

PERBANDINGAN EFEK PEMBERIAN ASAM FOLAT SELAMA KEHAMILAN TERHADAP KADAR PROGESTERON, T4 DAN KEJADIAN *NEURAL TUBE DEFECT* (NTD) PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)

Lipinwati, Herlambang

Prodi Kedokteran FKIK UNJA

Email: lipinwati@gmail.com

ABSTRACT

Background : Folate needs increase during pregnancy because folate is needed for fetal growth and development. Folate deficiency can cause abnormalities in the mother (anemia, peripheral neuropathy) and the fetus (congenital abnormalities). Folic acid supplementation when conception is known to reduce the risk of neural tube defects (NTD) in the fetus. Pregnancy causes significant changes in iodine metabolism and quality, serum thyroid binding protein, and the development of the mother's thyroid gland. This study aims to determine the relationship of consumption of folic acid to progesterone, T4 and NTD levels.

Method : This study was conducted in 32 rats divided into 4 treatment groups (aquadest, folate 600 µg, 800 µg, 1000 µg). folate administration is carried out on the first day of marriage until the 20th day (H-1 termination). Examination of T4 and Progesterone levels was carried out by the ELFA method.

Results : The results showed no association between administration of folic acid with progesterone levels ($p > 0.05$), T4 ($p > 0.05$) and NTD incidence ($p > 0.05$).

Keyword : Folate, T4, Progesteron

ABSTRAK

Latar Belakang : Kebutuhan folat meningkat selama masa kehamilan karena folat diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan janin. Kekurangan folat dapat menyebabkan kelainan pada ibu (anemia, neuropati perifer) maupun janin (kelainan bawaan). Suplementasi asam folat saat konsepsi diketahui dapat mengurangi risiko neural tube defect (NTD) pada janin (De Wals, 2007). Kehamilan menyebabkan perubahan signifikan pada metabolisme dan kirens iodium, serum *thyroid binding protein*, dan perkembangan kelenjar tiroid ibu. Studi ini bertujuan untuk mengetahui hubungan konsumsi asam folat terhadap kadar progesteron, T4 dan NTD.

Metode : Studi ini dilakukan pada 32 tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan (aquadest, folat 600 µg, 800 µg, 1000 µg). pemberian folat dilakukan pada hari pertama dikawinkan sampai hari ke 20 (H-1 terminasi). Pemeriksaan kadar T4 dan Progesteron dilakukan dengan metode ELFA.

Hasil : Hasil penelitian menunjukkan tidak ada hubungan antara pemberian asam folat dengan kadar progesteron ($p > 0,05$), T4 ($p > 0,05$) dan angka kejadian NTD ($p > 0,05$).

Kata kunci : folat, T4, Progesteron

PENDAHULUAN

Folat (vitamin B9) adalah nutrisi penting yang diperlukan untuk replikasi DNA dan berfungsi sebagai substrat untuk berbagai reaksi enzimatik yang terlibat dalam sintesis asam amino dan metabolisme vitamin. Kebutuhan folat meningkat selama masa kehamilan karena folat diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan janin. Kekurangan folat dapat menyebabkan kelainan pada ibu (anemia, neuropati perifer) maupun janin (kelainan bawaan). Suplementasi asam folat saat konsepsi diketahui dapat mengurangi risiko neural tube defect (NTD) pada janin.¹ Studi observasional menyatakan bahwa kelahiran prematur berhubungan dengan kadar folat serum yang rendah (Bodnar, 2010) karena tidak adanya suplementasi asam folat selama kehamilan.³ Studi selanjutnya menunjukkan bahwa suplementasi asam folat dapat melindungi terhadap kelahiran prematur, tanpa meningkatkan risiko keguguran, anomali struktur, kehamilan multipel, maupun kelahiran mati.⁴

Perubahan fisiologis karena kehamilan menyebabkan peningkatan hormon tiroid sebesar 40% sampai 100% untuk memenuhi kebutuhan ibu dan janin selama kehamilan. Kehamilan menyebabkan perubahan signifikan pada metabolisme dan kirens iodium, serum *thyroid binding protein*, dan perkembangan kelenjar tiroid ibu.⁵ Penyakit tiroid adalah penyakit endokrin kedua yang mempengaruhi wanita usia subur. Gangguan tiroid dapat menyebabkan gangguan pada reproduksi dan kehamilan. Penelitian ini bertujuan untuk

mengetahui hubungan antara pemberian asam folat selama kehamilan dengan kadar T4, Progesteron dan terjadinya NTD.

METODE

Desain penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental dengan *post test only with control design*. Penelitian dilakukan selama bulan Mei-Oktober 2018 di Laboratorium Anatomi dan Biomedik FKIK Universitas Jambi dan telah mendapatkan persetujuan etik dari komisi etik FKIK Universitas Jambi.

Bahan

Asam folat yang diberikan berupa sediaan tablet 1mg. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Prosedur Kerja

Pengawinan Tikus

Tikus betina dikawinkan dengan tikus jantan pada saat fase estrus dan ditinggal semalaman. Apusan vagina dilakukan keesokan harinya untuk mengetahui apakah kopulasi terjadi dengan melihat keberadaan sperma.

Pemberian Asam Folat

Asam folat yang diberikan berupa sediaan tablet 1mg. Dosis terapeutik asam folat pada manusia sebesar 0,4- 1mg / hari, pada penelitian ini digunakan dosis 600, dan 800µg/ hari yang kemudian dikonversikan menggunakan tabel konversi dosis sesuai dengan berat badan tikus.

Pengambilan Sampel Darah dan Terminasi

Pengambilan sampel darah dan terminasi hewan coba dilakukan pada hari ke-20 kehamilan untuk mencegah kanibalisasi fetus terhadap induk pasca melahirkan. Agen anestesi yang digunakan adalah eter. Nekropsi dilakukan dengan laparotomi di bagian perut dan uterus tempat fetus dibedah. Fetus kemudian diamati keberadaan NTD, sementara itu sampel darah induk digunakan untuk mengetahui kadar progesteron, T4 selama kehamilan. Pemeriksaan kadar progesteron dengan menggunakan ELFA di Labkesda provinsi Jambi.

Analisis Data

Data dalam penelitian ini dianalisis dengan metode uji T-test independent. Hasil uji statistik dinyatakan signifikan jika nilai $p < 0,05$.

HASIL

Pengambilan sampel darah dan terminasi hewan coba dilakukan pada hari ke-20 untuk mengetahui kadar progesteron, T4 selama kehamilan dan pemeriksaan kejadian NTD. Dari data yang didapat, didapatkan distribusi kadar progesteron sampel setelah diberikan perlakuan sebagai berikut

Tabel 1. Distribusi kadar progesteron sampel setelah diberikan perlakuan

Perlakuan	Kadar Progesteron (ng/ml)	Kadar T4 (ng/dl)
Aquades 1	55.76	34.55
Aquades 2	241.2	46.77
Aquades 3	50.36	29.88
Aquades 4	147.38	29.88
Asam Folat 1 ^a	274.53	52.38
Asam Folat 2 ^a	138.3	56.43
Asam Folat 3 ^a	257.85	47.67
Asam Folat 4 ^a	166.22	50.42
Asam Folat 6 ^b	72.16	44.08
Asam Folat 7 ^b	35.19	23.55
Asam Folat 8 ^b	169.76	29.3
Asam Folat 9 ^b	11.72	95.55

^a tikus diberi asam folat dengan dosis 600 µg, ^b tikus diberi asam folat dengan dosis 800 µg

PEMBAHASAN

Hubungan antara asam folat dengan progesteron

Dari hasil penelitian didapatkan rata-rata kadar progesteron yang mendapat asam folat

600µg dan 800µg adalah 140,72ng/ml sedangkan rata-rata kadar progesteron kelompok kontrol sebesar 126,67ng/ml. Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan kadar progesteron antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($p=0,562$,

$p > 0,05$). Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara pemberian asam folat dengan kadar progesteron.

Hal ini berbeda dengan temuan AJ Gaskins yang menyatakan bahwa terdapat terdapat perbedaan antara pemberian asam folat dengan pemberian aquades dimana terjadi peningkatan kadar progesteron sebagai dampak dari pemberian asam folat. Perbedaan ini dapat terjadi karena berbagai macam faktor, salah satunya seperti terdapatnya perbedaan pada sampel penelitian, dimana penelitian AJ Gaskins dilakukan terhadap manusia.⁶

Hubungan antara asam folat dengan T4

Dari hasil penelitian didapatkan rata-rata kadar T4 yang mendapat asam folat adalah 48,04nmol/l sedangkan rata-rata kadar T4 kelompok kontrol sebesar 43,05nmol/l. Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan kadar T4 antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($p = 0,313$, $p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara pemberian asam folat dengan kadar T4.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan tidak adanya korelasi antara pemberian asam folat dan kadar T4.⁸

Hubungan antara asam folat dengan NTD

Dalam penelitian ini didapatkan seluruh janin dalam keadaan normal, tidak ada yang mengalami manifestasi dari NTD baik itu anencephali ataupun spina bifida, baik janin dari kelompok perlakuan maupun kelompok

kontrol (Gambar 1). Hasil uji statistik $p > 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara pemberian asam folat dengan kejadian NTD. Hal ini berbeda dari penelitian Santoso (2004) yang menyatakan kemungkinan defisiensi folat dapat berhubungan dalam menyebabkan gangguan dalam fertilitas maternal dan proses embriogenesis pada janin.⁷



Gambar 1. Janin tikus normal

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi asam folat dengan kadar progesteron, T4, dan kejadian NTD.

SARAN

Perlu penelitian lebih lanjut dengan menggunakan sampel yang lebih besar ataupun hewan coba yang lebih memiliki kedekatan dengan manusia sehingga hasilnya lebih valid. Penelitian dapat menggunakan metode analisis lain seperti flowcytometri.

DAFTAR PUSTAKA

1. De Wals P, et al. 2007. in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *Engl J Med.* Jul 12; 357(2):135-42.
2. Bodnar LM, et al. 2010. Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth. *Oct; 92(4):864-71.*
3. Tchernia G, et al. 1982. Maternal folate status, birthweight and gestational age.; 4 Supp :58-65.
4. Bukowski R, et al. 2009. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med.* May 5; 6(5):e1000061.
5. Cunningham, F. Gary. 2011. *Obstetri williams* volume 1 Edisi 23 halaman 214 & 303.
6. Gaskin AJ, Mumford SL, Chavarro JE, et al. The Impact of Dietary Folate Intake on Reproductive Function in Premenopausal Women: A Prospective Cohort Study. *PLoS One.* 2012; 7(9): p.1-8
7. Santoso, MIE. Pengaruh Defisiensi Folat Terhadap Fertilitas Induk dan Kualitas Janin Tikus. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 2004; 20(1): p.7-10
8. Tripathi P, Saxena N, Verma MK, Singh AN. 2019. Association of Vitamin B12, Folate and Ferritin with Thyroid Hormones in Hypothyroidism. *AIMDR;* 5 (1):1-6