

## VITAMIN K

Kezia Yunandra Kurniawan  
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan  
Universitas Kristen Satya Wacana  
Jl. R.A. Kartini No. 11A, Salatiga  
472018030@student.uksw.edu

Vitamin K merupakan senyawa bioaktif esensial larut lemak yang dibutuhkan untuk fungsi optimal tubuh. Vitamin K mempunyai struktur kimia yang mirip dengan 2-metil-1,4-naphthoquinone. Vitamin K terbagi menjadi tiga bentuk yaitu phyloquinone (K1), menaquinones (K2), dan menadione (K3). Phyloquinone merupakan bentuk utama dari vitamin K<sup>1</sup>. Menaquinones mempunyai rantai samping isoprenil tidak jenuh, menaquinones disintesis oleh bakteri<sup>2</sup>. Menadione merupakan hasil produk katabolisme phyloquinone, menadione dapat mengalami transformasi menjadi menaquinone-4 yang mengarahkan aktivitas vitamin K<sup>3</sup>. Vitamin K berfungsi sebagai kofaktor dalam aktivasi faktor koagulasi yang bergantung pada vitamin K<sup>2</sup>.

Sejarah penemuan vitamin K diawali untuk memahami peranan esensial kolesterol dalam asupan makan pada ayam. Tahun 1929-1933 dilakukannya penelitian oleh beberapa ahli dengan memberi makan ayam dengan makanan yang rendah lemak. Ayam yang mengonsumsi makanan tersebut mengalami kapasitas koagulasi yang rendah dan menyebabkan pendarahan hebat. Koagulasi darah dan pendarahan yang terjadi tidak dapat diobati dengan pemberian vitamin yang sudah muncul dikala itu ataupun lipid yang secara fisiologis aktif. Setelah itu dilakukannya penelitian terhadap kelarutan lemak dari bagian aktif sayuran dan hewan, dan ditemukannya fungsi non-koagulan yang disebut *antihemorrhagic vitamin* atau vitamin K<sup>2</sup>. Peran vitamin K dalam koagulasi darah dan mencegah pendarahan.

Phylloquinone (K1) memiliki struktur 2-methyl-30phytyl-1,4-naphthoquinone. Menaquinones dengan rantai tidak jenuh polisoprenoid di posisi ketiga, diproduksi dalam jumlah besar oleh bakteri usus manusia. Menaquinone-4 atau MK-4 tidak diproduksi oleh bakteri usus manusia, melainkan terbentuk di jaringan hewan yang berasal dari phyloquinone. Menaquinones terbagi ke dalam beberapa jenis sesuai dengan kandungan residu isoprenoidnya, terdapat menaquinones-4 (MK-4 : 4 residu isoprenoid) hingga menaquinones-9 (MK-9 : 9 residu isoprenoid). Jumlah residu menaquinones yang lebih banyak, akan sedikit jumlahnya ditemukan pada makanan. Penyerapan vitamin K2 lebih baik dibandingkan vitamin K1, dikarenakan vitamin K1 berikatan kuat dengan membran *khloroplast* yang harus dilepas terlebih dahulu untuk diserap oleh tubuh. 2',3'-Dihydrophyloquinone terbentuk selama proses hidrogenasi minyak komersial. Vitamin K bekerja sebagai antikoagulasi dengan menggerakkan enzim K-glutamylcarboxylase untuk mengonversi preprothrombin menjadi prothrombin, dalam proses koagulasi darah.

Vitamin K dapat ditemukan di semua jenis bahan pangan sesuai dengan bentuk kelompok vitamin K. Phylloquinone (K1) dapat ditemukan pada tumbuhan terutama di sayuran hijau. Phylloquinone juga dapat ditemukan di kacang-kacangan, minyak, biji-bijian, buah-buahan, daging, dan susu. Phylloquinones tinggi kadarnya di sayuran hijau terutama kale yaitu sebesar 817

µg per 100 gr; di minyak-minyakan terutama minyak kedelai yaitu sebesar 193 µg per 100 gr; di biji-bijian terutama roti yaitu sebesar 3 µg per 100 gr; di buah-buahan terutama alpukat yaitu sebesar 40 µg per 100 gr; di daging dan susu pada daging giling yaitu sebesar 0.5 µg per 100 gr, pada mentega yaitu sebesar 7 µg per 100 gr, pada keju cheddar yaitu sebesar 3 µg per 100 gr, pada kuning telur yaitu sebesar 2 µg per 100 gr, dan pada mayonnaise yaitu sebesar 81 µg per 100 gr. Menaquinones (K2) dapat ditemukan pada setiap makanan yang diproses dengan bantuan bakteri.

Uji aktivitas vitamin K dapat dilakukan dengan melakukan *bioassay* dan *chemical assay* pada beberapa bahan pangan dan reaksi penyerapan melalui rute pemberian asupan vitamin K. Aktivitas vitamin K yang dilihat melalui hasil pengujian *bioassay* dan *chemical assay*, tinggi hasilnya pada brokoli, kubis, dan bayam. Selain itu, rute pemberian vitamin K mempengaruhi bioaktivitasnya. Vitamin K dengan rantai atom C 20, 25, dan 30 melalui oral, mempunyai aktivitas yang tinggi untuk phylylquinone dan menaquinone. Namun untuk vitamin K dengan rantai atom C 45 dan 50, tinggi kadar aktivitasnya pada menaquinone melalui intrakardial. Walaupun begitu, rute pemberian vitamin K terutama untuk menaquinone, tetap terdapat aktivitasnya di dalam tubuh.

Penyerapan vitamin K di dalam tubuh mempunyai waktu kecepatan yang berbeda sesuai dengan jenis bentuk vitamin K. Phylloquinone yang terdapat di sayuran hijau, dapat terserap oleh tubuh -3 paruh dalam hitungan jam, Menaquinone-4 yang terdapat di daging dan telur dapat terserap oleh tubuh -1.5 paruh dalam hitungan jam, menaquinone-7 yang terdapat di natto dan keju dapat terserap oleh tubuh >70 paruh dalam hitungan jam, menaquinon-8,-9 yang terdapat di keju, dadih, dan asinan kubis dapat terserap oleh tubuh >70 paruh dalam hitungan jam, acenocoumarol (sintrom) dapat terserap oleh tubuh 10 paruh dalam hitungan jam, dicoumarol (warfarin) dapat terserap oleh tubuh 50 paruh dalam hitungan jam, phenprocoumon (marcumar) dapat terserap oleh tubuh 100 paruh dalam hitungan jam, dan brodifacum (super coumarin) dapat terserap oleh tubuh >1500 paruh dalam hitungan jam. Vitamin K diserap oleh usus dengan memasukkan vitamin K ke dalam misel (terdiri dari garam empedu, produk lipolysis pankreas, dan asupan lipid lainnya), yang kemudian misel diambil oleh enterosit usus dan dimasukkan kedalam kilomikron yang memiliki apoA dan apoB-48. Kilomikron disekresikan dari vili usus ke sirkulasi darah, yang kemudian kilomikron mendapatkan apoC dan apoE dari HDL, namun kilomikron kehilangan muatan trigliserida, apoA dan apoC. Kromium yang dihasilkan masuk kembali ke sirkulasi yang lebih kecil dan memiliki inti lipid dengan permukaan apoB-48 dan apoE. Penyerapan vitamin K yang dilakukan oleh hati dan tulang, dengan cara vitamin K dimasukkan ke dalam kilomikron yang memiliki apoB-48 dan apoE. Kilomikron kemudian berinteraksi dengan reseptor lipoprotein permukaan sel dan dimasukkan ke dalam LDL melalui ekspor hati VLDL. Osteoblas manusia mengekspresikan LDLR dan LRP1 yang berperan dalam penyerapan kilomikron oleh osteoblas.

Vitamin K berperan dan diaplikasikan dalam dunia medik. Vitamin K digunakan pada beberapa tipe prosedur operasi untuk mengurangi resiko kematian akibat pendarahan, selain itu digunakan juga sebelum atau sesudah ibu melahirkan. Pengaplikasian vitamin K pada dunia medik dikarenakan berperan dalam faktor koagulasi darah, apabila terjadi defisiensi vitamin K dalam tubuh akan menyebabkan faktor aktivitas koagulasi darah berkurang<sup>4</sup>. Pemberian vitamin K pada saat sebelum atau sesudah ibu melahirkan berguna untuk kesehatan bayi<sup>5</sup>. Bayi yang baru lahir

belum mempunyai bakteri-bakteri dalam usus yang dapat menghasilkan vitamin K untuk metabolisme tubuh, bakteri-bakteri tersebut membutuhkan periode waktu untuk dapat hidup dalam usus. Sehingga pada waktu bayi lahir terutama yang lahir secara prematur, memiliki resiko pendarahan. Pencegahan pendarahan pada bayi tersebut dengan cara menyuntikkan vitamin K pada ibu sebelum bayi lahir atau pada bayi sesudah lahir. Selain itu, konsumsi vitamin K penting pada orang yang mempunyai penyakit hati, saluran empedu, dan saluran usus.

Vitamin K dapat bekerja sebagai antikoagulasi. Senyawa antikoagulasi digunakan untuk mencegah atau mengurangi terjadinya pembekuan darah<sup>6</sup>. Proses antikoagulasi ini melibatkan transmisi informasi biokimia dari gen ke mRNA, kemudian ke preprothrombin. Preprothrombin yang tidak aktif, dalam bentuk *acarboxyprothrombin*. Setelah itu, vitamin K menggerakkan enzim *K-glutamylcarboxylase* untuk mengonversi preprothrombin menjadi prothrombin yang merupakan bentuk aktif. Inhibitor yang berperan dalam proses ini adalah actinomycin D pada proses gen ke mRNA, puromycin pada proses mRNA ke preprothrombin, dan warfarin pada proses preprothrombin ke prothrombin. Inhibitor yang ada dalam proses merupakan antagonis vitamin K yang berfungsi untuk menghambat sintesis vitamin K, agar tidak mengubah preprothrombin menjadi prothrombin. Apabila tahap pengubahan preprothrombin ke prothrombin tidak dihambat, terjadinya proses koagulasi.

Vitamin K di dalam tubuh dapat termetabolisme kembali atau dapat di produksi kembali. Hidroquinon atau bentuk tereduksinya vitamin K, mendonasikan sepasang elektron pada enzim *gamma-glutamyl carboxylase*. Enzim tersebut mengkarbolaksi residu asam glutamate pada protein yang bergantung pada vitamin K. Reaksi tersebut membentuk epoksida, yang kemudian dikonversi kembali menjadi hidroquinon dalam 2 tahapan reaksi. Tahap pertama merupakan tahap konversi epoksida menjadi vitamin K, yang kemudian dikatalis oleh vitamin *K-epoxide reductase*. Tahap kedua merupakan tahap dikatalis oleh vitamin *K-epoxide reductase* yang belum teridentifikasi. proses daur ini dihambat oleh VKA dan warfarin. Selain itu, reduksi vitamin K ke hidroquinon dapat dilakukan oleh *NAD(P)H-dependent reductase* yang resisten terhadap warfarin.

Vitamin K dependent proteins atau VKDP merupakan faktor koagulan yang membutuhkan proses karboksilasi untuk menjadi aktif, yang berperan penting dalam jaringan tubuh. Terdapat 17 VKDP berbeda yang teridentifikasi mengalami reaksi karboksilase. Beberapa diantaranya adalah *matrix gla protein* (MGP) dan *growth arrest specific gene 6* (Gas-6), kedua jenis VKDP ini memiliki fungsi untuk melindungi pembuluh darah. MGP berfungsi untuk mencegah kalsifikasi vaskular dan Gas-6 berfungsi untuk mempengaruhi apoptosis dan pergerakan sel otot polos vaskular<sup>7</sup>. VKDP terlibat dalam penyusunan matriks tulang, pencegahan pengapuran pembuluh arteri, terlibat dalam sensitivitas insulin, pembaharuan jaringan, dan pengendalian pertumbuhan atau kematian sel. VKDP dapat ditemukan pada tulang, ginjal, plasenta, pankreas, spleen, paru-paru, dan dinding pembuluh darah.

Kalsifikasi merupakan terjadinya masalah penyimpanan kalsium di jaringan lunak yang menyebabkan kalsium mengeras. Klasifikasi ini dapat disebabkan oleh defisiensi menaquinone. Osteocalcin, MGP, dan Gla-rich protein merupakan inhibitor kalsifikasi jaringan lunak, dimana aktivitasnya bergantung oleh vitamin K. MGP disintesis pada sel otot polos, MGP merupakan

inhibitor penting terhadap mineralisasi pembuluh arteri. Sehingga MGP akan meningkat sejalan dengan dosis vitamin K di dalam tubuh. Vitamin K dapat mempertahankan elastisitas vaskuler selama 3 tahun periode pemberian yang setara dengan kehilangan 12% elastisitas pembuluh darah.

Vitamin K berperan dalam kesehatan tulang. Vitamin K terlibat dalam reaksi karbolaksi osteocalcin dan osteopontin. Ketika osteocalcin dan osteopontin terkabolaksi, membentuk benang fibril kolagen tulang yang dapat memperkuat tulang. Benang yang terbentuk mengakibatkan tulang elastis, sehingga tulang tidak rapuh dan tidak gampang patah. Dapat diibaratkan seperti sebuah jembatan perantara yang menghubungkan satu daerah dengan daerah yang lain. Jembatan yang dibangun dengan memiliki fondasi pada jalannya, tidak akan gampang patah dan sebaliknya. Pada tulang, osteocalcin yang terkabolaksi akan lebih memperkuat dan membuat elastis tulang, dibandingkan dengan tulang yang tidak terkabolaksi osteocalcinnya. Osteocalcin yang terkabolaksi berikatan dengan ion kalsium di jaringan tulang, dan memasukkannya ke hidroksiapatit tulang oleh bantuan osteoblas.

Antagonis vitamin K merupakan penghambat kerja vitamin K di dalam tubuh. Salah satu antagonis vitamin K merupakan warfarin yang banyak digunakan sebagai antikoagulan oral. Warfarin digunakan sebagai terapi tromboembolisme vena dan untuk mencegah emboli sistemik pada pasien penyakit kardiovaskuler<sup>8</sup>. Warfarin dimetabolisme oleh enzim pengoksidasi senyawa endogen dan xenobiotik di dalam tubuh. Walaupun warfarin dapat digunakan sebagai terapi dalam jangka waktu lama, namun terapi dengan warfarin atau antagonis vitamin K lainnya memiliki banyak kekurangan.

## Daftar Pustaka

1. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements : *Vitamin K Fact Sheet for Health Professionals*
2. Halder, M., Petsophonakul, P., Akbulut, A. C., Pavlic, A., Bohan, F., Anderson, E., ... & Schurgers, L. 2019. Vitamin K: Double bonds beyond coagulation insights into differences between vitamin K1 and K2 in health and disease. *International journal of molecular sciences*, vol 20(4):896.
3. Thijssen, H. H., Vervoort, L. M., Schurgers, L. J., & Shearer, M. J. 2006. Menadione is a metabolite of oral vitamin K. *British journal of nutrition*, vol 95(2):260-266.
4. Suoth, S., Gunawan, S., & Pateda, V. 2015. Pengetahuan, Sikap, dan Perilaku Tenaga Penolong Persalinan di Puskesmas Kota Manado Terhadap Profilaksis Vitamin K. *Jurnal e-Clinic*, vol 3(2).
5. Hanifa, R., Syarif, I., & Jurnal, Y. D. 2017. Gambaran Perdarahan Intrakranial pada Perdarahan akibat Defisiensi Vitamin K (PDVK) di RSUD Dr. M. Djamil. *Jurnal Kesehatan Andalas*, vol 6(2):379-385.
6. Armiyanti, L., Paransa, D. S., & Gerung, G. S. 2013. Uji Aktivitas Antikoagulan Pada Sel Darah Manusia dari Ekstrak Alga Coklat *Turbinaria ornata*. *Jurnal Pesisir dan Laut Tropis*, vol 1(2):21-27.

7. Danziger, J. 2008. Vitamin K-Dependent Proteins, Warfarin, and Vascular Calcification. *Clinical journal of the American society of nephrology*, vol 3(5):1504-1510.
8. Furdiyanti, N. H., Pramantara, I. D. P., & Wahyono, D. 2014. Evaluasi Dosis Warfarin dan Hasil Terapinya pada Pasien Rawat Jalan. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, vol 4(3):175-179.