

# Defisiensi Asam Folat

*Helena Anneke Tangkilisan, Debby Rumbajan*

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. Anemia megaloblastik merupakan manifestasi paling khas untuk defisiensi asam folat, walaupun ternyata defisiensi asam folat dapat menyebabkan kelainan-kelainan yang berat mengenai jaringan non hemopoetik. Kelainan ini bahkan sudah bermanifestasi sebagai kelainan kongenital yaitu *neural tube defect (NTD)*. Defisiensi asam folat juga mengakibatkan peningkatan homosistein plasma (*hiperhomosisteinemia*) yang dianggap sebagai salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular berupa aterosklerosis. Mengingat besarnya risiko akibat defisiensi folat, FDA (*Food and Drug Administration*) menganjurkan fortifikasi folat pada makanan yang banyak dikonsumsi sehari-hari oleh masyarakat seperti susu, dengan upaya menurunkan angka prevalensi defisiensi folat.

Kata kunci: asam folat, anemia megaloblastik, *neural tube defect (NTD)*, *hiperhomosisteinemia*

Asam folat merupakan senyawa induk dari sekumpulan senyawa yang secara umum disebut folat. Senyawa ini mempunyai berat molekul (BM) 441. Molekul asam folat terdiri dari tiga gugus yaitu pteridin, suatu cincin yang mengandung atom nitrogen, cincin *psoriasis amino-benzoic acid (PABA)* dan asam glutamat.<sup>1</sup> Tubuh manusia tidak dapat mensintesis struktur folat, sehingga membutuhkan asupan dari makanan.<sup>1,2</sup> Walaupun banyak bahan makanan yang mengandung folat, tetapi karena sifatnya termolabil dan larut dalam air, sering kali folat dari bahan-bahan makanan tersebut rusak karena proses memasak.<sup>1,3</sup> Defisiensi asam folat biasanya terjadi pada minggu-minggu pertama kehidupan bayi prematur, walaupun defisiensi yang berat jarang terjadi. Kelompok yang paling sering memperlihatkan gejala-gejala defisiensi

asam folat adalah ibu hamil dan ibu menyusui.<sup>4</sup> Defisiensi asam folat biasanya dihubungkan dengan anemia megaloblastik, kemungkinan adanya *neural tube defect (NTD)* dan *hiperhomosistemia*.<sup>3</sup> Anemia megaloblastik dilaporkan 3%-75% terjadi pada wanita yang tidak menerima asupan asam folat.<sup>4</sup> Di Afrika Selatan 90% wanita melahirkan dan wanita menyusui menderita defisiensi asam folat.<sup>4</sup> Di Indonesia belum ada data yang pasti.

## Definisi

Defisiensi asam folat apabila kadar asam folat di bawah normal yaitu folat serum  $\leq 3$  ng/ml dan folat eritrosit  $\leq 130$  mg/ml.<sup>5,6</sup>

## Sumber dan Kebutuhan Asam Folat

Folat tersebar luas pada berbagai tumbuh-tumbuhan dan jaringan hewan, terutama sebagai poliglutamat dalam bentuk metil atau formil tereduksi.<sup>6</sup> Sumber-sumber yang paling kaya akan asam folat adalah ragi, hati, ginjal, sayur-sayuran berwarna hijau, kembang

---

Dr. Debby Rumbajan, Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Kesehatan Anak FK Unsrat-RSUP Manado.

### Alamat Korespondensi:

Dr. Helena Anneke Tangkilisan, SpA.  
Kepala Subbagian Gizi. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unsrat-RSUP  
Manado P.O. BOX. 1066 Manado.  
Telepon: 0431-821652. Fax: 0431-859091. e-mail: ikarsup@telkom.net

kol, brokoli; dalam jumlah yang cukup terdapat dalam makanan yang terbuat dari susu, daging dan ikan, dan sedikit dalam buah-buahan.<sup>1,3,4,6,8</sup> 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.<sup>9,10</sup> Apabila kebutuhan asam folat tercukupi, tubuh menyimpan sekitar 5-10 mg folat, dan hampir setengahnya disimpan di hati. Cadangan ini cukup untuk 3-6 bulan tanpa asupan folat dari makanan.<sup>1</sup>

## Metabolisme Asam Folat

Sebagian besar asam folat dari makanan masuk dalam bentuk poliglutamat. Absorpsi terjadi sepanjang usus halus, terutama di duodenum dan jejunum proksimal dan 50-80% di antaranya dibawa ke hati dan sumsum tulang. Folat diekskresi melalui empedu dan urin.<sup>1,3,11</sup> Di mukosa usus halus, poliglutamat dari makanan akan dihidrolisis oleh enzim pteroil poliglutamathidrolase menjadi monoglutamat yang kemudian mengalami reduksi/metilasi sempurna menjadi 5 metil tetrahidrofolat (5-metil THF).<sup>1,3,11,12</sup> Metil THF masuk ke dalam sel dan mengalami demetilasi dan konjugasi. Dengan bantuan enzim metil transferase, 5-metil THF akan melepaskan gugus metilnya menjadi tetrahidrofolat (THF). Metilkobalamin akan memberikan gugus metil tersebut kepada homosistein untuk membentuk asam amino metionin.

## Etiologi

Penyebab defisiensi asam folat ialah sebagai berikut<sup>1,3,5</sup>

- Diet yang inadeguat: bayi dan anak-anak, orang tua, pemanasan, kemiskinan.
- Malabsorpsi: *tropical sprue*, *blind loop syndrome*, *steatorrhea*, malabsorpsi folat kongenital, reseksi jejunum, *Crohn's disease*.
- Peningkatan kebutuhan: kehamilan, laktasi prematuritas, anemia hemolitik, keganasan, inflamasi kronik, hipertiroidisme.
- Obat-obatan: fenitoin, primidon, fenobarbital, kontrasepsi oral, *methotrexate*.
- Defisiensi enzim bawaan: dihidrofolat reduktase,

5-metil THF transferase.

- Lain-lain: alkoholisme, penyakit hati.

## Manifestasi dan patogenesis defisiensi asam folat

### A. Anemia megaloblastik

Anemia megaloblastik adalah suatu keadaan yang ditandai oleh adanya perubahan abnormal dalam pembentukan sel darah, sebagai akibat adanya ketidaksesuaian antara pematangan inti dan sitoplasma pada seluruh sel seri myeloid dan eritroid.<sup>13</sup> Anemia megaloblastik merupakan manifestasi yang paling khas untuk defisiensi folat.

Mekanisme biokimiawi yang mendasari terjadinya perubahan megaloblastik adalah terganggunya konversi *dUMP* menjadi dTMP. Dalam keadaan normal *dUMP* dikonversi menjadi dTMP dengan adanya enzim timidilat sintetase yang membutuhkan koenzim folat. Pada defisiensi folat *dUMP* diubah menjadi dUTP melebihi kapasitas kerja enzim dUTP dalam sel melalui konversi kembali menjadi *dUMP*, akibatnya terjadi penumpukan dUTP di dalam sel, sehingga terjadi kelambatan dalam sintesis DNA.<sup>13,15</sup>

Gambaran darah tepi yang paling sering dihubungkan dengan anemia megaloblastik adalah makrositosis. Makrositosis yang khas adalah makroovalositosis. Hipersegmentasi neutrofil merupakan tanda pertama dari anemia megaloblastik di daerah tepi; bila ditemukan 5% neutrofil dengan lobus lebih dari lima kemungkinan adanya defisiensi asam folat meningkat menjadi 98%.<sup>1,22</sup> Pansitopenia dapat juga ditemukan pada anemia megaloblastik dengan derajat yang bervariasi dan merupakan atribut langsung dari proses hemopoiesis yang inefektif dari sumsum tulang. Sumsum tulang menunjukkan gambaran hiperselular dengan hiperplasi seri eritroid. Prekursor eritroid tampak sangat besar yang disebut megaloblas. Pada seri mieloid dijumpai adanya sel batang dan metamielosit yang sangat besar (*giant meta*) *myelocyte*.

### B. Neural tube defect

*Neural tube defect (NTD)* atau defek tuba neuralis adalah suatu kelainan kongenital yang terjadi akibat kegagalan penutupan lempeng saraf (*neural plate*) yang terjadi pada minggu ketiga hingga keempat masa

gestasi.<sup>16</sup> Defisiensi folat ternyata dapat menyebabkan kelainan berat yang mengenai jaringan non hemo-poietik, yaitu *neural tube defect* NTD yang terjadi dapat merupakan *isolate NTD* (tanpa disertai kelainan kongenital lain) yang kekambuhannya dapat dicegah dengan pemberian folat.<sup>9</sup>

Walaupun telah diketahui bahwa suplemen asam folat pada masa perikonsepsi dapat menurunkan risiko terjadinya kehamilan dengan *NTD*, namun penyebab pasti terjadinya *NTD* masih belum diketahui.<sup>16</sup> Diduga bahwa gangguan metabolisme homosistein berperan dalam terjadinya *NTD*. Hal ini ditunjang oleh beberapa studi yang menunjukkan kadar homosistein total dalam plasma yang lebih tinggi pada pasien *NTD* maupun wanita hamil dengan *NTD*, juga ditemukan kadar homosistein yang lebih tinggi pada cairan amnion kehamilan dengan *NTD*.<sup>17,18</sup> Brouwer dkk, mengemukakan kemungkinan gangguan metabolisme pada ibu atau gangguan transport dari ibu ke janin merupakan faktor penting dalam terjadinya *NTD*. Van der Put dan Whitehead dalam studinya masing-masing menemukan bahwa mutasi C677T pada gen metilen tetra hidrofolat reduktase merupakan salah satu penyebab peningkatan konsentrasi homosistein plasma total.<sup>17</sup> Coelho dkk mengemukakan bahwa metionin diperlukan untuk penutupan tabung neural dan hal ini tidak dapat diatasi dengan suplementasi folat.<sup>18</sup>

### C. Hiperhomosisteinemia

Metionin merupakan salah satu asam amino esensial yang dalam tubuh akan dikonversi menjadi S-adenosilmetionin oleh enzim methionine adenosyltransferase. S-adenosilmetionin 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, yang pada akhirnya akan 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 kontrol.<sup>17</sup>

Peningkatan kadar homosistein total plasma juga dianggap sebagai salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular.<sup>17,19</sup> Hasil studi Brouwer, dkk. Menunjukkan bahwa suplementasi 500ug asam folat per hari dapat menyebabkan terjadinya penurunan

kadar homosistein total plasma terutama pada dua minggu pertama. Hiperhomosisteinemi pada ibu hamil dapat menyebabkan terjadinya trombus pada arteri spiralis endometrium dan miometrium yang berakibat infark dan insufisiensi plasenta.<sup>8</sup> Mutasi gen pengatur metabolisme homosistein menyebabkan kelainan pembuluh darah koroner.<sup>10</sup>

### Gejala Klinis

Tanda anemia megaloblastik berupa glositis (lidah pucat dan licin), stomatitis angularis, diare/konstipasi, anoreksia, ikterus ringan, sterilitas, neuropati perifer bilateral, pigmentasi melasma pada kulit.<sup>4,5</sup> Kegagalan penutupan *neural tube* dapat terjadi di daerah kranial dan spinal mengakibatkan anensefalus, meningokel, ensefalokel, spina bifida dan hidrosefalus.<sup>9,10,16</sup>

### Pemeriksaan Laboratorium

Beberapa pemeriksaan laboratorium diperlukan untuk membantu diagnosis dan membedakan defisiensi folat dari defisiensi vitamin B<sub>12</sub>. Kadar folat serum mencerminkan asupan asam folat selama beberapa hari terakhir, sedangkan folat eritrosit merupakan gambaran kandungan folat selama proses pematangan eritrosit di sumsum tulang. Folat eritrosit menggambarkan cadangan folat tubuh lebih baik daripada folat serum.<sup>1,11</sup> Pemeriksaan laboratorium untuk mengukur kadar asam folat antara lain pemeriksaan folat serum secara mikrobiologis, *competitive protein-binding radioassay*, *ion capture separation*, homosistein total, tes supresi deoksiuridin (dU), dan pemeriksaan kadar FIGlu dalam urin

### Diagnosis

Selain anamnesis dan pemeriksaan fisis, diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan folat serum dan folat eritrosit. Cara pengukuran folat plasma dan eritrosit terbaru ialah dengan menggunakan cara *microbiological assay* atau *competitive binding technique*.<sup>20</sup> Kadar asam folat serum normal sekitar 9-45 nm (3-16 mg/ml). Defisiensi asam folat ditegakkan bila kadar asam folat serum kurang dari 3 mg/ml dan asam folat eritrosit kurang dari 100 mg/ml.<sup>13,20</sup>

## Diagnosis Banding

Di samping asam folat, untuk pematangan akhir sel darah merah diperlukan vitamin B<sub>12</sub>,<sup>4,20</sup> oleh karena itu anemia megaloblastik dapat pula disebabkan oleh defisiensi vitamin B<sub>12</sub>. Seperti halnya defisiensi asam folat, defisiensi vitamin B<sub>12</sub> dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan jaringan non hemopoietik yaitu pada sistem saraf yang memberikan gejala dan tanda neurologis seperti parestesia ekstremitas, penurunan refleks tendon dalam dan pada stadium lanjut dapat terjadi penurunan ingatan dan penurunan fungsi penglihatan.<sup>4,6,21</sup>

## Pengobatan dan Pencegahan

Penggunaan terapi asam folat dalam klinik terbatas pada pencegahan dan pengobatan defisiensi vitamin. Penggunaan asam folat secara efektif tergantung pada keakuratan diagnosis dan pemahaman mengenai mekanisme terjadinya penyakit.

Prinsip-prinsip umum yang perlu diperhatikan:<sup>24</sup> pemberian asam folat profilaksis harus dengan indikasi yang jelas, pada setiap pasien dengan defisiensi asam folat, harus dicari penyebabnya dengan teliti, sebaiknya merupakan terapi yang spesifik, dan folat tidak dapat memperbaiki kelainan neurologis, yang disebabkan oleh defisiensi vitamin B<sub>12</sub>.

Folat tersedia sebagai asam folat dalam bentuk tablet 0,1, 0,4, 10, 20 dan dalam bentuk injeksi asam folat 5 mg/cc. Selain itu terdapat pula dalam berbagai sediaan multivitamin dan mineral.<sup>9,22</sup> Pengobatan pasien dengan anemia megaloblastik akut berupa asam folat 1-5 mg intra muskular dan dilanjutkan dengan *maintenance* 1-2 mg/hari oral selama 1-2 minggu. Pemberian asam folat secara oral dengan dosis 0,5-1 mg sehari pada pasien anemia megaloblastik umumnya memuaskan.<sup>9</sup> Terapi profilaktik pada bayi prematur 50 mg/hari.<sup>33</sup> Terapi selama 4 bulan biasanya cukup untuk memperbaiki gejala klinis dan untuk mengganti sel darah;<sup>16,33</sup> Namun bila penyebab defisiensi belum dapat diatasi, perlu terapi yang lebih lama.<sup>17,23</sup> Rekomendasi dari *US Public Health Service* (USPHS), semua wanita usia subur harus mengkonsumsi 400mg (0,4 mg) asam folat/hari untuk mencegah NTD. Pemberian sejak 1 bulan konsepsi sampai kehamilan trimester pertama dapat mencegah NTD 50% atau lebih.<sup>15,24-26</sup> Pada wanita

hamil yang pernah melahirkan anak dengan NTD dianjurkan untuk diberikan asam folat 4 -5mg/hari sejak 1 bulan sebelum konsepsi sampai kehamilan trimester pertama.<sup>15,22</sup>

## Prognosis

Prognosis defisiensi asam folat umumnya baik. Diagnosis dini dan pengobatan yang cepat diberikan, maka respon terapi akan terjadi dengan cepat.<sup>14,25,26</sup> Tapi bila sudah terjadi NTD berupa anensefalus umumnya meninggal sebelum atau segera setelah lahir. Sedangkan bayi dengan spina bifida mungkin dapat bertahan hidup hingga dewasa dengan berbagai kesulitan.<sup>9,16,24</sup>

## Kesimpulan

- Ada korelasi terbalik antara kadar homosistein dan asam folat.
- Defisiensi asam folat dapat menyebabkan kelainan yang mengenai jaringan non- hemopoietik.
- Asam folat memberikan harapan baik sebagai pencegahan terjadinya kelainan cacat bawaan yang disebabkan kelainan pertumbuhan susunan saraf pusat. Namun di Indonesia diperlukan penelitian lebih lanjut.
- Mengonsumsi ekstrak asam folat yang ada di dalam makanan relatif tidak efektif dalam meningkatkan status folat eritrosit; sedangkan ekstrak asam folat dalam suplemen mempunyai pengaruh yang jelas.

## Daftar Pustaka

1. McKenzie SB. Megaloblastic and nonmegaloblastic macrocytic anemias. Dalam: Textbook of hematology, edisi ke-2. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996. h . 179-99.
2. Hoffbrand AV, Pettit JE. Megaloblastic anaemias and other macrocytic anemias. Dalam: Essential haematology, edisi ke-3. London, Blackwell science, 1999. h. 53-73.
3. Mc. Laren DS, Burman D, Belton NR, William AD. Textbook of pediatric nutrition. Edisi ke-3. London: WB Saunders, 1991. h. 416-8.
4. Lanzkowsky P. Manual of pediatrics hematology and oncology. Edisi ke-2. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995. h. 51-62.
5. Mayes PA. Vitamin yang larut dalam air. Dalam: Harper

- HA, Rodwell VW, Mayes PA. penyunting. Biokimia; edisi 17. Jakarta: EGC, 1974. h. 180-7.
6. Rosalind SG. Assessment of the status of folate and vitamin B-12. Dalam: Principles of nutritional assessment, New York, Oxford university press, 1990. h. 46-56.
  7. Fomon SJ. Infant nutrition. Edisi ke-2. Philadelphia: WB Saunders, 1990. h. 233-4.
  8. Lostpeich-Steinger CA. Anemias of abnormal nuclear development. Dalam: Clinical hematology principle, procedure, correlations, edisi ke-2, Philadelphia, Lippincott, 1998. h. 155-73.
  9. Berry JR, Li Z, Erickson JD, LiS, Moore CA, Wang H, dkk. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. N Engl. J Med. 1999; 341:1485-90.
  10. Besa EC, Catalano PM, Kant JA, Jerreries LC, penyunting. Anemia associated with DNA synthesis. Dalam: Hematology. Edisi ke-1. Baltimore: William & Wilkins; 1992. h. 79-93.
  11. Pittiglio DH, Sacher RA, penyunting. Megaloblastic anemias. Dalam: Clinical hematology and fundamentals of hemostasis. Philadelphia, FA Davis Co. 1987. h. 58-72.
  12. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, dkk. Folate level and neural tube defect. JAMA 1995; 274:1698-762.
  13. Rayburn WF, Stanley JR, Garret E. Periconceptional folate intake and neural defects. AJCN 1996; 15:121-5.
  14. Brouwer IA. Folic acid, folate and homocysteine: Human intervention studies, Thesis:1999. Dikutip dari Steeger.
  15. Mills JL, Scott JM. Homocysteine and neural tube defects, J Nutr 126; 1996:60s-75s.
  16. Brattsorn L. Vitamin as homocystein-lowering agents, J Nutr 126; 1996:1276S-80S.
  17. Hillman RS. Hematopietic agents. Dalam: Hardman JE, Limbird LE, Milinoff PB, dkk. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeuties. Edisi ke-9, New York. Mc Graw-Hill, 1996. h. 1326-36.
  18. Matthews CK, Van Holde KE. Biochemistry. California: Cummings Publishing Co, Inc, 1990: 693-9.
  19. Kadir RA, Sabinc, Whitlow B, dkk. Neural tube defect and periconceptional folic acid in England and Wales: retrospective study. Br Med J 1999; 319:92-3.
  20. American Academy of Pediatrics. Folic acid for the prevention of neural tube defect. Pediatrics 1999; 104:325-7.
  21. Committee on Genetics. Folic acid for prevention of neural tube defects. Pediatrics 1993; 92:493-4.
  22. The Centers for disease control and prevention. Knowledge and use of folic acid by woman of childbearing. Age united states, 1995 and 1998, JAMA 1999; 281:1883-4.