

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kejadian *Neural Tube Defect*

Anggraeni Janar Wulan¹, Desindah Loria Simanjuntak²

¹Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Neural tube defects(NTD) adalah suatu kelainan kongenital yang terjadi akibat kegagalan penutupan lempeng saraf (neural plate) pada minggu ketiga hingga keempat masa gestasi. Kelainan ini dapat mengenai meningen, vertebra, otot, dan kulit. Kelainan kongenital yang termasuk dalam NTD diantaranya anencephaly, encephalocele, meningocele kranial, myelomeningocele, spinal meningocele, lipomeningocele, spina bifida, dan beberapa cacat otak lainnya. Spina bifida dan anencephaly 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. Ibu dengan obesitas dan diabetes memiliki resiko melahirkan anak dengan NTD dikarenakan adanya gen ADRB3, ENPP1, FTO, LEP, PPARG, PPARGC1A, SLC2A2, TCF7L2, dan UCP2. Selain itu, gen yang berhubungan dengan metabolisme folat juga salah satu kelompok gen yang paling erat kaitannya dengan kejadian NTD yaitu gen C677T yang merupakan polimorfisme gen MTHFR, yang mengkodekan alanin untuk mensubstitusi valin dikaitkan dengan kejadian NTD. Folasin dan folat adalah nama generik ikatan kimia dan gizi sama dengan asam folat. Ikatan- ikatan ini berperan sebagai koenzim dalam transportasi pecahan- pecahan karbon-tunggal dalam metabolisme asam amino, sintesis asam nukleat, dan pembelahan sel. 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, diabetes, *neural tube defect*, obesitas

Factors Affecting Formation Neural Tube Defect

Abstract

Neural tube defects(NTD) is a congenital disorder that occurs due to failure of closure plates nerve (neural plate) on the third and fourth week of gestation. These disorders may affect the meninges, vertebrae, muscles and congenital kulit. Kelainan included in NTD including 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. Neural tube defects incidence can be caused by a number of risk factors such as nutritional status, prevalence of obesity and diabetes, the use of folic acid supplementation and / or fortification, the presence of toxic in the environment, and genetic predisposition between different ethnic groups. Mothers with obesity and diabetes have a risk of having children with neural tube defects because of their genes ADRB3, ENPP1, FTO, LEP, PPARG, PPARGC1A, SLC2A2, TCF7L2, and UCP2. Jam, a gene associated with folate metabolism is also one of the group of genes most closely related to the incidence of NTD is a gene which is polimorfisme gen MTHFR C677T, which encodes alanine for valine mensubstitusi associated with the incidence of NTD. Folasin and folate is the generic name of the chemical bond and nutrition together with folic acid. Ikatan- this bond acts as a coenzyme in the transport of single-carbon fragments in amino acid metabolism, synthesis of nucleic acids and cell division. Folic acid is important for the formation of the neural tube in the embryo will develop into the brain and spinal cord. 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: diabetes, folic acid, neural tube defect, obese

Korespondensi: Desindah loria simanjuntak, alamat Jl. Bumi Manti I No. 074, HP 081261047684, e-mail simanjuntakdesindah@gmail.com

Pendahuluan

Cacat tabung saraf atau yang sering disebut *Neural Tube Defects* (NTD) merupakan salah satu kelainan bawaan yang paling umum pada neonatus di seluruh dunia.¹ *Neural tube defects* adalah suatu kelainan kongenital yang terjadi akibat kegagalan penutupan lempeng saraf (*neural plate*) yang terjadi pada minggu

ketiga hingga keempat masa gestasi. Kelainan yang terjadi pada cacat tabung saraf biasanya mengenai meningen, vertebra, otot, dan kulit.² Kelainan yang termasuk dalam NTD meliputi *anencephaly, encephalocele, meningocele* kranial, *myelomeningocele, spinal meningocele, lipomeningocele*, spina bifida, dan cacat otak

lainnya.³ Spina bifida dan anencephaly merupakan dua bentuk NTD yang paling umum, terjadi pada 1 dari 1.000 kehamilan di Amerika Serikat, 1/100 di Cina utara, 8/1.000 di Inggris, dan diperkirakan 300.000 atau lebih bayi yang baru lahir di seluruh dunia setiap tahunnya.⁴

Kebanyakan penyebab NTD adalah multifaktor dan kemungkinan memiliki anak dengan cacat ini meningkat secara signifikan jika ibu pernah melahirkan bayi dengan cacat ini. Bukti terakhir memperlihatkan bahwa asam folat (folat) mengurangi insiden NTD hampir sebesar 70% jika ibu yang bersangkutan mengonsumsi 400 µg asam folat mulai 2 bulan sebelum konsepsi dan dilanjutkan selama kehamilan.^{5,2} *The United States Preventive Services Task Force (USPSTF)* merekomendasikan semua perempuan yang merencanakan kehamilan atau dalam masa hamil untuk mengonsumsi suplemen harian yang mengandung 0,4 sampai 0,8 mg asam folat setidaknya satu bulan sebelum konsepsi dan terus berlanjut sepanjang trimester pertama. Pada Negara Amerika Serikat terjadi penurunan yang diharapkan terkait prevalensi NTD dengan data statistik penurunan angka kejadian NTD yang signifikan seperti transposisi arteri besar (12%), sumbing langit-langit mulut saja (12%), omphalocele (21%), cacat atas pengurangan tungkai (11%), dan stenosis pilorus (5%).

Pada populasi penduduk Kanada menunjukkan penurunan prevalensi NTD sebesar 46% setelah mengonsumsi makanan sumber asam folat. Penurunan ini terjadi di wilayah geografis di mana tingkat dasar NTD adalah yang tertinggi. Para peneliti juga melaporkan penurunan yang lebih tinggi pada kelainan spina bifida (53%) dibandingkan dengan tingkat penurunan anencephaly (38%) dan encephalocele (31%).³

Asam folat adalah salah satu vitamin, termasuk dalam kelompok vitamin B, merupakan salah satu unsur penting dalam sintesis DNA (*deoxyribo nucleic acid*). Unsur ini diperlukan sebagai koenzim dalam sintesis pirimidin. Kebutuhan meningkat pada saat terjadi peningkatan pembentukan sel seperti pada kehamilan, keganasan, dan bayi prematur. Defisiensi asam folat dapat menyebabkan kelainan kongenital NTD. Mengingat besarnya risiko akibat defisiensi folat, *Food and Drug*

Administration (FDA) menganjurkan fortifikasi folat pada makanan yang banyak dikonsumsi sehari-hari oleh masyarakat seperti susu, dengan upaya menurunkan angka prevalensi defisiensi folat.⁴

Isi

NTD merupakan malformasi kongenital kedua tersering di dunia. Kelainan tersebut terjadi akibat penutupan tabung saraf yang tidak sempurna pada usia embrionik 26 hingga 28 hari. Secara normal sistem saraf pusat (SSP) muncul pada awal minggu ketiga sebagai suatu lempeng penebalan ektoderm berbentuk sandal, lempeng saraf (neural plate), di regio middorsal di depan primitive node (nodus primitif). Tepi- tepi lempeng ini segera membentuk lipatan saraf. Seiring dengan perkembangan yang lebih lanjut, lipatan saraf tersebut terus meninggi, saling mendekati di garis tengah, dan akhirnya menyatu membentuk tabung saraf (neural tube). Penyatuan dimulai di daerah servikal dan berlanjut ke arah sefalik dan kaudal. Jika penyatuan telah dimulai, ujung- ujung bebas tabung saraf membentuk neuroporus kranialis dan kaudalis yang berhubungan dengan rongga amnion di atasnya. Penutupan neuroporus kranialis berlangsung ke arah kranial dari tempat penutupan awal di regio servikal dan dari suatu tempat di otak depan yang terbentuk belakangan. Tempat yang belakangan ini berjalan ke arah kranial, untuk menutup regio paling rostral tabung saraf, dan ke arah kaudal untuk bertemu dengan penutupan dari daerah servikal. Penutupan akhir neuroporus kranialis terjadi pada stadium -18 sampai -20 somit (hari ke-25); penutupan neuroporus kaudalis terjadi sekitar 2 hari kemudian.^{5,3,4}

Kelainan yang terjadi dapat mengenai meningen, vertebra, otot, dan kulit. Kelainan kongenital yang termasuk dalam NTD diantaranya anencephaly, encephalocele, meningocele kranial, myelomeningocele, spinal meningocele, lipomeningocele, spina bifida, dan beberapa cacat otak langka lainnya. Spina bifida dan anencephaly merupakan dua bentuk NTD yang paling umum.³ *Anencephaly* dan spina bifida merupakan kelainan tabung saraf yang paling sering mengakibatkan kematian pada janin dan bayi. Semua bayi anencephaly yang lahir meninggal segera setelah lahir, sedangkan banyak bayi dengan spina bifida

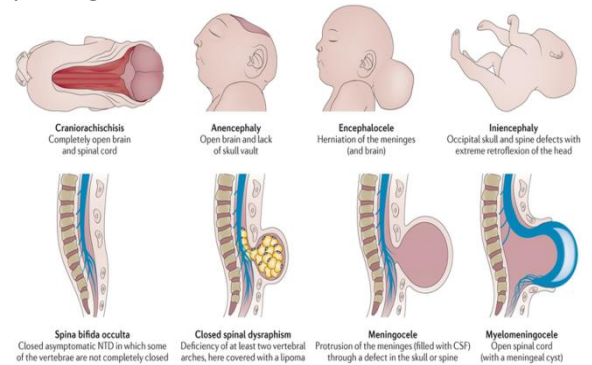
sekarang bertahan hidup, biasanya sebagai ekstensif.⁴

Anencephaly adalah defek letal yang ditandai dengan tidak adanya otak dan kranium di atas basis kranii dan orbita. Kelainan ini dapat didiagnosis pada akhir trimester pertama, dan dengan visualisasi yang adekuat, hampir semua kasus terdiagnosis pada trimester kedua.²

Spina bifida adalah istilah umum untuk NTD yang mengenai daerah spinal. Kelainan ini berupa pemisah arkus vertebrae dan mungkin mengenai jaringan saraf di bawahnya mungkin juga tidak. Terdapat dua jenis spina bifida yaitu spina bifida okultas dan spina bifida okulta. Spina bifida okulta adalah cacat di arkus- arkus vertebrae yang ditutupi oleh kulit dan biasanya tidak mengenai jaringan saraf dibawahnya. Kelainan ini terjadi di regio lumbosakral (L4-S1) dan biasanya ditandai oleh bercak berambut di atas regio yang terkena. Cacat ini, yang disebabkan oleh tidak menyatunya arkus-arkus vertebrae, mengenai sekitar 10% orang yang sebenarnya normal. Spina bifida sistika adalah NTD berat yang ditandai dengan jaringan saraf dan/atau meningen yang menonjol melalui suatu defek di arkus vertebrae dan kulit untuk membentuk suatu kantong seperti kista. Kelainan ini sebagian besar terletak di regio lumbosakral dan menyebabkan defisit neurologis, tetapi biasanya tidak berkaitan dengan retardasi mental. Pada sebagian kasus, hanya meningen berisi cairan yang menonjol dari defek (spina bifida dengan meningokel), pada kasus yang lain kantong mengandung jaringan saraf (spina bifida dengan meningomielokel). Kadang, lipatan saraf tidak meninggi tetapi tetap menjadi massa jaringan saraf yang datar (spina bifida dengan mielokisis atau rakiskisis). Hidrosefalus terjadi hampir pada semua kasus spina bifida sistika karena korda spinalis tertarik ke kolumna vertebrae. Sewaktu kolumna vertebra memanjang, ikatan tersebut menarik serebelum ke dalam foramen magnum, memutuskan aliran cairan serebrospinal.

Spina bifida sistika dapat didiagnosis pada masa prenatal dengan ultrasonografi dan dengan penentuan kadar α - fetoprotein dalam serum ibu dan cairan amnion. Vertebra dapat dilihat pada usia 12 minggu, dan cacat penutupan arkus vertebra dapat dideteksi. Terapi baru untuk cacat adalah melakukan pembedahan in utero pada usia kehamilan

sekitar 28 minggu. Bayi dicapai melalui seksio sesarea, cacat diperbaiki, dan bayi dikembalikan ke dalam uterus. Kejadian NTD dapat diakibatkan oleh beberapa faktor risiko seperti status gizi, obesitas dan diabetes, penggunaan suplemen asam folat dan / atau fortifikasi, kehadiran toxic di lingkungan, dan predisposisi genetik.



Gambar 1. Kelainan yang Termasuk dalam NTD⁵

Obesitas dan diabetes pada ibu hamil diakui sebagai faktor risiko NTD. Diduga ibu hamil dengan kondisi diabetes dan obesitas akan mengalami gangguan pada proses penutupan tabung saraf pada janin. Menentukan penyebab NTD terkait diabetes dapat dilihat dari kompleksitas lingkungan, meskipun hiperglikemia saja sudah cukup untuk menyebabkan NTD pada embrio tikus. *Neural tube defects* mungkin terjadi akibat dari peningkatan stres oksidatif, yang diatur oleh ekspresi gen seperti Pax3, dan pengaturan gen apoptosis sel neuroepithelial. Temuan terbaru menunjukkan bahwa aktivasi sinyal apoptosis kinase 1 (ASK1) dalam kondisi hiperglikemia menyebabkan aktivasi apoptosis mediator caspase 8 dengan merangsang faktor FoxP3 transkriptase. Pada penelitian yang dilakukan, telah diobservasi bahwa obesitas dan DM pada masa kehamilan merupakan faktor resiko terjadinya NTD. Obesitas dan DM merupakan dua faktor yang tidak dapat dipisahkan. Seseorang yang obesitas memiliki kadar glukosa yang lebih tinggi dibanding seseorang dengan status gizi normal menurut penelitian yang telah dilakukan. Pada populasi penduduk Kalifornia dengan ibu yang melahirkan anak terkena NTD, yang menjadi faktor resiko terbesarnya adalah obesitas dan DM tipe 2. Ibu yang beresiko melahirkan anak dengan NTD adalah ibu dengan BMI lebih besar dari 29kg/m².^{6,7}

Pada saat penutupan tabung saraf yang terjadi pada usia kehamilan 4 minggu, pada ibu

dengan kadar glukosa yang tinggi akan mengakibatkan terganggunya proses pertumbuhan embrio yang pada akhirnya mengakibatkan pertumbuhan yang abnormal. Melalui penelitian yang dilakukan, hubungan antara NTD dengan faktor obesitas dan diabetes melitus sangat dipengaruhi oleh beberapa gen. Peneliti telah meneliti 23 rantai tunggal nukleotida yang polimorfik yang mengkode 9 gen yaitu ADRB3, ENPP1, FTO, LEP, PPARG, PPARGC1A, SLC2A2, TCF7L2, dan UCP2. Gen ini adalah gen yang mengakibatkan gangguan regulasi glukosa pada seseorang yang obesitas yang nantinya akan mengakibatkan terganggunya proses organogenesis pada embrio yang paling sering mengakibatkan NTD.^{7,8}

Faktor genetik juga berpengaruh terhadap kejadian NTD. Kebanyakan NTD terjadi secara sporadis dengan kelangkaan relatif dari keluarga multigenerasi. Namun demikian, bukti kuat menunjukkan komponen genetik dalam etiologi NTD, dan pola pewarisan model poligenik atau oligogenic multifaktorial, sebagai lawan dari efek gen tunggal dengan penetrasi parsial. Sebagian besar dari studi genetika NTD telah difokuskan pada satu atau lebih gen kandidat. Secara umum, gen kandidat telah (a) *orthologs* manusia gen yang mutasi menyebabkan NTD pada tikus yang ada lebih dari 200 contoh; atau (b) gen yang berhubungan dengan faktor risiko lingkungan dan metabolisme terutama folat. Pada dasarnya NTD merupakan suatu kelainan kongenital yang terjadi akibat integrasi beberapa faktor.

Setelah mengidentifikasi faktor keadaan nutrisi seperti diabetes dan status folat pada ibu hamil sebagai faktor risiko atas terjadinya NTD, peneliti terdorong untuk menganalisis gen terkait dalam keluarga yang berintegrasi dengan keadaan ibu yang diabetes dan kekurangan asam folat tersebut. Risiko bisa dikaitkan dengan genotipe ibu jika variasi genetik terbukti mengubah metabolisme ibu dan mempengaruhi perkembangan dan pertumbuhan embrio. *Neural tube defects* tidak dapat ditentukan hanya dengan alasan adanya kelainan secara genetik, namun NTD akan terjadi akibat integrasi antara kelainan genetik, lingkungan, dan nutrisi sebagai faktor predisposisinya. Sebagai contoh, integrasi antara faktor genetik yang berhubungan

dengan folat dalam konteks ibu dengan status asam folat kurang.

Asosiasi yang meneliti risiko spina bifida telah melaporkan bahwa ada beberapa gen yang terlibat dalam diabetes, obesitas, metabolisme glukosa, dan stres oksidatif yang berpotensi mengakibatkan kejadian NTD. Gen yang termasuk GLUT1, defisiensi SOD-1, dan SOD2. Varian gen ibu yang terkait obesitas adalah gen FTO, LEP, dan TCF7L2. Selain itu, kejadian NTD erat kaitannya dengan status asam folat pada ibu. Gen yang berhubungan dengan metabolisme folat mungkin salah satu kelompok gen yang paling intensif dan erat kaitannya dengan kejadian NTD. Gen C677T yang merupakan polimorfisme gen MTHFR, yang mengkodekan alanin untuk mensubstitusi valindikaitkan dengan kejadian NTD. Genotip TT ditemukan pada frekuensi yang lebih tinggi di antara kasus NTD. Beberapa studi menunjukkan hubungan positif dengan gen yang berhubungan dengan folat lainnya, termasuk MTRR, meskipun ini umumnya belum diamati pada semua populasi penelitian.

Penelitian pada tikus, mutasi pada enzim metabolisme folat kadang-kadang mematikan sebelum tahap penutupan tabung saraf, sedangkan kondisi yang lain tidak mengganggu penutupan tabung saraf. Embrio yang tidak memiliki reseptor folat, *Folr1*, mengalami kematian pra neurulasi yang disebut NTD. Pada kondisi yang lain ketika ditambah dengan asam folat yang cukup dapat mencegah kematian yang lebih awal.

Neural tube defects terjadi secara spontan pada tikus yang memiliki alel dari gen *Amt* atau *Mthfd1L*, yang keduanya mengkode enzim metabolisme folat. Gen homolog pada manusia juga telah dikaitkan dengan NTD. Mutasi missense pada gen *AMT* serta gen *GLDC* telah diidentifikasi pada pasien NTD, yang mengkode enzim mitranya dalam sistem glisin. Asosiasi genetik dengan NTD telah dilaporkan untuk gen *MTHFD1L* dan gen *SLC23A32* (*MFTC*), pengkodean transporter folat di mitokondria. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa risiko NTD dipengaruhi oleh fungsi metabolisme folat di mitokondria, sumber utama dari unit satu karbon ke sitoplasma.⁹

Folacin dan folat adalah nama generik sekelompok ikatan yang secara kimiawi dan gizi sama dengan asam folat. Ikatan-ikatan ini berperan sebagai koenzim dalam transportasi

pecahan-pecahan karbon-tunggal dalam metabolisme asam amino, sintesis asam nukleat, dan pembelahan sel. Bentuk koenzim ini adalah tetrahidrofolat (THF) atau asam tetrahidrofolat (THFA).¹⁰ Selama masa kehamilan, sel berkembang biak untuk membentuk plasenta, meningkatkan pasokan darah ibu, dan memungkinkan untuk pertumbuhan janin yang baik. Asupan folat yang memadai sangat penting bahkan sebelum konsepsi disebabkan pembelahan sel terjadi cepat pada hari-hari pertama dan minggu awal masa kehamilan.¹¹

Makanan yang mengandung folat diserap hanya dalam bentuk monoglutamate, asam 5-methyltetrahydrofolic dan asam 5-formyltetrahydrofolate. Penyerapan terjadi dengan transportasi aktif terutama di jejunum, tetapi vitamin ini juga dapat diserap oleh difusi pasif ketika dicerna dalam jumlah besar.¹² Folat tersebar luas pada berbagai tumbuh-tumbuhan dan jaringan hewan, terutama sebagai poliglutamat dalam bentuk metalata atau formil tereduksi.

Sumber-sumber yang paling kaya akan asam folat adalah ragi, hati, sayur-sayuran berwarna hijau, kembang kol, brokoli dalam jumlah yang cukup, dan juga terdapat dalam makanan yang terbuat dari daging, susu, ikan, dan sedikit dalam buah-buahan. 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 g/hari atau 400 mg/hari. Apabila kebutuhan asam folat tercukupi, tubuh menyimpan sekitar 5-10 mg folat dan hampir setengahnya disimpan di hati.¹³

Folat dalam makanan terdapat sebagai poliglutamat yang terlebih dahulu harus dihidrolisis menjadi bentuk monoglutamat di dalam mukosa usus halus, sebelum ditransportasi secara aktif ke dalam sel usus halus. Pencernaan ini dilakukan oleh enzim hidrolase, terutama konjugase pada mukosa bagian hidrolisis poliglutamat folat dibantu oleh seng. Setelah dihidrolisis, monoglutamat folat diikat oleh reseptor folat khusus pada mikrovili dinding usus halus yang kemungkinan juga merupakan alat angkut vitamin tersebut. Folat di dalam sel kemudian diubah menjadi 5-methyltetrahydrofolat (5-metil-H₄ folat) dan

dibawa ke hati melalui sirkulasi darah portal untuk disimpan. Hati merupakan tempat simpanan utama folat. Di dalam hati 5-methyltetrahydrofolat diubah menjadi asam tetrahydrofolat (THFA) dan gugus metil disumbangkan ke metionin. Folat yang dihidrolisis meninggalkan hati dan bersirkulasi di dalam plasma dan empedu sebagai 5-metil-H₄ folat.^{10,14}

Tabel 1. Intake referensi diet untuk folat.¹²

| Kelompok umur | RDA (µg/hari) ^b | UL(µg/hari) ^{b,e} |
|---------------|----------------------------|----------------------------|
| | Janin | |
| 0-6 bulan | 65 ^b | ND |
| 7-12 bulan | 80 ^b | ND |
| | Anak-anak | |
| 1-3 tahun | 150 | 300 |
| 4-8 tahun | 200 | 400 |
| | Laki-laki | |
| 9-13 tahun | 300 | 600 |
| 14-18 tahun | 400 | 800 |
| 19-30 tahun | 400 | 1000 |
| 31-50 tahun | 400 | 1000 |
| 51-70 tahun | 400 | 1000 |
| >70 tahun | 400 | 1000 |
| | Perempuan | |
| 9-13 tahun | 300 | 600 |
| 14-18 tahun | 400 ^c | 800 |
| 19-30 tahun | 400 ^c | 1000 |
| 31-50 tahun | 400 ^c | 1000 |
| 51-70 tahun | 400 | 1000 |
| >70 tahun | 400 | 1000 |
| | Masa hamil | |
| <18 tahun | 600 ^d | 800 |
| 19-30 tahun | 600 ^d | 1000 |
| 31-50 tahun | 600 ^d | 1000 |
| | Masa menyusui | |
| <18 tahun | 500 | 800 |
| 19-30 tahun | 500 | 1000 |
| 31-50 tahun | 500 | 1000 |

Keterangan: ekuivalen diet folat. 1 ekuivalen diet folat= 1 µg folat pada makanan= 0,6 µg asam folat= 0,5 µg suplemen asam folat.

^b RDA (Recommended Dietary intake); UL tingkat asupan atas yang dapat ditoleransi; ND not determinable.

^c berdasarkan bukti yang mengaitkan asupan folat dengan cacat tabung saraf pada janin, dianjurkan bahwa semua wanita mampu hamil mengkonsumsi 400 µg asam folat sintetis dari makanan yang diperkaya dan/atau suplemen selain asupan folat makanan dari makanan yang bervariasi.

^d diasumsikan bahwa wanita akan terus mengkonsumsi 400 µg asam folat sampai kehamilan mereka dikonfirmasi dan mereka masuk perawatan prenatal.

^e Uls untuk sumber asam folat baik makanan yang kaya akan asam folat ataupun suplemen asam folat.

Fungsi utama Koenzim folat (THFA) adalah memindahkan atom karbon tunggal dalam bentuk gugus formil, hidroksimetil atau

metil dalam reaksi-reaksi penting metabolisme beberapa asam amino dan sintesis asam nukleat. THFA berperan dalam sintesis purin-purin guanin dan adenin serta pirimidin, timin, yaitu senyawa- senyawa yang digunakan dalam pembentukan asam- asam deoksiribonucleat (DNA) dan asam ribonucleat.

Asam folat diyakini penting untuk pembentuk tabung saraf yang merupakan bagian dari embrio yang akan berkembang menjadi otak dan sumsum tulang belakang. Selama pengembangan, jaringan saraf membentuk sebuah alur. Alur yang terbentuk akan menutup dan bersamaan dengan bagian lempeng otak akan membentuk tabung saraf. Apabila terjadi kegagalan pada saat penutupan disebut dengan NTD.¹¹

Setelah tabung saraf gagal menutup, berikutnya kerusakan jaringan saraf yang terkena tidak dapat diubah, meskipun mungkin manfaat paliatif dalam operasi rahim. Oleh karena itu, pencegahan primer adalah pendekatan yang optimal untuk mengurangi beban NTD. Pengurangan risiko NTD dilakukan dengan cara suplementasi asam folat pada ibu atas rekomendasi bidang kesehatan masyarakat bahwa wanita yang berada pada masa kehamilan harus mengkonsumsi 0,4mg asam folat setiap hari atau 4 µg sehari setelah kehamilan. Untuk memastikan bahwa folat tambahan diterima, program fortifikasi pangan diperkenalkan di banyak negara. Pendekatan ini telah meningkatkan kadar folat darah dan telah dikaitkan dengan lebih rendah frekuensi terjadinya NTD.

Suplementasi asam folat dalam uji klinis belum mendekati 100% dalam pencegahan NTD, dan diperkirakan sepertiga dari NTD mungkin tahan akan intervensi dengan asam folat. Sebuah penelitian di Amerika Serikat, dimana mengonsumsi makanan yang diperkaya dengan asam folat adalah sebuah kewajiban. Mengingat penyebab multifaktorial dari NTD tampaknya masuk akal untuk menduga bahwa pencegahan yang optimal akan membutuhkan suatu kombinasi dari beberapa intervensi.⁷ Bukti terakhir memperlihatkan bahwa asam folat mengurangi insiden NTD hampir 70% jika ibu yang bersangkutan mengonsumsi 400 µg asam folat mulai 2 bulan sebelum konsepsi dan dilanjutkan selama kehamilan.⁵

Ringkasan

Neural tube defects adalah suatu kelainan kongenital yang terjadi akibat kegagalan penutupan lempeng saraf (neural plate) yang selanjutnya akan mengalami kerusakan jaringan saraf yang tidak dapat diubah, meskipun mungkin manfaat paliatif dalam operasi rahim. NTD terjadi atas integrasi dari multifaktorial. Faktor yang berpengaruh atas kejadian NTD diantaranya faktor lingkungan, faktor genetik, obesitas dan diabetes, dan faktor kadar asam folat. Seperti halnya, ibu dengan keadaan obesitas dan diabetes memiliki sejumlah gen yang menjadi faktor risiko terjadinya NTD yaitu ADRB3, ENPP1, FTO, LEP, PPARG, PPARGC1A, SLC2A2, TCF7L2, dan UCP2. Selain itu, ada juga gen yang berpengaruh terhadap metabolisme asam folat yang menjadi faktor risiko terjadinya NTD yaitu MTHFD1L dan gen SLC23A32 (MFTC). Semua faktor ini saling terintegrasi yang pada akhirnya akan mengakibatkan kejadian NTD lebih tinggi. Oleh karena itu, pencegahan primer adalah pendekatan yang optimal untuk mengurangi beban NTD. Pengurangan risiko NTD dilakukan dengan cara suplementasi asam folat pada ibu, kontrol IMT, dan kontrol kadar glukosa dalam darah. Pemberian asam folat kepada ibu dimulai sejak 2 bulan sebelum konsepsi dan dilanjutkan selama kehamilan dengan kadar asam folat 400 µg. Hal ini dikarenakan asam folat memiliki peran dalam perkembangan dna pertumbuhan otak sampai kepada proses akhirnya yaitu penutupan lempeng otak.

Simpulan

Neural Tube Defects merupakan kelainan kongenital akibat kegagalan penutupan lempeng saraf. Kelainan ini dipengaruhi oleh multifaktorial, diantaranya lingkungan, status gizi dan nutrisi, genetik, dan status metabolisme.

Daftar Pustaka

1. World health Organization. Integrated management of pregnancy and childbirth prevention of neural tube defects: standarts of maternal and neonatal care. Jenewa: World health Organization; 2006.
2. Yoavita, Novita S, Rudi S, Nalurita, Erman M, Rifky, et al., editor. *Obstetri Williams*. Edisi ke- 23. Jakarta: EGC; 2013.

3. Maha S, Ahmed M, Amer N, Amal M, Mohamed M, Ester G, et al. Patterns of folic acid use in pregnant Saudi women and prevalence of neural tube defects—result from a nested case-control study. *Preventive Medicine Reports*. 2015; 2(2015): 572-6.
4. Lorenzo D, Cynthia A, Muin J, David J. Neural-tube defects: medical progress. *NEJM*. 2013; 341(20): 1509-19.
5. Andita N., editor. *Langman embriologi kedokteran*. Edisi ke-10. Jakarta: EGC; 2013.
6. Chris M, David ECC, Joel GR, Marian JV, Philip RW. Greater maternal weight and the ongoing risk of neural tube defects after folic acid flour fortification. *Lippincott Williams and Wilkins*. 2005; 105(2):261-5.
7. Christopher H. Schmid, Joseph Lau, Shim Y. Kim, Sonja Rasmussen, Susan Y. Chu. Maternal obesity and risk of neural tube defect. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198(6): 611-9.
8. A. J. Agopian, Claudia Chapa, Laura E. Mitchell, Mark A. Canfield, Philip J. Lupo, Wei Lu, et al. Diabetes and obesity-related genes and risk of neural tube defect in the national birth defects prevention study. *Am J Epidemiol*. 2012; 176(12): 1101-9.
9. Nicolas D, Greene, Andrew J. neural tube defects. *Europe PMC Funders Group*. 2014; 37(10): 221-42.
10. Sunita A. *Prinsip dasar ilmu gizi*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama; 2010.
11. Mary B, Lori A. *Nutrition from science to life*. Florida: Harcourt College Publishers; 2002.
12. Kathleen L, Sylvia E. *Food, nutrition and diet therapy*. Edisi ke-11. USA: Elsevier; 2004.
13. Helena A, Debby R. *Defisiensi asam folat*. *Sari Pediatri*. 2002; 4(1): 21-5.
14. Haochen W, Hans D, Gong C, Xiaotian Z, Lijun P, Xavier G, et al. Effectiveness of folic acid flour for prevention of neural tube defects in a high risk region. *Nutrients*. 2016; 8(152):1-11.