
Perbandingan Pemberian Vitamin K Dosis Tunggal Intramuskular pada Bayi Prematur dan Aterm Terhadap Masa Protrombin

Asrul, Nancy Ervani, Bugis M Lubis, Emil Azlin, Lily Emsyah, Bidasari Lubis, Guslihan D Tjipta*
Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP. H. Adam
Malik Medan

Latar belakang. Defisiensi vitamin K atau *hypoprothrombinemia* pada bayi baru lahir dapat menyebabkan perdarahan karena faktor koagulasi yang bergantung vitamin K tidak adekuat. Bayi prematur kurang memperlihatkan respon optimal dengan pemberian vitamin K disebabkan imaturitas sel hati.

Tujuan penelitian. Mengetahui apakah vitamin K dosis tunggal intramuskular sama efektifnya pada bayi prematur dibandingkan dengan bayi aterm terhadap masa protrombin.

Metode. Uji klinis bayi baru lahir prematur dan aterm yang dirawat antara bulan Februari – Juli 2006 di Rumah Sakit Pirngadi Medan. Kriteria eksklusi ialah menggunakan antibiotik, bayi dengan hiperbilirubinemia. Pemeriksaan masa protrombin (PT) dilakukan sebelum pemberian vitamin K pada hari pertama dan diulangi pemeriksaan PT pada hari ketiga terhadap bayi prematur dan aterm. Analisis statistik secara uji t independen dan berpasangan, indeks kepercayaan 95%, kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil. Dari 38 bayi prematur, 20 laki-laki, 18 perempuan dan 38 bayi aterm, 18 laki, 20 perempuan. Nilai PT bayi prematur hari pertama; rata-rata $38,7 \pm 18,4$ detik, hari ketiga; $22,9 \pm 6,6$ detik. Pada bayi aterm PT hari pertama; rata-rata $30,0 \pm 17,7$ detik, pada hari ketiga rata-rata $16,9 \pm 7,3$ detik. Tidak bermakna nilai PT pada hari pertama, namun terdapat perbedaan bermakna nilai PT pada hari ketiga antara bayi prematur dan aterm. Rata-rata terjadi penurunan nilai PT pada hari ketiga.

Kesimpulan. Terdapat perbedaan bermakna nilai PT antara bayi prematur dengan aterm sebelum dan sesudah diberikan vitamin K dosis tunggal intramuskular. Perubahan nilai PT antara hari pertama dengan hari ketiga baik pada bayi aterm maupun prematur setelah diberikan vitamin K (*Sari Pediatri* 2007; 9(10):17-22).

Kata kunci: vitamin K, prematur, aterm, masa protrombin.

Alamat korespondensi

Dr. Asrul.
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera
Utara/ RSUP H.Adam Malik Jl. Bunga Lau no.17 Medan.
Telepon: 061 8361721 – 8365663, Fax. 061 8361721
E-mail: bika@kusu.telkom.net ; kotak Pos 697 Medan – 20136

Penyakit perdarahan pada bayi baru lahir dapat disebabkan oleh defisiensi faktor pembekuan yang tergantung pada vitamin K (faktor II, VII, IX dan X).¹ Dapat berakibat fatal, insiden definisi vitamin 1 : 100 kelahiran di dunia.²

The American Academy of Pediatrics (AAP) tahun 2003 merekomendasikan pemberian vitamin K 0,5 sampai 1 mg dosis tunggal intramuskular pada semua bayi baru lahir untuk mencegah perdarahan akibat defisiensi vitamin K (*vitamin K deficiency bleeding* atau VKDB).³

Bayi prematur pada umumnya kurang memperlihatkan respon optimal dengan pemberian vitamin K, disebabkan imaturitas sel-sel hati.⁴⁻⁶ Aballi dkk⁷ memperlihatkan vitamin K pada bayi prematur sehat memberikan respon, namun pada bayi prematur yang sakit kurang optimal. Kumar D dkk⁸ melaporkan, bayi prematur pada umur 2 minggu mempunyai kadar vitamin K dalam plasma yang tinggi setelah mendapatkan 1 mg vitamin K intramuskular pada saat lahir dan kadar ini menurun pada umur 6 minggu. Bayi prematur dengan berat badan lahir rendah mempunyai cadangan vitamin K dan kadar faktor pembekuan yang lebih rendah dari pada bayi aterm. Respon vitamin K yang rendah pada bayi prematur memberi kesan bahwa imaturitas sel hati mengurangi kemampuan pembentukan faktor pembekuan.⁹

Defisiensi vitamin K pada bayi baru lahir disebabkan oleh berbagai faktor antara lain rendahnya cadangan vitamin K pada saat lahir, prematuritas, kadar vitamin K yang rendah dalam air susu ibu, terlambatnya kolonisasi bakteri usus yang disebabkan oleh terlambatnya pemberian makanan, ASI eksklusif, diare berat dan pemberian antibiotik.^{10,11}

Pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi adanya defisiensi vitamin K meliputi uji skrining perdarahan dan yang lebih sering memanjang adalah *prothrombin time* (PT),¹² atau PT (*prothrombin time*), PTT (*partial thromboplastin time*) yang memanjang dan rendahnya aktivitas faktor II, VII, IX dan X.¹³⁻¹⁴ Waktu PT lebih sering memanjang bila dibandingkan dengan PTT, pada awal penyakit mungkin hanya faktor VII saja yang kurang sehingga hasil PT memanjang sedangkan PTT masih normal.¹⁵⁻¹⁶

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian vitamin K dosis tunggal intramuskular sama efektifnya pada bayi prematur dibandingkan dengan bayi aterm terhadap masa protrombin.

Metode

Penelitian bersifat studi komparatif. Tempat penelitian di ruang Perinatologi RSUD Pirngadi Medan, waktu

penelitian Februari sampai Juli 2006. Penelitian disetujui oleh Komite Medik Rumah Sakit Pirngadi Medan. Kriteria inklusi ialah (1) Semua bayi yang lahir prematur dengan usia gestasi <37 minggu, dan sebagai pembanding adalah semua bayi aterm dengan usia gestasi >37 minggu sampai dengan 42 minggu. {usia kehamilan diperkirakan berdasarkan hari pertama haid terakhir (HPHT)}, kemudian dikonfirmasi dengan pemeriksaan *New Ballard score*. (2) Persalinan didampingi oleh dokter anak atau peserta program dokter spesialis (PPDS) anak senior. (3) Persetujuan orang tua bayi. Kriteria eksklusi apabila (1) Bayi telah mendapat antibiotik. (2) Hiperbilirubinemia. (3) Asfiksia berat (APGAR 5 menit < 4). (4) Demam (temperatur > 37.5°C). (5) Kejang. Data maternal yang dicatat adalah identitas ibu, usia ibu, jumlah paritas, hari pertama haid terakhir, cara persalinan, berat badan ibu (diukur dengan timbangan merek MIC dengan ketepatan 0,5 kg) dan tekanan darah ibu saat hamil (diukur di lengan atas kanan pada posisi tidur dengan sfigmomanometer merek Nouva dan dilakukan pengukuran sebanyak dua kali). Kemudian bayi diamati dan diperiksa untuk mendapatkan data jenis kelamin, berat badan (diukur dengan timbangan bayi merek TANITA dengan ketepatan sampai 0,05 kg) panjang badan diukur dengan stadiometer dengan ketepatan sampai 0,5 cm, suhu rektal dicatat dengan menggunakan termometer air raksa, dan dinilai skor APGAR bayi menit pertama dan kelima. Sampel darah diambil sebanyak 3 ml dengan melakukan pungsi vena femoralis untuk dilakukan pemeriksaan darah rutin dan masa protrombin. Pemeriksaan darah rutin dengan menggunakan *automatic cell counter* dari ABX Micros (Perancis), sedangkan pemeriksaan masa protrombin (PT) dengan menggunakan *Automated blood coagulation analyzer* merek *Sysmex Ca-50* (Jepang). Diberikan vitamin K1 (*phylloquinone=phytonadione*) 0,3 mg/kgbb dosis tunggal intramuskular pada waktu 6-12 jam setelah bayi lahir. Pemeriksaan masa protrombin (PT) dilakukan sebelum pemberian vitamin K1 pada hari pertama dan diulang pemeriksaan PT pada hari ketiga terhadap bayi prematur dan aterm. Perkiraan besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus untuk dua kelompok independent.¹⁷

Data dianalisa dengan menggunakan program *SPSS for windows 13* (SPSS Inc, Chicago). Nilai rerata kedua kelompok diuji dengan uji t independen serta dengan uji Mann Whitney jika distribusi tidak normal. Data bermakna apabila nilai $p < 0.05$. Hubungan usia

gestasi dengan nilai masa protrombin (PT) diuji dengan *pearson correlation*.

Hasil

Selama periode Februari 2006 sampai dengan Juli 2006 didapati bayi lahir yang masuk penelitian 38 bayi prematur dan 38 bayi aterm. Dari bayi prematur terdiri dari 20 (53%) laki-laki dan 18 (47%) perempuan, sedangkan kelompok bayi aterm didapati 18 (47%) laki-laki dan 20 (53%) perempuan. Data karakteristik kedua kelompok tertera pada Tabel 1.

Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada umur ibu, jumlah paritas, tekanan darah sistolik dan diastolik ibu antara kedua kelompok. Terdapat perbedaan bermakna dari berat badan ibu antara bayi prematur dan aterm. Tidak terdapat perbedaan bermakna dari data bayi suhu rektal dan APGAR menit pertama antara bayi prematur dan aterm. Terdapat perbedaan bermakna dari berat badan,

panjang badan dan APGAR menit kelima antara bayi prematur dan aterm. (Tabel 2)

Nilai Hb bayi prematur lebih tinggi dari bayi aterm, tetapi tidak berbeda bermakna ($p > 0.05$). Hitung leukosit dan trombosit pada bayi aterm lebih besar dari bayi prematur namun tidak berbeda bermakna ($p > 0.05$). Nilai hematokrit (Ht) dan eritrosit (RBC) lebih tinggi pada bayi prematur dari bayi aterm, namun tidak berbeda bermakna ($p > 0.05$). (Tabel 3)

Dari bayi prematur didapat nilai PT pada hari pertama (H1); rata-rata $38,7 \pm 18,4$ detik, nilai PT pada hari ketiga (H3); rata-rata ($22,9 \pm 6,6$) detik, terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara hari pertama dan ketiga pada bayi prematur ($p < 0,05$). Dari bayi aterm didapat nilai PT pada hari pertama (H1); rata-rata ($30,0 \pm 17,7$) detik, nilai PT pada hari ketiga rata-rata ($16,9 \pm 7,3$) detik, terdapat perbedaan bermakna nilai PT antara hari pertama dan ketiga pada bayi aterm ($p < 0,05$). Terdapat perbedaan bermakna nilai PT pada hari pertama antara bayi prematur dan aterm ($p < 0,05$),

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	Prematur (n=38) Mean (SD)	Aterm (n=38) Mean (SD)	<i>p</i>
Maternal			
Umur ibu (tahun)	29.4 (4.9)	31.2 (6.6)	0.195
Berat badan (kg)	59.2 (6.3)	63.3 (6.6)	0.007
Jumlah paritas	2.3 (1.2)	2.4 (1.5)	0.625
Tekanan sistolik (mmHg)	125.1 (12.6)	127.7 (14.0)	0.394
Tekanan diastolik (mmHg)	77.2 (6.7)	80.5 (11.4)	0.132
Bayi			
Berat badan (g)	1969.7 (310.5)	3243.4 (394.9)	0.000
Panjang badan (cm)	45.1 (2.3)	49.6 (2.0)	0.000
Suhu rektal (°C)	36.4 (0.4)	36.5 (0.3)	0.521
APGAR pertama menit	6.7 (0.8)	7.1 (1.6)	0.150
APGAR kelima menit	8.1 (0.7)	8.6(1.2)	0.047

Tabel 2. Karakteristik hemogram bayi

Hemogram	Prematur (n=38) Mean (SD)	Aterm (n=38) Mean (SD)	<i>p</i>
Hb (g/dl)	14.9 (2.2)	14.4 (2.0)	0.321
Ht (%)	46.7 (7.5)	45.3 (6.8)	0.374
RBC (juta/mm ³)	4.2 (0.6)	4.1 (0.6)	0.708
Lekosit (/mm ³)	12697.3 (6090.9)	15607.8 (6838.3)	0.054
Trombosit (/mm ³)	221710.5 (74751.0)	229165.7(69368.4)	0.654

Tabel 3. Rerata nilai PT dan aPTT pada bayi prematur dan aterm sebelum dan sesudah diberikan vitamin K.

	Prematur (n=38)			Aterm (n=38)		
	H1	H3	<i>p</i>	H1	H3	<i>p</i>
PT rerata (SB)	38,7 (18,4)	22,9 (6,6)	0.000	30,0 (17,7)	16,9 (7,3)	0.000
aPTT rerata (SB)	79,4 (27,5)	55,1 (17,5)	0.000	57,8 (22,4)	49,6 (14,8)	0.012

* H1= hari pertama *H3= hari ketiga

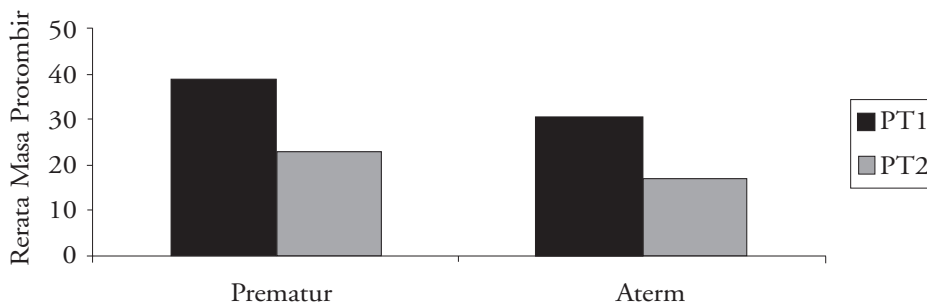
juga terdapat perbedaan bermakna nilai PT pada hari ketiga antara bayi prematur dan aterm ($p < 0,05$). (Tabel 4)

Dari bayi prematur didapat nilai aPTT pada hari pertama (H1); rata-rata (79,4±27,5) detik, nilai aPTT pada hari ketiga (H3); rata-rata (55,1±17,5) detik, dimana terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara hari pertama dan ketiga pada bayi prematur ($p < 0,05$). Dari bayi aterm didapat nilai aPTT pada hari pertama (H1); rata-rata (57,8±22,4) detik, nilai aPTT pada hari ketiga rata-rata (49,6±14,8) detik, terdapat perbedaan bermakna nilai aPTT antara hari pertama dan ketiga pada bayi aterm ($p < 0,05$).

Dari uji korelasi antara usia gestasi dengan nilai PT secara Pearson didapat nilai $r = -0,327$. Hubungan tersebut bersifat korelasi negatif lemah, yaitu dengan bertambahnya usia gestasi maka nilai PT akan lebih memendek pula sesuai dengan usia gestasi saat bayi tersebut dilahirkan. (Gambar 1 dan 2)

Tabel 4. Perbandingan rerata nilai PT pada bayi prematur dengan aterm pada hari pertama dan hari ketiga

	Prematur (n=38) Rerata (SB)	Aterm (n=38) Rerata (SB)	<i>p</i>
Hari I	38,7 (18,4)	30,0 (17,7)	0,039
Hari III	22,9 (6,6)	16,9 (7,3)	< 0,001



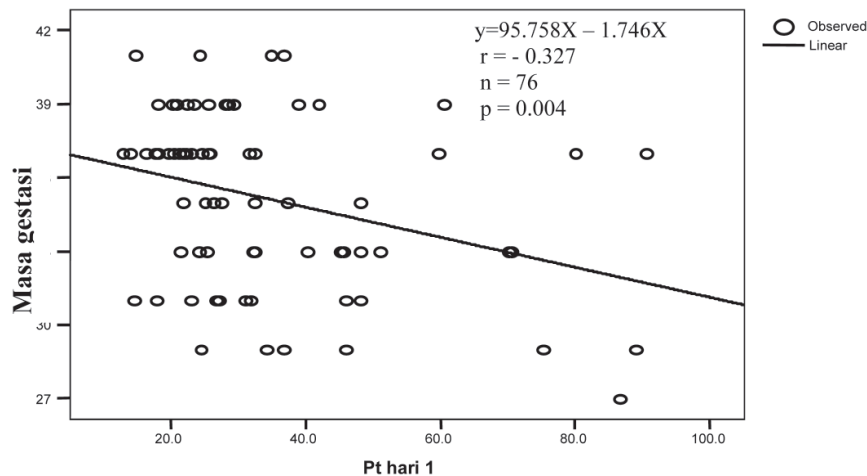
Gambar 1. Perbandingan nilai masa protombin antara bayi prematur dan aterm

Diskusi

Defisiensi vitamin K atau *hypoprothrombinemia* pada bayi baru lahir dapat mengancam jiwa akibat perdarahan yang ditimbulkannya karena tidak adekuatnya aktivitas faktor koagulasi yang bergantung vitamin K (faktor II, VII, IX dan X). Manfaat vitamin K pada bayi aterm sudah banyak dilaporkan, namun data yang sama pada bayi prematur masih sedikit dilaporkan.^{4,8}

Defisiensi vitamin K disebabkan oleh rendahnya cadangan vitamin K pada saat lahir, prematuritas, kadar vitamin K yang rendah pada air susu ibu, terlambatnya kolonisasi bakteri usus yang disebabkan oleh terlambatnya pemberian makanan, ASI eksklusif, diare berat dan pemberian antibiotik terutama jangka lama.^{4,10,11} Pada penelitian ini kami eksklusikan bayi yang menggunakan antibiotik, bayi hiperbilirubinemia, asfiksia berat berdasarkan nilai APGAR, perdarahan intrakranial berdasarkan adanya kejang pada bayi dan demam yang ditandai dengan temperatur rektal > 37,5°C, sehingga pemberian vitamin K pada bayi dalam penelitian ini kemungkinan murni bekerja dalam proses koagulasi di hati.

Bayi prematur mempunyai berat badan yang lebih rendah, panjang badan yang lebih rendah, suhu rektal lebih rendah dan nilai APGAR lebih rendah di-



Gambar 2. Hubungan antara usia gestasi dengan nilai PT

bandingkan bayi aterm. Hubungan antara umur kehamilan dengan berat lahir, panjang badan dan asfiksia mencerminkan kecukupan pertumbuhan intrauterinnya.¹⁸ Data karakteristik hemogram bayi pada penelitian ini menunjukkan nilai hemoglobin, hematokrit dan eritrosit lebih tinggi pada bayi prematur dibandingkan bayi aterm. Nilai Hb, Ht dan eritrosit semakin tinggi sesuai dengan makin tingginya usia gestasi pada saat bayi dilahirkan.¹⁹ Apakah perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh kecilnya sampel pada penelitian ini diperlukan penelitian lebih lanjut. Dari bayi prematur dan aterm didapat nilai PT umumnya memendek pada hari ketiga dibanding hari pertama. Pemberian vitamin K baik pada bayi aterm maupun pada bayi prematur dapat sama-sama mempengaruhi nilai PT, namun nilainya lebih pendek pada bayi aterm. Semakin tinggi usia gestasi maka nilai PT akan semakin memendek.²⁰ Pada penelitian ini didapatkan rerata nilai PT pada bayi prematur lebih tinggi dibanding bayi aterm.

Bayi prematur mempunyai cadangan vitamin K dan kadar faktor pembekuan yang lebih rendah dari pada bayi aterm. Respon vitamin K yang rendah pada bayi prematur memberi kesan bahwa imaturitas sel hati mengurangi kemampuan pembentukan faktor pembekuan.⁹ Pada penelitian ini didapatkan respon yang sama bermakna pada pemberian vitamin K baik pada bayi aterm maupun pada bayi prematur. Terdapat korelasi negatif antara usia gestasi dengan nilai PT, ($r = -0,327$, $p = 0,004$), yang berarti terdapat hubungan antara usia gestasi dengan nilai PT walaupun hubungan tersebut bersifat sangat lemah, yaitu dengan bertambahnya usia gestasi maka nilai PT akan

lebih memendek.

Kelemahan penelitian ini adalah jumlah subjek penelitian kurang besar dan kami juga tidak mengeksklusikan bayi yang mendapat susu formula sehingga dapat sebagai faktor pengganggu dari hasil penelitian ini.

Health Technology Assessment (HTA) Departemen Kesehatan RI (2003) mengajukan rekomendasi bahwa profilaksis vitamin K₁ pada bayi baru lahir dijadikan sebagai program nasional.¹²

Kesimpulan

Terdapat perbedaan bermakna nilai masa protrombin antara bayi prematur dengan aterm sebelum dan sesudah diberikan injeksi vitamin K intramuskular dosis tunggal. Terdapat perbedaan bermakna terhadap perubahan nilai masa protrombin antara hari pertama dengan ketiga baik pada bayi aterm maupun bayi prematur setelah diberikan vitamin K. Terdapat korelasi negatif antara usia gestasi dengan nilai masa protrombin walaupun bersifat lemah.

Daftar Pustaka

1. Thilo EH, Rosenberg AA. The Newborn Infant. Dalam: Hay WW, Hayward AR, Levin MJ, Sondheimer JM, penyunting. Current pediatric diagnosis & treatment. Edisi ke-16. New York: McGraw-Hill; 2003.h.57-8.

2. Robertson NRC. Care of the normal term newborn baby. Dalam: Rennie JM, Robertson NRC, penyunting. Textbook of Neonatology. Edisi ke-3. London: Churchill livingstone; 1999.h.373-88.
3. American Academy of Pediatrics. Policy statement, committee on fetus and newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. Pediatrics 2003; 112:191-2.
4. Stoll BJ, Kliegman RM. Blood disorders. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-17. Philadelphia: WB Saunders; 2004.h.599-606.
5. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Edisi ke-10. New York: McGraw-Hill; 2001.h.1783-5.
6. Brodsky D, Martin C. Neonatology review. Philadelphia: Hanley & Belfus INC; 2003.h.249-50.
7. Avery ME, Tausch HW. Schaffers diseases of the newborn. Edisi ke-5. Philadelphia: W.B.Saunders; 1984.h.563-4.
8. Kumar D, Greer FR, Super DM. Vitamin K status of premature infants: Implications for current recommendations. Pediatrics 2001; 108:1117-22.
9. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Edisi ke-2. New York: Churchill livingstone; 1995.h.239-49.
10. Heird WC. Vitamin deficiencies and excesses. Dalam: Behrman RE, Kliegman Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Edisi ke-2. New York: Churchill livingstone; 1995.h.239-49.
11. Bithell TC. Acquired coagulation disorder. Dalam: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, penyunting. Wintrob's clinical hematology. Edisi ke-9. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993.h.1473-5.
12. Raspati H, Reniarti L, Susanah S. Hemorrhagic disease of the newborn. Dalam: Permono B, Sutaryo, Windiastuti E, Abdulsalam M, penyunting. Buku ajar hematologi-onkologi anak. Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2005.h.197-206.
13. Miller DR, Baehner RL, Miller LP. Blood diseases of infancy and childhood. Edisi ke-7. St.louis: Mosby; 1995.h.968-70.
14. Arthur ED, Durand DJ. Pengenalan, stabilisasi dan transpor bayi baru lahir risiko tinggi. Dalam: Klaus MH, Fanaroff AA. Penatalaksanaan neonatus resiko tinggi, penyunting. Edisi ke-4. Jakarta: EGC Penerbit buku kedokteran; 1995.h.91-175.
15. Chalmers EA. Neonatal coagulation problems. Arch Dis Child Fetal Neonatal, 2004; 89:475-8.
16. Widmann FK. Tinjauan klinis atas hasil pemeriksaan laboratorium. Edisi ke-9. Jakarta : EGC penerbit buku kedokteran; 1989.h.160-2.
17. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-2. Jakarta: Sagung Seto; 2002.h.259-86.
18. Pittard WB. Klasifikasi bayi berat lahir rendah. Dalam: Klaus, Fanaroff, penyunting. Penatalaksanaan Neonatus resiko tinggi, penyunting. Edisi ke-4. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran; 1995.h.100-29.
19. Klaus MH, Fanaroff AA. Penatalaksanaan neonatus resiko tinggi. Edisi ke-4. Jakarta: EGC Penerbit buku kedokteran; 1995.h.588-9.
20. Montgomery RR, Scot JP. Hemorrhagic and thrombotic diseases. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-17. Philadelphia: WB Saunders; 2004.h.1504-8.