



**SUPLEMENTASI ASAM FOLAT DAPAT MENURUNKAN RISIKO CACAT
TABUNG SARAF PADA JANIN**

Rofi'atunnisa'

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. DR. Ir. Sumatri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng,
Kec. Rajabasa, Kota Bandarlampung, Lampung, Indonesia 35145
roftsa14@gmail.com (+6289505521778)

ABSTRAK

Cacat tabung saraf termasuk kelainan pada janin yang paling sering terjadi setelah kelainan jantung dan kelainan pada sistem genitourinari. Penyebab terjadinya cacat tabung saraf umumnya multifaktorial salah satu penyebab cacat tabung saraf adalah defisiensi asam folat. Asam folat sangat penting untuk perkembangan embriologik selama kehamilan. Kebanyakan kasus defisiensi asam folat sering tidak terdiagnosis. Banyak ibu hamil yang tidak menyadari dirinya mengalami defisiensi asam folat. Tujuan dari pemaparan tulisan ini adalah untuk mengetahui pengaruh suplementasi asam folat terhadap penurunan resiko cacat tabung saraf pada janin. Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan penelusuran yang bersumber dari database NCBI, peneliti hanya menjangkit artikel yang dipublikasi dalam kurun waktu antara tahun 2010 – 2020. Dari seluruh artikel yang didapat, sebanyak 25 artikel dipilih yang selanjutnya dianalisis menggunakan metode *systematic literature review* yaitu dengan membandingkan dari segi judul, pendekatan, tujuan, hasil dan pembahasan, kemudian ditelaah dan disusun secara sistematis. Dari beberapa sumber yang telah didapatkan menyebutkan bahwa suplementasi asam folat dapat menurunkan risiko cacat tabung saraf pada janin.

Kata kunci: cacat tabung saraf; kehamilan; suplementasi asam folat

***FOLIC ACID SUPPLEMENTATION CAN REDUCE THE RISK OF
NEURAL TUBE DEFECTS IN FETUS***

ABSTRACT

Neural tube defects are among the abnormalities in the fetus that most often occur after heart defects and abnormalities in the genitourinary system. The causes of neural tube accidents are generally multifactorial. One of the causes of neural tube defects is a folic acid deficiency. Folic acid is essential for embryological development during pregnancy. Most cases of folic acid deficiency often go undiagnosed. Many pregnant women do not realize that they have a folic acid deficiency. The purpose of this paper is to examine the effect of folic acid supplementation on reducing the risk of neural tube defects in the fetus. This study uses the literature review method with searches sourced from the NCBI database, the researcher only captures articles published in the period between 2010 - 2020. Of all the articles obtained, 25 selected articles were analyzed using the systematic literature review method by comparing it from the title, approach, objectives, results, and discussion, then analyzed and arranged systematically. From several sources that have been found, it is stated that folic acid supplementation can reduce the risk of neural tubes in the fetus.

Keywords: neural tube defects; pregnancy; folic acid supplementation

PENDAHULUAN

Data hasil Riskesdas tahun 2007 menjelaskan bahwa di Indonesia kelainan bawaan merupakan salah satu penyebab kematian bayi, kematian bayi yang disebabkan oleh kelainan bawaan sebanyak 1,4% pada usia bayi 0-6 hari, sedangkan pada usia 7-28 hari persentasenya meningkat menjadi 18,1% (Kemenkes RI, 2018). *Neural tube defects* mempengaruhi rata-rata 1 dari setiap 1000 kehamilan di seluruh dunia, meskipun variasi dalam prevalensi NTD telah dilaporkan dari 0,2-10 per 1000 kehamilan di lokasi geografis tertentu (Copp, Stanier, & Greene, 2013).

Data dari WHO lebih dari 8 juta bayi di seluruh dunia lahir dengan kelainan bawaan setiap tahunnya. Kelainan bawaan adalah salah satu penyebab utama dari kematian bayi. Hal ini dikemukakan oleh WHO bahwa dari 2,68 juta kematian bayi, 11,3% diantaranya disebabkan oleh kelainan bawaan. Di Indonesia, hasil surveilans yang dilakukan selama periode September 2014 sampai Maret 2018 pada bayi yang lahir dengan kelainan bawaan menunjukkan bahwa NTD berada di urutan ketiga terbanyak dari total kasus bayi lahir dengan kelainan bawaan dengan presentase sebesar 18,4% (Kemenkes RI, 2018).

Neural tube defects (NTD) adalah kelainan struktural bawaan dari sistem saraf pusat dan tulang vertebral. NTD dapat terjadi sebagai malformasi terisolasi, kombinasi dengan malformasi lain, bagian dari sindrom genetik, atau akibat paparan teratogenik (Moretti, Bar-Oz, Fried, & Koren, 2005). *Neural tube defects* sering dikaitkan dengan defisiensi asam folat pada ibu hamil. Adapun defisiensi folat juga berhubungan dengan berat badan

lahir rendah, persalinan prematur, keguguran, kelainan bawaan pada bayi dan preeklamsia (Valentin et al., 2018).

Neural tube defects berhubungan kuat dengan mortalitas, morbiditas, disabilitas, psikologis dan biaya ekonomi (Blencowe, Kancherla, Moorthie, Darlison, & Modell, 2018). Dari kebanyakan kasus, defisiensi asam folat sering tidak terdiagnosis. Penyebab defisiensi ini bermacam-macam antara lain gizi buruk, kurang konsumsi buah-buahan atau sayuran segar, asupan energi yang tidak memadai, sering membatasi diet tanpa kendali medis. Pil kontrasepsi oral, konsumsi alkohol dan tembakau berlebihan, serta beberapa perawatan medis (antikonvulsan) juga meningkatkan risiko defisiensi asam folat (Valentin et al., 2018).

Kehamilan merupakan tahapan penting dalam kehidupan seorang wanita yang secara langsung maupun tidak langsung mempengaruhi dirinya dan keturunannya (Siabani et al., 2018). Wanita yang memiliki riwayat kehamilan terkait dengan NTD baik riwayat pribadi atau keluarga memiliki peningkatan risiko terkena NTD pada kehamilannya (Bibbins-Domingo et al., 2017).

Menurut Blencowe et al, suplementasi dan fortifikasi asam folat efektif dalam mengurangi kematian neonatal akibat NTD (Blencowe, Cousens, Modell, & Lawn, 2010). Folat adalah vitamin B yang larut dalam air dan secara alami ada di dalam makanan seperti sayuran berdaun hijau tua, kacang-kacangan, dan jeruk. Asam folat adalah bentuk sintesis dari folat. Asam folat saat ini tersedia dalam multivitamin, suplemen atau fortifikasi dalam produk sereal (Fischer, Stronati, & Lanari, 2017).

Folat ada dalam jumlah besar dalam buah-buahan dan sayuran hijau, yang memiliki peran mendasar dalam pertumbuhan dan pembelahan sel (Copp et al., 2013).

Literature review ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh suplementasi asam folat terhadap penurunan resiko cacat tabung saraf pada janin, sehingga dapat memberikan informasi dan manfaat bagi masyarakat. Jenis penelitian yang dilakukan adalah tinjauan pustaka dimana berisi uraian tentang teori dan temuan yang didasarkan pada sumber ilmiah yang valid dan akurat.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan penelusuran yang bersumber dari database NCBI dengan memasukkan kata kunci *folic acid supplementation, neural tube defects, pregnancy*. Pemilihan sumber pustaka dilakukan dengan meninjau judul dan abstrak artikel, peneliti hanya menjangkau artikel yang dipublikasi dalam kurun waktu antara tahun 2010 – 2020. Dari seluruh artikel yang didapat, sebanyak 25 artikel dipilih yang selanjutnya dianalisis menggunakan metode *systematic literature review*. Data yang diperoleh dibandingkan dari segi judul, pendekatan, tujuan, hasil dan pembahasan, kemudian ditelaah dan disusun secara sistematis.

HASIL

Neural Tube Defects

Neural tube defects merupakan kelainan kongenital yang berat terjadi karena kegagalan penutupan tabung saraf baik pada bagian atas, tengah, atau bawah tulang belakang pada minggu ketiga sampai minggu keempat setelah pembuahan (hari ke 26 sampai hari ke

28 pascakonsepsi) (Firth HV, Hurst JA, & Hall JG, 2006).

Secara klasik, *neural tube defects* dibagi menjadi dua kelompok utama: cacat yang mempengaruhi struktur otak seperti *anencephaly, encephalocele* dan cacat yang mempengaruhi struktur sumsum tulang belakang (*spinal cord*) seperti *meningocele, myelomeningocele* dan bentuk lain dari spina bifida (Santos, Lecca, Cortez-Escalante, Sanchez, & Rodrigues, 2016).

Penyebab NTD umumnya multifaktorial, biasanya dikaitkan dengan faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor khusus yang terkait dengan NTD antara lain paparan lingkungan; obat-obatan tertentu; kondisi medis ibu; geografis dan etnis; penyebab genetik, termasuk kelainan kromosom dan kelainan gen tunggal; dan riwayat keluarga (Mitchell, 2005).

Beberapa faktor lingkungan dilaporkan memiliki kaitan dengan kejadian NTD. Untuk menghasilkan defek, pengaruh faktor luar harus ada selama 28 hari pertama perkembangan saat tabung saraf terbentuk. Beberapa obat, khususnya yang mengganggu atau menurunkan asam folat dapat meningkatkan risiko NTD (Jentink et al., 2010). Misalnya obat antiepilepsi, karbamazepin telah dikaitkan dengan peningkatan risiko spina bifida. Asam valproat, obat antiepilepsi yang digunakan juga untuk pengobatan bipolar dan gangguan kepribadian juga meningkatkan 10 hingga 20 kali lipat risiko NTD (Wlodarczyk, Palacios, George, & Finnell, 2012).

Diagnosis prenatal dapat dilakukan dengan pemeriksaan USG. Kondisi yang serius dapat mengarah pada pilihan penghentian kehamilan secara medis.

Selama 15 tahun terakhir, operasi in utero telah berkembang dalam manajemen antenatal Spina Bifida. Sebuah uji coba secara acak di AS: *Management of myelomenigocele Study* (MOMS) menunjukkan hasil jangka pendek dengan penurunan 50% dari hidrosefalus dan peningkatan fungsi mental dan motorik pada 30 bulan pertama kehidupan tetapi dengan peningkatan tingkat prematuritas. Hasil jangka panjangnya belum diketahui (Copp et al., 2013). Tes PRIUM, yang mencoba untuk memperbaiki mielomeningokel *in utero* sedang dilakukan di Prancis (Valentin et al., 2018).

Suplementasi Asam Folat

Perbedaan mendasar antara asam folat dan folat adalah asam folat merupakan senyawa sintetis yang tidak ada di alam. Asam folat harus dimetabolisme setelah penyerapan menjadi metabolit folat yang aktif secara biologis. Folat (vitamin B9) secara alami ditemukan dalam senyawa makanan. Vitamin B9 sangat penting untuk perkembangan embriologik. Efek perlindungannya juga terlibat dalam pencegahan penyakit Alzheimer, penyakit kardiovaskular, dan bahkan pada beberapa jenis kanker (Valentin et al., 2018).

Pada tahun 2009, pemerintah Australia melakukan penambahan asam folat pada tepung roti untuk mengurangi kejadian *neural tube defect* pada kehamilan. Pada tahun 2011-2012, *Australia Health Measures Survey* (AHMS) melaporkan rata-rata folat sel darah merah (RBC) pada wanita reproduktif usia 16 sampai 44 tahun sebesar 1647 nmol/L. Lebih dari 99% wanita memiliki kadar folat RBC 906 nmol/L, hal ini menandakan risiko mengalami NTD yang sangat rendah (Hunt et al., 2020).

Tabung saraf biasanya menutup 28 hari setelah pembuahan. Sedangkan malformasi lainnya berkembang dalam 12 minggu kehamilan. Suplementasi asam folat harus dimulai dari 4 minggu sebelum hingga 12 minggu setelah pembuahan untuk mengurangi risiko malformasi pada janin (Kondo et al., 2017).

Mengonsumsi vitamin mengandung asam folat selama masa perikonsepsi mengurangi risiko kondisi neonatal lainnya seperti cacat jantung bawaan, anomali saluran kemih, *oral-facial clefts*, cacat ekstremitas, dan stenosis pylorus (Wilson et al., 2003). Kadar folat juga dapat berdampak pada perkembangan psiko-afektif anak. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kadar folat ibu dapat meningkatkan perkembangan anak dan mengurangi risiko hiperaktif (Obeid R, Oexle K, Rißmann A, Pietrzik K, & Koletzko B, 2016).

Ibu yang mengonsumsi suplementasi asam folat atau makanan yang difortifikasi asam folat memiliki risiko mengalami toksisitas yang rendah hal ini karena asam folat merupakan vitamin yang larut dalam air sehingga setiap kelebihan asupan diantisipasi dengan diekskresikan dalam urin (Douglas Wilson et al., 2015).

Penelitian yang telah dilakukan oleh Hunt et al, dengan mengumpulkan sampel darah puasa dari 74 wanita sehat tidak hamil, tidak menyusui usia 18 hingga 44 tahun dan mengukur konsentrasi folat RBC menggunakan metode *immunoassay* dan mikrobiologi. Rata-rata konsentrasi folat RBC (interval kepercayaan 95%) diukur dengan metode *immunoassay* adalah 1735 (1666,1804) nmol/L dibandingkan dengan 942 (887,1012) nmol/L

menggunakan metode mikrobiologi. Tidak ada wanita yang memiliki RBC folat <906 nmol/L menggunakan metode *immunoassay*, sedangkan 46% wanita memiliki RBC folat <906 nmol/L dengan menggunakan metode mikrobiologi. Risiko NTD diperkirakan menjadi 0,06% menggunakan metode *immunoassay* dan 0,14% menggunakan metode mikrobiologi. Dimana jika seorang wanita hamil dan memiliki konsentrasi folat RBC 906 nmol/L maka wanita tersebut memiliki risiko NTD yang sangat rendah (Hunt et al., 2020).

Penelitian Kikuchi et al, di antara 11.562 wanita hamil di Jepang, hanya sekitar 2081 orang yang mengonsumsi suplemen asam folat secara adekuat atau sekitar 18%, sedangkan sebanyak 9481 orang atau sekitar 82% tidak mengonsumsi asam folat secara adekuat. Padahal pemerintah Jepang telah merekomendasikan suplementasi dengan 400 mg asam folat per hari pada wanita yang berencana hamil untuk mengurangi risiko bayinya terkena cacat tabung saraf (NTD) serta tingkat asupan makanan yang direkomendasikan pemerintah Jepang adalah 480 mg per hari. Dari penelitian Kikuchi et al, juga didapatkan bahwa suplementasi asam folat yang adekuat dikaitkan dengan usia yang lebih tua, tidak pernah merokok, latar belakang pendidikan tinggi, pendapatan yang tinggi, primipara, dan riwayat *fertility treatment*. Sebaliknya mereka dengan suplementasi asam folat yang tidak adekuat cenderung pernah atau saat ini merokok, memiliki pendapatan yang rendah dan multipara (Kikuchi et al., 2020).

Neural tube defects berhubungan kuat dengan mortalitas, morbiditas, disabilitas, psikologis dan biaya ekonomi. Sudah terbukti bahwa kejadian

atau kekambuhan NTD bisa dicegah dengan pemberian asam folat pada masa sebelum dan awal kehamilan (Kondo et al., 2017). Sehingga suplementasi asam folat, dan akses ke layanan kesehatan yang adekuat dapat meningkatkan kelangsungan dan kualitas hidup (Blencowe et al., 2018).

PEMBAHASAN

Neural tube defects adalah kelainan janin yang paling sering terjadi setelah kelainan jantung dan kelainan pada sistem genitourinari (Copp et al., 2013). Tabung saraf (*neural tube*) dimulai dari lembaran datar sel neuroepitel (pelat saraf), yang menggulung atau melipat di garis tengah untuk membentuk tabung saraf. Ini terjadi pada 3–4 minggu setelah pembuahan, Penutupan tabung saraf dimulai di daerah serviks dan meluas ke kranial dan kaudal. Penutupan ini terjadi dalam proses terputus-putus (Shepard et al., 2002). Proses penutupan tabung saraf melibatkan banyak sel dan molekuler. Mutasi pada setiap gen yang terlibat dalam proses ini bisa mengakibatkan penutupan tabung saraf yang abnormal atau NTD (Trinidad & Wick, 2017).

Kerusakan pada penutupan tabung saraf dapat terjadi di semua tingkatan, (Trinidad & Wick, 2017). Seperti Kegagalan penutupan tabung saraf di kranial menyebabkan *anencephaly* (Wilde, Petersen, & Niswander, 2014). Cacat pada penutupan serviks dan toraks bagian atas mengakibatkan *inencephaly*, dengan kelainan pada vertebra terkait, retrofleksi tulang belakang bagian atas, cacat pada rongga dada, dan kelainan perkembangan diafragma, paru-paru, dan jantung (Jones KL, Jones MC, & Campo MD, 2013). Kegagalan penutupan tabung saraf di kaudal menyebabkan *myelomeningocele* atau spina bifida

(Wilde, Petersen, & Niswander, 2014). Daerah lumbosacral paling sering terkena. Perubahan anatomi yang terjadi antara lain hidrosefalus, bentuk kepala abnormal, berkurangnya diameter biparietal atau lingkaran kepala, dan Arnold–Malformasi Chiari (herniasi otak belakang) (Paladini D, 2015).

Tingkat keparahan klinis NTD sangat bervariasi. Gejala yang timbul tergantung pada lokasi dan luasnya lesi. Lesi terbuka yang mempengaruhi otak (*anencephaly, craniorachischisis*) selalu menyebabkan kematian baik sebelum ataupun saat lahir. *Ensefalocoele* juga bisa menyebabkan kematian tergantung pada luasnya kerusakan otak selama herniasi. Pada spina bifida terbuka umumnya dapat bertahan hidup setelah kelahiran, meskipun kerusakan saraf yang dihasilkan dapat menyebabkan tidak adanya sensasi, ketidakmampuan untuk berjalan, dan inkontinensia. Gangguan yang terkait antara lain hidrosefalus, yang sering membutuhkan *shunting* CSF, kelainan bentuk tulang belakang, dan gangguan genitourinari serta gastrointestinal. Lesi tulang belakang tertutup umumnya tidak parah dan bisa asimtomatik, seperti pada spina bifida okulta, yang dianggap sebagai varian normal. Namun, Penambatan lumbosakral *spinal cord* dapat menyebabkan *spinal dysraphism*, dan dapat menyebabkan defisit motorik tungkai bawah dan defisit sensorik, serta neuropatik kandung kemih (Copp et al., 2013).

Faktor penyebab NTD pada janin dibagi menjadi 2 kelompok yaitu, faktor genetik seperti polimorfisme gen yang mempengaruhi efisiensi metabolisme folat, mutasi gen, metilasi DNA/epigenetik, dan anomali kromosom terkait, serta faktor lingkungan seperti asupan folat dari

makanan (fortifikasi makanan atau suplemen makanan), efisiensi penyerapan gastrointestinal, paparan obat teratogenik (obat epilepsi atau antagonis folat), metabolisme glukosa (obesitas, diabetes tipe I dan II), obat-obatan, merokok, alkohol, dan autoantibodi reseptor folat (Douglas Wilson et al., 2015).

Awalnya, diagnosis NTD didasarkan pada pengukuran konsentrasi α -fetoprotein dalam cairan ketuban dan darah ibu, tetapi dengan kemajuan teknologi memungkinkan ultrasonografi digunakan untuk mendiagnosis NTD (Copp et al., 2013). Metode skrining *non invasive* untuk mendiagnosis NTD antara lain menggunakan skrining ultrasound, fetal MRI, maternal serum AFP. Sedangkan metode skrining *invasive* untuk mendiagnosis NTD yaitu dengan *amniocentesis* (Douglas Wilson et al., 2014).

Folat adalah vitamin B yang larut dalam air dan secara alami ada di dalam makanan seperti sayuran berdaun hijau tua, kacang-kacangan, dan jeruk. Asam folat adalah bentuk sintetis dari folat. Asam folat saat ini tersedia dalam multivitamin, atau suplemen dan fortifikasi dalam produk sereal (Fischer et al., 2017).

Asupan asam folat oral atau suplementasi selama masa pra-konsepsi diperlukan karena merupakan sumber utama untuk transfer transplenta folat/asam folat ke embrio/janin (Douglas Wilson et al., 2015). Wanita harus menjaga nutrisi diet yang sehat, seperti yang direkomendasikan dalam *Eating Well with Canada's Food Guide*, Sumber folat alami yang baik antara lain brokoli, bayam, kacang polong, kubis Brussel, jagung, kacang-

kacangan, dan jeruk (Health Canada, 2009).

Baik pria maupun wanita sama-sama dapat berkontribusi menyebabkan risiko terjadinya NTD. Kelompok risiko rendah merupakan wanita ataupun pria yang tidak memiliki riwayat pribadi maupun keluarga terkait kelainan kongenital yang berhubungan dengan asam folat (Douglas Wilson et al., 2015).

Kelompok risiko sedang yaitu wanita dengan riwayat kelainan kongenital yang berhubungan dengan asam folat, riwayat keluarga dengan NTD pada keluarga tingkat pertama atau kedua, diabetes pada ibu (tipe I atau II), pengobatan teratogenik dengan efek teratogenik sekunder pada janin, Malabsorpsi GI sekunder pada ibu dengan kondisi medis atau bedah yang sudah terbukti menyebabkan penurunan kadar folat RBC. Kelompok resiko sedang pada laki-laki yaitu laki-laki dengan riwayat kelainan kongenital yang berhubungan dengan asam folat serta riwayat keluarga dengan NTD pada keluarga tingkat pertama atau kedua (Douglas Wilson et al., 2015).

Kelompok resiko tinggi yaitu wanita yang memiliki riwayat kehamilan dengan NTD sebelumnya ataupun terdapat riwayat NTD pada wanita atau pasangannya (Douglas Wilson et al., 2015). Wanita dengan risiko rendah mengalami NTD atau anomali kongenital sensitif asam folat lainnya membutuhkan suplementasi yang mengandung 0,4 mg asam folat. Wanita dengan risiko sedang membutuhkan suplementasi yang mengandung 1,0 mg asam folat. Sedangkan wanita dengan resiko tinggi membutuhkan suplementasi yang mengandung 4,0 mg asam folat. Semua ini dimulai

setidaknya 3 bulan sebelum pembuahan. selama kehamilan, dan selama 4 sampai 6 minggu pascapersalinan atau selama masa menyusui berlanjut. Untuk risiko sedang dan tinggi memerlukan suplementasi harian lanjutan dengan 0,4 sampai 1,0 mg asam folat (Douglas Wilson et al., 2015).

Hubungan antara suplementasi asam folat dan penurunan risiko NTD sudah dibuktikan dan suplementasi folat tetap merupakan rekomendasi yang penting baik sebelum hamil maupun masa prenatal (Trinidad & Wick, 2017). Selain suplementasi asam folat direkomendasikan juga untuk mengkonsumsi makanan seimbang dengan berbagai vitamin, mineral, serat dan protein disamping energi yang diperlukan untuk aktivitas sehari-hari (Kondo et al., 2017).

SIMPULAN

Salah satu penyebab NTD adalah defisiensi asam folat. Banyak sekali kasus defisiensi asam folat yang tidak terdiagnosis. Sehingga dibutuhkan suplementasi asam folat yang adekuat pada ibu hamil. Semua wanita dalam kelompok usia reproduksi (12–45 tahun) perlu diedukasi mengenai pentingnya asam folat dalam suplemen multivitamin. Suplementasi dengan multivitamin mengandung 0,4 sampai 0,8 mg (400-800 µg) asam folat dapat mengurangi risiko NTD. Perlu dilakukan juga konseling mengenai pentingnya suplementasi asam folat.

DAFTAR PUSTAKA

Bibbins-Domingo, K., Grossman, D. C., Curry, S. J., Davidson, K. W., Epling, J. W., Garcia, F. A. R., ... Tseng, C. W. (2017). Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects US preventive services task force

- recommendation statement. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 317(2), 183–189. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19438>
- Blencowe, H., Cousens, S., Modell, B., & Lawn, J. (2010). Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *International Journal of Epidemiology*, 39(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1093/ije/dyq028>
- Blencowe, H., Kancherla, V., Moorthie, S., Darlison, M. W., & Modell, B. (2018). Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1414(1), 31–46. <https://doi.org/10.1111/nyas.13548>
- Copp, A. J., Stanier, P., & Greene, N. D. E. (2013). Neural tube defects: Recent advances, unsolved questions, and controversies. *The Lancet Neurology*, 12(8), 799–810. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70110-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70110-8)
- Douglas Wilson, R., Audibert, F., Brock, J. A., Carroll, J., Cartier, L., Gagnon, A., ... Van den Hof, M. (2015). 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*, 37(6), 534–549. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30230-9)
- Douglas Wilson, R., Douglas Wilson, R., Audibert, F., Brock, J. A., Campagnolo, C., Carroll, J., ... Popa, V. (2014). Prenatal Screening, Diagnosis, and Pregnancy Management of Fetal Neural Tube Defects. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 36(10), 927–939. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30444-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30444-8)
- Firth HV, Hurst JA, & Hall JG. (2006). *Oxford desk reference. Clinical genetics*. Oxford: Oxford University Press.
- Fischer, M., Stronati, M., & Lanari, M. (2017). Mediterranean diet, folic acid, and neural tube defects. *Italian Journal of Pediatrics*, 43(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0391-7>
- Health Canada. (2009). *Prenatal nutrition guidelines for health professionals—background on Canada’s food guide. Eating well with Canada’s Food Guide*. Ottawa ON: Health Canada.
- Hunt, S. E., Netting, M. J., Sullivan, T. R., Best, K. P., Houghton, L. A., Makrides, M., ... Green, T. J. (2020). Red blood cell folate likely overestimated in Australian national survey: Implications for neural tube defect risk. *Nutrients*, 12(5), 1–6. <https://doi.org/10.3390/nu12051283>
- Jentink, J., Dolk, H., Loane, M. A., Morris, J. K., Wellesley, D., Garne, E., & De Jong-van Den Berg, L. (2010). Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: Systematic review and case-control study. *BMJ*

- (Online), 341(7785), 1261.
<https://doi.org/10.1136/bmj.c6581>
- Jones KL, Jones MC, & Campo MD. (2013). *Meningomyelocele, anencephaly, iniencephaly sequences. In: Smith's recognizable patterns of human malformation. 7th ed.* Philadelphia (PA): Elsevier.
- Kemenkes RI. (2018). *Kelainan Bawaan*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kikuchi, D., Obara, T., Usuzaki, T., Yonezawa, Y., Yamashita, T., Oyanagi, G., ... Kuriyama, S. (2020). Evaluating folic acid supplementation among Japanese pregnant women with dietary intake of folic acid lower than 480 µg per day: results from TMM BirThree Cohort Study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 0(0), 1–6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1739020>
- Kondo, A., Matsuo, T., Morota, N., Kondo, A. S., Okai, I., & Fukuda, H. (2017). Neural tube defects: Risk factors and preventive measures. *Congenital Anomalies*, 57(5), 150–156. <https://doi.org/10.1111/cga.12227>
- Mitchell, L. E. (2005). Epidemiology of neural tube defects. *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics*, 135 C(1), 88–94. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30057>
- Moretti, M. E., Bar-Oz, B., Fried, S., & Koren, G. (2005). Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: Systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*, 16(2), 216–219. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000152903.55579.15>
- Obeid R, Oexle K, Reißmann A, Pietrzik K, & Koletzko B. (2016). Folate status and health: challenges and opportunities. *J Perinat Med*, 44, 261–8.
- Paladini D. (2015). *Diagnosis of spina bifida and other dysraphisms in the fetus. In: Coady AM, Bower S, editors. Twining's textbook of fetal abnormalities* (3rd ed.). London (UK): Churchill Livingstone.
- Santos, L. M. P., Lecca, R. C. R., Cortez-Escalante, J. J., Sanchez, M. N., & Rodrigues, H. G. (2016). Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(1), 22–29. <https://doi.org/10.2471/blt.14.151365>
- Shepard, T. H., Brent, R. L., Friedman, J. M., Jones, K. L., Miller, R. K., Moore, C. A., & Polifka, J. E. (2002). The two sites of fusion of the neural folds and the two neuropores in the human embryo. *Teratology*, 65(4), 162–170. <https://doi.org/10.1002/tera.10007>
- Siabani, S., Siabani, S., Siabani, H., Moeini Arya, M., Rezaei, F., & Babakhani, M. (2018). Determinants of Compliance With Iron and Folate Supplementation Among Pregnant Women in West Iran: A Population Based Cross-Sectional Study. *Journal of Family & Reproductive Health*, 12(4), 197–203. Retrieved from

