Prominentia Medical Journal Vol. 7 No. 1 (2026) **ISSN:** 2746-7856 **e-ISSN:** 2746-5357

TINJAUAN SISTEMATIS

Eksplorasi Asosiasi Asam Folat dan Risiko Preeklamsia pada Kehamilan

Fadhilla Rachmawati Sunarto[1], Riza Fajar Bimantara[1], Cintya Dwi Hidayanti[1], Sharon Kristin Sinaga[1], Yolanda Natalia Huwae[1], Ronald Pratama Adiwinoto[2*], Hendra Widjajanto[3]

[1] Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia
[2] Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia
[3] Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Pusat Angkatan Laut Dr.Ramelan, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

* Korespondensi: Ronald Pratama Adiwinoto, Email: adiwinoto.ronald@hangtuah.ac.id.

ABSTRAK

Latar Belakang: Preeklampsia (PE) merupakan komplikasi kehamilan serius yang menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada ibu serta janin di seluruh dunia, khususnya di negara berkembang. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa status asam folat yang adekuat dapat berperan dalam menjaga fungsi endotel, metabolisme homosistein, dan perkembangan plasenta yang sehat, sehingga diduga berhubungan dengan penurunan risiko preeklampsia. **Tujuan:** Menelaah hubungan antara asupan atau suplementasi asam folat dengan kejadian preeklampsia berdasarkan hasil penelitian terdahulu. **Metode:** Artikel ini merupakan tinjauan pustaka dengan penelusuran terstruktur pada beberapa basis data, yaitu PubMed, Scopus, Cochrane Library, Garuda, dan *Google Scholar.* Pencarian dilakukan dengan kata kunci yang mencakup istilah asam folat, folat, vitamin B9, preeklampsia, kehamilan, dan hipertensi kehamilan pada rentang tahun 2015–2025. Artikel diseleksi berdasarkan relevansi topik, ketersediaan teks penuh, bahasa Indonesia atau Inggris, serta kesesuaian dengan tujuan tinjauan. Kualitas metodologis studi yang disertakan dinilai secara kritis, dan alur seleksi artikel yang disarankan ditampilkan menggunakan diagram PRISMA. **Hasil:** Dari total 12 jurnal yang telah di-*review*, 10 di antaranya (sekitar 83%) menunjukkan bahwa konsumsi asam folat memiliki hubungan terhadap kejadian PE. Asam folat berperan penting dalam perkembangan plasenta yang sehat, dan suplementasi sejak sebelum konsepsi hingga trimester kedua menjadi salah satu upaya pencegahan PE. **Kesimpulan:** Pentingnya asupan asam folat yang adekuat selama kehamilan sebagai upaya pencegahan PE, serta perlunya pengembangan strategi intervensi nutrisi untuk menurunkan angka kejadian PE.

KATA KUNCI: asam folat, kehamilan, pencegahan, preeklampsia, risiko

ABSTRACT

Background: *Pre-eclampsia (PE) is a serious pregnancy complication* and a *major cause of maternal and fetal morbidity and mortality worldwide, particularly in developing countries. Several studies have suggested that inadequate folic acid intake during pregnancy may contribute to the development of pre-eclampsia through elevated homocysteine levels, which may lead to endothelial dysfunction and impairing placental development.* ***Objective:*** *To examine the association between folic acid intake or supplementation and the risk of pre-eclampsia based on findings from previous studies.* ***Methods:*** *This study employed a literature review design. A structured literature search was conducted using four electronic databases (PubMed, ResearchGate, Garuda Portal, and Google Scholar) for articles published between 2015 and 2025. The search keywords included ("folic acid" OR "folate" OR "vitamin B9") AND ("pre-eclampsia" OR "pregnancy" OR "pregnancy hypertension"). Articles were selected based on their relevance to the research objective.* ***Results*** *: A total of 12 studies were included in this review. Among them, 10 studies (approximately 83%) reported a significant association between folic acid intake and the prevention of pre-eclampsia. Folic acid plays an essential role in healthy placental development, and supplementation initiated in the preconception period through the second trimester may help reduce the risk of pre-eclampsia.* ***Conclusion****: Adequate folic acid intake during pregnancy may contribute to the prevention of pre-eclampsia. Further efforts are needed to develop effective nutritional intervention strategies to prevent the risk of pre-eclampsia.*

KEYWORDS: *folic acid, preeclampsia, pregnancy, prevention, risk*

Diterima 05 Agustus 2025; Direvisi 19 Mei 2026; Diterima 29 Mei 2026; Publikasi online 06 Juni 2026
https://doi.org/10.37715/pmj.v7i1.6027

Karya ini dilisensikan di bawah lisensi Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Preeklampsia (PE) merupakan komplikasi kehamilan yang serius dan menjadi salah satu penyebab utama morbiditas serta mortalitas maternal dan perinatal di seluruh dunia. Kondisi ini ditandai dengan hipertensi yang muncul setelah usia kehamilan 20 minggu dan dapat disertai proteinuria atau tanda disfungsi organ lain. Dampaknya yang luas terhadap ibu dan janin membuat preeklampsia masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting, terutama di negara berkembang (Bartal dan Sibai, 2020).

PE hingga saat ini merupakan salah satu komplikasi kehamilan yang masih menjadi masalah kesehatan utama, baik di dunia maupun di Indonesia. Secara global, PE terjadi pada sekitar 2-8% kehamilan di seluruh dunia dan menjadi penyebab lebih dari 70.000 kematian ibu serta 500.000 kematian janin/bayi setiap tahunnya. Insiden dan dampak PE jauh lebih tinggi di negara-negara berkembang, dengan estimasi prevalensi antara 1,8% hingga 16,7% (Adawiyah dan Widiasih, 2024; Karrar, Martingano, dan Hong, 2024; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021; World Health Organization (WHO), 2025).

PE juga merupakan penyebab utama kematian ibu di Indonesia, menempati urutan pertama dari seluruh penyebab kematian ibu hamil dengan kontribusi sebesar 33% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Data Kementerian Kesehatan RI menunjukkan bahwa insiden PE di Indonesia berkisar antara 3,4% hingga 9,4% dari seluruh kehamilan, dengan rata-rata laporan tahunan sekitar 4,8–5,3% kasus per tahun atau sekitar 128.000 kasus (Adawiyah dan Widiasih, 2024). Namun demikian, angka insiden ini dapat bervariasi di setiap wilayah di Indonesia dan cenderung tidak mengalami penurunan yang signifikan dalam satu dekade terakhir. PE tidak hanya meningkatkan morbiditas dan mortalitas ibu, tetapi juga berdampak besar terhadap risiko kematian bayi, kelahiran prematur, dan komplikasi lain pada kehamilan (Adawiyah dan Widiasih, 2024; World Health Organization (WHO), 2025).

Salah satu faktor yang diduga berkontribusi terhadap kejadian preeklampsia adalah kecukupan asupan asam folat selama kehamilan. Asam folat berperan dalam metabolisme satu karbon, sintesis DNA, pembentukan sel darah merah, serta metabolisme homosistein. Defisiensi asam folat dapat meningkatkan kadar homosistein, yang selanjutnya dikaitkan dengan stres oksidatif, disfungsi endotel, serta gangguan vaskular yang berpotensi meningkatkan risiko preeklampsia (Deka, Cahya, dan Alhida, 2022). Selain itu, asam folat juga memiliki aktivitas antioksidan lokal pada sel endotel, membantu menangkap radikal bebas, dan meningkatkan bioavailabilitas nitrat oksida, sehingga dapat melindungi fungsi pembuluh darah selama kehamilan (Sandra Gunawan et al., 2023).

Patogenesis PE terutama berakar pada abnormalitas dalam proses invasi trofoblas dan *remodeling* arteri spiral di uterus yang menyebabkan perfusi plasenta terganggu (Burton et al., 2019). Kondisi ini menimbulkan hipoksia plasenta yang memicu pelepasan faktor-faktor antiangiogenik seperti sFlt-1 dan endoglian, yang mengakibatkan disfungsi endotel sistemik, hipertensi, dan gangguan organ pada ibu (Burton et al., 2019). Asam folat memegang peranan penting dalam metabolisme homosistein, yang bila meningkat, dapat menimbulkan kerusakan endotel melalui stres oksidatif dan inflamasi (Abdul Lateef Junaid, 2025). Kekurangan asam folat menyebabkan hiperhomosisteinemia, yang memperburuk disfungsi vaskular dan meningkatkan risiko PE (Malahayati et al., 2018) Selain itu, asam folat berperan dalam metilasi DNA yang mengatur ekspresi gen penting pada pertumbuhan dan invasi trofoblas, sehingga cukup asupan asam folat dapat mendukung perkembangan plasenta yang sehat. Dalam konteks ini, asam folat diduga memiliki peran protektif melalui perbaikan fungsi endotel, penurunan kadar homosistein, serta dukungan terhadap proses plasentasi yang normal (Rahat et al., 2017; 2022).

Penelitian menunjukkan bahwa asupan asam folat yang cukup, baik melalui makanan maupun suplemen, dapat menurunkan risiko terjadinya PE. Sebuah studi menunjukkan bahwa konsumsi asam folat yang cukup, terutama jika dimulai sejak fase perencanaan kehamilan, berhubungan dengan penurunan risiko hipertensi dan PE. Wanita hamil yang tidak mengonsumsi atau kurang mengonsumsi asam folat, dengan durasi suplementasi yang pendek, memiliki risiko lebih tinggi mengalami PE (dapat mencapai sekitar 98%), sedangkan pada usia kurang dari 30 tahun, konsumsi asam folat dapat menurunkan risiko tersebut (Kamri et al., 2025). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa ibu hamil yang kurang mengonsumsi asam folat lebih berisiko mengalami Preeklampsia Berat (PEB) dibandingkan dengan ibu hamil yang rutin mengonsumsi asam folat (Sandra Gunawan et al., 2023). Selain itu, suplementasi asam folat sejak sebelum konsepsi hingga trimester kedua kehamilan telah direkomendasikan sebagai salah satu upaya pencegahan PE, selain manfaat utamanya dalam

mencegah cacat tabung saraf pada janin (Deka, Cahya, dan Alhida, 2022). Suplementasi asam folat sejak masa prakonsepsi dan awal kehamilan dapat memperbaiki fungsi vaskular dan menurunkan kadar homosistein, sehingga menawarkan efek protektif terhadap PE (Yadav et al., 2024). Namun, dosis dan durasi suplementasi yang optimal masih menjadi fokus penelitian lanjutan.

Asupan atau suplementasi asam folat dapat berhubungan dengan penurunan risiko preeklampsia, meskipun hasilnya belum sepenuhnya konsisten pada seluruh populasi. Beberapa studi menunjukkan efek protektif yang jelas, sedangkan studi pada kondisi khusus, seperti kehamilan kembar atau penggunaan obat antikejang, melaporkan hasil yang tidak signifikan. Oleh karena itu, diperlukan telaah yang lebih komprehensif untuk membedakan temuan yang benar-benar signifikan secara statistik, relevan secara biologis, serta yang mungkin dipengaruhi oleh faktor-faktor perancu.

Berdasarkan latar belakang tersebut, tinjauan pustaka ini disusun untuk menelaah hubungan antara asupan asam folat dan kejadian preeklampsia, sekaligus menilai konsistensi temuan, konteks populasi, serta implikasi klinisnya.

METODE

Artikel ini merupakan tinjauan pustaka naratif dengan penelusuran terstruktur. Penelusuran dilakukan pada basis data PubMed, Scopus, Cochrane Library, Garuda, dan *Google Scholar* sebagai sumber pelengkap, sedangkan ResearchGate tidak digunakan sebagai sumber pencarian utama karena bukan basis data akademik primer.

Kata kunci yang digunakan mencakup kombinasi berikut: (“*folic acid*” *OR folate OR* “vitamin B9” OR “asam folat”) AND (“preeclampsia” OR “pre-eclampsia” OR preeklampsia OR *pregnancy hypertension* OR *hypertensive disorder of pregnancy*). Pencarian dibatasi pada publikasi tahun 2015–2025 dan artikel berbahasa Indonesia atau bahasa Inggris.

Kriteria inklusi meliputi: (1) studi yang menilai hubungan asam folat dengan kejadian preeklampsia atau luaran hipertensi kehamilan yang relevan; (2) artikel penelitian primer, systematic review, atau meta-analisis yang relevan; (3) artikel dengan teks penuh yang dapat diakses; dan (4) artikel yang memiliki data hasil yang dapat ditafsirkan dengan jelas. Kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak relevan dengan topik, duplikasi, teks lengkap yang tidak tersedia, serta publikasi di luar rentang waktu yang telah ditetapkan.

Proses seleksi dilakukan melalui penyaringan judul dan abstrak, kemudian diikuti dengan penilaian terhadap teks lengkap. Jumlah artikel pada setiap tahap sebaiknya dilaporkan secara eksplisit, mulai dari jumlah artikel yang diidentifikasi, disaring, dan dievaluasi sepenuhnya, hingga jumlah akhir yang disertakan. Untuk meningkatkan transparansi, alur seleksi direkomendasikan untuk disajikan dalam diagram PRISMA (Gambar 1).

Selain itu, kualitas metodologis studi yang disertakan perlu dinilai menggunakan instrumen penilaian risiko bias atau kualitas studi yang sesuai dengan desain masing-masing artikel. Hasil penilaian kualitas ini sebaiknya dicantumkan dalam tabel tersendiri agar pembaca dapat menilai kekuatan bukti yang digunakan dalam pembahasan.

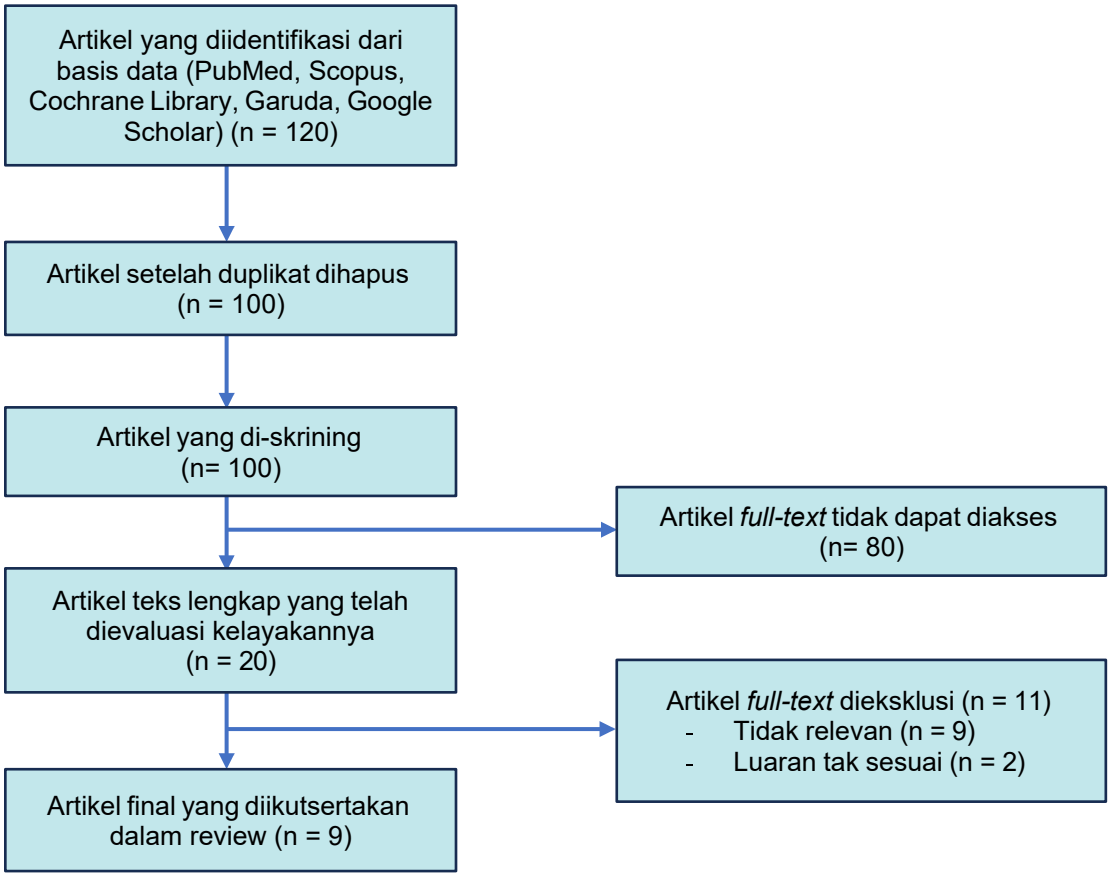
Data dari studi yang memenuhi syarat kemudian diekstraksi dan disajikan dalam bentuk tabel ringkasan yang mencakup desain studi, populasi, dosis asam folat, luaran utama, arah temuan, dan signifikansi statistik. Pendekatan ini diharapkan membuat tinjauan lebih transparan, lebih replikabel, dan lebih mendekati standar pelaporan tinjauan pustaka sistematis.

HASIL

Dari 12 artikel yang ditinjau (Tabel 1), sebagian besar studi menunjukkan bahwa asupan atau suplementasi asam folat berhubungan dengan penurunan risiko preeklampsia. Temuan yang paling konsisten muncul pada pemberian asam folat sejak prakonsepsi atau pada awal kehamilan, terutama pada populasi berisiko tinggi.

Beberapa studi menunjukkan hasil yang bermakna secara statistik, misalnya suplementasi asam folat dikaitkan dengan penurunan kejadian preeklampsia atau gangguan hipertensi kehamilan, baik dalam studi observasional maupun meta-analisis. Studi lain juga menunjukkan bahwa kadar asam folat yang lebih rendah berkaitan dengan luaran kehamilan yang kurang baik, termasuk gangguan pertumbuhan janin dan persalinan prematur.

Namun, tidak semua studi menunjukkan hasil yang signifikan. Pada populasi tertentu, seperti wanita hamil dengan epilepsi yang menggunakan *antiseizure medication* serta kehamilan kembar, suplementasi asam folat tidak selalu berhubungan dengan penurunan risiko preeklampsia secara statistik. Dengan demikian, efek asam folat tampak lebih konsisten pada populasi umum dan pada intervensi yang dimulai lebih awal, tetapi kurang seragam pada kelompok klinis tertentu. Tabel 1 memaparkan studi-studi yang diikutsertakan



Gambar 1. Alur Pemilahan Metode PRISMA Artikel Jurnal yang diikutsertakan dalam tinjauan pustaka naratif.

dalam tinjauan naratif ini beserta hasil utama dan signifikansinya.

PEMBAHASAN

Hasil tinjauan ini menunjukkan bahwa asupan atau suplementasi asam folat berhubungan dengan kecenderungan penurunan risiko preeklampsia. Temuan ini penting karena memperkuat dugaan bahwa status folat tidak hanya relevan untuk pencegahan cacat tabung saraf, tetapi juga berkaitan dengan kesehatan vaskular dan plasentasi selama kehamilan. Secara biologis, hubungan tersebut dapat dijelaskan melalui peran asam folat dalam metabolisme homosistein, perbaikan fungsi endotel, pengurangan stres oksidatif, serta dukungan terhadap metilasi DNA. Jalur-jalur ini penting untuk mencegah gangguan invasi trofoblas dan disfungsi plasenta, yang merupakan dasar patofisiologi preeklampsia. Mayoritas artikel menjelaskan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara asupan asam folat dan angka kejadian preeklampsia. Namun, beberapa artikel menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara asupan asam folat dan kejadian PE, terutama pada beberapa kasus tertentu.

Penelitian Zhang et al., (2023) menunjukkan adanya peningkatan signifikan risiko kelahiran prematur dan PE pada waktu bersamaan pada ibu hamil yang tidak diberi suplementasi asam folat pada awal kehamilan. Temuan ini menyoroti pentingnya suplementasi asam folat pada awal kehamilan, khususnya pada wanita dengan risiko PE. Temuan ini juga didukung dari penelitian Zheng et al., (2020) yang menunjukkan suplementasi asam folat dosis tinggi (4 mg/hari) dari sebelum hingga selama kehamilan dapat menurunkan kekambuhan PE dan beberapa komplikasi kehamilan lain pada wanita dengan risiko tinggi. *Novelty* utama dari tinjauan ini bukan sekadar menunjukkan bahwa asam folat “berhubungan” dengan preeklampsia, melainkan menekankan bahwa efek protektif tampak lebih konsisten apabila suplementasi dimulai sejak prakonsepsi atau pada awal kehamilan. Dengan demikian, waktu pemberian asam folat menjadi faktor penting dalam menafsirkan manfaat biologis maupun klinisnya.

Tabel 1. Karakteristik dan hasil utama dari sembilan studi yang diikutsertakan dalam tinjauan pustaka

Penulis/ tahun	Desain studi	Populasi	Paparan/dosis asam folat	Hasil utama	Signifikansi
Zhang et al., 2023	Observasional	Ibu hamil	Tidak ada suplementasi folat dini	Risiko preterm birth dan preeklampsia meningkat	Bermakna
Zheng et al., 2020	RCT	Wanita risiko tinggi preeklampsia	4 mg/hari	Menurunkan kekambuhan preeklampsia dan komplikasi lain	Bermakna
Das et al., 2024	Observasional	Ibu hamil India	Tablet/sirup Fe-folat ≥90 hari	Risiko preeklampsia/eklamsia lebih rendah	Bermakna
Yu et al., 2021	Meta-analisis	20 studi, 359.041 pasien	*Low-dose folic acid*	Menurunkan risiko preeklampsia, terutama bila dimulai pascakonsepsi dan IMT <25 kg/m²	Bermakna
Rahat et al., 2022	Eksperimental/ biologis	Model trofoblas	Status folat rendah	Mengganggu invasi trofoblas; DNMT1/DNMT3A meningkat dengan folat	Bermakna biologis
Dey et al., 2024	Prospektif	Ibu hamil	Folat serum rendah	Meningkatkan risiko beberapa luaran kehamilan; preeklampsia tidak signifikan	Campuran
Cui et al., 2024	*Systematic review/meta-analysis*	Berbagai studi	Suplementasi folat/multivitamin	Penurunan preeklampsia lebih konsisten pada multivitamin berfolat	Bermakna parsial
Alvestad et al., 2022	Prospektif kohort	Ibu hamil epilepsi	Suplementasi perikonsepsi	Tidak signifikan terhadap preeklampsia	Tidak bermakna
Corsi et al., 2022	Studi klinis	Kehamilan kembar	*Folic acid* dosis tinggi 4–5 mg/hari	Tidak menurunkan risiko preeklampsia	Tidak bermakna

Penelitian lain yang dilakukan Das et al. (2024) menunjukkan bahwa wanita yang tidak mengonsumsi tablet atau sirup zat besi dan asam folat minimal 90 hari selama kehamilan memiliki risiko 20% lebih tinggi mengalami preeklampsia atau eklampsia dibandingkan dengan wanita yang mengonsumsi suplemen yang cukup, setelah penyesuaian terhadap faktor lain. Selain itu, penelitian Yu et al. (2021) yang menggunakan metode meta-analisis terhadap 20 studi dengan total 359.041 pasien menunjukkan bahwa suplementasi asam folat dosis rendah (LD-FA) berkaitan dengan penurunan risiko PE. (penurunan risiko PE sebesar 31%), tetapi tidak terhadap hipertensi gestasional (GH). Selain itu, konsumsi LD-FA setelah konsepsi dan indeks massa tubuh (IMT) < 25 kg/m² sebelum hamil dianggap sebagai faktor pelindung untuk menurunkan risiko PE (penurunan risiko PE sebesar 32%).

Penelitian lain yang dilakukan Aulia et al. (2023) menyoroti masih rendahnya ibu hamil di Indonesia yang mengonsumsi 90+ tablet zat besi dan asam folat selama kehamilan sesuai rekomendasi nasional, yaitu hanya sebesar 29,2 %. Penelitian ini menegaskan pentingnya edukasi dan kepatuhan terhadap konsumsi asam folat pada ibu hamil. Selain itu, beberapa faktor perancu perlu dipertimbangkan dalam menginterpretasikan hubungan antara asupan asam folat dan risiko preeklampsia. Faktor seperti indeks massa tubuh (IMT), status nutrisi sebelum kehamilan, kepatuhan konsumsi suplemen, penggunaan multivitamin lain, serta kondisi metabolik maternal dapat

memengaruhi besarnya hubungan yang diamati pada berbagai penelitian.

Penelitian yang dilakukan oleh Rahat *et al*. (2022) menjelaskan bahwa kadar asam folat yang rendah pada kehamilan berhubungan erat dengan kejadian PE, melalui mekanisme epigenetik yang memengaruhi invasi trofoblas plasenta. Suplementasi asam folat dapat meningkatkan invasi trofoblas dan menurunkan risiko PE melalui regulasi metilasi DNA serta peningkatan ekspresi gen DNMT1 dan DNMT3A. Temuan ini memperkuat pentingnya asupan asam folat yang cukup selama kehamilan, bukan hanya untuk mencegah cacat tabung saraf, tetapi juga sebagai proteksi terhadap PE.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Yadav *et al*. (2024) menjelaskan peran homosistein dalam meningkatkan risiko PE. Penelitian ini menemukan peningkatan kadar homosistein dalam plasma dan penurunan signifikan kadar asam folat pada kasus PEB dibandingkan dengan PE ringan. Homosistein adalah asam amino non-esensial yang terbentuk dari metabolisme metionin. Dalam kondisi normal, homosistein akan didaur ulang menjadi metionin atau diubah menjadi sistein dengan bantuan vitamin B kompleks, terutama asam folat (vitamin B9)**,** vitamin B6, dan vitamin B12. Jika proses ini terganggu, maka terjadi hiperhomosisteinemia**,** yaitu peningkatan kadar homosistein dalam darah, yang dapat menyebabkan kerusakan sel endotel (lapisan dalam pembuluh darah) melalui produksi radikal bebas dan stres oksidatif. Hal ini dapat menyebabkan inflamasi pada pembuluh darah dan vasokonstriksi yang mengganggu aliran darah ke plasenta, sehingga menyebabkan hipoksia plasenta, salah satu pemicu utama PE. Penelitian ini menekankan bahwa hiperhomosisteinemia dapat dianggap sebagai faktor risiko yang dapat ditangani, karena suplementasi asam folat dan vitamin B12 diketahui mampu menurunkan kadar homosistein dalam plasma, sehingga berpotensi mengurangi risiko terjadinya PE beserta komplikasinya. Meskipun sebagian besar penelitian menunjukkan hubungan yang konsisten antara status folat dan kejadian preeklampsia, interpretasi hasil tetap perlu dilakukan dengan saksama. Sebagian besar studi yang tersedia masih bersifat observasional, sehingga hubungan yang ditemukan lebih tepat dimaknai sebagai asosiasi biologis yang kuat dan belum sepenuhnya membuktikan hubungan sebab-akibat secara definitif.

Penelitian yang dilakukan oleh Dey et al. (2023) menunjukkan bahwa kadar asam folat yang rendah (<8,6 ng/mL) selama kehamilan berhubungan dengan peningkatan risiko berbagai komplikasi kehamilan seperti keguguran, persalinan prematur, dan gangguan pertumbuhan janin (FGR). Namun, perbedaan kejadian anemia, hipertensi gestasional, diabetes gestasional, dan PE antara kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik. Penelitian lain yang dilakukan oleh Cui et al. (2024) dengan menggunakan metode *systematic review* dan meta-analisis menunjukkan bahwa suplementasi asam folat secara signifikan menurunkan kemungkinan terjadinya PE. Namun, penurunan risiko ini lebih terkait dengan konsumsi multivitamin yang mengandung asam folat, dan bukan dari suplementasi asam folat tunggal secara signifikan. Bukti artikel yang tersedia saat ini belum cukup kuat untuk mendukung bahwa suplementasi asam folat selama kehamilan efektif dalam mencegah PE. Hal ini juga didukung oleh penelitian Cong et al. (2022) yang menjelaskan bahwa konsumsi multivitamin dengan tambahan 0,8 mg asam folat pada awal kehamilan dapat secara signifikan menurunkan kejadian hipertensi dalam kehamilan (HDCP) dan preeklamsia.

Pada kasus-kasus tertentu, ditemukan bahwa asupan asam folat tidak secara signifikan dapat menurunkan risiko preeklamsia. Penelitian (Alvestad et al., 2022) menunjukkan bahwa wanita dengan epilepsi yang menggunakan *antiseizure medication* (ASM) dan suplementasi asam folat perikonsepsi dapat menurunkan risiko kelahiran prematur secara signifikan, namun tidak berpengaruh signifikan terhadap risiko PE. Hal ini juga terjadi pada kasus kehamilan bayi kembar, seperti yang dijelaskan oleh Corsi *et al*. (2022), Suplementasi asam folat dosis tinggi (4–5 mg/hari) tidak menurunkan risiko preeklampsia pada kehamilan kembar**.** Selain itu, tidak ada bukti bahwa asam folat dosis tinggi memberikan perlindungan terhadap PE pada populasi ini. Hasil-hasil yang tidak signifikan tersebut tetap memiliki nilai ilmiah yang penting dan tidak secara langsung meniadakan potensi manfaat asam folat terhadap preeklampsia. Perbedaan hasil antarpenelitian dapat dipengaruhi oleh variasi populasi, ukuran sampel, waktu pemberian suplementasi, dosis asam folat, penggunaan terapi lain, maupun karakteristik klinis khusus seperti kehamilan kembar dan penggunaan obat antikejang. Dengan demikian, efek protektif asam folat kemungkinan bersifat multifaktorial dan tidak berdiri sendiri.

Tinjauan pustaka ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, terdapat beberapa literatur yang memenuhi kriteria, namun pembahasannya sulit dipahami. Kedua, beberapa literatur telah memenuhi kriteria dan relevan dengan topik, namun teks

lengkapnya tidak dapat diakses atau memerlukan izin maupun pembelian jurnal tersebut. Ketiga, beberapa literatur memiliki tahun terbit lebih dari 5 tahun yang lalu. Keempat, teks lengkap yang menggunakan bahasa selain bahasa Indonesia atau bahasa Inggris dikecualikan. Kelima, beberapa literatur relevan dengan topik, namun tidak terindeks di Scimago atau SINTA (pengindeks jurnal nasional di Indonesia), sehingga tidak diikutsertakan. Namun demikian, dengan keterbatasan yang ada, kami mengupayakan semaksimal mungkin untuk menyusun pembahasan hasil tinjauan literatur secara komprehensif.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang signifikan antara asupan asam folat dan kejadian PE pada ibu hamil. Konsumsi asam folat yang cukup, baik melalui makanan maupun suplementasi, terbukti dapat menurunkan risiko terjadinya PE secara signifikan. Mekanisme protektif asam folat terutama berkaitan dengan fungsinya dalam metabolisme homosistein, perbaikan fungsi endotel, serta dukungan terhadap perkembangan plasenta yang sehat. Kekurangan asam folat diketahui dapat menyebabkan disfungsi endotel dan gangguan plasentasi yang memicu preeklampsia. Selain itu, intervensi asupan asam folat sejak sebelum konsepsi hingga masa awal kehamilan memiliki dampak pencegahan yang lebih optimal.

Saran untuk penelitian selanjutnya yaitu agar dapat melakukan penelitian observasional dan intervensi dengan desain yang kuat guna memperkuat bukti hubungan asam folat dan preeklampsia serta menentukan dosis optimal yang aman dan efektif.

PERNYATAAN KONFLIK KEPENTINGAN

Tim penulis memastikan tidak ada konflik kepentingan dalam penyusunan tinjauan literatur ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya, yang telah memberikan dukungan penuh sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

Abdul Lateef Junaid, M. (2025) 'Oxidative stress and nutrient imbalance in pre-eclampsia: the roles of homocysteine and vitamin B12', Journal of Pioneering Medical Sciences, 14(S02), pp. 108–114 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.47310/jpms202514S0217

Adawiyah, N.A., Ermiati dan Widiasih, R. (2024) 'Penanganan preeklampsia pada pasein preeklampsia berat dengan partial HELLP syndrome dan hipokalemia: laporan kasus', SENTRI: Jurnal Riset Ilmiah, 3(9), pp. 4404–4412 [online]. Tersedia pada: https://ejournal.nusantaraglobal.or.id/index.php/sentri/article/view/3348.

Alvestad, S., Husebye, E.S.N., Christensen, J., Dreier, J.W., Sun, Y., Igland, J., Leinonen, M.K., Gissler, M., Gilhus, N.E., Tomson, T. dan Bjørk, M. (2022) 'Folic acid and risk of preterm birth, preeclampsia, and fetal growth restriction among women with epilepsy: a prospective cohort study', Neurology, 99(6), pp. e605–e615 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200669.

Aulia, D.G., Flora, R. dan Fajar, N.A. (2023) 'Determinan kadar asam folat serum pada ibu hamil di Kabupaten Seluma', Jurnal Endurance, 8(1), pp. 150–156 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.22216/jen.v8i1.1781.

Bartal, M.F. dan Sibai, B.M. (2020) 'Preeclampsia', dalam Queenan, J.T., Spong, C.Y. dan Lockwood, C.J. (eds.) Protocols for high-risk pregnancies: an evidence-based approach. Edisi ke-7. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, pp. 517–528 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1002/9781119635307.ch50

Burton, G.J., Redman, C.W., Roberts, J.M. dan Moffett, A. (2019) 'Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications', BMJ, 366, l2381 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1136/bmj.l2381

Cong, J., Pu, D., Tan, R., Ge, X., Zhu, W., Shen, C.-E., Ge, J., Luo, X., Liu, J. dan Wu, J. (2022) 'Association between folic acid supplementation and hypertensive disorder complicating pregnancy in Jiangsu Province: a cross-sectional study', Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022, 7255331 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1155/2022/7255331.

Corsi, D.J., Gaudet, L.M., El-Chaar, D., White, R.R., Rybak, N., Harvey, A., Muldoon, K., Wen, S.W. dan Walker, M. (2022) 'Effect of high-dose folic acid supplementation on the prevention of preeclampsia in twin pregnancy', The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 35(3), pp. 503–508 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1725882

Cui, H., Zhang, N., An, J.L., Zeng, X., Zhao, Y., Sun, X., Bu, H. dan Wang, H. (2024) 'Maternal folic acid supplementation to prevent preeclampsia: a systematic review and meta-analysis', *Complementary Therapies in Medicine*, 82, 103052 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1016/j.ctim.2024.103052

Das, P., Das, T., Das, P. dan Roy, T. (2024) 'An association of deficiencies in balanced dietary practices and inadequate iron and folic acid supplement's intake during pregnancy and increasing risk of pre-eclampsia or eclampsia among Indian women', PLOS Global Public Health, 4(1), e0001633 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001633

Deka, I.T., Cahya, S.N. dan Alhida, S.V. (2022) 'Efektivitas suplementasi kalsium dan asam folat dalam mencegah pre eklampsia: literature review', Journal of Midwifery Science and Women's Health, 3(1), pp. 1–7 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.36082/jmswh.v3i1.564.

Dey, M., Dhume, P., Sharma, S.K., Goel, S., Chawla, S., Shah, A., Madhumidha, G. dan Rawal, R. (2024) 'Folic acid: the key to a healthy pregnancy – a prospective study on fetomaternal outcome', Tzu Chi Medical Journal, 36(1), pp. 98–102 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_110_23.

Kamri, A.M., Putra, B., Kosman, R. dan Basri, P.S. (2025) 'Folic acid supplementation in first-trimester pregnant women for preeclampsia prevention: a retrospective cohort study', Journal of Pharmaceutical and Sciences, 8(3), pp. 1479–1485 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i3.901

Karrar, S.A., Martingano, D.J. dan Hong, P.L. (2024) 'Preeclampsia', dalam StatPearls [online]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Tersedia pada: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570611/.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2021) Peringatan Hari Preeklamsia Sedunia 2021 [online]. Tersedia pada: https://ayosehat.kemkes.go.id/peringatan-hari-preeklamsia-sedunia-2021.

and homocysteine plasma in severe pre-eclampsia and normal pregnancy', Makara Journal of Health Research, 22(2), pp. 74–79 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.7454/msk.v22i2.9297.

Rahat, B., Mahajan, A., Bagga, R., Hamid, A. dan Kaur, J. (2017) 'Epigenetic modifications at DMRs of placental genes are

subjected to variations in normal gestation, pathological conditions and folate supplementation', Scientific Reports, 7, 40774 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1038/srep40774

Rahat, B., Hamid, A., Bagga, R. dan Kaur, J. (2022) 'Folic acid levels during pregnancy regulate trophoblast invasive behavior and the possible development of preeclampsia', Frontiers in Nutrition, 9, 847136 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.3389/fnut.2022.847136.

Sandra Gunawan, S., Triwidiyantari, D. dan Syafrullah, H. (2023) 'Hubungan konsumsi asam folat dengan preeklamsia di RSUD Subang tahun 2022', Jurnal Sehat Masada, 17(1), pp. 39–48 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.38037/jsm.v17i1.408

Yadav, B.K., Maskey, S., Bhattarai, A., Pradhananga, S., Shakya, S. dan Regmi, A. (2024) 'Association of serum homocysteine with vitamin B12 and folate levels in women with pre-eclampsia in a tertiary health care center in Nepal', BMC Women's Health, 24, 451 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1186/s12905-024-03284-9.

Yu, Y., Sun, X., Wang, X. dan Feng, X. (2021) 'The association between the risk of hypertensive disorders of pregnancy and folic acid: a systematic review and meta-analysis', Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 24, pp. 174–190 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.18433/jpps31500.

Zhang, Y.-J., Jiang, H., Lu, C., Sun, Y., Cui, S. dan Chen, C. (2023) 'The interaction between no folic acid supplementation during early pregnancy and preeclampsia increased the risk of preterm birth', Saudi Medical Journal, 44(3), pp. 260–267 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.15537/smj.2023.44.3.20220695.

Zheng, L., Huang, J., Kong, H., Wang, F., Su, Y. dan Xin, H. (2020) 'The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant women at high risk of pre-eclampsia: a randomized clinical trial', Pregnancy Hypertension, 19, pp. 253–258 [online]. Tersedia pada: https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.01.005