

Pengaruh Asupan Asam Folat Serum Maternal terhadap Kejadian Preeklampsia Berat

Amri Yusuf

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Di Indonesia, preeklampsia dan eklampsia merupakan salah satu penyebab utama dari tingginya kematian maternal dan perinatal. Kasus preeklampsia terjadi sekitar 30% - 40% menyebabkan kematian ibu dan 30% - 50% menyebabkan kematian perinatal. Preeklampsia berat adalah suatu keadaan dimana didapat peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg disertai dengan adanya proteinuria $\geq +3$ pada kehamilan lebih dari 20 minggu. Penyebab yang pasti dari preeklampsia masih belum diketahui. Menurunnya kadar asam folat serum mempunyai arti penting dalam patogenesis preeklampsia, karena asam folat berperan dalam metabolisme homosistein. Asam folat bertindak sebagai donor metil dalam reaksi remetilasi pada metabolisme homosistein. kelebihan homosistein tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan radikal bebas dan proses otooksidasi yang menghasilkan gugus oksigen reaktif yaitu superoksida dan hidrogen peroksida, dimana keadaan ini menyebabkan terjadinya kerusakan sel endotel, yang merupakan titik sentral munculnya gejala dan tanda klinik preeklampsia berat, yaitu hipertensi, edema, dan proteinuria. [J Agromed Unila 2015; 2(3):272-277]

Kata kunci: asam folat, homosistein, preeklampsia, proteinuria

Effect Intake of Folic Acid in Maternal Serum to Severe Preeclampsia

Abstract

In Indonesia, preeclampsia and eclampsia is one of the main causes of the high maternal and perinatal mortality. Cases of preeclampsia occurs approximately 30-40% cause of maternal deaths and 30% - 50% cause of perinatal mortality. Severe preeclampsia is a condition in which obtained an increase in systolic blood pressure ≥ 160 mmHg and diastolic blood pressure ≥ 110 mmHg accompanied with proteinuria $\geq +3$ at more than 20 weeks gestation. The exact cause of preeclampsia is still unknown. Decreased serum levels of folic acid have significance in the pathogenesis of preeclampsia, because folic acid plays a role in the metabolism of homocysteine. Folic acid acts as a methyl donor in reactions remetilasi in homocysteine metabolism. The excess homocysteine causes an increase in free radicals and otooksidasi process that generates reactive oxygen groups that superoxide and hydrogen peroxide, which is a state of causing damage to endothelial cells, which is the central point of the appearance of symptoms and clinical signs of severe preeclampsia, namely hypertension, edema, and proteinuria. [J Agromed Unila 2015; 2(3):272-277]

Keywords: folic acid, homocysteine, preeclampsia, proteinuria

Korespondensi : Amri Yusuf | RT 35 RW 13 Lingkungan VII, Yukum Jaya, Lampung Tengah | HP 085279782013
e-mail: amriysff@gmail.com

Pendahuluan

Di Indonesia, preeklampsia dan eklampsia masih merupakan salah satu penyebab utama dari tingginya kematian maternal dan perinatal. Kasus preeklampsia terjadi sekitar 30-40% menyebabkan kematian ibu dan 30-50% menyebabkan kematian perinatal.¹

Preeklampsia adalah suatu penyakit unik dengan etiologi yang sampai saat ini belum diketahui secara pasti yang dapat meningkatkan komplikasi 5% - 7% kehamilan. Meskipun dengan adanya penelitian yang

ekstensif namun sekarang ini belum ada cara yang efektif dalam memprediksi atau mencegah penyakit. Plasentasi abnormal tampaknya memegang peranan dalam patogenesis preeklampsia dan penyebab terjadinya *Intra Uterine Growth Restriction* (IUGR).²

Dengan semakin berkembangnya ilmu di bidang molekuler, saat ini telah dilakukan beberapa penelitian yang berkaitan dengan asam folat yang diduga sebagai penyebab terjadinya penyakit – penyakit insufisiensi uteroplasenta. *Sibai B dkk* mencatat angka

kematian ibu hamil karena preeklampsia di negara – negara berkembang berkisar 15 - 20%. Penderita preeklampsia memiliki kadar asam folat yang sangat rendah dan diiringi kadar homosistein yang tinggi dan kadar asam folat yang sangat rendah serta diiringi kadar homosistein yang tinggi menyebabkan pembuluh darah lebih sensitif terhadap stress oksidatif terjadi pada 24% penderita preeklampsia. Dengan kadar asam folat yang rendah disertai dengan kadar homosistein yang tinggi dapat menyebabkan hipertensi maternal, proteinuria, kerusakan ginjal, retardasi perkembangan intrauterine dan peningkatan kematian fetus. Selain itu penurunan kadar asam folat dan vitamin B12 menyebabkan konsentrasi homosistein meningkat pada preeklampsia.³⁻⁵

Isi

Preeklampsia berat adalah suatu keadaan dimana didapat peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg disertai dengan adanya proteinuria $\geq +3$ pada kehamilan lebih dari 20 minggu.^{1-3,6,7} Penyebab yang pasti dari preeklampsia masih belum diketahui atau dikenal sebagai *theories of disease*.⁸⁻¹⁰ Dari plasenta manusia dapat diketahui kesehatan maupun penyakit ibu dan embrio-nya yang sedang berkembang. Kelainan pada pembuluh darah plasenta, seperti pembuluh darah besar dan kecil lainnya di dalam tubuh manusia, dapat disebabkan akibat dari cacat genetik. Faktor lingkungan, terutama bahan kimia, infeksi dan nutrisi, adalah faktor penting yang menentukan kesehatan dan fungsi plasenta. Tidak mungkin penyakit vaskular plasenta terkait dengan faktor etiologi tunggal saja, seperti halnya perkembangan serebrovaskular, penyakit vaskular koroner atau periferai tetap bersifat multifaktor. Kelainan pada plasenta, baik ditemukan secara langsung sebagai infarksi atau abrupsio atau secara tidak langsung sebagai keguguran berulang atau preeklampsia, diyakini timbul dari defisiensi vitamin B₁₂ dan asam folat, atau dari cacat lainnya di dalam *pathway metabolic methionine-homocysteine*.^{4,11}

Sebuah studi menunjukan wanita anemia menjadi infertil. Dengan pemberian vitamin B₁₂ atau folat wanita tersebut mampu menghasilkan konsepsi. Kelainan reproduksi berat juga terbukti pada tikus yang diberi diet

terkontrol yang defisiensi vitamin B₁₂. Dalam studi awal lainnya, defisiensi folat dan B₁₂ dan juga anemia megaloblastik ditemukan lebih umum pada wanita dengan aborsi berulang, dan juga wanita dengan perdarahan selama hamil. Defisiensi folat terkait dengan abrupsio plasenta dan peningkatan homosistein plasma, suatu indikator kuat atas defisiensi folat dan B₁₂, tampak lebih umum pada wanita dengan abrupsio plasenta dan preeklampsia berat.^{2,12}

Studi yang dilakukan OVID Medline tahun 1966 – 1999 menyimpulkan bahwa preeklampsia, abrupsio/infarksi plasenta atau keguguran berkaitan dengan vitamin B₁₂, asam folat, *methylentetrahydrofolat reductase* dan homosistein.^{13,14} Faktor imunologi, genetik, dan penyakit pembuluh darah merupakan penyebab terjadinya invasi trofoblas yang inadekuat terhadap arteri spiralis sehingga menyebabkan arteri spiralis tidak dapat berdilatasi dengan sempurna. Hal ini mengakibatkan menurunnya aliran darah ke plasenta dan terjadi hipoksia.^{15,16} Keadaan hipoksia ini merupakan reaksi hiperoksidasi lemak dan prosesnya memerlukan peningkatan konsumsi oksigen sehingga mengganggu metabolisme sel.^{17,18} Hiperoksidasi lemak merupakan radikal bebas. Pembentukan radikal bebas ini dapat meningkat pada keadaan maladaptasi imun dengan cara menimbulkan aktifitas neutrofi, makrofag dan sel T.¹⁰ Apabila keseimbangan antara peroksidasi lemak dan antioksidan terganggu, dengan peroksidasi lemak dan oksidan yang lebih dominan, maka akan timbul keadaan yang disebut stress oksidatif.¹⁰⁻¹²

Stress oksidatif dapat mengakibatkan disfungsi dan kerusakan sel endotel yang selanjutnya diikuti oleh terjadinya reaksi inflamasi. Mekanisme kompensasi untuk mengatasi kerusakan ini adalah dengan terjadinya adhesi dan agregasi trombosit pada tempat yang mengalami kerusakan.^{13,20} Peroksidasi lemak beredar dalam aliran darah melalui ikatan lipoprotein. Peroksidasi lemak ini akan sampai ke semua komponen sel yang dilewati termasuk sel – sel endotel di luar plasenta dan dengan mekanisme yang sama merusak sel – sel endotel tersebut sehingga terjadi gangguan faal hemostasis dan multi organ. Sehingga pada akhirnya timbul gejala klinis berupa hipertensi dan proteinuria. Patofisiologi preeklampsia dibagi menjadi 2

bagian yaitu : perubahan pada perfusi plasenta (fase 1) dan sindroma pada ibu (fase 2).¹⁹

Plasenta adalah komponen kunci dari kehamilan yang mengakibatkan terjadinya preeklampsia. Preeklampsia dapat terjadi tanpa distensi dari uterus dan tanpa adanya janin. Gangguan kehamilan berupa mola hialitidosa, kelainan dimana hanya sedikit jaringan janin dan kebanyakan hasil dari konsepsi hanya berupa trofoblas, dihubungkan dengan peningkatan resiko dari preeklampsia. Pada wanita dengan preeklampsia, aliran darah ke organ selain plasenta berkurang dan perdarahan dari nekrosis dapat terjadi. Pengurangan perfusi sistemik adalah vasokonstriksi, mikro thrombin dan pengurangan volume plasma akibat hilangnya cairan dan kompartemen vaskular. Vasokonstriksi terjadi akibat dari peningkatan sensitivitas terhadap hampir semua bahan pressor yang beredar. Preeklampsia juga ditandai dengan aktivitas dari jalur koagulasi. Urutan platelet lebih besar pada preeklampsia, yang menunjukkan peningkatan perubahan platelet, indikator dari aktivitas platelet juga ditemukan.¹⁹

Folasil dan Folat adalah nama ikatan yang secara kimiawi dan gizi sama dengan asam folat, biasanya juga disebut dengan vitamin yang larut dalam air. Ikatan – ikatan ini berperan sebagai koenzim dalam transportasi pecahan – pecahan karbon tunggal dalam metabolisme asam amino dan sintesis asam nukleat. Bentuk koenzim ini adalah tetra hidra. Folat berfungsi sebagai donor karbon dalam sintesis serin dan glisin, secara langsung dalam sintesis basa purin dan pirimidin, secara tidak langsung dalam sintesis tRNA, dan sebagai donor metil untuk menghasilkan metilkobalamin yang digunakan untuk remetilasi homosistein menjadi metionin. Asam folat diet merupakan campuran folat dalam wujud poliglutamat, yang mudah dihancurkan oleh proses memasak.^{14,19}

Dalam tumbuh – tumbuhan, asam folat dibentuk dari cincin heterobisiklik pterida, asam paraaminobenzoat (PABA), dan asam glutamat.² Folat sangatlah penting bagi perkembangan fetus. Ketika diabsorpsi, folat bekerja sebagai kofaktor bagi banyak reaksi selular penting antara lain transfer unit karbon tunggal. Folat juga diperlukan untuk pembelahan sel karena peranannya dalam sintesis DNA. Folat juga merupakan substrat

untuk berbagai reaksi yang mempengaruhi metabolisme beberapa asam amino. Antara lain jalur transmetilasi dan transsulfurasi.¹⁵

Interfensi dengan sintesis DNA menghasilkan pembelahan sel yang abnormal. Sehingga, manifestasi klinis pertama dari defisiensi folat adalah hipersegmentasi neutrofil, yang kemudian diikuti oleh produksi sel sumsum megablastik, sel darah merah makrositik, dan akhirnya anemia makrositik.^{16–18} Fitur sentral perkembangan fetus adalah pembelahan sel yang menyebar dan terus berlangsung. Sebagai akibat dari perannya dalam sintesis asam nukleat, kebutuhan akan folat meningkat selama terjadi pertumbuhan jaringan. Selama kehamilan, proses tergantung folat antara lain adalah peningkatan massa sel darah merah, pembesaran uterus, dan pertumbuhan plasenta dan fetus.^{20–22} Efek metabolik defisiensi folat adalah peningkatan homosistein. Peningkatan homosistein plasma moderat hingga berat yang berasal dari defek genetik dalam produksi enzim sistation β -sintase, *5,10-metilentetrafolat reduktase*.²³

Maka, selama gestasi, asupan folat marginal sendiri atau bersama dengan alel polimorfik gen folat dapat mengganggu pertumbuhan dan replikasi selular pada fetus atau plasenta. Hal ini meningkatkan resiko aborsi spontan, persalinan sebelum waktunya atau restriksi pertumbuhan intrauterin. Asupan folat yang lebih banyak bagi ibu dan fetus, pada gilirannya dapat mendukung pertumbuhan dan gestasi yang berujung pada perbaikan berat badan lahir bayi dan meningkatkan durasi gestasi.^{24,25}

Menurunnya kadar asam folat serum mempunyai arti penting dalam patogenesis preeklampsia, karena asam folat berperan dalam metabolisme homosistein. Asam folat bertindak sebagai donor metil dalam reaksi remetilasi pada metabolisme homosistein. Apabila terjadi kekurangan asam folat maka tidak terjadi perubahan homosistein menjadi metionin yang mengakibatkan terjadinya keadaan hiperhomosisteinemia. Homosistein merupakan asam amino yang mengandung sulfur. McCully adalah orang pertama yang membuktikan hal tersebut. Beberapa bukti eksperimental menunjukkan adanya disfungsi endotel pada keadaan hiperhomosistemia. Walaupun mekanisme tersebut belum dapat diketahui, diduga bahwa kelebihan

homosistein tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan radikal bebas dan proses otooksidasi yang menghasilkan gugus oksigen reaktif yaitu superoksida dan hidrogen peroksida, dimana keadaan ini menyebabkan terjadinya kerusakan endotel.¹⁵

Disfungsi endotel diakui sebagai titik sentral munculnya gejala dan tanda klinik preeklampsia berat, yaitu hipertensi, edema, dan proteinuria. Peningkatan radikal bebas dapat menerangkan sebagian dari kerusakan tersebut dimana homosistein yang berlebih dapat menyebabkan meningkatnya radikal bebas. *Nitric Oxide* (NO) merupakan salah satu tanda penting pada kerusakan endotel, dimana kadarnya menurun pada preeklampsia.⁴

Telah disimpulkan bahwa asupan diet asam folat yang rendah meningkatkan resiko kelahiran anak dengan *defek tube neural* (DTN), dan bahwa suplementasi asam folat periconsepsi mengurangi kejadian DTN, antara lain malformasi mayor spina bifida dan anencephali.²⁶

Folat tersebar luas pada berbagai tumbuh-tumbuhan dan jaringan hewan, terutama sebagai poliglutamat dalam bentuk metil atau formil tereduksi.²⁷ Sumber-sumber yang paling kaya akan asam folat adalah ragi, hati, ginjal, sayur-sayuran berwarna hijau, kembang kol, dan brokoli. Dalam jumlah yang cukup terdapat dalam makanan yang terbuat dari susu, daging, ikan, dan sedikit dalam buah-buahan.²⁷⁻³¹ Pemanasan dapat merusak 50-90% folat yang terdapat dalam makanan. Asupan sebanyak 3,1 mg/kgbb/hari dapat memenuhi angka kecukupan gizi yang dianjurkan di Indonesia. Untuk wanita hamil dan wanita menyusui dianjurkan 0,4 mg/hari atau 400 mg/hari. Apabila kebutuhan asam folat tercukupi, tubuh menyimpan sekitar 5-10 mg folat, dan hamper setengahnya disimpan di hati.²⁸

Ringkasan

Preeklampsia berat adalah suatu keadaan dimana didapat peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg disertai dengan adanya proteinuria $\geq +3$ pada kehamilan lebih dari 20 minggu. Penyebab terjadinya preeklampsia sampai saat ini masih belum dapat diketahui. Dari plasenta manusia dapat diketahui kesehatan maupun penyakit ibu dan embrio-nya yang sedang berkembang. Studi yang

dilakukan OVID Medline tahun 1966 – 1999 menyimpulkan bahwa preeklampsia, abrupsi/infarksi plasenta atau keguguran berkaitan dengan vitamin B₁₂, asam folat, *methylentetrahydrofolat reductase* dan homosistein. Patofisiologi preeklampsia dibagi menjadi 2 bagian yaitu : perubahan pada perfusi plasenta (fase 1) dan sindroma pada ibu (fase 2).

Folasil dan Folat adalah nama ikatan yang secara kimiawi dan gizi sama dengan asam folat, biasanya juga disebut dengan vitamin yang larut dalam air. Folat berfungsi sebagai donor karbon dalam sintesis serin dan glisin, secara langsung dalam sintesis basa purin dan pirimidin, secara tidak langsung dalam sintesis tRNA, dan sebagai donor metil untuk menghasilkan metilkobalamin yang digunakan untuk remetilasi homosistein menjadi metionin. Menurunnya kadar asam folat serum mempunyai arti penting dalam patogenesis preeklampsia.

Simpulan

Kadar asupan asam folat serum maternal berpengaruh terhadap kejadian preeklampsia.

Daftar pustaka

1. Tribowo A, mosses JC. Pengelolaan preeklampsia-eklampsia periode Januari 1998 – Desember 2001 di RS Hasan Sadikin Bandung. Bandung: Bagian Obgin FK Unpad; 2002.
2. Leeda M. Effect of folic acid and vitamin B⁶ supplementation on women with hyperhomocysteinemia and history of preeklampsia or fetal growth restriction. *American Journal Obstetric Gynecology*. 1998;179(1):135-9.
3. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *The Lancet*. 2005; 26(35):785-99.
4. Wen SW, Chen X-K, Rodger M. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeklampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2008; 198(1):45e1-45e7.
5. Miller AL, Kelly GS. Methionine and homocystein metabolism and the nutritional prevention of certain birth defect and complications of pregnancy. *Alternative Medicine Review*. 1996;1(4):220-35.

6. Tobing S. Tinjauan kasus pe/e yang dirawat di RSPM tahun 1989–1993 [tesis]. Medan: USU; 1995.
7. Girsang ES. Analisis tekanan darah dan proteinuria sebagai faktor prognosa kematian maternal dan perinatal pada preeklampsia berat dan eklampsia [tesis]. Medan: USU; 2004.
8. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeklampsia: current concept. *American Journal Obstetrics & Gynecology*. 1998; 170(5):1350-75
9. Cunningham F, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD, et al. *Williams obstetrics* (terjemahan). Edisi ke-21. Jakarta: EGC; 2001.
10. Reynold C, Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive state of pregnancy [internet]. USA: AMN; 2010 [diakses 22 Jul 2015]. Tersedia dari: <http://www.health.am/pregnancy/hypertensive-states-of-pregnancy>
11. Sacher SE, Zhang C, Malinow MR, Jauregui SW, Larrabure G. Plasma folate, vitamin b₁₂, and homocyst (e) ine concentrations in preeclampsic and normotensive peruvian women. *American Journal Epidemiol*. 2001; 153(5):478-80.
12. Furness D, Fenech MF, Khoong YT, Romero R, Dekker GA. One carbon metabolism enzyme polymorphisms and uteroplacental insufficiency. *American Journal Obstetrics & Gynecology*. 2008;199(3):276e1-276e8.
13. Patrick TE, Power RW, Daftary Ar, Ness RB, Roberts JM. Homocysteine and folic acid are inversely related in black women with preeklampsia. *Hypertension*. 2004; 43:1279-82.
14. Kwasniewska A, Tukendorf A, Semezu M. Serum antioxidant concentrations in pregnancy induce hypertension. *Med Sci Mnit*. 1998; 4(3): 448-52.
15. Jayakusuma AAN, Karkata MK, Darmayasa K, Gunung K. Perbandingan kadar asam folat pada kehamilan dengan preeklampsia dan kehamilan normal. *Majalah Obstetri Dan Ginekologi Indonesia*. 2007; 31(2):61-5.
16. Kornilova AY, Algayer B, Breslin M, Addona GH, Uebele V. Development of a fluorescence polarization binding assay for folate receptor. *Anal Biochem*. 2013; 432(2):59-62
17. Robbins JM, Cleves MA, Collins HB, Andrews N, Smith LN. Randomized trial of a physician based intervention the increase the use of folic acid supplements among women. *American Journal Obstetric Gynecology*. 2005; 192(4):1126-32.
18. Lolkje VB. Effectiveness of a free folic acid supplement program in family planning clinics. *American Journal Obstetric Gynecology*. 2006; 194(6):46-51.
19. Blom HJ. Determinants of plasma homocysteine. *American Journal Clinical Nutrition*. 1998; 67:188-9.
20. Indriyanti RS. Homocystein penyakit vaskular, kelainan neuropsikiatri dan kognitif, neural tube defect (ntd), dan petanda tumor. *Prodia Diagnostic Educational Services*. 2003; 2:20-8.
21. Dauber SC, Matthew RG. Purification and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from pig liver. *University of Michigan Journal Biological Chemistry*. 1982;257(1):140-5.
22. Moghadasian MH, McManus BM, Frohlich JJ. Homocysteine and coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 1997;157:2299-308.
23. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, John MS. Relation between folate tatus, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase and plasma homocysteine concentration. *Circ*. 1996; 93:7-9.
24. Hanafiah TM. Perawatan antenatal dan peranan asam folat dalam upaya meningkatkan kesejahteraan ibu hamil. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2008; 32(2):63-71.
25. Power RW, Evans RW, Majors AK, Ojimba JJ, Ness RB. Plasma homocysteine concentration is increased in preeklampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *American Journal Obstetric Gynecology*. 1998; 179(6):1605-11.
26. Hanafiah TM. Kekurangan asam folat pada kehamilan, (folic acid deficiency anemia of pregnancy). Medan: USU; 2001.
27. Rosalind SG. Principle of nutritional assessment. New York: Oxford university press; 1990.
28. McKenzie SB. Textbook of hematology. Edisi ke-2. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1996.

29. Mc Laren DS, Burman D, Belton NR, Wiliam AD. Textbook of pediatric nutrition. Edisi ke-3. London: WB Saunders; 1991.
30. Lankowsky P. Manual pf pediatrics hematology and oncology. Edisi ke-2. New York: Churchill Livingstone Inc.; 1995.
31. Lostpeich-Steinger CS. Clinical hematology principle, procedure, correlations. Edisi ke-2. Philadelphia: Lippincott; 1998.