G.	2	HOMOZİGOT NORMAL	KIZ	İCH	ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
B.Ş.	9	HOMOZİGOT MUTANT	ERKEK		ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
M.Ö.	10	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ	SAK	ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
Y.İ.K.	11	HOMOZİGOT MUTANT	ERKEK	İCH	ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
S.Ö.	13	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ		ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
U.İ.Y.	7	HOMOZİGOT MUTANT	ERKEK	SUBDURAL KANAMA	ANNE SÜTÜ	VAR	VAR	VAR
Y.D.	11	HOMOZİGOT MUTANT	ERKEK		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
B.Ç.	18	HETEREZİGOT	KIZ		ANNE SÜTÜ	YOK	VAR	YOK
M.Ç.	6	HETEREZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ	VAR	YOK	YOK
B.S.	20	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
Z.Y.	4	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ		MAMA	YOK	YOK	YOK
Z.N.O.	4	HETEREZİGOT	KIZ	SAK	MAMA	VAR	VAR	VAR
Y.G.	6	HOMOZİGOT MUTANT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	YOK	YOK
B.O.	1	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ	İCH	ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
A.I.	1	HOMOZİGOT MUTANT	ERKEK	IVH	ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
Z.T.	4	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ	İCH	ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	VAR	VAR
B.K.	4	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ	SUBDURAL KANAMA	ANNE SÜTÜ+MAMA	VAR	YOK	YOK

Tablo 13: Kontrol grup verileri

Hasta Adı	Yaş	Mutasyon	Cinsiyet	Görüntüleme	Beslenme	Fizik Muayene (NÖR. SEKEL)	Yoğun Bakım	Epilepsi
M.K.	10	HOMOZİGOT NORMAL	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
Z.D.	10	HOMOZİGOT NORMAL	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
R.K.	11	HOMOZİGOT NORMAL	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
B.Y.	15	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
E.S.P.	6	HOMOZİGOT NORMAL	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
A.K.	11	HOMOZİGOT NORMAL	KIZ		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
İ.E.K.	13	HOMOZİGOT NORMAL	KIZ		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
S.D.	14	HOMOZİGOT NORMAL	KIZ		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
A.S.T.	16	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
M.Y.	13	HETEROZİGOT	ERKEK		MAMA	YOK	YOK	YOK
H.N.Y.	14	HETEROZİGOT	KIZ		MAMA	YOK	YOK	YOK
Z.S.	17	HETEROZİGOT	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
H.Ç.	14	HOMOZİGOT NORMAL	KIZ		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
F.D.	16	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		MAMA	YOK	YOK	YOK
A. U.D.	16	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
M. Ç.	13	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
H. T.	14	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
B. T.	14	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
M.F. K.	16	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
Y. Ü.	11	HETEROZİGOT	KIZ		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
T.S.	13	HETEROZİGOT	KIZ		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
M.Ç.	18	HETEROZİGOT	KIZ		ANNE SÜTÜ	YOK	YOK	YOK
R.M.	13	HETEROZİGOT	KIZ		MAMA	YOK	YOK	YOK
B.G.	13	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		MAMA	YOK	YOK	YOK
D.K.R	11	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
E.O.	11	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
R.K.	12	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK

Hasta Adı	Yaş	Mutasyon	Cinsiyet	Görüntüleme	Beslenme	Fizik Muayene (NÖR. SEKEL)	Yoğun Bakım	Epilepsi
A.A.	12	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
A.E.	14	HOMOZİGOT MUTANT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
E.T.	15	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
E.S.	2	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
M.N.B.	5	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
G.S.K.	9	HOMOZİGOT MUTANT	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
F.A.	10	HETEROZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
T.E.Y.	1	HETEROZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
İ.S.	11	HETEROZİGOT	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
K.D.	15	HETEROZİGOT	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
A.M.K.	3	HETEROZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
B.A.	6	HETEROZİGOT	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
Y.G.	6	HETEROZİGOT	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
A.M.Y.	7	HETEROZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
B.U.	7	HETEROZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
E. B. A.	7	HETEROZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
T. E.A.	7	HETEROZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
T.K.	9	HETEROZİGOT	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
N.Ş.	14	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
Ş.B.K.	4	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
O.K.K.	15	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
M.G.	1	HOMOZİGOT NORMAL	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
B. A.	1	HOMOZİGOT NORMAL	KIZ		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK
Y.E.U.	1	HOMOZİGOT NORMAL	ERKEK		ANNE SÜTÜ+MAMA	YOK	YOK	YOK

TUTANAK

Anabilim Dalımız Araştırma Görevlilerinden Dr. Uğur BERBER'in Prof. Dr. M. Akif ÖZDEMİR danışmanlığında yaptığı " Vitamin K Eksikliğine Bağlı İntrakranial Kanamalı Hastalarda Genetik Polimorfizm" başlıklı tezi, yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur.01.11.2016

Tez Jürisi

Prof. Dr. Musa KARAKÜKCÜ

Doç. Dr. Esrem ÜNAL

Doç. Dr. Yasemin ALTUNER TOKUN