

# Pengaruh pemberian vitamin K2 pada ibu hamil terhadap aktivitas *prothrombin group* dalam darah tali pusat

Rahajuningsih D. Setiabudy<sup>1</sup>, Elly Watty<sup>1</sup>, Gulardi Wiknyosastro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>Bagian Obstetri & Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

## ABSTRACT

Rahajuningsih D. Setiabudy, Elly Watty, Gulardi Wiknyosastro – *The effect of the administration of vitamin K2 to the pregnant women on the activities of prothrombin group in cord blood.*

**Background:** Hemorrhagic disease of the newborn (HDN) is a hemorrhage at the neonatal period. The most dangerous form of HDN is intracranial bleeding which may be fatal. The most frequent cause of HDN is deficiency of vitamin K dependent factors or prothrombin group.

**Objective:** The aim of the study is to know the effect of the administration of vitamin K2 to the pregnant women on the activities of prothrombin group in cord blood.

**Methods:** This was experimental design. Forty pregnant women were enrolled in this study. Vitamin K2 was given orally at the dosage of 10 mg twice daily. At delivery the cord blood was collected for the measurement of prothrombin group activities.

**Results:** In the treatment group the median activities of prothrombin were 37.3%, F VII were 62.4%, F IX were 29.5%, and F X were 34.9%, while in the control group the median activities of prothrombin were 33.5%, F VII were 47.3%, F IX were 23.7%, and F X were 29.0%. The difference of the activities of vitamin K dependent factors between treatment group and control group was statistically significant.

**Conclusion:** The administration of vitamin K2 to the pregnant women increases the activities of vitamin K dependent factors in the cord blood.

**Key words:** hemorrhagic disease of the newborn - oral vitamin K2 - cord blood - vitamin K dependent factor activity

## ABSTRAK

Rahajuningsih D. Setiabudy, Elly Watty, Gulardi Wiknyosastro – *Pengaruh pemberian vitamin K2 pada ibu hamil terhadap aktivitas prothrombin group dalam darah tali pusat*

**Latar Belakang:** Hemorrhagic disease of the newborn (HDN) adalah perdarahan yang terjadi pada bayi baru lahir. Perdarahan yang paling berbahaya adalah perdarahan intrakranial yang dapat berakibat fatal. Penyebab tersering HDN adalah defisiensi faktor pembekuan yang tergantung vitamin K atau kelompok protrombin.

**Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian vitamin K2 pada ibu hamil terhadap aktivitas faktor pembekuan yang tergantung vitamin K dalam darah tali pusat.

**Cara:** Desain penelitian adalah eksperimental. Subyek penelitian terdiri atas 40 wanita hamil. Vitamin K2 diberikan 10 mg 2 kali sehari secara oral. Tepat setelah partus diambil darah tali pusat untuk pemeriksaan aktivitas faktor pembekuan yang tergantung vitamin K.

Hasil: Pada kelompok vitamin K, median aktivitas protrombin adalah 37,3%, F VI 62,4%, F IX 29,5% dan F X 34,9%, sedangkan pada kelompok kontrol median aktivitas protrombin 33,5%, F CII 47,3%, F IX 23,7% dan F X 29,0%. Perbedaan aktivitas faktor pembekuan yang tergantung vitamin K antara kedua kelompok berbeda bermakna secara statistik.

Simpulan: Pemberian vitamin K2 pada ibu hamil meningkatkan aktivitas faktor pembekuan yang tergantung vitamin K pada darah tali pusat.

(B.I.Ked. Vol. 36, No.1: 37-44, 2004)

## PENGANTAR

*Hemorrhagic disease of the newborn* (HDN) merupakan perdarahan yang terjadi pada masa neonatus<sup>1,2</sup>. Manifestasinya dapat berupa perdarahan dari berbagai tempat seperti umbilicus, kulit, hidung, dan usus, tetapi yang paling berbahaya adalah perdarahan intrakranial<sup>3-8</sup>. Perdarahan intrakranial pada neonatus dapat mengakibatkan gejala sisa yang berat bahkan kematian. Menurut Hayden yang melakukan penelitian dengan ultrasonografi pada neonatus cukup bulan dan tanpa gejala, angka kejadian perdarahan intrakranial mencapai 5%<sup>3</sup>.

HDN dapat disebabkan oleh beberapa kelainan hemostasis tetapi yang tersering adalah defisiensi faktor koagulasi yang tergantung vitamin K atau *prothrombin group*<sup>1,3,4</sup>. Faktor koagulasi yang termasuk *prothrombin group* adalah protrombin, faktor VII, IX, dan X. Faktor-faktor ini disintesis di hati dan membutuhkan vitamin K untuk proses karboksilasi gugus asam glutamat (glu) menjadi g karboksi glutamat (gla) agar bisa berfungsi dalam proses koagulasi. Jika terdapat kekurangan vitamin K atau mendapat obat yang menghambat fungsi vitamin K, maka perubahan glu menjadi gla tidak terjadi sehingga aktivitas *prothrombin group* berkurang dan mudah terjadi perdarahan<sup>1,3,9-11</sup>.

Vitamin K alamiah terdapat dalam 2 bentuk yaitu vitamin K1 atau phylloquinone yang berasal dari tumbuh-tumbuhan berdaun hijau dan vitamin K2 atau menaquinone yang dibuat oleh bakteri dalam usus halus dan kolon<sup>3,9-13</sup>.

Pada neonatus kadar vitamin K relatif rendah sebab hanya sedikit vitamin K yang dapat melalui plasenta. Selain itu usus janin masih steril sehingga belum dapat mensintesis vitamin K. Oleh karena itu aktivitas *prothrombin group* pada bayi baru lahir rendah<sup>1,3,8,12</sup>. Untuk mengatasi hal ini diberikan vitamin K intramuskular pada setiap bayi baru lahir.

Namun, upaya ini belum dapat mencegah perdarahan yang mungkin terjadi pada waktu kelahiran.

Di pasaran telah tersedia vitamin K2 dalam bentuk kapsul yang dapat diberikan kepada ibu hamil pada akhir kehamilan<sup>13</sup>. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana pengaruh pemberian vitamin K2 kepada ibu hamil terhadap aktivitas *prothrombin group* dalam darah tali pusat.

## BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan suatu uji klinik acak terkontrol tersamar tunggal. Pada waktu mengerjakan pemeriksaan, peneliti tidak mengetahui mana yang termasuk kelompok yang mendapat vitamin K dan mana yang termasuk kelompok kontrol, tetapi subyek penelitian mengetahui apakah dirinya termasuk kelompok kasus atau bukan.

Subyek penelitian adalah ibu hamil 38-39 minggu yang datang ke poli Kebidanan Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta untuk kontrol kehamilannya. Penentuan apakah seorang subyek termasuk kelompok kasus atau kontrol dilakukan dengan cara *simple random sampling*. Besarnya sampel minimal dihitung berdasarkan rumus sebagai berikut:

$$n = \frac{2 SD^2 (Za + Zb)^2}{d^2}$$

Keterangan:

- n = besar sampel masing-masing kelompok
- d = perbedaan nilai rata-rata kelompok kasus dan kontrol (perbedaan minimal yang bermakna secara klinik)
- SD = deviasi standar kelompok kontrol = 21,49
- Za = 1,960 untuk a = 0,05
- Zb = 0,842 untuk b = 80%

$$n = \frac{2 \times 21,49^2 (1,960 + 0,842)^2}{(40-20)^2}$$

$$= 18$$

Diperlukan jumlah sampel minimal 18 subyek. Pada penelitian ini diambil 20 orang.

Kriteria masukan adalah wanita hamil 38-39 minggu, bersedia ikut dalam penelitian dan direncanakan partus per vaginam di RSCM. Kriteria tolakan meliputi adanya riwayat perdarahan baik pada subyek penelitian maupun suaminya; adanya gangguan absorpsi lemak, subyek mendapat obat antikonvulsan atau antibiotika serta pemanjangan *prothrombin time* (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (APTT). Riwayat perdarahan baik pada ibu maupun ayah dapat diturunkan sehingga perlu ditolak. Jika subyek mengalami diare setelah makan makanan yang berlemak, maka mungkin subyek mengalami malabsorpsi lemak. Jika ada malabsorpsi lemak maka vitamin K tidak dapat diserap, karena vitamin K larut dalam lemak. Oleh karena itu hal ini merupakan kriteria tolakan. Penggunaan obat antikonvulsan seperti fenitoin dan barbiturate ditolak karena mungkin obat ini menghambat proses karboksilasi. Pemakaian antibiotika juga ditolak karena antibiotika dapat mempengaruhi flora usus sehingga sintesis vitamin K terganggu. Pemeriksaan PT dan APTT adalah untuk menyaring kelainan koagulasi pada ibu yang dapat diturunkan ke anaknya. Di samping itu jika persalinan terjadi kurang dari 2 hari setelah mendapat vitamin K atau persalinan baru terjadi setelah vitamin K dihentikan juga termasuk kriteria tolakan. Kriteria tolakan pada neonatus adalah jika aktivitas cholinesterase kurang dari normal, plasma ikterik atau hemolisis. Aktivitas cholinesterase yang rendah menunjukkan gangguan fungsi sintesis hati. Jika fungsi sintesis hati terganggu, maka aktivitas faktor koagulasi juga rendah karena sintesisnya terjadi di hati.

## CARA KERJA

Mula-mula diberikan penjelasan kepada ibu hamil tentang maksud penelitian. Pada ibu yang bersedia ikut dalam penelitian dilakukan anamnesis dan pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui apakah subyek memenuhi kriteria. Selanjutnya ibu

yang memenuhi kriteria dibuat daftar, lalu secara acak ditentukan apakah seorang ibu hamil masuk dalam kelompok yang mendapat vitamin K2 atau kelompok kontrol yang mendapat plasebo. Vitamin K2 diberikan secara per oral dengan dosis 2 x 10 mg per hari yang dimakan setelah makan pagi dan makan malam.

Pada waktu subyek penelitian partus, darah tali pusat diambil dan segera dibawa ke Instalasi Patologi Klinik untuk dilakukan pemeriksaan. Jumlah darah yang diambil adalah 4,5 ml yang dimasukkan ke dalam tabung berisi 0,5 ml natrium sitrat 0,129 M. Tabung berisi darah sitrat dibolak balik 3 kali agar homogen. Kemudian disentrifus dengan kecepatan 1500 x g selama 15 menit sehingga diperoleh *platelet poor plasma* (PPP) untuk diperiksa aktivitas protrombin, F VII, IX, dan X. Di samping itu diambil 2,5 ml darah tanpa antikoagulan untuk pemeriksaan cholinesterase. Dari ibu hamil diambil 4,5 ml darah dicampur dengan 0,5 ml antikoagulan natrium sitrat 0,129 M untuk pemeriksaan PT dan APTT.

Alat yang dipakai meliputi semprit, tabung reaksi plastik, paraffin, sentrifus, pipet semiotomatik, koagulometer Coag-A-Mate RA4 dan fotometer untuk pemeriksaan cholinesterase.

Reagensia terdiri antara natrium sitrat 0,129 M, F II *deficient plasma*, F VII *deficient plasma*, F IX *deficient plasma* dan F X *deficient plasma*. Larutan dapat veronal pH 7,35 reagen Simplastin Excel dan Actin, plasma standar yaitu Verivy Reference Plasma dan plasma kontrol serta reagens untuk pemeriksaan aktivitas cholinesterase.

Prinsip pemeriksaan F II adalah mengukur kemampuan plasma pasien untuk mengoreksi pemanjangan PT dari F II *deficient plasma*.

## Cara pemeriksaan aktivitas F II.

Mula-mula dibuat kurva standar dengan cara mengencerkan plasma standar secara serial yaitu 1: 10, 1: 20, 1: 40, 1: 80, 1: 160 dengan larutan dapar veronal. Dari masing-masing pengenceran diambil 100 ul lalu ditambahkan 100 ul F II *deficient plasma* lalu diinkubasi pada suhu 37°C. Setelah inkubasi selama 5 menit ditambahkan 200 ul reagens Simplastin Excel yang telah diinkubasi selama 15 menit. Ditentukan lamanya terbentuk bekuan. Hasil dari semua pengenceran dibuat kurva standar pada

kertas grafik semilogaritmik dengan % aktivitas pada absis (logaritmik) dan waktu dalam detik pada ordinat (linear). Plasma pasien diencerkan 10 X, demikian pula plasma kontrol dengan larutan dapat veronal. Kemudian dikerjakan seperti standar dan hasilnya dibaca pada kurva standar.

Prinsip pemeriksaan F VII dan F X sama dengan F II tetapi F VII *deficient plasma* dan F X *deficient plasma*.

Prinsip pemeriksaan F IX adalah mengukur kemampuan plasma pasien untuk mengoreksi pemanjangan masa APTT dari F IX *deficient plasma*.

### Cara pemeriksaan aktivitas F IX

Mula-mula dibuat kurva standar dengan cara mengencerkan plasma standar secara serial yaitu 1: 10, 1: 20, 1: 40, 1: 80, 1: 160 dengan larutan bufer veronal. Dari masing-masing pengenceran diambil 100 ul lalu ditambahkan 100 ul F II *deficient plasma* dan 100 ul reagens Actin lalu diinkubasi pada suhu 37°C. Setelah inkubasi 5 menit, ditambahkan 100 ul CaCl<sub>2</sub> yang telah diinkubasi pada 37°C. Ditentukan lamanya terbentuk bekuan. Hasil dari semua pengenceran larutan standar dibuat kurva standar pada kertas grafik semilogaritmik dengan prosentase (%) aktivitas pada absis (logaritmik) dan waktu dalam detik pada ordinat (linear). Plasma pasien diencerkan 10 X demikian pula plasma kontrol dengan larutan bufer veronal. Kemudian dikerjakan seperti standar dan hasilnya dibaca pada kurva standar.

### Pengolahan data

Mula-mula dilakukan uji distribusi data hasil pemeriksaan protrombin, VII, IX, dan X dari kelompok kasus maupun kontrol. Jika distribusi normal, maka uji kemaknaan antara kelompok kasus dan kontrol dilakukan dengan *student t test*. Jika distribusi data tidak normal, maka uji kemaknaan dilakukan dengan uji Mann Whitney.

### HASIL PENELITIAN

Pemberian vitamin K<sub>2</sub> pada penelitian ini berkisar antara 2 sampai 14 hari. Pada uji ketepatan dan ketelitian *within run* untuk parameter protrombin, F VII, IX, dan X didapatkan koefisien variasi (CV) berturut-turut 0,6%, 0,6%, 0,3%, dan 0,5% dengan penyimpangan -1,0%, 0%, -1,8%, dan -1,9% (TABEL 1). Pada uji ketelitian *between day* didapatkan CV berturut-turut 0,7%, 0,7%, 0,2%, dan 0,9% (TABEL 2). Uji distribusi data menunjukkan bahwa data aktivitas protrombin, F VII, IX, dan X pada kelompok kasus maupun kontrol merupakan distribusi tidak normal.

Aktivitas protrombin darah tali pusat pada kelompok kasus berkisar antara 33,5% sampai 62,3% dengan nilai tengah 37,3%, sedangkan pada kelompok kontrol berkisar antara 15,3% sampai 39,2% dengan nilai tengah 33,5%. Perbedaan aktivitas protrombin antara kelompok kasus dan kontrol bermakna secara statistik ( $p=0,0014$ ). Aktivitas F VII darah tali pusat kelompok kasus

TABEL 1. Hasil uji ketepatan dan uji ketelitian *within run* parameter aktivitas F II, VII, IX, dan X menggunakan plasma kontrol normal

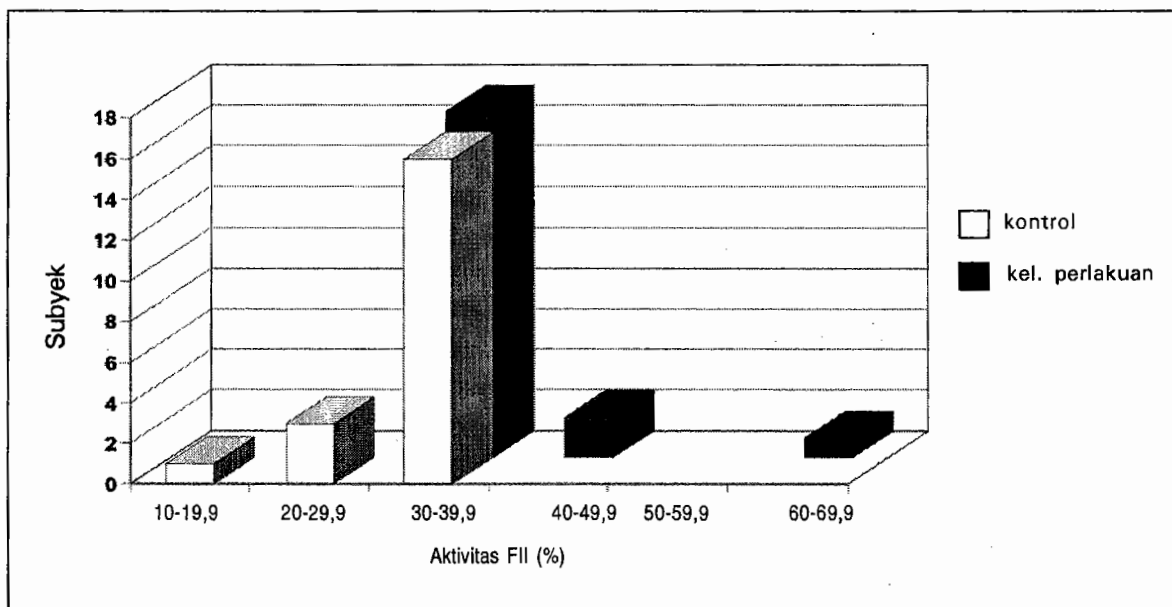
| No.    | F II (%) | F VII (%) | F IX (%) | F X (%) |
|--------|----------|-----------|----------|---------|
| 1      | 92,9     | 97,5      | 98,2     | 98,5    |
| 2      | 92,1     | 97,2      | 97,8     | 97,5    |
| 3      | 93,3     | 98,7      | 98,1     | 98,2    |
| 4      | 92,7     | 98,5      | 98,5     | 98,6    |
| 5      | 93,9     | 98,3      | 98,5     | 97,6    |
| X      | 93,0     | 98,0      | 98,2     | 98,1    |
| SD     | 0,6      | 0,6       | 0,3      | 0,5     |
| CV (%) | 0,6      | 0,6       | 0,3      | 0,5     |
| d(%)   | -1,0     | 0         | -1,8     | -1,9    |

Tabel 2. Hasil uji ketelitian *between day* parameter aktivitas F II, VII, IX, dan X menggunakan plasma kontrol normal

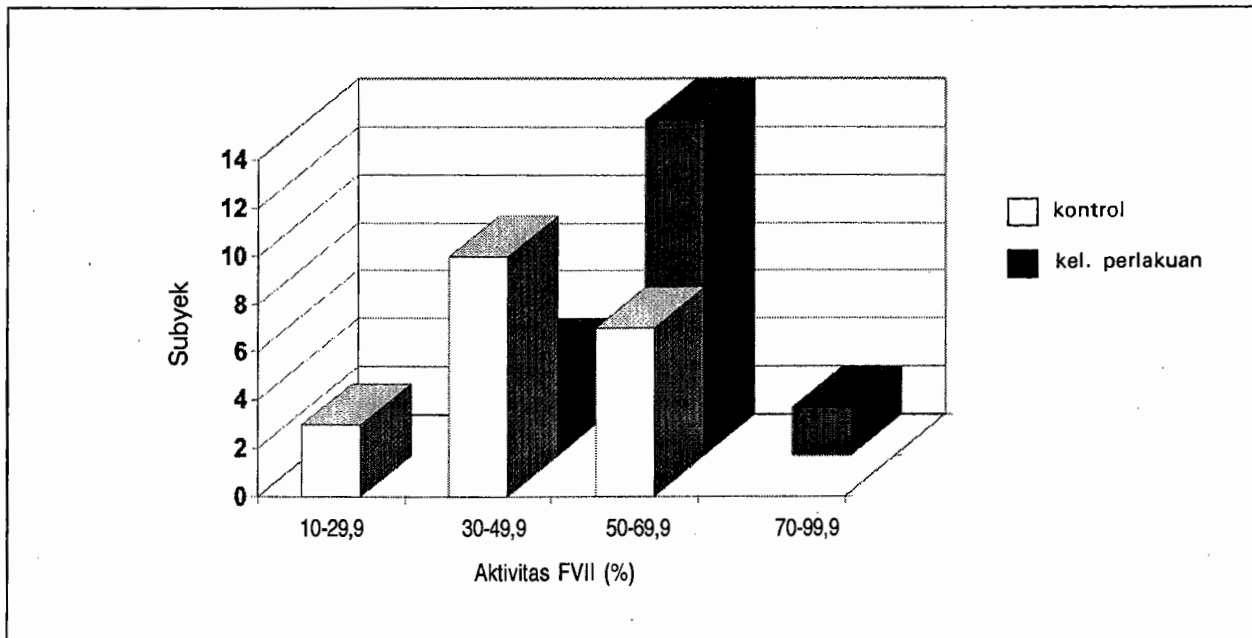
| No.    | F II (%) | F VII (%) | F IX (%) | F X (%) |
|--------|----------|-----------|----------|---------|
| 1      | 92,3     | 96,5      | 98,2     | 94,6    |
| 2      | 91,9     | 98,6      | 98,6     | 94,8    |
| 3      | 92,4     | 96,9      | 98,8     | 94,5    |
| 4      | 93,2     | 98,1      | 98,5     | 96,8    |
| 5      | 93,7     | 97,4      | 98,5     | 94,7    |
| X      | 92,7     | 97,8      | 98,5     | 97,5    |
| SD     | 0,7      | 0,7       | 0,2      | 0,9     |
| CV (%) | 0,7      | 0,7       | 0,2      | 0,9     |
| d(%)   | -1,4     | -0,2      | -1,5     | -2,5    |

berkisar antara 36,9% sampai 96,2% dengan nilai tengah 62,4%, sedang pada kelompok kontrol berkisar antara 15,0% sampai 64,8% dengan nilai tengah 47,3%. Aktivitas F VII antara kelompok kasus dan kontrol juga berbeda bermakna ( $p=0,0041$ ). Aktivitas F IX pada darah tali pusat kelompok kasus berkisar antara 19,3% sampai 74,5% dengan nilai tengah 29,5%, sedangkan pada kelompok kontrol berkisar antara 11,7% sampai 36,3% dengan nilai tengah 23,7%. Aktivitas F IX

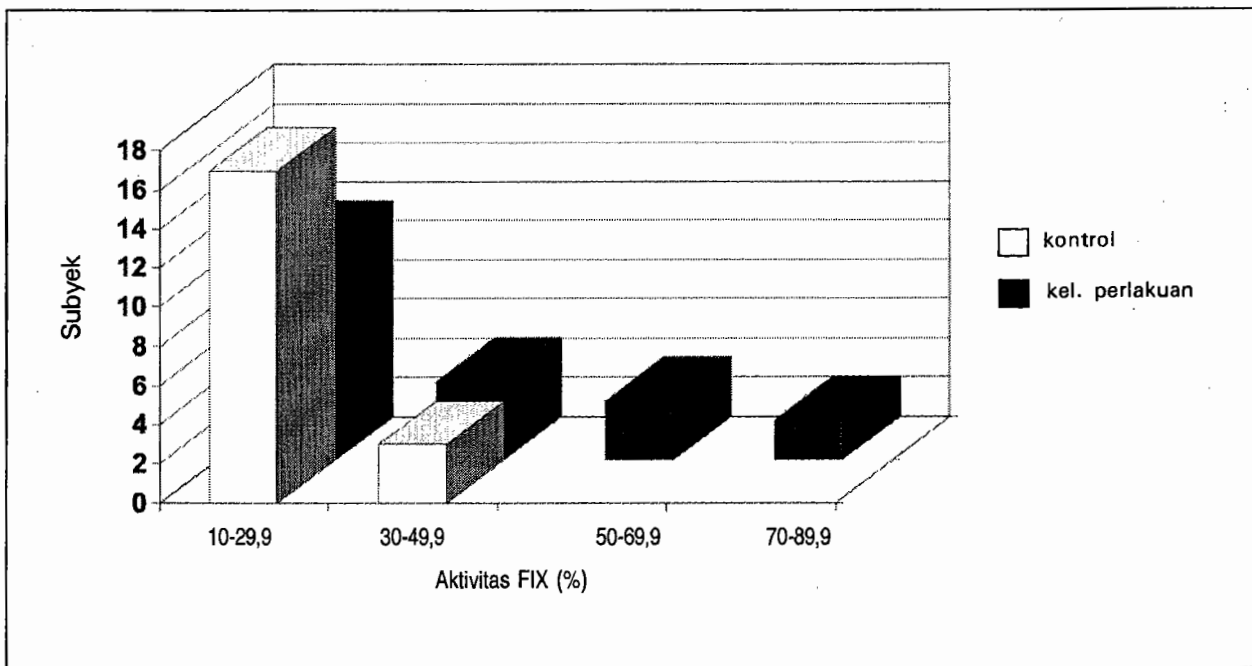
juga berbeda bermakna ( $p=0,0051$ ). Aktivitas F X darah tali pusat kelompok kasus berkisar antara 25,0% sampai 85,5% dengan nilai tengah 34,9%, sedangkan pada kelompok kontrol berkisar antara 10,0% sampai 37,9% dengan nilai tengah 29,0%. Perbedaan aktivitas F X antara kelompok kasus dan kontrol juga bermakna ( $p=0,0010$ ). Frekuensi distribusi aktivitas protrombin, F VII, F IX, dan F X pada kelompok kasus dan kontrol dapat dilihat pada GAMBAR 1, 2, 3, dan 4.



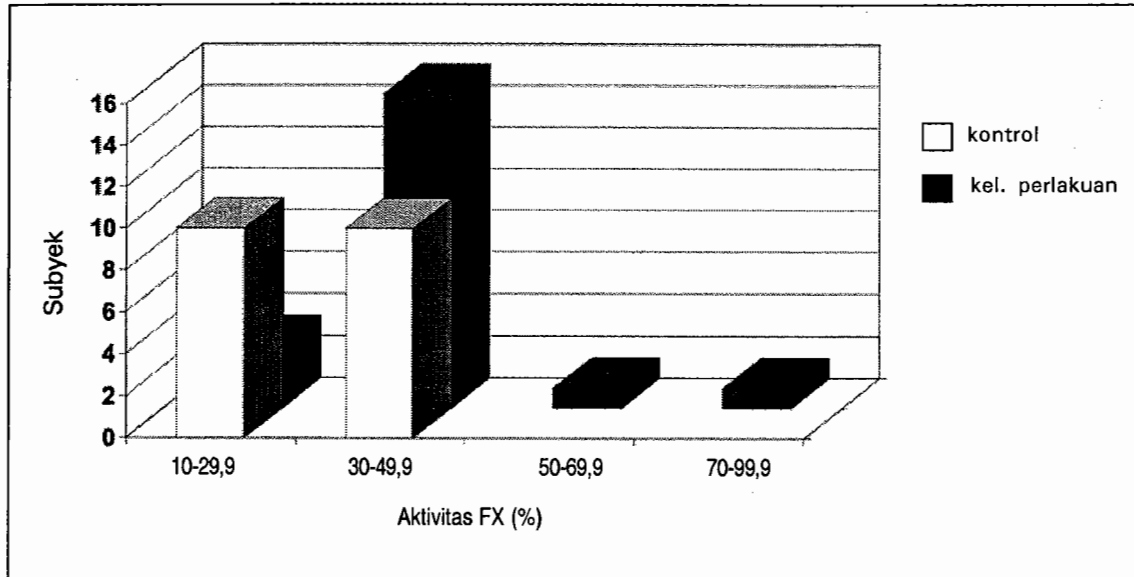
GAMBAR 1. Frekuensi distribusi aktivitas FII pada kelompok perlakuan dan kontrol



GAMBAR 2. Frekuensi distribusi aktivitas FVII pada kelompok perlakuan dan kontrol



GAMBAR 3. Frekuensi distribusi aktivitas FIX pada kelompok perlakuan dan kontrol



GAMBAR 4. Frekuensi distribusi aktivitas FX pada kelompok perlakuan dan kontrol

## DISKUSI

Bayi baru lahir mengalami kekurangan vitamin K sehingga mudah mengalami perdarahan. Pemberian vitamin K intramaskular pada neonatus dapat mengurangi perdarahan ini, tetapi perdarahan yang terjadi waktu proses kelahiran belum dapat dicegah.

Aliran darah ibu dan janin dipisahkan oleh membran plasenta atau barrier plasenta yang terdiri atas beberapa lapis yaitu *microvillous membrane*, *syncytiotrophoblast cell*, *trophoblast basal membrane*, jaringan ikat mesoderm dan epitel pembuluh darah janin<sup>14,15</sup>. Perpindahan gas, nutrient, obat, atau bahan lain dari sirkulasi ibu ke sirkulasi janin melalui plasenta disebut transport plasenta atau transfer plasenta<sup>14</sup>. Mekanisme transfer substansi melalui plasenta ada beberapa macam yaitu *simple diffusion*, *facilitated diffusion*, *active transport*, *pinocytosis* dan lain-lain<sup>14</sup>. Beberapa substansi yang mekanisme transfernya adalah *simple diffusion* antara lain air, elektrolit, oksigen, CO<sub>2</sub>, urea, kreatinin, asam lemak, vitamin yang larut dalam lemak, antibiotika, barbiturate, dan anestesi. Pada *simple diffusion*, perpindahan substansi terjadi dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah atau secara *electrochemical gradient*. Menurut rumus Fick, jumlah substansi yang ditransfer dipengaruhi oleh area permukaan janin untuk pertukaran, konsentrasi

*gradient* melalui plasenta dan ketebalan mukosa yang dilalui oleh substansi<sup>14,16</sup>. Pada plasenta yang matur, jarak yang dilalui pada barrier plasenta lebih pendek. Transfer plasenta dapat ditingkatkan jika bahan tersebut larut dalam lemak, tidak berionisasi, mempunyai molekul kecil (kurang dari 600 dalton) dan tidak terikat pada albumin. Oleh karena vitamin K larut dalam lemak dan mempunyai molekul yang kecil yaitu 444,66 dalton maka transfer plasenta dapat ditingkatkan<sup>14,17,18</sup>.

Ootsuka melakukan penelitian dengan memberikan vitamin K<sub>2</sub> kepada ibu hamil menjelang akhir kehamilan. Ternyata didapatkan korelasi antara kadar vitamin K<sub>2</sub> pada ibu hamil dengan vitamin K<sub>2</sub> dalam darah tali pusat<sup>19</sup>.

Pada penelitian ini dilakukan pemberian vitamin K<sub>2</sub> kepada ibu hamil 38-39 minggu dengan harapan dapat meningkatkan transfer plasenta untuk vitamin K sehingga aktivitas protrombin, faktor VII, IX, dan X dalam darah tali pusat meningkat. Pada kelompok yang diberi vitamin K<sub>2</sub>, didapatkan aktivitas protrombin, F VII, IX, dan X pada darah tali pusat lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan yang tidak mendapat vitamin K<sub>2</sub>. Mungkin pemberian vitamin K<sub>2</sub> kepada ibu hamil dapat meningkatkan vitamin K<sub>2</sub> yang melalui plasenta sehingga ketersediaan vitamin K<sub>2</sub> dalam tubuh janin meningkat yang selanjutnya akan meningkatkan aktivitas protrombin, F VII, IX, dan

X dalam darah tali pusat. Hasil penelitian ini sesuai dengan penemuan Ootsuka, dan mendukung teori bahwa transfer vitamin K2 melalui plasenta dapat ditingkatkan. Pada penelitian ini pemberian vitamin K2 dilakukan pada kehamilan minggu 38-39 karena pada kehamilan lanjut jarak yang dilalui pada barier plasenta lebih pendek.

Dapat disimpulkan bahwa pemberian vitamin K2 pada ibu hamil dapat meningkatkan aktivitas faktor pembekuan yang tergantung vitamin K pada darah tali pusat.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada Bapak Tirtahadi Candra dari PT. Eisai Indonesia yang telah menyediakan tablet vitamin K2 untuk penelitian ini.

## KEPUSTAKAAN

1. Andrew M. The hemostatic in infant. In: Nathan DG, Oski FA, editors. Hematology of infancy and childhood 4<sup>th</sup> ed, pp: 115-53. Philadelphia: WB Saunders, 1993.
2. Beischer NA, Mackay EV. Obstetrics and the newborn 2<sup>nd</sup> ed. Sydney: WB Saunders Coy, 1988.
3. Lane PA, Hathaway WE. Medical progress: Vitamin K in infancy. *J Pediatr* 1985; 106: 351-59.
4. Levene MI, Vries LS. Neonatal intracranial haemorrhage. In: Levene MI, Lilford RJ, Bennet MJ, Punt J, Golbus MS eds. Fetal and neonatal neurology and neurosurgery 2<sup>nd</sup> ed, pp: 335-66. London: Churchill Livingstone, 1995.
5. Krier RD. Neonatal vitamin K. Prophylaxis for all. *Br. Med J.* 1991; 303: 1083-4.
6. Deblay M. Transplacental vitamin K prevents haemorrhage disease of infant of epileptic mother. *Lancet*, 1982; 5: 1247-48.
7. Matsuzaka T, Yoshinaga M, Tsuj Y. Prophylaxis of intracranial hemorrhage due to vitamin K deficiency in infant. *Pediatrics* 1987; 2: 1-8.
8. Shapiro AM, Jacobson LJ, Armon ME, Johnson JM, Hulac P, Lane PA et al. Vitamin K deficiency in the newborn infant: Prevalence and perinatal risk factors. *J Pediatr*, 5: 675-90.
9. Suttie JW. Vitamin K In: Ziegler E, Filer LJ editors. Present knowledge in nutrition 8<sup>th</sup> ed. Washington DC: ILSI Press, 1996: 137-45.
10. Bithell TC. Acquired coagulation disorders. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW eds. Wintrobe's clinical hematology 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1993: 1473-78.
11. Wilson JD. Vitamin K deficiency and excess. In: Hamilton TR, Resnick WR, Wintrobe, MM, Thorn GW, Adams RD, Beeson PB editors. Harrison's principles of internal medicine 14<sup>th</sup> ed, pp: 480-92. New York: McGraw Hill Book Company, 1997.
12. Dewoto R, Wardhini S. Vitamin dan mineral. Dalam: Gan S, Suharto S, Sjamsudin U editors. Farmakologi dan terapi edisi 4, pp: 714-37. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1997.
13. Anonymous. Leaflet vitamin E2 Eisai 1996.
14. Blackburn ST, Loper DL. Maternal, fetal and neonatal physiology: A clinical perspective 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992.
15. Prawirohardjo S, Wiknyosastro H, Sumapradja, Saifuddin AB. Ilmu kebidanan edisi 3. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka, 1991.
16. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ. Williams obstetrics 20<sup>th</sup> ed. New York: Appleton Century, 1997.
17. Simone C, Derewlany LO, Koren G. Drug transfer across the placenta. *Clin Perinatol*, 1994; 21: 463-81.
18. Aldoretta PW, Hay WW. Metabolic substances for fetal energy metabolism and growth. *Clin Perinatol*, 1995; 22:17-33.
19. Ootsuka H, Ijima H, Tokuyama M, Hamana H. Administration of vitamin K before delivery and its transfer into breast milk. *Obst and Gynecol Practice*, 1990; 39(3): 427-32.