

The Effect of Folic Acid Administration on The Prevention of Preeclampsia

Rizna Tyrani Rumanti^{1*}, Julia Windi Gunadi², Ardo Sanjaya³, Crystallica Luna Kasnadi⁴

¹ Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

² Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

³ Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

⁴ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

E-mail : riznatyrani.dr@gmail.com

Abstrak

Preeklamsia merupakan kondisi terjadinya disfungsi plasenta karena adanya inflamasi yang bersifat sistemik, yang dapat ditandai secara umum dengan adanya hipertensi dan gangguan organ. Homosistein merupakan salah satu faktor yang berperan dalam terjadinya disfungsi endotel. Pada beberapa penelitian yang ada, dipercaya asam folat dapat menurunkan kejadian preeklamsia pada ibu hamil. Studi pustaka ini dibuat untuk membahas efek asam folat terhadap pencegahan terhadap kejadian preeklamsia. Penelitian ini dijalankan dengan metode literature review, artikel didapatkan melalui PubMed dengan kata kunci preeklamsia, dan asam folat. Ditemukan terdapat 6 penelitian yang membahas mengenai suplementasi asam folat terhadap pencegahan terhadap preeklamsia. Studi pustaka ini menyimpulkan bahwa pemberian asam folat dosis tinggi 4 hingga 5 mg memiliki efek terhadap penurunan insidensi preeklamsia, tetapi juga terdapat penelitian yang menyatakan tidak terdapat pengaruh pemberian asam folat terhadap pencegahan preeklamsia. Waktu pemberian asam folat yang paling efektif pada usaha pencegahan preeklamsia masih perlu diteliti lebih lanjut.

Katakunci : preeklamsia, asam folat

Abstract

Preeclampsia is a condition where placental dysfunction occurs due to systemic inflammation, which can generally be characterized by hypertension and organ disorders. Homocysteine is one of the factors that plays a role in the occurrence of endothelial dysfunction. In several existing studies, it is believed that folic acid can reduce the incidence of preeclampsia in pregnant women. This literature study was created to discuss the effect of folic acid on preventing the incidence of preeclampsia. This research was carried out using a literature review method, articles were obtained through PubMed with the keywords preeclampsia and folic acid. It was found that there were 6 studies that discussed folic acid supplementation for preventing preeclampsia. This literature study concludes that giving high doses of 4 to 5 mg of folic acid has an effect on reducing the incidence of preeclampsia, but there are also studies that state that there is no effect of giving folic acid on preventing preeclampsia. The most effective time to administer folic acid in preventing preeclampsia still needs further research.

Keywords : preeclampsia, folic acid

I. PENDAHULUAN

Hingga saat ini angka kematian ibu (AKI) masih sangat tinggi di seluruh dunia. WHO 2024 menyatakan 75% penyebab AKI adalah perdarahan, infeksi, hipertensi pada kehamilan, komplikasi saat melahirkan maupun penanganan aborsi yang tidak aman. Hal ini terutama paling sering terjadi pada negara dengan sosio-ekonomi rendah. Hipertensi merupakan gangguan kesehatan yang paling sering terjadi pada kehamilan, kondisi ini mengenai 5-10% kehamilan di dunia.¹ *European Society of Hypertension* (ESH) menyatakan hipertensi adalah kondisi tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg. Menurut Kemenkes 2023 kondisi hipertensi pada kehamilan merupakan penyebab pertama AKI di Indonesia.² Kondisi hipertensi yang terjadi dapat berupa hipertensi kronik, hipertensi gestasional, dan preeklamsia atau eklamsia.

Preeklamsia adalah kondisi spesifik pada masa kehamilan dengan tanda berupa disfungsi plasenta dan respon maternal yang disebabkan oleh adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi.³ Patofisiologi dari preeklamsia belum sepenuhnya dipahami tetapi faktor genetik, lingkungan, dan imunologi merupakan hal-hal yang mendasari terjadinya preeklamsia. Prevalensi preeklamsia menurut WHO mencapai 2-8% dari keseluruhan kehamilan di dunia.⁴ Preeklamsia dapat menyebabkan *intra-uterine growth restriction* bagi janin dan gangguan multiorgan pada ibu hamil yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan morbiditas dan mortalitas. Pada ibu hamil organ yang paling sering terdampak dengan kondisi ini adalah sistem

saraf pusat, sistem kardiovaskular, hati, dan juga ginjal.⁵ Preeklamsia memiliki efek jangka panjang, anak-anak yang lahir dari ibu dengan preeklamsia, memiliki risiko lebih tinggi mengalami hipertensi dalam hidupnya.⁶

Nutrisi memegang peran yang sangat penting untuk ibu dan janin dalam tahap sebelum kehamilan, saat kehamilan, dan bahkan setelah melahirkan. Berbagai mikronutrien diberikan dalam usaha mencegah preeklamsia contohnya adalah kalsium, vitamin A, vitamin D, zinc, dan juga asam folat.^{7,8} Asam folat merupakan salah satu mikronutrien yang sangat dibutuhkan dalam kehamilan. Penelitian mengenai pemberian asam folat untuk mencegah preeklamsia telah dilakukan tetapi hal ini masih menjadi pertanyaan karena hasil yang inkonsisten. Oleh sebab itu, literature review ini diperlukan untuk mengetahui dan membahas mengenai efek asam folat pada pencegahan preeklamsia.

II. METODE

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *literature review* dengan pencarian artikel yang diperoleh melalui Google pada situs-situs resmi seperti PubMed. Kata kunci yang digunakan adalah '*Pre-eclampsia*' and '*folic acid*', kemudian artikel-artikel tersebut akan dibahas. Artikel yang digunakan adalah artikel dalam Bahasa Inggris yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir dengan judul yang mengandung kata berupa preeklamsia dan asam folat, yaitu pada dalam rentang tahun 2014-2024. Jumlah keseluruhan artikel yang disaring adalah sebanyak 6 artikel.

III. HASIL

Peneliti	Subjek Penelitian	Tujuan	Model Studi	Dosis Asam Folat/hari	Hasil
Shi Wu Wen, et al (2016)	7,669 ibu hamil	Menilai hubungan suplementasi asam folat selama kehamilan pada risiko terjadinya preeklampsia.	<i>Cohort</i>	Dosis mulai dari 0,1-0,9 mg, 1 mg, 1,1-1,9 mg, 2-4 mg, dan 4 mg	Pemberian asam folat 1 mg atau lebih berhubungan dengan penurunan risiko terjadinya preeklampsia hanya pada wanita hamil dengan risiko tinggi terhadap preeklampsia.
Mohammad H., et al (2016)	85 ibu hamil	Mengevaluasi efek dari pemberian asam folat dosis tinggi pada disfungsi endotel pada pasien yang mengalami preeklampsia.	<i>Randomized clinical trial,</i>	5 mg	Subjek penelitian yang meminum 5 mg asam folat dari awal diagnosis hingga 2 bulan setelah melahirkan menunjukan adanya perbaikan fungsi endotel dan berefek signifikan terhadap tekanan darah maternal selama kehamilan.
Sayyah-Melli, et al (2016)	460 ibu hamil	Menyelidiki manfaat suplementasi asam folat dosis tinggi dalam penurunan homosistein yang berefek terutama pada preeklampsia.	<i>Cohort</i>	5 mg dan 0,5 mg	Pemberian multivitamin yang mengandung asam folat dosis tinggi selama kehamilan dapat membantu menurunkan level homosistein dan dapat menurunkan risiko terjadi hipertensi gestasional dan preeklampsia.
Azar D., et al (2016)	943 ibu hamil	Membandingkan efek asam folat dosis tinggi (5 mg) dan dosis rendah (1 mg) terhadap prevalensi, onset, dan keparahan preeklampsia	<i>Double-blinded randomized design</i>	5 mg dan 1 mg	Asam folat dosis tinggi dapat menurunkan prevalensi preeklampsia tetapi data untuk menurunkan tingkat keparahan preeklampsia masih belum cukup.
Shi Wu Wen, et al (2018)	2464 ibu hamil	Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah suplementasi asam folat dosis tinggi dapat mencegah preeklampsia pada wanita hamil yang paling tidak memiliki 1 risiko seperti sudah memiliki hipertensi, diabetes tipe 1 atau 2, kehamilan gemeli, riwayat pre-eclampsia sebelumnya, dan BMI diatas ≥ 35 .	<i>Randomized controlled trial,</i>	4 mg	Suplementasi asam folat dosis tinggi diluar trimester pertama tidak dapat mencegah preeklampsia pada wanita yang berisiko tinggi.
Li Zheng, Jing Huang, et al (2020)	1576 ibu hamil dengan riwayat preeklampsia atau eklampsia	Menginvestigasi efek asam folat terhadap pencegahan preeklampsia pada wanita yang berisiko tinggi	<i>Randomized clinical trial</i>	0,4 dan 4 mg	Pemberian asam folat dosis tinggi yang di mulai 3 bulan sebelum kehamilan dapat menurunkan risiko terjadi preeklampsia yang rekuren.

IV. PEMBAHASAN

Preeklamsia didiagnosis berdasarkan adanya manifestasi klinis yang ditemukan berupa hipertensi yang terjadi pada usia kehamilan ≥ 20 minggu dengan adanya gangguan organ lainnya, bila tidak terdapat gangguan organ lainnya maka digolongkan sebagai hipertensi gestasional.¹ Pada kebanyakan literatur menegaskan diagnosis kasus preeklamsia adalah didapatkan hipertensi yang disertai proteinuria, jika tidak terdapat proteinuria maka dapat ditegakkan dengan adanya salah satu tanda klinis seperti trombositopenia < 100.000 / mikroliter, serum kreatinin $> 1,1$ mg/dL atau 2 kali batas normal, edema paru, gangguan neurologis dan gangguan pertumbuhan janin yang disebabkan oleh adanya gangguan sirkulasi uteroplasental³⁻⁵. Bila tekanan darah $\geq 160/110$ mmHg pada 2 kali pengukuran dengan salah satu manifestasi klinis gangguan organ lainnya maka dapat digolongkan sebagai preeklamsia berat. Pada komplikasi yang lebih lanjut preeklamsia dapat menyebabkan terjadi hemolisis, peningkatan enzim liver, dan trombositopenia atau yang disebut sindrom HELLP.⁹ Sedangkan bila pada preeklamsia muncul gejala berupa kejang maka akan masuk ke dalam kondisi dengan istilah eklamsia.¹⁰

Berbagai pencegahan preeklamsia dilakukan seperti *screening antenatal care*, istirahat, pemberian aspirin dosis rendah, dan juga manajemen diet. Manajemen diet yang dimaksud adalah restriksi garam, suplementasi antioksidan (vitamin C dan E), dan suplementasi mikronutrien lainnya.⁵ Tetapi menurut banyak penelitian yang sudah dilakukan didapatkan pemberian vitamin C dan vitamin E tidak efektif dalam pencegahan terhadap preeklamsia.⁷ Mekanisme terjadinya preeklamsia hingga saat ini masih sangat kompleks dan perlu diteliti lebih lanjut. Terdapat teori yaitu 2 tahap model patogenesis preeklamsia yang cukup banyak dikenal. Tahap pertama yaitu gangguan pada perfusi uteroplasenta yang

terjadi dengan atau tanpa invasi trofoblas yang tidak sempurna. Tahap kedua yang cukup sering disebutkan di berbagai literatur yaitu disfungsi endotel dan inflamasi vaskular yang menyebabkan berbagai disfungsi organ secara sistemik.⁵ Hiperhomosisteinaemia merupakan salah satu hal yang dapat meningkatkan faktor risiko terjadinya disfungsi endotel dan penyakit vaskular. Beberapa penelitian menyatakan peningkatan homosistein dalam darah dapat menyebabkan terjadinya hipertensi pada kehamilan.

Sejumlah penelitian menyebutkan bahwa asam folat dapat memperbaiki fungsi endotel pada berbagai kondisi medis salah satunya dengan menurunkan level homosistein dalam darah.¹¹ Asam folat merupakan vitamin yang larut dalam air dan memiliki peran penting dalam perkembangan plasenta dan pembelahan sel pada fetus.¹² Asam folat memegang peran dalam pembentukan angiogenesis yang normal, dimana hal ini juga menjadi suatu hal yang penting dalam pembentukan plasenta yang sehat.¹³ Melalui keterkaitan tersebut diperkirakan bahwa asam folat dapat menurunkan kadar homosistein yang dapat mengganggu fungsi endotel sehingga dapat mencegah preeklamsia. CDC 2024 merekomendasikan untuk mengkonsumsi 400 mcg asam folat setiap hari sebelum kehamilan, sedangkan asam folat dosis tinggi 4 mg/hari hanya direkomendasikan pada wanita yang dengan riwayat bayi yang lahir dengan defek tuba neural.¹⁴

Penelitian oleh Shi Wu Wen dengan model studi *cohort* pada tahun 2016, terdapat total 7,669 wanita hamil diikutsertakan dalam penelitian dengan 95% wanita hamil mengkonsumsi asam folat pada awal trimester dua.¹⁵ Dosis yang dikonsumsi bervariasi mulai dari 0,1-0,9 mg, 1 mg, 1,1-1,9 mg, 2-4 mg, dan 4 mg, dengan kebanyakan mengkonsumsi asam folat 1 mg atau lebih. Dari hasil penelitian tersebut secara statistik didapatkan bahwa pemberian

asam folat 1 mg atau lebih berhubungan dengan penurunan risiko terjadinya preeklamsia hanya pada wanita hamil dengan risiko tinggi terhadap preeklamsia. Lalu pada tahun 2018 Shi Wu Wen kembali meneliti dengan model *randomized controlled trial*, terdapat total 2,464 wanita hamil yang dibagi menjadi 2 grup, yaitu yang diberi asam folat dosis tinggi (empat tablet 1 mg asam folat atau sama dengan 4 mg) dan yang diberi pil placebo. Pada penelitian ini asam folat diberikan pada ibu hamil dengan minimal terdapat 1 risiko tinggi terhadap preeklamsia dan pemberiannya dimulai di antara minggu ke-8 kehamilan dan minggu ke-16 hingga akhir dari kehamilan. Tetapi pada penelitian ini tidak ditemukan efek preventif asam folat dosis tinggi setelah trimester pertama terhadap preeklamsia pada wanita hamil yang berisiko tinggi.¹⁶

Penelitian lainnya oleh Mohammad H. pada tahun 2016 dengan model *randomized clinical trial*, 85 wanita hamil yang didiagnosis preeklamsia dibagi menjadi 2 grup, pada grup pertama diberikan asam folat dengan dosis tinggi yaitu 5 mg dan pada grup yang lainnya diberi pil placebo, pemberian ini dimulai dari saat terdiagnosis preeklamsia hingga 2 bulan setelah melahirkan. Peneliti mengukur fungsi endotel dari arteri brachialis dengan menggunakan flow-mediated dilation (FMD) pada saat awal diagnosis dan setelah 2 bulan pasca melahirkan. Hasil dari penelitian ini didapatkan peningkatan signifikan terhadap FMD pada grup yang mengkonsumsi asam folat dibandingkan dengan grup yang hanya mengkonsumsi pil placebo, dari hal tersebut dapat diindikasikan bahwa asam folat memiliki efek yang positif dalam memperbaiki fungsi endotel pasien preeklamsia.¹¹

Pada penelitian Sayyah-Melli tahun 2016 dengan model studi *cohort*, didapatkan 460 wanita hamil sehat yang dibagi menjadi 2 grup, grup pertama mendapat asam folat 5 mg/hari dan grup kedua mendapat asam folat

0,5 mg /hari. Pemberian asam folat dimulai dari awal kehamilan hingga waktu melahirkan. Sebelum diberikan asam folat para wanita hamil menjalani pemeriksaan kadar homosistein dalam darah, tekanan darah, ureum kreatinin, lalu akan dievaluasi kembali setelah melahirkan. Hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa pemberian multivitamin yang mengandung asam folat dosis tinggi selama kehamilan dapat membantu menurunkan level homosistein dan dapat menurunkan risiko terjadi hipertensi gestasional dan preeklamsia. Dari hasil tersebut dapat menjadi wawasan yang berharga dalam pengelolaan dan pencegahan preeklamsia pada wanita hamil.¹⁷

Pada penelitian oleh Azar pada tahun 2016 dengan model studi *double-blinded randomized design*, didapatkan 943 wanita hamil, grup pertama diberi 1 mg asam folat, dan grup kedua diberi asam folat 5 mg. Pemberian asam folat diberikan sejak trimester pertama hingga 42 hari setelah melahirkan. Pada penelitian ini ditemukan bahwa insidensi kejadian preeklamsia lebih sedikit pada pasien yang diberi asam folat dosis tinggi, tetapi tidak ditemukan adanya penurunan tingkat keparahan preeklamsia, dan juga tidak terdapat perbedaan dari onset preeklamsia pada grup yang diberi asam folat dosis rendah maupun tinggi.¹⁸

Pada penelitian oleh Zheng pada tahun 2020 dengan model studi *randomized clinical trial*, menggunakan 1576 ibu hamil dengan riwayat kehamilan terakhir mengalami preeklamsia maupun eklamsia. Para ibu hamil dibagi menjadi 2 grup, grup pertama akan mendapatkan asam folat dosis rendah yaitu 0,4 mg, sedangkan grup kedua diberikan asam folat dosis tinggi yaitu sebesar 4 mg, pemberian asam folat diberikan sejak 3 bulan sebelum kehamilan. Pada penelitian ini kepatuhan konsumsi asam folat di pantau, dan plasma homosistein juga diukur. Pada hasil akhir dari penelitian ini dapat disimpulkan insidensi preeklamsia berkurang secara signifikan pada grup ibu

hamil yang mendapatkan asam folat dosis tinggi dengan tingkat kepatuhan >80%.¹⁹

V. SIMPULAN

Secara keseluruhan asam folat terbukti dapat menurunkan level homosistein dalam darah, kadar homosistein memiliki hubungan erat terhadap fungsi endotel, semakin tinggi homosistein semakin besar risiko untuk terjadinya disfungsi endotel. Sehingga dapat disimpulkan bahwa penurunan homosistein memiliki hubungan dengan menurunnya risiko terjadinya preeklamsia. Pada sejumlah penelitian yang sudah dianalisis, ditemukan sebagian besar bahwa pemberian asam folat dosis tinggi sejak pada akhir trimester pertama maupun awal trimester kedua kehamilan dapat menurunkan risiko terjadi preeklamsia. Disisi lain, menurut penelitian lainnya pemberian asam folat diluar trimester pertama tidak memiliki efek terhadap penurunan risiko preeklamsia. Penelitian lainnya juga didapat hanya pemberian asam folat yang diberikan pada 3 bulan sebelum kehamilan terbukti memiliki efek yang cukup signifikan terhadap pencegahan terjadinya preeklamsia berulang. Penelitian masih memiliki keterbatasan, karena dari 6 artikel yang diperoleh terdapat keragaman dosis asam folat, waktu pemberian asam folat dan desain penelitian. Pada penelitian selanjutnya, kami harap akan ada penelitian yang secara langsung meneliti perbandingan efek asam folat terhadap pencegahan preeklamsia pada saat sebelum kehamilan, trimester pertama, dan trimester kedua.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Khedagi AM, Bello NA. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Vol. 39, *Cardiology Clinics*. W.B. Saunders; 2021. p. 77–90.
- [2] Rita Fazona AmdK. Kenali Tanda Bahaya Preeklamsia. Kemenkes . 2023.
- [3] Obstetri P, Indonesia G, Kedokteran H, Maternal F. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran DIAGNOSIS DANTATA LAKSANA PRE-EKLAMPSIA. 2016.
- [4] Khan B, Allah Yar R, Khakwani A khan, Karim S, Arslan Ali H. Preeclampsia Incidence and Its Maternal and Neonatal Outcomes With Associated Risk Factors. *Cureus*. Springer Science and Business Media LLC; 2022.
- [5] Chang KJ, Seow KM, Chen KH. Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition. Vol. 20, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2023.
- [6] Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring. Vol. 8, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2019.
- [7] Marshall, Nicole E., Abrams, Barbara, Barbour, Linda A, et al. The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences. Vol. 226, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2022. p. 607–32.
- [8] Vanderlelie J, Scott R, Shibl R, Lewkowicz J, Perkins A, Scuffham PA. First trimester multivitamin/mineral use is associated with reduced risk of pre-eclampsia among overweight and obese women. Vol. 12, *Maternal and Child Nutrition*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 339–48.
- [9] Aida Petca, Bianca Corina Miron, Irina Pacu, et al. HELLP Syndrome-Holistic Insight into Pathophysiology. 2022.
- [10] Shivani Akre KS et al. Eclampsia and Its Treatment Modalities: A Review Article. 2022.
- [11] Hashemi M, Heshmat-Gahdarijani K, Zarean E, Baktash F, Mortazavi ZS. Evaluation of the effect of high-dose folic acid on endothelial dysfunction in pre-eclamptic patients: A randomized clinical trial. Vol. 21, *Journal of Research in Medical Sciences*. Isfahan University of Medical Sciences(IUMS); 2016.
- [12] Cui H, Zhang N, An JL, Zeng X, Zhao Y, Sun X, et al. Maternal folic acid supplementation to prevent preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2024 Jun 1;82.
- [13] Kaldygulova L, Ukybassova T, Aimagambetova G, Gaiday A, Tussupkaliyev A. Biological Role of Folic Acid in Pregnancy and Possible Therapeutic Application for the Prevention of Preeclampsia. Vol. 11, *Biomedicines*. MDPI; 2023.
- [14] Center For Disease Control and Prevention. About Folic Acid. 2024.
- [15] Wen SW, Guo Y, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia-A cohort study. Vol. 11, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2016.
- [16] Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): Double blind, phase III,

- randomised controlled, international, multicentre trial. Vol. 362, BMJ (Online). BMJ Publishing Group; 2018.
- [17] Sayyah-Melli M, Ghorbanihaghjo A, Alizadeh M, Kazemi-Shishvan M, Ghojazadeh M, Bidadi S. The effect of high dose folic acid throughout pregnancy on homocysteine (Hcy) concentration and pre-eclampsia: A randomized clinical trial. PLoS One. 2016 May 1;11(5).
- [18] Shahraki A, Dehkordi N, Lotfizadeh M. Comparison of high dose and low dose folic acid supplementation on prevalence, onset and severity of preeclampsia. Adv Biomed Res. 2016;5(1):192.
- [19] Zheng L, Huang J, Kong H, Wang F, Su Y, Xin H. The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant women at high risk of pre-eclampsia: A randomized clinical trial. Pregnancy Hypertens. 2020 Jan 1;19:253–8.