



Review Article : Implikasi Suplemen Asam Folat Prenatal terhadap Risiko ASD (Autism Spectrum Disorder) pada Keturunannya

A Review Article on Implications of Prenatal Folic Acid Supplements on the Risk of ASD (Autism Spectrum Disorder) in Offspring

Diah Muldiana^{1*)}, Indah Laily Hilmi¹⁾, Salman¹⁾

¹⁾Universitas Singaperbangsa Karawang, Karawang, Jawa Barat. Indonesia.

*e-mail author : muldianahdiah@gmail.com, salman.kes@fikes.unsika.ac.id

ABSTRACT

Folic acid plays an important role in the health of mothers and babies, especially in the growth and development of the fetus. Based on several previous studies, it was found that prenatal folic acid deficiency or excess can increase the risk of Autism Spectrum Disease (ASD) in infants. This raises concerns about the adverse effects of prenatal folic acid supplements including an increased risk of ASD. Therefore, this literature review article was created to further explore the implications or involvement of maternal folic acid supplementation on the risk of ASD in their offspring. The Google Scholar, PubMed, and Connected Papers electronic databases were used to find literature that met the criteria. The results of this review found a potential beneficial effect of prenatal folic acid supplementation on the risk of developing ASD, although conflicting results have been reported. In summary, this literature review article demonstrates that prenatal folic acid supplementation can significantly reduce the risk of ASD in offspring compared to women without prenatal folic acid supplementation.

Keywords: *folic acid; prenatal supplements; autism spectrum disorder.*

ABSTRAK

Asam folat memegang peran penting bagi kesehatan ibu dan bayi, khususnya dalam pertumbuhan dan perkembangan janin. Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa defisiensi ataupun kelebihan asam folat prenatal dapat meningkatkan risiko *autism spectrum disease* (ASD) pada bayi. Hal ini menimbulkan kekhawatiran tentang efek merugikan dari suplemen asam folat prenatal termasuk peningkatan risiko ASD. Oleh karena itu, artikel literature review ini dibuat untuk mengeksplorasi lebih lanjut mengenai implikasi atau keterlibatan suplementasi asam folat ibu terhadap risiko ASD pada keturunannya. Basis data elektronik Google Scholar, Pubmed, dan Connected Papers digunakan untuk menemukan literatur yang memenuhi kriteria. Hasil tinjauan didapatkan adanya potensi efek menguntungkan dari suplemen asam folat prenatal pada risiko timbulnya ASD, meskipun hasil yang berlawanan telah dilaporkan juga. Singkatnya, artikel literature review ini menunjukkan bahwa suplemen asam folat prenatal dapat secara signifikan mengurangi risiko ASD pada keturunannya dibandingkan dengan wanita tanpa suplemen asam folat prenatal.

Kata Kunci: *asam folat; suplemen prenatal; gangguan spektrum autisme..*

PENDAHULUAN

Data dari penelitian yang dilakukan oleh Zeidan dan peneliti lainnya mengenai prevalensi autisme di seluruh dunia diperkirakan sekitar satu dari 100 anak di seluruh dunia didiagnosis dengan gangguan spektrum autisme (*autism spectrum disorder*; ASD) dan angka prevalensi tersebut diperkirakan mengalami peningkatan dari waktu ke waktu (Zeidan *et al.*, 2022). Sementara menurut data surveilans oleh CDC's *Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network* pada anak usia 8 tahun yang tinggal di 11 wilayah Amerika Serikat selama tahun 2018, sekitar satu dari 44 (2,3%) anak diperkirakan menderita ASD dengan kejadian 4,2 lebih umum pada anak laki-laki (3,7%) dibandingkan anak perempuan (0,9%) (CDC, 2021). Di Indonesia sendiri, jumlah anak dengan ASD sulit diketahui secara jelas karena pendataan ASD belum terdokumentasi dengan baik dan akurat, tetapi diperkirakan jumlahnya terus meningkat dari tahun ke tahun (Hernawan *et al.*, 2018).

Gangguan spektrum autisme (*autism spectrum disorders*; ASD) merupakan gangguan perkembangan saraf yang kompleks pada anak, yang dapat menyebabkan berbagai masalah pada interaksi sosial dan komunikasi serta perilaku repetitif dan restriktif dengan tingkat keparahan gejala penyakit yang bervariasi dari satu pasien ke pasien lainnya (Lord *et al.*, 2018; CDC, 2021; Zeidan *et al.*, 2022). Penderita ASD ditandai dengan adanya defisit dalam interaksi sosial, keterampilan komunikasi verbal dan nonverbal, hipersensitivitas sensorik, dan kesulitan menyesuaikan diri dengan perubahan yang tidak terduga, serta pola perilaku, minat, atau aktivitas yang terbatas dan berulang (*American Psychiatric Association*, 2013; CDC, 2021; Hoxha *et al.*, 2021; Sampaio *et al.*, 2021; Salari *et al.*, 2022). ASD umumnya dapat didiagnosis sejak usia 18-24 bulan, dimana pada usia inilah gejala karakteristik dapat dibedakan dari perkembangan normal dan dari keterlambatan atau kondisi perkembangan lainnya (Zeidan *et al.*, 2022). ASD dapat disebabkan oleh banyak faktor etiologi dan risiko, termasuk pengaruh genetik dan lingkungan. Faktor risiko lingkungan yang paling sering dipertimbangkan sebagai penyebab ASD adalah prakonsepsi dan gaya hidup ibu prenatal, metabolisme ibu, nutrisi, pengobatan, paparan racun dan polutan, kondisi sosial ekonomi,

komplikasi kehamilan dan persalinan (Hoxha *et al.*, 2021; Salari *et al.*, 2022).

Kehamilan dianggap sebagai periode sensitif dalam seribu hari pertama kehidupan bayi (Sudargo, 2018). Dimana status makronutrien dan mikronutrien ibu selama kehamilan menjadi sangat penting karena dapat memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan bayi dari dalam rahim, masa kanak-kanak, dan status kesehatan di masa dewasa atau bahkan ketika lanjut usia (Guo *et al.*, 2020). Salah satu mikronutrien yang penting dan harus terpenuhi selama masa kehamilan adalah asam folat. Asam folat adalah senyawa sintesis yang tidak tersedia di alam dalam bentuk seperti itu, melainkan harus dimetabolisme setelah diserap dari makanan atau suplemen, dan menjadi metabolit folat (vitamin B9) yang aktif secara biologis (Valentin *et al.*, 2017). Secara alami, asam folat dapat ditemukan dalam senyawa makanan yang terkandung dalam daging merah, sayuran berdaun hijau, kacang-kacangan, jeruk, telur dan susu (Orabona *et al.*, 2020). Selain dari makanan, World Health Organization (WHO) juga merekomendasikan untuk mengonsumsi suplemen asam folat selama kehamilan (WHO, 2016). *US Preventive Services Task Force (USPSTF)* dan WHO merekomendasikan kepada wanita yang merencanakan atau sedang hamil untuk mengonsumsi suplemen asam folat sebesar 0,4 hingga 0,8 mg/hari, atau tidak melebihi batas maksimum yang dapat ditoleransi (1 mg/hari), dimulai dari 2 bulan sebelum konsepsi hingga 2-3 bulan pertama kehamilan (USPSTF, 2017; WHO, 2019). Asam folat memainkan peran penting dalam berbagai proses fisiologis yang berbeda, seperti pertumbuhan dan perkembangan janin, metabolisme asam amino, sintesis nukleotida purin, metilasi DNA, serta berkontribusi dalam pembentukan sel dan jaringan baru (Huang *et al.*, 2020). Sementara pada masa kehamilan, suplementasi asam folat juga memiliki peran dalam mencegah preeklampsia ibu, keterbatasan perkembangan janin; penurunan risiko cacat tabung saraf (*neural tube defect*; NTD) pada janin dan ASD pada anak-anak (Vázquez *et al.*, 2019; Orabona *et al.*, 2020; Swaroopa *et al.*, 2020). Untuk alasan ini, suplementasi asam folat prenatal perlu diperhatikan agar kadar asam folat pada ibu hamil tidak mengalami defisiensi ataupun berlebihan.

Artikel literature review ini dibuat untuk mengeksplorasi lebih lanjut mengenai implikasi atau keterlibatan suplemen asam folat prenatal terhadap risiko *autism spectrum disorder* (ASD) pada keturunannya, sehingga dapat memberikan informasi yang bermanfaat bagi masyarakat, khususnya ibu hamil.

METODE PENELITIAN

Studi ini merupakan studi tinjauan pustaka (literature review) yang mengeksplorasi keterlibatan suplementasi asam folat ibu terhadap risiko ASD pada keturunannya. Pencarian literatur dilakukan melalui pencarian sistematis dari berbagai database, yaitu Google Scholar, Pubmed, dan Connected Papers dengan kata kunci "*folic acid*", "*folate*", "*supplementation*", "*pregnancy*", "*autism*", dan "*autism spectrum disorder*". Sumber literatur dipilih dengan memeriksa judul dan abstrak artikel, serta tahun terbit dalam rentang waktu tahun 2014 sampai tahun 2022 sehingga didapatkan 15 artikel yang memenuhi kriteria tersebut. Artikel yang dipilih dibandingkan satu sama lain dari segi jenis studi, sampel, perlakuan, hasil dan pembahasan, yang selanjutnya disusun secara sistematis dan dianalisis dengan literatur lain yang terkait.

HASIL DAN DISKUSI

Berdasarkan tinjauan artikel yang telah dilakukan, didapatkan bahwa suplemen asam folat prenatal dikaitkan dengan kondisi kesehatan pada keturunannya, sebagaimana yang dimuat dalam Tabel 1. Meskipun tinjauan ini memperkuat pernyataan bahwa suplemen asam folat prenatal dikaitkan dengan penurunan risiko ASD, beberapa penelitian lain tidak mendukung pernyataan tersebut, hal ini menunjukkan bahwa hubungan suplemen asam folat prenatal dengan penurunan risiko ASD mungkin tidak terjadi pada semua kasus.

Temuan Raghavan *et al.*, DeVilbiss *et al.*, Levine *et al.*, dan Raghavan *et al.*, yang menyatakan bahwa keturunan dari ibu yang melaporkan penggunaan suplemen asam folat prenatal memiliki risiko ASD lebih rendah dibandingkan dengan keturunan dari ibu tanpa paparan tersebut mendukung pernyataan yang telah dipercaya secara luas oleh masyarakat (Raghavan *et al.*, 2016; DeVilbiss *et al.*, 2017; Levine *et al.*, 2018; Raghavan *et al.*, 2018). Penurunan ciri-ciri autisme dan perbaikan gejala

autisme, seperti gangguan dalam komunikasi sosial, tingkah laku, keterlambatan dalam mengembangkan perilaku motorik, juga diamati oleh Braun *et al.*, Steenwegde-Graaff *et al.*, Sun *et al.*, dan Tan *et al.* pada anak dari ibu yang terpapar suplemen asam folat prenatal, meskipun tidak didiagnosis ASD (Braun *et al.*, 2014; Steenweg-de Graaff *et al.*, 2014; Sun *et al.*, 2016; Tan *et al.*, 2019). Penelitian Schmidt *et al.*, ditemukan bahwa penggunaan suplemen asam folat prenatal pada ibu yang pernah melahirkan anak dengan ASD dapat mengurangi kekambuhan ASD pada keturunan selanjutnya atau adik kandungnya (Schmidt *et al.*, 2019). Sementara itu, penelitian Raghavan *et al.* juga menemukan adanya peningkatan risiko ASD pada keturunannya akibat paparan suplemen asam folat prenatal dosis rendah yang menyebabkan defisiensi folat dan dosis tinggi yang menyebabkan kadar asam folat berlebih (Raghavan *et al.*, 2018); lebih lanjut, penemuan Virk *et al.*, dan Brieger *et al.* justru tidak menemukan hubungan apapun antara suplemen asam folat prenatal dengan risiko ASD pada keturunannya (Virk *et al.*, 2015; Brieger *et al.*, 2021).

Hubungan antara asam folat dan ASD sangatlah kompleks karena hipometilasi DNA yang bergantung pada folat yang rendah dapat disebabkan tidak hanya karena asupan yang berkurang ataupun berlebih tetapi juga karena metabolisme folat yang berubah, kemampuan metabolisme ibu yang berbeda-beda, atau mungkin juga karena kombinasi dari beberapa penyebab tersebut (Hoxha *et al.*, 2021). Secara keseluruhan, penelitian yang intensif masih diperlukan untuk menyimpulkan efek menguntungkan ataupun berbahaya dari suplemen asam folat prenatal dengan risiko ASD pada keturunannya.

Mengingat besarnya efek yang diperkirakan dalam penelitian-penelitian sebelumnya, asupan suplemen asam folat sebelum dan selama kehamilan bisa menjadi tindakan pencegahan yang berguna secara klinis untuk ASD. Dalam pemenuhan asupan suplementasi asam folat terdapat beberapa faktor pendorong yang mempengaruhi, seperti dukungan keluarga, pendidikan dan kesadaran ibu hamil mengenai betapa pentingnya pengaruh suplementasi asam folat untuk kesehatan bayi dan dirinya. Untuk itu, perlu adanya kolaborasi antar tenaga kesehatan

dan keluarga dalam upaya pemenuhan asupan asam folat prenatal, contohnya dengan memberikan edukasi atau penyuluhan saat ibu hamil sedang melakukan pemeriksaan kehamilannya sehingga ibu hamil dan pendampingnya menjadi lebih memahami akan pentingnya suplemen asam folat prenatal bagi janin.

Dengan demikian, setelah mengkaji beberapa artikel tersebut dapat digarisbawahi

perlu suplemen asam folat prenatal karena memiliki implikasi atau keterlibatan dengan penurunan ciri-ciri autisme hingga risiko ASD pada keturunannya. Terlepas dari efek tersebut, kehati-hatian terkait suplemen asam folat prenatal ini tetap perlu diperhatikan dan dikonsultasikan pada dokter.

Tabel 1. Studi tentang suplementasi asam folat ibu dan risiko ASD pada keturunannya

No	Referensi	Jenis Studi	Ukuran Sampel	Suplemen yang Dipakai	Periode Pemberian	Parameter Hasil	Hasil
1	Braun <i>et al.</i> , (2014)	<i>Prospective cohort study</i>	n = 209 pasangan ibu-anak	Suplemen asam folat	Trimester kedua	Konsentrasi <i>whole blood folate</i> (WBF) selama trimester kedua kehamilan, nilai <i>social responsiveness scale</i> (SRS) pada anak usia 4-5 tahun, ciri-ciri autisme pada keturunannya	Asupan vitamin prenatal berhubungan positif dengan konsentrasi WBF dan berhubungan terbalik dengan skor SRS yang dikaitkan dengan kemungkinan mengurangi ciri-ciri autisme
2	Steenweg-de Graaff <i>et al.</i> , (2014)	<i>Population-based birth cohort study</i>	n = 5.591 ibu dari neonatus tunggal yang lahir hidup	Suplemen asam folat	Prakonsepsi dalam 10 minggu pertama kehamilan dan setelah 10 minggu pertama kehamilan	Konsentrasi folat plasma ibu pada usia kehamilan 13 minggu, ciri-ciri autisme pada keturunannya pada usia enam tahun	Konsentrasi folat plasma ibu tidak terkait dengan ciri-ciri autisme pada keturunannya. Sebaliknya, penggunaan asam folat prenatal dikaitkan dengan ciri-ciri autisme anak yang lebih sedikit
3	Virk <i>et al.</i> , (2015)	<i>Population-based cohort study</i>	n = 35.059 wanita	Suplemen asam folat dan/atau multivitamin yang setidaknya mengandung 400 µg asam folat	4 minggu sebelum hingga 8 minggu setelah kehamilan	ASD, autisme, sindrom Asperger, dan <i>Pervasive developmental disorder-not otherwise specified</i> (PDD-NOS)	Tidak ada hubungan yang ditemukan antara asupan folat atau multivitamin awal untuk gangguan spektrum autisme (ASD)
4	Raghavan <i>et al.</i> , (2016)	<i>Prospective cohort study</i>	n = 107 anak dengan ASD dan	Suplemen multivitamin	Selama kehamilan 3-5 kali/minggu	Risiko ASD pada keturunannya, kadar folat plasma dan vitamin B12	Suplementasi multivitamin ibu (3-5 kali/minggu) selama kehamilan

			1284 anak dengan perkembangan normal (TD)			ibu pada 24-72 jam setelah melahirkan, status genotipe MTHFR	dikaitkan dengan penurunan risiko ASD pada keturunannya. Kadar folat dan/atau vitamin B12 ibu yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko ASD. Kadar homosistein ibu tidak memprediksi risiko ASD pada keturunannya dan tidak berbeda berdasarkan genotipe MTHFR ibu
5	Shoffner <i>et al.</i> , (2016)	<i>Cohort study</i>	n = 67 anak dengan diagnosis gangguan autis DSM-IV-TR	-	-	Konsentrasi 5-MTHF (5- <i>methyltetrahydrofolate</i>) dalam CSF dan sampel darah (waktu untuk tindak lanjut, 30 ± 8 bulan)	Kadar CSF 5-MTHF bervariasi secara signifikan dari waktu ke waktu dengan cara yang tidak dapat diprediksi dan tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan gambaran klinis khas autisme (ukuran perilaku adaptif, kemampuan kognitif, atau keparahan gejala ASD)
6	Sun <i>et al.</i> , (2016)	<i>Open-Label Trial</i>	n = 66 anak dengan ASD	Suplemen asam folat (400 µg)	Dua kali sehari selama 3 bulan	Kadar plasma FA, homosistein, dan metabolisme glutathione sebelum dan sesudah perawatan serta perbaikan gejala autisme	Intervensi suplemen asam folat memperbaiki gejala autisme secara signifikan terhadap sosialisasi, kognitif verbal/preverbal, bahasa reseptif, ekspresi afektif dan komunikasi. Selain itu, juga meningkatkan konsentrasi asam

							folat, homosistein, dan menormalkan metabolisme redoks glutathione.
7	DeVilbiss <i>et al.</i> , (2017)	<i>Population-based cohort study</i>	n = 273.107 pasangan ibu-anak	Suplemen multivitamin, suplemen asam folat (400 µg)	Trimester pertama	Risiko ASD dengan dan tanpa kecacatan intelektual pada keturunannya	Suplementasi multivitamin ibu selama kehamilan mungkin berhubungan terbalik dengan ASD dengan kecacatan intelektual pada keturunannya
8	Adams <i>et al.</i> , (2018)	<i>Randomized, controlled, single-blind study</i>	n = 67 anak dan orang dewasa dengan ASD usia 3–58 tahun dari Arizona dan 50 kontrol neurotipikal non-saudara kandung dengan usia dan jenis kelamin yang sama	Suplemen vitamin/mineral khusus (~600 mcg FA), asam lemak esensial (omega-3 and omega-6 fatty acids), rendaman garam Epsom, karnitin, dan enzim pencernaan	12 bulan	Kadar darah dan urin: vitamin, biomarker status vitamin, mineral, asam amino plasma, glutathione plasma, neurotransmitter, dan biomarker stres oksidatif, metilasi, sulfasi, dan produksi energi.	Ada peningkatan yang signifikan dalam kemampuan intelektual nonverbal pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok non-perlakuan berdasarkan penilaian blinded. Berdasarkan penilaian semi-blinded, kelompok perlakuan, dibandingkan dengan kelompok non-perlakuan, mengalami peningkatan gejala autisme dan usia perkembangan yang jauh lebih besar. Kelompok perlakuan mengalami peningkatan EPA yang jauh lebih besar; DHA; karnitin; dan vitamin A, B2, B5, B6, B12, asam folat, dan koenzim Q10.

9	Levine <i>et al.</i> , (2018)	Case-control cohort study	n = 45,300 anak	Suplemen asam folat dan/atau multivitamin	Sebelum tetapi tidak selama kehamilan/ selama tetapi tidak sebelum kehamilan/ sebelum dan selama kehamilan dari 4 minggu sebelum sampai 8 minggu setelah kehamilan dan 2 tahun sebelum kehamilan	Risiko ASD pada keturunannya	Paparan ibu terhadap suplemen asam folat dan multivitamin sebelum dan selama kehamilan dikaitkan dengan penurunan risiko ASD pada keturunannya dibandingkan dengan keturunan dari ibu tanpa paparan tersebut
10	Raghavan <i>et al.</i> , (2018)	Cohort study	n = 1.257 pasangan ibu-anak	Suplemen multivitamin	Selama kehamilan ≤ 2 kali/minggu, 3–5 kali/minggu, >5 kali/minggu	Risiko ASD pada keturunannya, kadar folat plasma ibu dan vitamin B12 2-3 hari setelah lahir, genotipe MTHFR	Suplementasi moderat (3–5 kali/minggu) selama kehamilan dikaitkan dengan penurunan risiko ASD pada keturunannya. Suplementasi rendah (≤ 2 kali/minggu) dan tinggi (>5 kali/minggu) dikaitkan dengan peningkatan risiko ASD. Ada hubungan berbentuk "U" antara frekuensi suplementasi multivitamin ibu selama kehamilan dengan risiko ASD
11	Schmidt <i>et al.</i> , (2019)	Cohort study	n = 332 anak dan n = 305 ibu mereka	Suplemen asam folat (600 μ g) dan zat besi (27 mg)	Bulan pertama kehamilan, 6 bulan sebelum dan setiap	Risiko kekambuhan ASD pada adik kandung dari anak-anak dengan ASD dalam	Asupan vitamin prenatal ibu selama bulan pertama kehamilan dapat mengurangi

					bulan selama kehamilan	keluarga berisiko tinggi	kekambuhan ASD hingga setengahnya pada adik kandung dari anak-anak dengan ASD dalam keluarga berisiko tinggi
12	Tan et al., (2019)	<i>Clinical trial</i>	n = 416 anak dengan ASD dan 201 anak dengan perkembangan normal (TD)	Suplemen asam folat (400 µg)	Selama 24 minggu, yakni 12 minggu sebelum hari pertama haid terakhir (HPHT) sampai 12 minggu setelah HPHT	Kadar serum vitamin A, vitamin D, vitamin B12, ferritin dan folate ibu, risiko ASD pada keturunannya,	Penggunaan asam folat dan/atau mikronutrien oleh ibu selama kehamilan dapat mengurangi risiko karakteristik autisme pada keturunannya. Status mikronutrien ibu selama kehamilan terkait dengan kognisi sosial, komunikasi sosial, tingkah laku autisme, perilaku adaptif, perilaku motorik kasar dan kadar vitamin pada keturunan dengan ASD
13	Guo et al., (2020)	<i>Clinical Trial</i>	n = 274 anak yang didiagnosis dengan ASD dan 97 anak dengan perkembangan normal sesuai usia (TD)	-	-	Konsentrasi vitamin dan mineral pada anak ASD dan TD. Pengaruh status vitamin dan mineral terhadap skor <i>Autism Behavior Checklist (ABC)</i> , <i>Social Responsiveness Scale (SRS)</i> , dan analisis korelasi antara skor <i>Gesell Developmental Scale (GDS)</i>	Hasilnya menunjukkan bahwa anak-anak dengan ASD memiliki kekurangan vitamin dan mineral yang signifikan, terutama folat dan vitamin D, dan tingkat nutrisi yang lebih rendah ini berkorelasi dengan gejala ASD
14	Brieger et al., (2021)	<i>Prospective cohort study</i>	n = 191 pasangan ibu-anak	Suplemen asam folat	Bulan pertama kehamilan	Risiko ASD pada keturunannya	Asupan vitamin prenatal selama bulan pertama kehamilan tidak berhubungan

							secara signifikan dengan kemungkinan ASD
15	Li et al., (2021)	Multi-center study	n = 1.300 anak dengan ASD dan 1.246 anak dengan perkembangan normal (TD) di bawah usia 7 tahun	-	-	Kadar folat serum; Pengaruh kadar folat serum terhadap gejala ASD dinilai dengan <i>Autism Behavior Checklist (ABC)</i> , <i>Social Responsiveness Scale (SRS)</i> , dan <i>Childhood autism rating scale (CARS)</i>	Hasilnya menunjukkan bahwa kadar folat serum lebih rendah pada anak-anak ASD dibandingkan pada anak-anak TD. Selain itu, ditemukan juga bahwa kadar folat serum berhubungan dengan perkembangan saraf anak-anak dengan ASD usia tiga tahun ke bawah

KESIMPULAN

Hasil *literature review* yang telah dilakukan menunjukkan bahwa suplemen asam folat prenatal dalam dosis normal dapat membantu pemenuhan kebutuhan asam folat bagi bayi dan dapat secara signifikan mengurangi risiko ASD pada keturunannya dibandingkan dengan mereka yang tidak mendapatkan suplemen asam folat prenatal. Namun, mengingat adanya perbedaan parameter dalam pengambilan hasil, ada beberapa penelitian yang menunjukkan tidak adanya hubungan antara suplemen asam folat prenatal dengan ASD.

Oleh karena itu, ibu hamil disarankan untuk mengonsumsi makanan dengan gizi seimbang, yaitu yang mengandung makronutrien (karbohidrat, protein dan lemak) serta mikronutrien (vitamin dan mineral), dan juga perlu dilakukan konsultasi dengan dokter terkait suplemen asam folat prenatal rutin yang optimal agar dapat mencukupi kebutuhan ibu dan bayi selama masa kehamilan sehingga kesehatan ibu terjaga dan janin dapat tumbuh serta berkembang dengan optimal.

REFERENSI

- Adams, J. B., Audhya, T., Geis, E., Gehn, E., Fimbres, V., Pollard, E. L., Mitchell, J., Ingram, J., Hellmers, R., Laake, D., Matthews, J. S., Li, K., Naviaux, J. C., Naviaux, R. K., Adams, R. L., Coleman, D. M., & Quig, D. W. (2018). Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder—a randomized, controlled 12-month trial. *Nutrients*, *10*(3), 1–43. <https://doi.org/10.3390/nu10030369>
- American Psychiatric Association. (2013). *DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS FIFTH EDITION (DSM-5)* (5th ed). American Psychiatric Association.
- Braun, J. M., Froehlich, T., Kalkbrenner, A., Pfeiffer, C. M., Fazili, Z., Yolton, K., & Lanphear, B. P. (2014). Are autistic-behaviors in children related to prenatal vitamin use and maternal whole blood folate concentrations? *NIH Public Acces*, *44*(10), 2602–2607. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003475>
- Brieger, K., Bakulski, K., Pearce, C., Baylin, A.,

- Dou, J., Feinberg, J., Croen, L., Hertz-Picciotto, I., Newschaffer, C., Fallin, M., & Schmidt, R. (2021). *The Association of Prenatal Vitamins and Folic Acid Supplement Intake with Odds of Autism Spectrum Disorder in a High-Risk Sibling Cohort, the Early Autism Risk Longitudinal Investigation (EARLI)*. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05110-9>
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2021). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *Surveillance Summaries*, 70(11).
- DeVilbiss, E., Magnusson, C., Gardner, R., Rai, D., Newschaffer, C., Lyall, K., Dalman, C., & Lee, B. K. (2017). *Antenatal nutritional supplementation and autism spectrum disorders in the Stockholm youth cohort: population based cohort study*. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4273>
- Guo, M., Li, L., Zhang, Q., Chen, L., Dai, Y., Liu, L., Feng, J., Cai, X., Cheng, Q., Chen, J., Wei, H., & Li, T. (2020). Vitamin and mineral status of children with autism spectrum disorder in Hainan Province of China: associations with symptoms. *Nutritional Neuroscience*, 23(10), 803–810. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1558762>
- Hernawan, A. D., Diningrum, A., Jati, S. N., & Nasip, M. (2018). Risk Factors of Autism Spectrum Disorder (ASD). *Unnes Journal of Public Health*, 7(2), 104–112.
- Hoxha, B., Hoxha, M., Domi, E., Gervasoni, J., Persichilli, S., Malaj, V., & Zappacosta, B. (2021). *Folic Acid and Autism: A Systematic Review of the Current State of Knowledge*. <https://doi.org/10.3390/cells10081976>
- Huang, X., Ye, Y., Li, Y., Zhang, Y., Zhang, Y., Jiang, Y., Chen, X., Wang, L., & Yan, W. (2020). Maternal folate levels during pregnancy and children's neuropsychological development at 2 years of age. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(11), 1585–1593. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0612-9>
- Levine, S., Kodesh, A., Viktorin, A., Smith, L., Uher, R., Reichenberg, A., & Sandin, S. (2018). Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4050>
- Li, Q., Yang, T., Chen, L., Dai, Y., Wu, L. J., Jia, F. Y., Hao, Y., Li, L., Zhang, J., Ke, X. Y., Yi, M. J., Hong, Q., Chen, J. J., Fang, S. F., Wang, Y. C., Wang, Q., Jin, C. H., Dong, Z. F., Chen, J., & Li, T. Y. (2021). Serum Folate Status Is Primarily Associated With Neurodevelopment in Children With Autism Spectrum Disorders Aged Three and Under—A Multi-Center Study in China. *Frontiers in Nutrition*, 8(May), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.661223>
- Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., & Veenstra-vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *The Lancet*, 6736(18), 1–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
- Orabona, R., Zanardini, C., Zatti, S., Sartori, E., & Prefumo, F. (2020). Folic Acid Supplementation in Pregnancy: A Matter of Doses? *Hypertension*, 76, 30–31. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA.120.15009>
- Raghavan, R., Fallin, M. D., & Wang, X. (2016). Maternal plasma folate, vitamin B12 levels and multivitamin supplementation during pregnancy and risk of Autism Spectrum Disorder in the Boston Birth Cohort. *The FASEB Journal*, 30, 151-6.
- Raghavan, R., Riley, A. W., Volk, H., Caruso, D., Hironaka, L., Sices, L., Hong, X., Wang, G., Ji, Y., Brucato, M., Wahl, A., Stivers, T., Pearson, C., Zuckerman, B., Stuart, E. A., Landa, R., Fallin, M. D., & Wang, X. (2018). Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 32(1), 100–111. <https://doi.org/10.1111/ppe.12414>
- Salari, N., Rasoulpoor, S., Rasoulpoor, S., Shohaimi, S., Jafarpour, S., & Abdoli, N. (2022). The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta - analysis. *Italian Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01310-w>

- Sampaio, A. C., Neto, F. F. de M., Lopes, L. de L., Marques, Í. M. M., Tavares, R. M., Fernandes, M. V. de M., Teixeira, M. R. V. da S., de Brito, A. B., Feitosa, A. C., Guedes, T. O., & Mota, M. L. (2021). Association of the Maternal Folic Acid Supplementation with the Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 43(10), 775–781. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736298>
- Schmidt, R., Iosif, A., Angel, E. G., & Ozonoff, S. (2019). Association of Maternal Prenatal Vitamin Use With Risk for Autism Spectrum Disorder Recurrence in Young Siblings. *https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3901*
- Shoffner, J., Trommer, B., Thurm, A., Farmer, C., Langley III, W. A., Soskey, L., Rodriguez, A. N., D'Souza, P., Spencer, S. J., Hyland, K., & Swedo, S. E. (2016). Author response: CSF concentrations of 5-methyltetrahydrofolate in a cohort of young children with autism. *American Academy of Neurology*, 86, 1–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003475>
- Steenweg-de Graaff, J., Ghassabian, A., Jaddoe, V. W. V., Tiemeier, H., & Roza, S. J. (2014). Folate concentrations during pregnancy and autistic traits in the offspring. the Generation R Study. *European Journal of Public Health*, 25(3), 431–433. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cku126>
- Sudargo, Toto., Aristasari, Tita., 'Afifah, Aulia. (2018). 100 Hari Pertama Kehidupan. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Sun, C., Zou, M., Zhao, D., Xia, W., & Wu, L. (2016). Efficacy of folic acid supplementation in autistic children participating in structured teaching: An open-label trial. *Nutrients*, 8(6), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu8060337>
- Swaroop, M. M., Saranya, P., Premika, S. S., & Varsha, C. S. (2020). The impact of folic acid supplementation on pregnancy. 9(5), 778–783.
- Tan, M., Yang, T., Zhu, J., Li, Q., Lai, X., Li, Y., Tang, T., Chen, J., & Li, T. (2019). Maternal folic acid and micronutrient supplementation is associated with vitamin levels and symptoms in children with autism spectrum disorders. *Reproductive Toxicology*. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.11.00>
- USPSTF (US Preventive Services Task Force). (2017). Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 317(2), 183–189. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19438>
- Valentin, M., Coste, P., Zerah, M., Franc, P., Benachi, A., & Luton, D. (2017). Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. *Ann Endocrinol*. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.10.001>
- Vázquez, L. I., Canals, J., & Arija, V. (2019). Review and meta-analysis found that prenatal folic acid was associated with a 58% reduction in autism but had no effect on mental and motor development. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 108(4), 600–610. <https://doi.org/10.1111/apa.14657>
- Virk, J., Liew, Z., Olsen, J., Nøhr, E., Catov, J., & Ritz, B. (2015). Preconceptional and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake and autism spectrum disorders. *Autism*, 1–9. <https://doi.org/10.1177/1362361315604076>
- World Health Organization. (2016). Guideline: WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- World Health Organization. (2019). Periconceptional folic acid supplementation to prevent neural tube defects. e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA). Diakses pada Oktober 31, 2022, dari https://www.who.int/elena/titles/folate_periconceptional/en/
- Zeidan, J., Fombonne, E., Scorch, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). *Global prevalence of autism: A systematic review update Search strategy*. 15(February), 778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>