

# **TESIS**

## **HUBUNGAN ANTARA KADAR ASAM FOLAT PADA ASI DAN KADAR ASAM FOLAT PADA SERUM BAYI ASI EKSKLUSIF**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat  
memperoleh gelar Spesialis Anak pada Program  
Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Anak**



**ARIF BUDIMAN  
04022711822002**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2024**

## HALAMAN PENGESAHAN

### HUBUNGAN ANTARA KADAR ASAM FOLAT PADA ASI DAN KADAR ASAM FOLAT PADA SERUM BAYI ASI

#### TESIS

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
Memperoleh Gelar Dokter Spesialis Anak Pada Program  
Pendidikan Dokter Spesialis-1 ilmu Kesehatan Anak

Oleh:

**ARIF BUDIMAN**

**04022711822002**

Palembang, Desember 2024

Pembimbing I

Dr. dr. Yudianita-Kesuma, Sp. A (K), M.Kes  
NIP 197003172009122001

Pembimbing II

dr. Rismarini, Sp. A (K)  
NIP 195801261985032006

Pembimbing III

dr. Indrayady, Sp. A (K)  
NIP 197409072008041001

Mengetahui,  
Dekan Fakultas Kedokteran



## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Tesis ini dengan judul “Hubungan Antara Kadar Asam Folat pada ASI dan Asam Folat pada Serum Bayi ASI Eksklusif” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 13 Desember 2024.

Palembang, 13 Desember 2024.

Tim Penguji Karya tulis ilmiah berupa Tesis

1. dr. Julius Anzar, Sp.A(K)

NIP 196512281995031006

2. dr. RM. Indra, Sp.A(K)

NIP 197606212008011020

3. dr. Ariesti Karmila, Sp.A(K), M.Kes, PhD

NIP 197004112006042021

Mengetahui

Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Swari Husin, M.S

NIP 196412091992031003

Ketua Program Studi  
Ilmu Kesehatan Anak



dr. Ariesti Karmila, Sp.A(K), M.Kes, PhD

NIP 197904112006042021

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : dr. Arif Budiman

NIM : 04022711822002

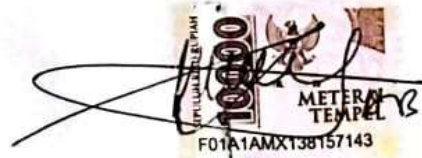
Judul : Hubungan antara Kadar Asam Folat pada ASI dan Kadar Asam Folat pada Serum Bayi ASI Eksklusif

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 23 Desember 2024



**dr. Arif Budiman**

## ABSTRAK

### **Hubungan antara Kadar Asam Folat pada ASI dan Kadar Asam Folat pada Serum Bayi ASI Eksklusif**

Asam folat merupakan vitamin B9 yang berperan dalam sistem metabolisme. Asam folat tidak dapat disintesis oleh tubuh dan harus diperoleh dari sumber eksogen. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa susu sapi memiliki kadar asam folat yang lebih tinggi dibandingkan dengan ASI, namun kadar asam folat pada bayi yang menerima ASI eksklusif lebih tinggi dibandingkan dengan bayi yang mengonsumsi susu sapi.

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan apakah terdapat hubungan antara kadar asam folat dalam ASI dengan kadar asam folat serum pada bayi yang mendapatkan ASI eksklusif.

Penelitian *cross-sectional* ini dilaksanakan pada bulan Mei hingga Juni 2024 di Klinik Tumbuh Kembang Anak RS Mohammad Hoesin Palembang. Analisis statistik dilakukan menggunakan SPSS versi 25.0.

Sebanyak 40 pasangan subjek penelitian memenuhi kriteria inklusi. Median kadar asam folat ASI adalah 5,3 (2-9,4) ng/mL, sedangkan median kadar asam folat serum bayi adalah 3,1 (0,9-14,2) ng/mL. Bayi berusia 3,5 bulan memiliki kadar asam folat lebih tinggi [6,7 (+0,1) ng/mL]. Tidak terdapat perbedaan kadar asam folat serum bayi berdasarkan jenis kelamin. Kadar asam folat pada bayi dengan berat badan  $\geq 6000$  gram lebih tinggi [4,2 (+3,0) ng/mL]. Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar asam folat ASI dengan kadar asam folat serum bayi ( $p = 0,417$ ).

Kadar asam folat dalam ASI dan serum bayi cenderung lebih rendah dibandingkan penelitian sebelumnya. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar asam folat dalam ASI dengan kadar asam folat serum bayi.

Kata kunci: Asam Folat, ASI, Menyusui, Suplementasi

## **ABSTRACT**

### **Correlation between Folic Acid Level on Breast Milk and Serum of Exclusively Breastfed Infant**

Folic acid is vitamin B9 which plays a role in the metabolic system. Folic acid cannot be synthesized and must be obtained from exogenous sources. The previous study has found that cow's milk does have higher levels of folic acid than breast milk, but infants with breast milk have higher levels of folic acid than infants with cow's milk.

The aims of this study to determine whether there is a correlation between folic acid levels in breast milk and serum folic acid levels in infants who are exclusively breastfed.

This cross-sectional study was carried out in May to June 2024 in Growth and Development Paediatric Clinic in Mohammad Hoesin Hospital Palembang. Statistics analysis using SPSS Version 25.0.

There were 40 pairs of research subjects who met the inclusion criteria. The median breast milk folic acid level was 5.3 (2-9.4) ng/L while the infant serum folic acid level was 3.1 (0.9-14.2) ng/L. Babies aged 3.5 months have higher folic acid [6.7 (+0.1) ng/mL]. There is no difference in infant folic acid levels between the two sexes. Folic acid levels in babies weighing  $\geq 6000$  grams are higher [4.2 (+3.0) ng/mL]. There was no significant correlation between breast milk folic acid levels and infant serum folic acid ( $p=0,417$ ).

Folic acid levels in breast milk and infant serum tend to be lower compared to previous studies. There was no significant correlation between breast milk folic acid levels and baby serum folic acid

Keywords Folic Acid, Breast Milk, Breastfeeding, Supplementation

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iv
ABSTRAK .....	v
ABSTRACT .....	vi
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR SINGKATAN .....	xi
<b>BAB I. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	2
1.3. Hipotesis Penelitian .....	2
1.4. Tujuan Penelitian .....	2
1.4.1. Tujuan Umum .....	2
1.4.2. Tujuan Khusus .....	3
1.5. Manfaat Penelitian .....	3
1.5.1. Manfaat di Bidang Akademik .....	3
1.5.2. Manfaat di Bidang Pengabdian Masyarakat .....	3
1.5.3. Manfaat di Bidang Penelitian .....	3
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>4</b>
2.1. Asam Folat .....	4
2.1.1. Definisi Asam Folat .....	4
2.1.2. Sumber Asam Folat .....	4
2.1.3. Kadar Asam Folat .....	5
2.1.4. Pencernaan dan Penyerapan Asam Folat .....	7
2.1.5. Fungsi Asam Folat .....	9
2.1.6. Defisiensi Asam Folat .....	11
2.1.7. Kelebihan Asam Folat .....	12
2.2. Pengukuran Kadar Asam Folat .....	14
2.2.1. Metode Mikrobiologi .....	14
2.2.2. Metode Kromatografi .....	15
2.2.3. Metode Biospesifik .....	15
2.3. Air Susu Ibu .....	17
2.4. Hubungan Kadar Asam Folat ASI dengan Kadar Asam Folat Bayi .....	19
2.5. Kerangka Teori .....	21
2.6. Kerangka Konsep .....	22
<b>BAB III. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>23</b>
3.1. Desain Penelitian .....	23
3.2. Tempat dan Waktu .....	23
3.3. Populasi dan Sampel .....	23

3.3.1. Populasi.....	23
3.3.2. Sampel.....	23
3.3.3. Besar Sampel.....	23
3.3.4. Cara Pengambilan Sampel .....	24
3.3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	24
3.4. Variabel Penelitian.....	25
3.5. Definisi Operasional .....	26
3.6. Bahan dan Cara Kerja .....	27
3.6.1. Persiapan Pra Penelitian.....	27
3.6.2. Cara Pengambilan Sampel.....	28
3.6.3. Prosedur Pengambilan ASI.....	29
3.6.4. Prosedur Pengambilan Serum Bayi... ..	30
3.6.5. Pengukuran Kadar Asam Folat dengan Metode ELISA .....	31
3.7. Analisis Data.....	32
3.8. Alur Penelitian .....	33
3.9. Kelayakan Etik.....	34
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>35</b>
4.1. Karakteristik Subjek .....	35
4.2. Kadar Asam Folat ASI dan Serum Bayi ASI Eksklusif .....	37
4.3. Hubungan antara Kadar Asam Folat ASI dan Serum Bayi ASI Eksklusif.....	37
<b>BAB V. PEMBAHASAN .....</b>	<b>40</b>
4.1. Karakteristik Subjek .....	40
4.2. Kadar Asam Folat ASI dan Serum Bayi ASI Eksklusif .....	41
4.3. Hubungan antara Kadar Asam Folat ASI dan Serum Bayi ASI Eksklusif.....	43
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>47</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>55</b>



## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Sumber Asam Folat Dalam Makanan .....	5
Tabel 2.2 Angka Kecukupan Folat yang dianjurkan Perhari .....	6
Tabel 2.3 Metode Pemeriksaan Asam Folat .....	17
Tabel 3.1 Definisi Operasional .....	26
Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Ibu dan Bayi .....	36
Tabel 4.2 Kadar Asam Folat Serum ASI dan Serum Bayi .....	37
Tabel 4.3 Kadar Asam Folat Serum ASI berdasarkan Faktor Subjek Ibu.....	38
Tabel 4.4 Kadar Asam Folat Serum Bayi berdasarkan Faktor Subjek Bayi .....	39
Tabel 4.5 Uji Korelasi antara Kadar Asam Folat Serum ASI dan Serum Bayi.....	39

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Absorpsi folat di usus halus dan sirkulasi enterohepatik .....	8
Gambar 2.2 Jalur Metabolisme Folat.....	10
Gambar 2.3 Kerangka Teori .....	21
Gambar 2.4 Kerangka Konsep.....	22
Gambar 3. 1 Alur Kerja Penelitian .....	33
Gambar 4.1 Alur pengambilan sampel penelitian.....	35
Gambar 4.2 <i>Scatter Plot</i> Kadar Asam Folat pada ASI dan Serum Bayi Eksklusif.....	37

## DAFTAR SINGKATAN

ASI	Air Susu Ibu
DHF	Dihidrofosfat
DM tipe 2	Diabetes Melitus Tipe 2
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
dTMP	<i>Deoxythymidine Monophosphate</i>
dUMP	<i>Deoxyuridine Monophosphate</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EPBA	<i>Enzyme Protein Binding Assay</i>
FOLR1	<i>Human Folate Receptor 1</i>
g	gram
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
mcg	<i>micrograms</i>
ml	mililiter
MTHFD	Metilen Tetrahidrofolat Dehidrogenase
MTHFR	Metilentetrahidrofolat Reduktase
nm	nanometer
nmol/L	nanomol/liter
PCFT	<i>Proton Coupled Folate Transporter</i>
RFC	<i>Reduced Folate Carrier</i>
RIA	<i>Radioimmunoassay</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
SHMT	Serin Hidroksimetiltransferase
SST	<i>Serum Separator Tube</i>
THFA	Tetrahidrofolat
UMFA	<i>Unmetabolized Folic Acid</i>
UV	<i>Ultraviolet</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Asam folat merupakan salah satu jenis vitamin B yaitu B<sub>9</sub> yang berperan dalam pembentukan ko-enzim pada sistem metabolik khususnya sintesis purin dan pirimidin, nukleoprotein, dan eritropoesis. Asam folat tidak dapat disintesis oleh manusia dan harus didapatkan dari sumber eksogen. Beberapa sumber utama asam folat adalah sayuran hijau, kacang-kacangan, bayam, asparagus, dan roti gandum. Asam folat juga dapat ditemukan pada rumput laut, telur, stroberi, brokoli dan *brussel sprouts*, hati, jus jeruk, kiwi, dan melon oriental. Asam folat juga ditemukan dalam ASI sebagai suplemen utama bayi <sup>1-3</sup>.

Menurut WHO, kadar asam folat normal dalam serum adalah 6-20 µg/mL. Rata-rata kadar asam folat serum bayi di beberapa negara seperti di Pantai Gading 2,6 µg/mL; di Vietnam 7,7 µg/mL; di Uzbekistan 5,2 µg/mL; dan di Jerman 17,7 µg/mL <sup>1-3</sup>.

Prevalensi defisiensi asam folat pada negara maju kurang dari 5%, tetapi pada negara berkembang lebih dari 20%. Penelitian di Meksiko pada tahun 2012 mendapatkan bahwa prevalensi defisiensi asam folat pada anak berumur 1-6 tahun adalah sekitar 3,2%. Penelitian di Guatemala pada tahun 2022 didapatkan prevalensi defisiensi asam folat pada anak-anak prasekolah adalah 33,5%. Data prevalensi defisiensi asam folat anak-anak di Indonesia masih belum dilaporkan <sup>1,5,6</sup>.

Penelitian di Amerika menemukan bahwa asam folat bebas dan asam folat total meningkat selama masa laktasi. Nilai asam folat pada bayi 6 bulan tanpa ASI adalah sebesar 45,59 nmol/L sedangkan pada bayi dengan ASI sebesar 56 nmol/L. Serum asam folat ditemukan berhubungan dengan riwayat ASI eksklusif. Penelitian di Cina juga menemukan bahwa level asam folat mengalami perubahan selama masa laktasi dengan rerata asam folat ASI 141 µg/mL dan rerata asam folat serum bayi 29,0 µg/mL. Kadar asam folat dalam ASI pada penelitian di Korea berkisar antara 201 – 365 nmol/L. Penelitian yang dilakukan di Jepang menemukan korelasi positif antara level asam folat ASI dan plasma bayi. Penelitian lain menemukan

bahwa susu sapi memiliki kadar asam folat yang lebih tinggi dibandingkan dengan ASI namun kadar asam folat serum pada bayi dengan ASI (19,8 µg/L) ditemukan lebih tinggi dibandingkan bayi dengan susu sapi (8,5 µg/L)<sup>11-15</sup>.

Defisiensi asam folat telah dikaitkan dengan berbagai penyakit seperti *Neural tube defect*, anemia megaloblastik, hiperhomosisteinemia, hipertensi dan kelainan kardiovaskular serta serebrovaskular. Dari beberapa penelitian, defisiensi asam folat juga terkait dengan kelainan neurologi seperti penurunan fungsi kognitif, demensia dan penyakit Alzheimer. Kelebihan Asam folat juga dapat menyebabkan gangguan kesehatan pada manusia. *Scientific Advisory Committee on Nutrition* menyatakan bahwa kelebihan asam folat meningkatkan risiko penurunan fungsi kognitif dan risiko kerusakan hepar.<sup>7-10</sup>

Pada tahun 2014 pemerintah Indonesia mengeluarkan kebijakan mengenai suplementasi ibu hamil dengan pemberian tablet tambah darah (TTD) yang bertujuan untuk mencegah anemia dan untuk fortifikasi asam folat. Satu-satunya penelitian kadar asam folat pada anak yang dilakukan di Indonesia adalah penelitian Ernawati yang dilakukan pada tahun 2011 yang melaporkan hasil kadar asam folat 19,05 µg/mL pada anak usia 6-8 bulan. Hingga saat ini belum terdapat data baru mengenai kadar asam folat pada anak di Indonesia, terutama pada bayi usia 2-6 bulan setelah diberlakukan kebijakan pemerintah tentang pemberian suplementasi asam folat pada ibu hamil di Indonesia.<sup>11</sup>

Dengan dilakukannya penelitian ini diharapkan akan didapatkan data mengenai kadar asam folat pada ASI dan serum bayi yang mendapatkan ASI eksklusif serta hubungan antara keduanya.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan kadar asam folat dalam ASI dengan kadar asam folat serum bayi yang diberi ASI eksklusif?

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

Terdapat hubungan antara kadar asam folat dalam ASI dengan kadar asam folat serum pada bayi yang diberi ASI eksklusif.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara kadar asam folat dalam ASI dan asam folat serum pada bayi yang diberi ASI eksklusif

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar asam folat pada ASI
2. Mengetahui kadar asam folat pada serum bayi ASI eksklusif
3. Menganalisis hubungan antara kadar asam folat dalam ASI dan asam folat serum pada bayi ASI eksklusif

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat di Bidang Akademik**

Penelitian ini diharapkan memberikan data kadar asam folat pada ASI dan asam folat pada bayi serta hubungan keduanya.

### **1.5.2 Manfaat di Bidang Pengabdian Masyarakat**

Dengan mengetahui kadar asam folat pada ASI dan serum bayi yang mendapatkan ASI eksklusif dan hubungan asam folat pada ASI dan serum bayi yang mendapatkan ASI eksklusif dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai kadar asam folat ASI eksklusif sebagai asupan primer pada bayi dan kadar asam folat pada serum bayi yang berperan besar dalam perkembangan masa depan anak.

### **1.5.3 Manfaat di Bidang Penelitian**

Data hasil penelitian ini dapat memberi kontribusi ilmiah dalam publikasi baik secara nasional ataupun internasional dan dapat digunakan sebagai data awal mengenai kadar asam folat pada ASI dan kadar asam folat serum bayi yang mendapatkan ASI eksklusif serta hubungan keduanya untuk penelitian selanjutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Serum and Red Blood Cell folate Concentrations for Assessing folate Status in Populations. *Vitam Miner Nutr*. 2012 [diakses tanggal 12 Februari 2023]. tersedia di: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75584/WHO\\_NMH\\_NHD\\_EPG\\_12.1\\_eng.pdf;jsessionid=0EE0B5B1CB44F5C5B5EE0CD5D4D9293C?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75584/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_eng.pdf;jsessionid=0EE0B5B1CB44F5C5B5EE0CD5D4D9293C?sequence=1)
2. Partearroyo T, De Lourdes Samaniego-Vaesken M, Ruiz E, Olza J, Aranceta-Bartrina J, Gil Á, et al. Dietary sources and intakes of folates and vitamin B12 in the Spanish population: Findings from the ANIBES study. *PLoS One*. 2017 [diakses tanggal 14 Februari 2023];12(12). Tersedia di: [/pmc/articles/PMC5731688/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35731688/)
3. Kim YN, Cho YO. folate food source, usual intake, and folate status in Korean adults. *Nutr Res Pract*. 2018 Feb 1 [diakses tanggal 14 Februari 2023];12(1):47. Tersedia di: [/pmc/articles/PMC5792256/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35792256/)
4. Khan KM, Jialal I. Folic Acid Deficiency. *StatPearls* [Internet]. 2022 Jun 27 [diakses tanggal 2023 Mar 23]; Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535377/>
5. Wong E, Molina-Cruz R, Rose C, Bailey L, Kauwell GPA, Rosenthal J. Prevalence and Disparities in folate and Vitamin B12 Deficiency Among Preschool Children in Guatemala. *Matern Child Health J*. 2022;26(1):156–67.
6. Nasu LC, Rosas VM, Levy TS, Humaran IMG, Arcos MAA, Campos MRR, dkk . Prevalence of folate and vitamin B12 deficiency in Mexican children aged 1 to 6 years in a population-based survey. *Salud Publica Mex*. 2012;54(2):116–24.
7. Bender DA. Micronutrients: Vitamins and Minerals. Dalam: Rodwell V, Bender D, Botham K, Kennelly P, Weil PA, Penyunting. *Harper's Illustrated Biochemistry*. edisi ke 31. New York: McGraw-Hill Education; 2018. h. 1289–319.
8. Reynolds EH. The neurology of folic acid deficiency. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:927–43.
9. Tangkilisan HA, Rumbajan D. Defisiensi folat. *Sari Pediatr*. 2016;4(1):21-5.
10. Scientific Advisory Committee of Nutrition. Update on Folic Acid. 2017 [diakses tanggal 12 Februari 2023]; tersedia di: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/637111/SACN\\_Update\\_on\\_folic\\_acid.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/637111/SACN_Update_on_folic_acid.pdf)
11. Eitenmiller R, Bryan WD, Khalsa IK, Feeley RM, Barnhart HM. folate Content of

- Human Milk During Early Lactational Stages. 1984;
12. Su Y, Mao Y, Tian F, Cai X, Chen R, Li N, et al. Profile of folate in Breast Milk from Chinese Women over 1–400 Days Postpartum. *Nutrients* 2022 [diakses tanggal 12 Februari 2023];14(14):2962. Tersedia di: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/14/2962/htm>
  13. Han YH, Yon M, Han HS, Kim KY, Tamura T, Hyun TH. folate contents in human milk and casein-based and soya-based formulas, and folate status in Korean infants. *Br J Nutr.* 2009;101(12):1769–74.
  14. Tamura T, Yoshimura Y, Arakawa T. Human Milk and Their and folate Status in Lactating Mothers and their Infants. 1980;(July):193–7.
  15. Page R, Robichaud A, Arbuckle TE, Fraser WD, MacFarlane AJ. Total folate and unmetabolized folic acid in the breast milk of a cross-section of Canadian women. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(5):1101–9.
  16. Ernawati T, Bardosono S, Sekartini R. Serum folate levels among healthy infants aged 6-8 months: relation to infants' nutritional status indicators and maternal knowledge-attitude-practice. *Med J Indones* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2022 Nov 2];20(2):138–42. Available from: <https://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/443>
  17. Merrell B, McMurry J. Folic Acid. 2020 [diakses tanggal 12 Februari 2023]; Tersedia di: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk554487>
  18. Shulpekova Y, Nechaev V, Kardasheva S, Sedova A, Kurbatova A, Bueverova E, et al. The concept of folic acid in health and disease. *Molecules.* 2021;26(12): DOI :10.3390/molecules26123731
  19. NIH. folate - Health Professional Fact Sheet [Internet]. U.S National Institutes of Health. 2021 [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/folate-HealthProfessional/>
  20. West AA, Caudill MA, Bailey LB. folatee. In: *Present Knowledge in Nutrition: Basic Nutrition and Metabolism.* Academic Press; 2020. h. 239–55.
  21. Brody T. Vitamins. In: *Nutritional Biochemistry.* 2nd ed. Academic Press; 1999 [diakses tanggal 2023 Mar 24]. h. 491–692. Tersedia di: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780121348366500123>
  22. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2019 tentang Angka Kecukupan Gizi yang Dianjurkan Untuk Masyarakat Indonesia. 2019;
  23. Obeid R, Warnke I, Bendik I, Troesch B, Schoop R, Chenal E, et al. Infants' folate



- Markers and Postnatal Growth in the First 4 Months of Life in Relation to Breastmilk and Maternal Plasma folate. *Nutrients*. 2023;15(6):1495.
24. Han YH, Yon M, Han HS, Kim KY, Tamura T, Hyun TH. Folate contents in human milk and casein-based and soya-based formulas, and folate status in Korean infants. *Br J Nutr*. 2008;101(12):1769–74.
25. O’connor DL, Green TJ. Maternal Folate Status and Lactation: Maternal Adaptation to Lactation Impact of Neonatal Intensive Care Unit Admission on Bacterial Colonization of Donated Human Milk. *View project The Congo View project. Artic J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1997 [diakses tanggal 2023 May 9]; Tersedia di: <https://www.researchgate.net/publication/263188929>
26. Houghton LA, Yang J, O’Connor DL. Unmetabolized folic acid and total folate concentrations in breast milk are unaffected by low-dose folate supplements. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jan 1 [diakses tanggal 2023 May 9];89(1):216–20. Tersedia di: <https://academic.oup.com/ajcn/article/89/1/216/4598244>
27. Hay G, Johnston C, Whitelaw A, Trygg K, Refsum H. Folate and cobalamin status in relation to breastfeeding and weaning in healthy infants. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):105–14.
28. Davis RE, Icke GC, Hilton JM, Orr E. Serum Thiamin, Pyridoxal, Cobalamin and Folate Concentrations in Young Infants. *Acta Pædiatrica*. 1986 May 1 [diakses tanggal 9 Mei 2023];75(3):402–7. Tersedia di: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1651-227.1986.tb10221.x>
29. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydroFolate are not the same thing. *Xenobiotica*. 2014 [diakses tanggal 24 Mar 2023];44(5):480–8. Tersedia di: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24494987/>
30. Alpers DH. Absorption and blood/cellular transport of Folate and cobalamin: Pharmacokinetic and physiological considerations. *Biochimie*. 2016 [diakses tanggal 2023 Mar 24];126:52–6. Tersedia di: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26586110/>
31. Subandrate, Athiah M, Amalia E, Saleh I, Safyudin, Hermansyah, et al. Folat : Peran dalam Metabolisme dan Metode Pemeriksaan. *Maj Kedokt Andalas*. 2022;45(1):51–62.
32. Milman N. Intestinal absorption of folic acid - new physiologic & molecular aspects. *Indian J Med Res*. 2012 Nov [diakses tanggal 9 Mei 2023];136(5):725. Tersedia di: </pmc/articles/PMC3573592/>
33. Visentin M, Diop-Bove N, Zhao R, Goldman ID. The Intestinal Absorption of Foliates.

- Annu Rev Physiol.2014 [diakses tanggal 9 Mei 2023];76:251. Tersedia di: [/pmc/articles/PMC3982215/](#)
34. Mahmood L. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency. *J Heal Res Rev*.2014 [diakses tanggal 2023 Mar 24];1(1):5. Tersedia di: <https://www.jhrr.org/article.asp?issn=2394-2010;year=2014;volume=1;issue=1;spage=5;epage=9;aulast=Mahmood>
  35. Subandrate, Gunarti DR, Sadikin M. Karakteristik dan Peran Protein Ikat Folat (PIF). *Kedokt dan Kesehat*. 2016;3(1):341–6.
  36. Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms and Folate status. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017 ;57(5):142–9.
  37. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu Y hong. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention. *Rev Obstet Gynecol*.2011[diakses tanggal 2023 Mar 24];4(2):52.Tersedia di: [/pmc/articles/PMC3218540/](#)
  38. Stamm RA, Houghton LA. Nutrient Intake Values for Folate during Pregnancy and Lactation Vary Widely around the World. *Nutrients*. 2013 [diakses tanggal 9 Mei 2023];5(10):3920. Tersedia di: [/pmc/articles/PMC3820052/](#)
  39. Donnelly JG. Folic acid. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2001 [diakses tanggal 9 Mei 2023];38(3):183–223. Tersedia di: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11451208/>
  40. Patel KR, Sobczyńska-Malefora A. The adverse effects of an excessive folic acid intake. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(2):159–63.
  41. Henry CJ, Nemkov T, Casás-Selves M, Bilousova G, Zaberezhnyy V, Higa KC, et al. Folate dietary insufficiency and folic acid supplementation similarly impair metabolism and compromise hematopoiesis. *Haematologica*. 2017 Nov 30 [diakses tanggal 2023 Mar 24];102(12):1985. Tersedia di: [/pmc/articles/PMC5709097/](#)
  42. Rosenberg IH. A History of the Isolation and Identification of Folic Acid. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):231–5.
  43. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12 , folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):673–85.
  44. Arcot J, Shrestha A. folate: methods of analysis. *Trends Food Sci Technol*. 2005;16(6–7):253–66.
  45. Iyer R, Tomar SK. Determination of folate/folic acid level in milk by microbiological assay, immuno assay and high performance liquid chromatography. *J Dairy Res*.

- 2013;80(2):233–9.
46. Arppe R, Mattsson L, Korpi K, Blom S, Wang Q, Riuttamäki T, et al. Homogeneous assay for whole blood folate using photon upconversion. *Anal Chem*. 2015 ;87(3):1782–8.
  47. Budiman MA, Sadikin M, Prijanti AR. Human serum Folate can be measured using Folate binding protein linked to enzyme-labeled protein ligand binding assay (ELPLBA) as well as ELISA. *Acta Biochim Indones*. 2018 [diakses tanggal 2023 Mar 24];1(2):59–67. Tersedia di: <https://scholar.ui.ac.id/en/publications/human-serum-Folate-can-be-measured-using-Folate-binding-protein-l>
  48. Shah R, Sabir S, Alhawaj AF. Physiology, Breast Milk. *StatPearls*. 2022 [diakses tanggal 23 Maret 2023]; Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539790/>
  49. Duale A, Singh P, Al Khodor S. Breast Milk: A Meal Worth Having. *Front Nutr*. 2021[diakses tanggal 24 Maret 2023];8:800927. Tersedia di: </pmc/articles/PMC8826470/>
  50. WHO. The physiological basis of breastfeeding. In: *Infant and Young Child Feeding: Model Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals*. Geneva: World Health Organization; 2009 [diakses tanggal 24 Maret 2023]. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148970/>
  51. Dror DK, Allen LH. Overview of Nutrients in Human Milk. *Adv Nutr*. 2018 [diakses tanggal 9 Mei 2023];9(suppl\_1):278S-294S. doi: 10.1093/advances/nmy022
  52. Mackey, AD, and Picciano, MF. Maternal folate status during extended lactation and the effect of supplemental folic acid. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1999, 69(2), 285–292.
  53. Gayatri M. Exclusive Breastfeeding Practice in Indonesia: A Population-Based Study. *Korean J Fam Med*. 2021 Sep;42(5):395-402.
  54. Kitano N, Nomura K, Kido M, Murakami K, Ohkubo T, Ueno M, Sugimoto M. Combined effects of maternal age and parity on successful initiation of exclusive breastfeeding. *Prev Med Rep*. 2015 Dec 29;3:121-6.
  55. Kaneko A., Kaneita Y., Yokoyama E. Factors associated with exclusive breast-feeding in Japan: for activities to support child-rearing with breast-feeding. *J. Epidemiol*. 2006;16:57–63.
  56. Centers for Disease Control and Prevention . Atlanta, GA: Author; Folic acid recommendations [Internet] 2023 Sep 19 [cited 2024 Nov 28]. Available

from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/recommendations.html>

57. Eitenmiller RR, Bryan WD, Khalsa IK, Feeley RM, Barnhart HM. Folate content of human milk during early lactational stages. *Nutrition Research*.1984; 4(3), 391–397.
58. Giang, H.T.N., Duy, D.T.T., Vuong, N.L. et al. Prevalence of exclusive breastfeeding for the first six months of an infant’s life and associated factors in a low–middle income country. *Int Breastfeed J*. 2023. 18, 47: 1-3
59. Iglesias-Platas I, Sobczyńska-Malefora A, Ponnusamy V, Mahaveer A, Voong K, Nichols A, Dockery K, Holland N, Mulla S, Shearer MJ, et al. Serum Folate Concentrations in Exclusively Breastfed Preterm Infants Who Received No Supplementary Oral Folic Acid After Discharge: A Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2024; 16(23):4220.
60. Lima RM, Leite EVNC, Furtado DF, Santos AMD. Prevalence and factors associated with the consumption of folic acid and iron in pregnant women in the BRISA cohort. *Infant*. 2020. 20 (3): 799-807.
61. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy, *European Journal of Obstetrics and amp; Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;1-10.
62. Samaniego-Vaesken MdL, Morais-Moreno C, Carretero-Krug A, Puga AM, Montero-Bravo AM, Partearroyo T, Gregorio V-M. Supplementation with Folic Acid or 5- Methyltetrahydrofolate and Prevention of Neural Tube Defects: An Evidence-Based Narrative Review. *Nutrients*. 2024; 16(18):3154.
63. Krishnaswamy PH, Prabhu S, Pandith NA, Shetty A. Serum Vitamin B12 and Folate Levels in Mothers and their Newborns: An Observational Study. *J Postgrad Med Edu Res*. 2016;50(4):190-193.
64. D'Aimmo MR, Satti M, Scarafile D, Modesto M, Pascarelli S, Biagini SA, Luiselli D, Mattarelli P, Andlid T. Folate-producing bifidobacteria: metabolism, genetics, and relevance. *Microbiome Res Rep*. 2023;3(1):11.
65. Page R, Wong A, Arbuckle, TE, MacFarlane AJ. The MTHFR 677C>T polymorphism is associated with unmetabolized folic acid in breast milk in a cohort of Canadian women. *The American Journal of Clinical Nutrition*.2019.00;1-9.
66. Cochrane KM, Elango R, Devlin AM, Hutcheon JA, Karakochuk CD. Human milk unmetabolized folic acid is increased following supplementation with synthetic folic acid as compared to (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid. *Sci Rep*. 2023;13(1):11298.
67. Nan Y, Li H. MTHFR genetic polymorphism increases the risk of preterm delivery. *Int*

J Clin Exp Pathol. 2015 Jun 1;8(6):7397-402.