

## Peran Asupan Asam Folat Maternal terhadap kejadian Neural Tube Defect pada Janin

Arina Muti Amaliah<sup>1</sup>, Ratna Dewi Puspita Sari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Obsetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Neural tube defect (NTD) adalah malformasi kongenital kompleks yang umum akibat kegagalan penutupan tabung saraf selama masa embriogenesis. Neural tube defect memiliki banyak faktor, dengan kontribusi dari faktor genetik dan lingkungan. Kelainan ini dapat mengenai meningen, vertebra, otot, dan kulit. Kelainan kongenital yang termasuk dalam NTD diantaranya anensefali, encephalocele, meningocele kranial, myelomeningocele, spinal meningocele, lipomeningocele, spina bifida, dan beberapa cacat otak lainnya. Spina bifida dan anensefali merupakan dua bentuk NTD yang paling umum. Kejadian NTD dapat diakibatkan oleh beberapa faktor risiko seperti status gizi, prevalensi obesitas dan diabetes, penggunaan suplemen asam folat dan/atau fortifikasi, kehadiran toksik di lingkungan seperti penggunaan obat antiepilepsi, dan predisposisi genetik yang berbeda antara kelompok-kelompok etnis. Dasar genetik belum dipahami dengan baik, tetapi beberapa faktor risiko nongenetik yang telah diidentifikasi memiliki kemungkinan untuk dicegah dengan suplementasi asam folat ibu. Kejadian NTD bisa dikurangi jika wanita mengonsumsi suplemen asam folat sebelum dan selama minggu-minggu awal kehamilan. Folat terlibat dalam proses siklus metilasi homosistein dan sitosin, serta berkontribusi pada sintesis purin dan pirimidin. Kurangnya folat dapat menyebabkan ketidakmampuan untuk membangun protein dasar myelin dan DNA dengan baik dan juga mengubah ekspresi beberapa gen. Asam folat penting untuk pembentukan tabung saraf yang pada masa embrio akan berkembang menjadi otak dan sumsum tulang belakang. Pencegahan pembentukan NTD dapat dilakukan dengan pemberian fortifikasi asam folat sebanyak 400 µg, pengendalian kadar glukosa darah, dan kontrol IMT dikarenakan kejadian NTD dipengaruhi oleh faktor genetik, konsumsi asam folat, lingkungan, dan juga status metabolisme tubuh.

**Kata kunci :** Asam folat, kehamilan, *neural tube defect*

## Effect of Maternal Folic Acid Intake on the incidence of Neural Tube Defect in Fetus

### Abstract

Neural tube defects (NTDs) are common complex congenital malformations resulting from failure of the neural tube closure during embryogenesis. Human NTDs are multifactorial, with contributions from both genetic and environmental factors. The genetic basis is not yet well understood, but several nongenetic risk factors have been identified as have possibilities for prevention by maternal folic acid supplementation. Congenital abnormalities included in NTD include anencephaly, encephalocele, cranial meningocele, myelomeningocele, spinal meningocele, lipomeningocele, spina bifida, and several other brain defects. Spina bifida and anencephaly are the two most common forms of NTD. The incidence of NTD can be caused by several risk factors such as nutritional status, prevalence of obesity and diabetes, use of folic acid supplements and / or fortification, presence of toxicity in the environment such as the use of antiepileptic drugs, and different genetic predispositions between ethnic groups. The genetic basis is not well understood, but several non-genetic risk factors have been identified as likely to be prevented by maternal folic acid supplementation. The incidence of NTD can be reduced if women consume a folic acid supplement before and during the early weeks of pregnancy. Folate is involved in the methylation process of homocysteine and cytosine. It also contributes to the synthesis of purines and pyrimidines. As a result, a lack of folate causes an inability to properly build proteins and DNA and also changes the expression of some genes. synthesis of nucleic acids and cell division. Folic acid is important for the formation of the neural tube in the embryo will Prevention of the formation of NTD can be done by granting fortification of folic acid 400 mcg, control of blood glucose levels and the incidence of NTD control because BMI is influenced by genetic factors, consumption of folic acid, the environment, and also the status of the body's metabolism.

**Keywords:** Folate acid, neural tube defect , pregnancy

Korespondensi: Arina Muti Amaliah, Jl Samratulangi no 17, Bandar Lampung, HP 082174499742 , e-mail arinamuti697@gmail.com

### Pendahuluan

Menurut *Global Report on Birth Defects* yang dirilis oleh *March of Dimes Birth Defects Foundation* pada tahun 2006, prevalensi bayi

dengan kelainan bawaan di Indonesia yaitu 59,3 per 1.000 kelahiran hidup. Jika dibandingkan dengan negara-negara di Asia Tenggara, Indonesia masih termasuk Negara

dengan prevalensi bayi dengan kelainan bawaan yang cukup tinggi. Di Indonesia, hasil Risesdas tahun 2007 menunjukkan kelainan bawaan menjadi salah satu penyebab kematian bayi. Pada bayi usia 0-6 hari, kematian bayi yang disebabkan oleh kelainan bawaan sebesar 1,4%, sedangkan pada usia 7-28 hari, menjadi meningkat persentasenya menjadi 18,1%.<sup>1</sup>

Berdasarkan surveilensi sentinel kelainan bawaan di rumah sakit sejak September 2014 yang dilakukan Kementerian Kesehatan menunjukkan, pada periode September 2014 – Maret 2018 terdapat 1.085 bayi dengan kelainan bawaan yang dilaporkan dan terdapat 956 kasus kelainan bawaan yang sesuai dengan kriteria inklusi. Delapan jenis kelainan bawaan terbanyak yang dilaporkan pada periode September 2014 – Maret 2018 berturut-turut adalah adalah Talipes/kaki pengkor dan *Orofacial cleft defect*/kelainan celah bibir dan langit-langit, *Neural tube defect*, *Abdominal wall defect*, *Atresia ani*, *Hypospadias*, *Epispadias*, kembar siam, dan mikrosefali.<sup>1</sup>

Suplementasi asam folat pada awal kehamilan dapat menurunkan risiko *neural tube defect*. *Center for Disease Control* (CDC), 2004, memperkirakan bahwa jumlah kehamilan dengan janin yang mengalami *neural tube defect* telah menurun dari 4000 kehamilan pertahun menjadi sekitar 3000 kehamilan pertahun setelah fortifikasi wajib produk sereal dengan asam folat pada tahun 1998. Lebih dari separuh dari semua *neural tube defect* dapat dicegah dengan asupan harian 400 mikrogram asam folat sepanjang periode perikonsepsi. Terdapat bukti yang juga menunjukkan bahwa insufisiensi folat menjadi masalah global yang berkaitan dengan perkembangan otak.<sup>2</sup>

*Neural tube defect* (NTD) adalah malformasi bawaan dari tengkorak atau tulang belakang yang diakibatkan oleh kegagalan penutupan tabung saraf yang normal selama awal kehamilan. Kelainan ini dapat mengenai meningen, vertebra, otot, dan kulit. Kelainan kongenital yang termasuk dalam NTD diantaranya anensefali, encephalocele, meningocele kranial, myelomeningocele, spinal meningocele, lipomeningocele, spina bifida, dan beberapa cacat otak lainnya. Spina bifida dan anensefali merupakan dua bentuk NTD yang paling umum. Kejadian NTD dapat

diakibatkan oleh beberapa faktor risiko seperti status gizi, prevalensi obesitas dan diabetes, penggunaan suplemen asam folat dan/atau fortifikasi, kehadiran toxic di lingkungan, dan predisposisi genetik yang berbeda antara kelompok-kelompok etnis.<sup>3</sup>

*Neural tube defect* merupakan prevalensi anomali kongenital terbanyak kedua setelah malformasi jantung di Amerika Serikat, dan berasosiasi terhadap morbiditas dan mortalitas. *Center for Disease Control* (CDC) memperkirakan bahwa prevalensi tahunan rata-rata dari 2 jenis NTD yang paling umum, anencephaly dan spina bifida, adalah 6,5 per 10.000 kelahiran hidup selama periode 2009 hingga 2011.<sup>4</sup> *Neural tube defect* adalah kelainan multifaktorial, dengan faktor predisposisi genetik dan berbagai paparan lingkungan, yang paling berpengaruh adalah asupan folat perikonsepsi ibu yang rendah. Sumber utama folat adalah folat alami dalam makanan, suplemen makanan asam folat, dan makanan yang diperkaya asam folat. Di AS, produk biji-bijian sereal telah diperkaya dengan asam folat sejak 1998. Program fortifikasi ini telah sangat berhasil dalam menurunkan kejadian NTD di populasi AS, terlepas dari konsumsi suplemen asam folat tambahan.<sup>5</sup>

Asam folat adalah bentuk sintesis dari folat yang merupakan salah satu bagian dari vitamin B, yaitu B9.<sup>6</sup> Asam folat sangat berperan penting pada fase awal pembentukan janin, yaitu pada fase pembentukan sistem saraf pusat. Jika perkembangan janin terganggu, maka akan mempengaruhi perkembangan janin, yakni pembentukan tulang kepala dan wajah (bibir sumbing), sistem hormonal (gangguan menstruasi), fungsi kognitif (gangguan belajar), sistem motorik (kelunpuhan atau keterlambatan), sistem otonom (gangguan berkemih dan defekasi), serta gangguan pada jantung. Semua wanita usia reproduktif (12-45 tahun) yang masih memiliki kemungkinan untuk hamil disarankan untuk mengkonsumsi asam folat dalam suplementasi multivitamin dalam kunjungan kesehatannya.<sup>7</sup>

Orang yang tidak mendapatkan cukup asam folat dalam makanannya bisa mengalami anemia yang berarti darahnya tidak dapat membawa oksigen dengan baik, dan menyebabkan merasa sangat lelah dan lemah.

Mendapatkan cukup asupan asam folat sangat penting dalam kehamilan. Mengonsumsi asam folat setiap hari mulai beberapa bulan sebelum hamil atau segera setelah mengetahui hamil dapat membantu mencegah beberapa masalah pada tulang belakang dan otak bayi yang disebut cacat tabung saraf. Asam folat membantu sumsum tulang belakang bayi tumbuh secara normal pada trimester pertama. Mengonsumsi asam folat selama kehamilan dapat mencegah hampir semua cacat tabung saraf terjadi.<sup>8</sup>

### Isi

Asam folat (*folic acid*) merupakan vitamin B9 (salah satu vitamin B kompleks) yang terdapat dalam berbagai jenis bahan makanan, yang berfungsi sebagai prekursor dalam produksi DNA dan RNA. Tubuh menggunakan asam folat untuk membantu membuat sel darah dan banyak sel baru lainnya. Asam folat bersifat mudah rusak akibat pemanasan, cahaya dan tidak stabil dalam larutan asam.<sup>8</sup>

Folat merupakan istilah umum untuk kelompok senyawa termasuk asam folat dan turunannya yang terdiri dari 5-metiltetrahydrofolat (5-MTHF), 5-formil-tetrahydrofolat (5-FTHF atau asam folinik), 10-formil-THF, dan 5,10-methylen-THF. Asam folat bersifat sintetis, yang merupakan senyawa asal dari kelompok ini. Asam folat ini terdiri dari dua bagian utama yaitu kelompok pteroyl yang berhubungan dengan asam glutamik residu.<sup>9</sup> Asam folat (vitamin B9) adalah asam pteroylglutamic, bagian pteridine yang terhubung melalui asam p-aminobenzoat ke L-glutamat. Vitamin ini banyak ditemukan pada tanaman dan pada sel darah manusia sebagai poliglutamat, biasanya mengandung tiga sampai tujuh residu asam glutamate yang dihubungkan oleh gamma peptida obligasi. Usus halus manusia mengandung enzim folat konjugase yang diperlukan untuk hidrolisis dan penyerapan poliglutamat. Penyerapan bersifat aktif dalam duodenum dan jejunum.<sup>10</sup>

Kebanyakan wanita membutuhkan sekitar 400 mikrogram (mcg) asam folat dalam makanan mereka setiap hari. Wanita hamil membutuhkan 400 hingga 800 mcg sehari. Pada wanita hamil, atau mungkin hamil, membutuhkan lebih banyak asam folat

daripada yang biasanya yang didapatkan dari makanan harian yang dimakan. *Neural tube defect* merupakan defek tuba neuralis adalah suatu kelainan kongenital akibat kegagalan penutupan lempeng saraf (*neural plate*) yang terjadi pada minggu ketiga hingga keempat masa gestasi ketika mungkin belum mengetahui kehamilan, jadi semua wanita yang hamil harus mengonsumsi 400 mcg asam folat setiap hari. Umlah folat yang lebih besar diperlukan selama kehamilan karena kecepatan pertumbuhan dan perkembangan sel dan jaringan yang cepat untuk ibu, plasenta, dan janin. Jumlah folat yang tidak mencukupi selama waktu ini dapat menghambat atau merusak sintesis DNA dan proses seluler lainnya yang memerlukan metilasi, yang mungkin memiliki efek merugikan dan tidak dapat diubah pada janin yang sedang tumbuh.<sup>7</sup>

Manusia tidak dapat membuat folat dan harus mendapatkannya melalui sumber makanan atau suplemen. Meskipun kadang-kadang digunakan secara bergantian, asam folat dan folat tidak sama. Folat adalah vitamin B yang larut dalam air (vitamin B9) yang secara alami terdapat dalam makanan, seperti kacang-kacangan, jeruk, dan sayuran berdaun hijau. Asam folat adalah bentuk vitamin sintetis teroksidasi yang digunakan dalam suplemen dan makanan yang diperkaya.<sup>5</sup> Makanan yang kaya folat antara lain sayuran hijau (bayam, brokoli, selada), okra, asparagus, buah-buahan (pisang, melon, lemon), kacang-kacangan, ragi, jamur, daging jeroan (hati, ginjal), jus jeruk, dan jus tomat.<sup>8</sup>

Di dalam tubuh, folat yang dicerna bersamaan dengan makanan, dalam bentuk polyglutamat dihidrolisis menjadi monoglutamat untuk dapat selanjutnya ditransportasikan. Asam folat tidak memiliki aktivitas koenzim hingga berubah menjadi tetrahydrofolat (THF). Kemudian tetrahydrofolat akan dimetabolisme oleh enzim *serine hydroxymethyl transferase* (SHMT) untuk membentuk *glycine* dan 5,10-methylene-THF. Enzim *riboflavin-dependent methylene tetrahydrofolate reductase* (MTHFR) kemudian mengubah 5,10-methylene-THF menjadi L-5methyl-THF yang merupakan bentuk folat dominan yang ditemukan dalam plasma. Fungsi utama koenzim folat adalah untuk transfer kelompok karbon sebagai reaksi

sintetis yang sering disebut dengan metabolisme satu-karbon.<sup>1</sup>

Folat adalah vitamin B esensial yang terlibat sebagai kofaktor dalam jalur biokimia metabolisme yang melibatkan sintesis dan metilasi DNA.<sup>5</sup> Beberapa polimorfisme nukleotida tunggal dari enzim dalam jalur ini telah diteliti untuk keterlibatan mereka dalam kegagalan penutupan tabung saraf pada manusia. Asam folat sintetis dalam bentuk monoglutamat dan tidak membutuhkan enzim ini untuk absorpsi. Autoantibodi yang melawan reseptor folat, menghalangi pengikatan asam folat dan menghambat pengambilan folat, telah diidentifikasi dalam sebuah penelitian kecil pada wanita yang kehamilannya dipersulit oleh NTD. Polimorfisme nukleotida tunggal lain yang mengkode untuk reseptor folat yang berkurang telah diidentifikasi, A80G, yang mengakibatkan gangguan kemampuan untuk mengangkut folat ke dalam sitoplasma. Polimorfisme nukleotida tunggal ini telah dikaitkan dengan cacat tabung saraf, terutama bila ada kekurangan suplementasi asam folat prenatal ibu. Satu polimorfisme nukleotida tunggal dalam gen metylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1 (MTHFD1), G1958A, telah diidentifikasi untuk meningkatkan risiko memiliki anak dengan NTD. MTHFD menyediakan 10-formyl-THF, yang penting untuk sintesis purin. Ketersediaan folat yang tidak memadai untuk purin dapat menyebabkan kerusakan DNA dan kerusakan kromosom. Penghapusan pasangan basa dalam gen dihydrofolate reductase (DHFR) telah terbukti meningkatkan risiko memiliki anak dengan spina bifida.<sup>11</sup>

Asam folat merupakan komponen penting yang harus dipenuhi sebelum kehamilan dan selama masa awal kehamilan untuk mencegah defek tabung saraf dan berbagai abnormalitas kongenital yang terkait dengan asam folat seperti defek jantung, anomali saluran kemih, *cleft* oral facial, dan defek anggota gerak. Oleh karena itu, pemberian suplementasi asam folat diberikan untuk wanita yang sedang mempersiapkan kehamilan. Semua wanita yang berada dalam usia reproduktif (12-45 tahun) yang masih memiliki kemungkinan untuk hamil disarankan untuk mengkonsumsi asam folat dalam

suplementasi multivitamin dalam kunjungan kesehatannya.<sup>12</sup>

Asam folat yang rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko kesehatan yang merugikan, termasuk anemia megaloblastik dan kehamilan yang terkena *neural tube defect* (NTD). Folat sangat penting untuk sintesis DNA, pertumbuhan dan diferensiasi sel, serta pembentukan dan pematangan sel darah merah (sel darah merah). Meskipun penting sepanjang hidup, folat sangat penting selama tahap awal perkembangan manusia. Status folat rendah dalam kehamilan juga telah dikaitkan dengan hasil kesehatan yang merugikan lainnya, termasuk cacat jantung bawaan, celah mulut, hambatan pertumbuhan janin, berat badan lahir rendah, dan kelahiran premature.<sup>13</sup>

Asam folat dari makanan sebagian besar masuk dalam bentuk poliglutamat. Absorpsi akan terjadi di sepanjang usus halus, terutama di duodenum dan jejunum proksimal yang 50-80% diantaranya dibawa ke hati dan sumsum tulang, kemudian diekskresi melalui empedu dan urin. Di mukosa usus halus, poliglutamat dari makanan akan dihidrolisis oleh enzim pteroil poliglutamathidrolase menjadi monoglutamat yang kemudian mengalami reduksi/ metilasi sempurna menjadi 5 metil tetrahydrofolat (5-metil THF). Metil THF masuk ke dalam sel dan mengalami demetilasi dan konjugasi. Kemudian 5-metil THF akan melepaskan gugus metilnya menjadi tetrahydrofolat (THF) dengan bantuan enzim metil transferase. Metilkobalamin memberikan gugus metil tersebut kepada homosistein untuk membentuk asam amino metionin.<sup>14</sup> Beberapa penelitian menemukan bahwa kadar homosistein pada ibu-ibu hamil yang anaknya menderita NTD cukup tinggi. Metionin sintase adalah suatu enzim yang tergantung folat, dan gangguan kerja enzim ini dapat menyebabkan meningkatnya kadar homosistein. Metionin sintase berperan pada reaksi metilasi yang menghasilkan protein dasar mielin dan untuk membuat tetrahydrofolat untuk sintesis DNA. Kelainan pada salah satu atau kedua jalur tersebut diduga dapat menyebabkan NTD.<sup>2</sup>

Metabolisme folat mempengaruhi fungsi dari ovarium implantasi, embriogenesis, dan seluruh proses kehamilan. Selain efeknya yang dapat dibuktikan pada insidensi NTD,

hubungan lain ditemukan antara penurunan kadar asam folat dan peningkatan konsentrasi homosistein, aborsi spontan rekuren, dan komplikasi kehamilan lainnya. Hubungan antara defisiensi folat dan kejadian NTD telah dihipotesiskan sejak tahun 1965. Penelitian acak terkontrol dilakukan oleh *British Medical Research Council* menemukan bahwa perempuan dengan riwayat kehamilan NTD dan mengonsumsi 4000 mikrogram asam folat per harinya mengalami penurunan rekurensi hingga 70%. Setahun kemudian penelitian di Hungaria menemukan penurunan risiko rekurensi NTD hingga 100% pada wanita yang mengonsumsi suplemen vitamin yang mengandung 8000 mikrogram asam folat setiap harinya.<sup>15</sup>

Struktur organ dasar janin mulai terbentuk selama masa embriogenesis (2-8 minggu kehamilan). Mikronutrien berperan penting untuk organogenesis dalam mendukung perkembangan struktural organ janin. Kemudian dalam kehamilan, status gizi mikro yang memadai mungkin berdampak terhadap ukuran atau fungsi organ. Di luar periode perikonsepsi, folat dan vitamin B12 diperlukan untuk sintesis nukleotida dan DNA untuk mendukung pembelahan sel, defisiensi nutrisi ini juga meningkatkan risiko keguguran dan malformasi janin, termasuk cacat tabung saraf. Cacat lahir, ketidakmampuan mikronutrien perikonsepsi dapat meningkatkan risiko anomali kongenital dan asam folat adalah satu-satunya nutrisi yang terbukti efektif mengurangi hasil ini. *Neural tube defect*, khususnya, mewakili kelompok kompleks lesi multifaktorial (termasuk anensefali dan spina bifida) yang bersama-sama memengaruhi 1 hingga 10 per 1000 kelahiran di seluruh dunia.<sup>16</sup>

Metionin merupakan salah satu asam amino esensial yang dalam tubuh akan dikonversi menjadi S-adenosilmetinoin oleh enzim methionine adenositransferase. Gugus S-adenosilmetinoin akan melepaskan gugus metilnya menjadi S-adenosilhomosistein, yang kemudian akan dihidrolisis menjadi homosistein. Bila terjadi defisiensi folat, proses remetilasi homosistein terganggu, sehingga homosistein tidak dapat diubah menjadi metionin. Akhirnya, berakibat terjadinya peningkatan kadar homosistein di dalam darah.

Kelompok wanita yang pernah mengalami kehamilan dengan NTD mempunyai kadar homosistein total plasma yang lebih tinggi daripada kelompok lain. Peningkatan kadar homosistein total plasma juga dianggap sebagai salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular. Hiperhomosistein pada ibu hamil dapat menyebabkan terjadinya trombus pada arteri spiralis endometrium dan myometrium yang berakibat infark dan insufisiensi plasenta. Mutasi gen pengatur metabolisme homosistein menyebabkan kelainan pembuluh darah koroner.<sup>14</sup>

Folat mungkin terkait dengan risiko NTD melalui perannya dalam sintesis nukleotida. Faktanya, dalam embrio, sel yang membelah dengan cepat dari tabung saraf yang sedang berkembang memerlukan sintesis nukleotida dalam jumlah besar untuk memfasilitasi replikasi DNA. Barber dkk. mengajukan hipotesis bahwa jika sel neuroepitel tidak memiliki pasokan nukleotida internal yang memadai, replikasi seluler akan melambat dan perkembangan lipatan saraf akan terhambat.<sup>17</sup>

Folat terlibat dalam proses metilasi homosistein dan sitosin. Ini juga berkontribusi pada sintesis purin dan pirimidin. Akibatnya, kurangnya folat menyebabkan ketidakmampuan untuk membangun protein dan DNA dengan baik dan juga mengubah ekspresi beberapa gen. Meskipun peran folat dalam mengurangi risiko NTD tidak diketahui, wanita usia reproduksi didorong untuk memasukkan suplemen folat ke dalam makanan mereka.<sup>18</sup>

*Neural tube defect* dapat diklasifikasikan dalam NTD "terbuka" di mana jaringan saraf terbuka dan NTD "tertutup" dengan jaringan saraf ditutupi oleh jaringan. NTD "terbuka" termasuk kraniorachischisis akibat kegagalan total neurulasi dengan sebagian besar otak dan seluruh sumsum tulang belakang tetap terbuka, anencephaly saat defek terjadi di regio cranial dan spina bifida cystica saat defek terlokalisasi di area lumbosakral. Pada defek terakhir ini, jika hanya meninges dan cairan serebrospinal yang mengalami herniasi melalui defek, maka disebut sebagai meningocele, sedangkan myelomeningocele secara langsung melibatkan sumsum tulang belakang dan / atau akar saraf. *Neural tube defect* "tertutup",

mencakup encephalocele dan spina bifida occulta<sup>17</sup>

Ensefalokel adalah kelainan tulang tengkorak yang melaluinya bagian otak mengalami herniasi. Spina bifida occulta, hasil dari celah di satu atau lebih lengkungan tulang belakang di daerah lumbosakral, tetapi sumsum tulang belakang dan meninges seluruhnya tetap berada di dalam kanal vertebralis. Pada jenis cacat ini lipatannya mungkin menyatu, tetapi proses fusi normal terganggu.<sup>17</sup>

*Neural tube defect* memiliki etiologi yang kompleks dan multifaktorial di mana faktor genetik, gaya hidup, dan lingkungan terlibat. Anomali kromosom dapat dikaitkan dengan NTD, tetapi hanya mewakili 2% hingga 16% dari NTD yang terisolasi. Beberapa penelitian mendukung pandangan bahwa faktor genetik terlibat dalam pembentukan NTD: pertama, peningkatan risiko pada beberapa kelompok etnis (misalnya, Irlandia dan Meksiko) dan kedua, risiko rekurensi yang tinggi untuk saudara kandung dari individu yang terkena. Selain faktor genetik, pengaruh lingkungan seperti pekerjaan orang tua, obesitas ibu, dan status gizi ibu telah dikaitkan dengan NTD.<sup>17</sup>

Penelitian Laurence dkk melaporkan bahwa suplementasi asam folat mengurangi risiko NTD berulang (yaitu, wanita yang pernah hamil sebelumnya dengan komplikasi NTD). Dalam penelitian ini, wanita yang termasuk dalam kelompok perlakuan menerima suplemen asam folat 4 mg setiap hari sebelum konsepsi hingga awal kehamilan. Pada tahun 1991, Kelompok Penelitian Studi Vitamin Medical Research Council (MRC) menerbitkan uji klinis acak multisenter besar yang menunjukkan bahwa suplementasi asam folat 4 mg yang dimulai sebelum konsepsi menurunkan risiko NTD berulang sebesar 71%, setara dengan 3,5 kali lipat. efek perlindungan. Temuan dari penelitian ini dianggap pasti dalam mendukung suplementasi asam folat dosis tinggi di antara wanita yang berisiko tinggi untuk NTD. Pada tahun 1991, sebagai tanggapan atas temuan mengesankan dari studi MRC dan studi yang lebih kecil, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) merekomendasikan bahwa wanita dengan kehamilan sebelumnya yang dipersulit oleh NTD harus mengonsumsi suplemen 4 mg setiap

hari. asam folat sebelum kehamilan di masa depan. Di antara wanita yang tidak dianggap berisiko tinggi, dosis 400 hingga 800 µg asam folat secara konsisten telah terbukti secara efektif mengurangi risiko NTD.<sup>5</sup>

### Ringkasan

Wanita usia reproduktif harus mengonsumsi setidaknya 400 µg FA setiap hari, baik melalui suplementasi saja atau bersama dengan makanan yang diperkaya, untuk melindungi terhadap NTD. Tabung saraf (*neural plate*) biasanya menutup dalam 28 hari pertama setelah konsepsi, seringkali sebelum mengetahui kehamilan jadi suplementasi harus dimulai sebelum kehamilan agar efektif. Wanita dengan riwayat *neural tube defect* (NTD) yang mengalami kehamilan disarankan untuk mengonsumsi 4.000 µg asam folat (FA) setiap hari untuk pencegahan (10 kali lipat dari rekomendasi populasi umum).<sup>18</sup>

### Simpulan

Kadar asupan asam folat serum maternal berperan terhadap terhadap penurunan resiko kejadian *neural tube defect* pada janin.

### Daftar Pustaka

1. Sakti ES. INFODATIN: Kelainan bawaan. Jakarta Selatan: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; 2018.
2. Ars CL, Nijs IM, Marroun HE, Muetzel R, Schmidt M, Steenweg-de Graaff J, dkk. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B 12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. *British Journal of Nutrition*. 2019;122(s1):S1-S9.
3. Wulan AJ, Simanjuntak DL. Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian Neural Tube Defect. *Jurnal Majority*. 2016;5(3):55-61.
4. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer EJ, Nicholson WK. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *Jama*. 2017;317(2):190-203.
5. Dolin CD, Deierlein AL, Evans MI. Folic acid supplementation to prevent recurrent

- neural tube defects: 4 milligrams is too much. Fetal diagnosis and therapy. 2018;44(3):161-5.
6. Goetzl LM. Folic acid supplementation in pregnancy: UpToDate [internet]. 2017 [disitasi tanggal 12 Desember 2020]. Tersedia dari <https://www.uptodate.com/contents/folic-acid-supplementation-in-pregnancy?search=folicacidsupplementati on-in+pregnancy.html>
  7. Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Cartier L, Gagnon A, dkk. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015;37(6):534-49.
  8. American College of Nurse-Midwives. Folic acid. *Journal of Midwifery Women's Health*. 2016;61(6):797-8.
  9. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica*. 2014;44(5):480-8.
  10. Mayes PA, Botham KM. Harper's illustrated biochemistry. Edisi ke-26. New York: Mac Graw Hill; 2007.
  11. Chitayat D, Matsui D, Amitai Y, Kennedy D, Vohra S, Rieder M, dkk. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;56(2):170-5.
  12. Chen MY, Rose CE, Qi YP, Williams JL, Yeung LF, Berry RJ, dkk. Defining the plasma folate concentration associated with the red blood cell folate concentration threshold for optimal neural tube defects prevention: a population-based, randomized trial of folic acid supplementation. *The American journal of clinical nutrition*. 2019;109(5):1452-1461.
  13. Tangkilisan HA, Rumbajan D. Defisiensi asam folat. *Sari Pediatri*. 2016;4(1):21-5.
  14. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification—its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*. 2011;3(3):370-84.
  15. Nikolopoulou E, Galea GL, Rolo A, Greene ND, Copp AJ. Neural tube closure: cellular, molecular and biomechanical mechanisms. *Development*. 2017;144(4): 552-66.
  16. Imbard A, Benoist, JF, Blom HJ. Neural tube defects, folic acid and methylation. *International journal of environmental research and public health*. 2013;10(9):4352-89.
  17. Ebara S. Nutritional role of folate. *Congenital Anomalies*. 2017;57(5):138-141.
  18. Petersen JM, Parker SE, Benedum CM, Mitchell AA, Tinker SC, Werler MM. Periconceptional folic acid and risk for neural tube defects among higher risk pregnancies. *Birth defects research*. 2019;111(19):1501-12.