



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Manfaat Suplementasi Mikronutrien Selama Kehamilan

Josephine Herwita Atepela Brenda C.
Dokter Umum, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Seribu hari pertama kehidupan adalah periode emas yang dimulai dari konsepsi hingga anak berusia 2 tahun. Periode ini sangat penting untuk membangun pondasi bagi tumbuh kembang anak. Nutrisi maternal, yaitu nutrisi selama mempersiapkan kehamilan, hamil, dan menyusui, memiliki peran utama dalam memenuhi nutrisi 1000 hari pertama kehidupan anak.

Kata Kunci: 1000 hari pertama kehidupan, kehamilan, mikronutrien, nutrisi.

ABSTRACT

The first thousand days of life is a golden period starts at conception until 2 years old. This period is very important for the foundation of growth and development. Maternal nutrition, which is nutrition before pregnancy, during pregnancy, and breastfeeding, has a major role for nutrition adequacy in the first 1000 days of a child's life. **Josephine Herwita Atepela Brenda C. Micronutrient Supplementation Use During Pregnancy**

Keywords: First 1000 days, pregnancy, micronutrient, nutrition.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Seribu hari pertama kehidupan, atau *first 1000 days*, adalah periode emas yang dimulai dari konsepsi hingga anak berusia 2 tahun. Periode ini sangat penting untuk membangun pondasi bagi tumbuh kembang anak.¹ Berbagai faktor memengaruhi suksesnya 1000 hari pertama kehidupan, seperti kesehatan ibu, ketersediaan dan kebersihan sanitasi, penyakit infeksi, polusi, dan lain-lain.³ Nutrisi merupakan salah satu faktor yang dapat diintervensi dan diperbaiki demi kesuksesan 1000 hari pertama kehidupan. Pemenuhan nutrisi ibu dari segi kualitas dan kuantitas tidak hanya memengaruhi kesehatan ibu, tetapi juga memengaruhi kesehatan generasi yang akan datang.³

Nutrisi maternal adalah nutrisi yang dibutuhkan wanita sebelum kehamilan, selama hamil, dan saat masa menyusui. Kebutuhan nutrisi ini signifikan meningkat selama kehamilan dan menyusui, sehingga pemenuhan nutrisi perlu disesuaikan.¹ Data Unicef menunjukkan bahwa

di Indonesia, baik pada wanita hamil maupun tidak hamil, memiliki kualitas diet yang buruk, yaitu kekurangan energi, protein, dan nutrisi esensial lain, seperti vitamin A, vitamin C, *zinc*, dan kalsium.¹ Padahal, nutrisi untuk mendukung kehamilan dan 1000 hari pertama sangat penting. Oleh karena itu, kecukupan nutrisi perlu ditingkatkan sejak sebelum hamil agar wanita sudah cukup ternutrisi saat hamil dan dapat mendukung kehamilannya dengan baik.¹

Berikut akan dipaparkan beberapa jenis mikronutrien dan peranannya pada kehamilan.

Vitamin B12

Vitamin B12 adalah vitamin larut air yang secara alami terdapat pada makanan. Vitamin B12 diperlukan pada masa kehamilan untuk mielinisasi, pembentukan fungsi sistem saraf, pembentukan sel darah merah, dan sintesis DNA.⁴ Rekomendasi harian vitamin B12 sesuai angka kecukupan gizi (AKG) Indonesia tahun 2019 adalah 4,5 mcg untuk wanita hamil dan

5 mcg untuk wanita menyusui.⁵ Sedangkan rekomendasi harian vitamin B12 oleh International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tahun 2015 adalah 2,6 mcg untuk wanita hamil dan 2,8 mcg untuk wanita menyusui.⁶ Suplementasi vitamin B12 untuk wanita hamil dan menyusui biasanya melebihi dosis rekomendasi harian; tidak terdapat dosis maksimum suplementasi vitamin B12 karena potensi toksisitasnya sangat rendah dan tubuh tidak menyimpan kadar vitamin B12 yang berlebih.⁴

Sebuah studi kohort prospektif oleh Mishra, *et al*, (2019) di India mengevaluasi pengaruh kadar vitamin B12 selama kehamilan dengan keluaran kehamilan. Hasil studi menunjukkan bahwa wanita yang melahirkan bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR) secara signifikan lebih banyak yang mengalami defisiensi vitamin B12 dibandingkan wanita yang melahirkan bayi berat badan normal, baik pada trimester pertama (82,1% vs 36,1%; $p < 0,0001$) maupun trimester

Alamat Korespondensi email: josephine.herwita@gmail.com



kedua (81,4% vs 42,9%; $p=0,04$). Defisiensi vitamin B12 pada trimester pertama kehamilan disebut meningkatkan risiko kelahiran BBLR sebesar 8 kali lipat, yaitu 8,09 (2,79-23,4; $p<0,0001$) dan defisiensi vitamin B12 pada trimester kedua kehamilan meningkatkan risiko kelahiran BBLR sebesar 3 kali lipat, yaitu 3,33 (1,17-9,5; $p=0,02$).⁷

Selain berpengaruh terhadap berat badan bayi, vitamin B12 juga dikaitkan dengan risiko diabetes gestasional. Studi Saravanan, *et al*, (2021) mendapatkan bahwa vitamin B12 berasosiasi negatif dengan kadar glukosa plasma puasa (1 SD: $-0,06$ mmol/l; 95% CI $-0,04, -0,08$; $p<0,0001$) dan kadar glukosa plasma 2 jam setelah makan ($-0,07$ mmol/l; 95% CI $-0,02, -0,12$; $p=0,004$). Kadar vitamin B12 yang lebih tinggi disebutkan menurunkan risiko diabetes gestasional sebesar 14,4% ($-0,07$ mmol/l; 95% CI $-0,02, -0,12$; $p=0,004$).⁸

Asam Folat

Asam folat merupakan vitamin B9 yang juga vitamin larut air. Asam folat juga terkandung dalam makanan secara alami, seperti sayuran hijau, kacang-kacangan, makanan laut, dan lain-lain, namun suplementasinya sangat umum. Asam folat berfungsi sebagai koenzim atau kosubstrat pada perpindahan karbon dalam proses sintesis DNA dan RNA, serta berperan pada metabolisme asam amino.⁹ Kecukupan asam folat selama kehamilan dapat membantu menurunkan risiko *neural tube defect* (NTD) ataupun defek kongenital lainnya.⁹ Oleh karena itu, kecukupan asam folat ketika hamil sangat penting. Wanita usia reproduktif dianjurkan mengonsumsi 400 mcg asam folat per hari melalui suplemen atau makanan terfortifikasi.⁹

Asam folat (*folic acid*/FA) akan direduksi menjadi *dihydrofolate* (DHF) untuk kemudian menjadi *tetrahydrofolate* (THF) dan secara enzimatik kemudian akan dikonversi menjadi *5-methyltetrahydrofolate* (5-MTHF). Oleh karena itu, 5-MTHF adalah bentuk folat yang paling aktif.¹⁰ FA merupakan antioksidan lemah, namun akan menguat dengan proses reduksi. Reduksi FA menjadi DHF disebutkan meningkatkan aktivitas bersihan lipid peroksidase. Reduksi DHF menjadi THF meningkatkan 3 kali lipat proteksi terhadap lipid peroksidase. Reduksi terakhir THF menjadi 5-MTHF juga disebutkan menghasilkan aktivitas antioksidan yang lebih superior.¹⁰

Pada kondisi ideal, efektivitas suplementasi FA ataupun 5-MTHF serupa; beberapa hal dapat

menyebabkan suplementasi 5-MTHF lebih baik, di antaranya pada variasi genetik tertentu organ hepar sulit mengaktifkan FA menjadi 5-MTHF, aktivasi 5-MTHF juga sangat bergantung pada aktivitas enzimatik. Selain itu, paparan sinar UV matahari dapat menumpulkan aktivasi asam folat, sedangkan 5-MTHF cenderung stabil pada paparan UV. Selain itu, 5-MTHF merepresentasikan 98% bentuk folat pada plasma.¹¹

Sebuah studi acak terkontrol plasebo di Malaysia membandingkan pemberian FA 1 mg dengan 5-MTHF 1,13 mg dan dengan plasebo selama 12 minggu. Hasil studi menunjukkan bahwa kedua bentuk folat tersebut mampu meningkatkan kadar folat plasma ataupun sel darah merah lebih baik dibanding plasebo ($p<0,001$). Namun, 5-MTHF meningkatkan kadar folat lebih tinggi dibanding FA setelah pemberian penuh selama 12 minggu ($p=0,023$). Selain itu, kadar homosistein pada kedua kelompok folat lebih rendah dibanding plasebo ($p<0,001$).¹²

Pada kondisi defisiensi folat, akan terjadi gangguan proses remetilasi homosistein, sehingga mengakibatkan kondisi hiperhomosisteinemia. Hiperhomosisteinemia akan meningkatkan stres oksidatif dan akan mengakibatkan disfungsi sel endotel. Kedua hal ini dikaitkan dengan proses patogenesis preeklampsia.¹³ Sebuah studi¹³ menyebutkan bahwa pemberian 15 mg 5-MTHF sejak trimester pertama kehamilan secara signifikan menurunkan kejadian preeklampsia dibandingkan plasebo. Bahkan, pemberian 15 mg 5-MTHF sejak trimester pertama kehamilan mampu meningkatkan berat badan lahir bayi, mengurangi kejadian distress pernapasan (*respiratory distress syndrome*/RDS), dan mengurangi kebutuhan intubasi pada bayi baru lahir.¹³ Kontras dengan studi tersebut, studi pemberian FA 4 mg/hari sejak usia kehamilan 8 minggu dibandingkan plasebo gagal menunjukkan kemampuan FA dalam mencegah preeklampsia pada wanita risiko tinggi ($p=0,37$).¹⁴ Kebutuhan harian folat (*reference daily intake*/RDI) adalah 4 mcg DFE (*dietary folate equivalents*) yang setara dengan 235,29 mcg 5-MTHF.¹⁵

Vitamin A

Vitamin A merupakan sekelompok retinoid larut air berupa retinol, retinal, dan retinil ester. Vitamin A dalam diet tersedia dalam 2 bentuk, yaitu *preformed* vitamin A dan provitamin A. *Preformed* vitamin A meliputi retinol dan retinil ester, dan provitamin A meliputi bentuk karetinoid seperti *beta-carotene*, *alpha-carotene*, dan *beta-*

cryptoxanthin. Kedua bentuk ini kemudian akan dimetabolisme intrasel menjadi bentuk aktif vitamin A, yaitu retinal dan *retinoic acid*.¹⁴

Defisiensi vitamin A sangat umum terjadi di negara berkembang, termasuk Indonesia.¹⁴ Defisiensi pada wanita hamil dapat mengakibatkan xerofthalmia pada ibu dengan gejala mata kering, *night blindness*, dan tidak dapat melihat pada kondisi gelap. Vitamin A pada kehamilan penting untuk pertumbuhan jaringan janin dan mempertahankan metabolisme ibu. Defisiensi pada kondisi hamil dan menyusui akan meningkatkan kejadian morbiditas dan mortalitas ibu ataupun bayi, meningkatkan risiko anemia, dan risiko pertumbuhan anak terhambat.¹⁴

Sebaliknya kelebihan *preformed* vitamin A pada wanita hamil dikaitkan dengan kejadian defek kongenital, seperti malformasi mata, *skull*, paru, dan jantung.¹⁴ Namun, disebutkan bahwa: *unlike preformed vitamin A, beta-carotene is not known to be teratogenic or lead to reproductive toxicity*.¹⁴ Kelebihan *beta-carotene* dalam jangka panjang dapat mengakibatkan kondisi *carotenoderma*, sebuah kondisi tidak berbahaya (*harmless*) yang menyebabkan kulit berwarna kuning oranye, bersifat reversibel jika konsumsi *beta-carotene* dihentikan.¹⁴ Dosis maksimum (*upper intake levels*/UL) vitamin A hanya untuk bentuk *preformed* vitamin A, yaitu 3.000 mcg RAE untuk wanita hamil dan menyusui usia >19 tahun.¹⁴ *Beta-carotene* dosis tinggi hingga 20–30 mg/hari tidak dikaitkan dengan efek toksisitas.¹⁴

Studi *review* Cochrane (2015) terhadap 19 studi menyebutkan bahwa suplementasi vitamin A secara rutin selama kehamilan, sebagai suplemen tunggal ataupun kombinasi dengan suplemen lain, tidak menurunkan risiko kematian ibu dan bayi. Namun, suplementasi vitamin A terbukti menurunkan risiko anemia maternal, infeksi maternal, dan menurunkan kejadian buta senja maternal.¹⁷

Vitamin C

Asam askorbat atau vitamin C dikenal sebagai vitamin larut air yang memiliki daya antioksidan kuat. Asam askorbat juga merupakan agen reduksi dan *chelator* (pengikat ion logam). *Chelation therapy* dilakukan pada kondisi kelebihan zat besi seperti *age-related macular degeneration*, kanker, penyakit Parkinson, dan penyakit Alzheimer.²² Pemberian asam askorbat seringkali disandingkan dengan zat besi karena



asam askorbat dapat meningkatkan absorpsi zat besi. Terdapat dua bentuk zat besi, yaitu *ferric* (Fe³⁺) dan *ferrous* (Fe²⁺). Sediaan besi *ferrous* (Fe²⁺) dapat diserap tanpa bantuan asam askorbat; asam askorbat hanya diperlukan untuk mengubah besi *ferric* (Fe³⁺) menjadi *ferrous* (Fe²⁺) agar dapat diabsorpsi karena penyerapan besi *ferric* (Fe³⁺) lebih buruk dibanding *ferrous* (Fe²⁺). Selain itu, asam askorbat diperlukan untuk membantu penyerapan besi *non-heme* (dari sumber makanan tumbuh-tumbuhan).^{22,23}

Terdapat beberapa jenis vitamin C, di antaranya asam askorbat yang terkandung dalam makanan dan suplemen makanan pada umumnya; vitamin C kombinasi bioflavonoid merupakan *polyphenolic* dalam tumbuhan mengandung vitamin C untuk meningkatkan bioavailabilitas vitamin C dan sebagai antioksidan; mineral askorbat disebut juga *buffered* vitamin C karena bersifat *less-acidic* dan lebih dapat ditoleransi lebih baik seperti sodium askorbat, kalsium askorbat, potassium askorbat, dan magnesium askorbat; *time-release* vitamin C melepas kandungan secara perlahan seolah mengonsumsi vitamin C dosis kecil sepanjang hari.²⁴ Mineral askorbat tetap mengandung asam askorbat, sebagai contoh 1.000 mg kalsium askorbat umumnya mengandung 90-110 mg kalsium dan 890-910 mg asam askorbat.²⁵

Studi Cochrane mengevaluasi manfaat suplementasi vitamin C pada wanita hamil pada 29 studi. Hasil studi menunjukkan bahwa suplementasi vitamin C tunggal atau kombinasi dengan suplemen lain memiliki risiko lebih rendah mengalami abrupsi plasenta (RR 0,64; 95% CI 0,44-0,92; 15,755 partisipan; 8 studi; $I^2 = 0\%$; *high quality evidence*) dan usia gestasi yang lebih panjang (MD 0,31; 95% CI 0,01-0,61; 14,062 partisipan; 9 studi; $I^2 = 65\%$) dibanding plasebo. Suplementasi vitamin C tunggal dikaitkan dengan penurunan *premature rupture of membranes* (PROM), baik PROM prematur (rerata RR 0,66; 95% CI 0,48-0,91; 1.282 partisipan; 5 studi; $I^2 = 0\%$) maupun matur (rerata RR 0,55; 95% CI 0,32-0,94; 170 partisipan; 1 studi).²⁶

Zinc

Suplementasi *zinc* pada wanita hamil disebutkan dapat menurunkan risiko kelahiran prematur.¹⁸ Selain itu, defisiensi *zinc* pada kehamilan dikaitkan dengan kejadian lahir dengan berat badan lahir rendah dan lahir kecil menurut usia kehamilan.¹⁹ Studi menyebutkan terdapat hubungan langsung antara asupan dan

suplementasi *zinc* terhadap status kecukupan *zinc* pada serum ibu.²⁰ Asupan *zinc* pada makanan sering tidak adekuat karena jumlah *zinc* dalam makanan tidak dapat dipastikan, gangguan penyerapan *zinc*, dan lain-lain.²⁰

Selain fungsinya pada kehamilan dan keluarannya, *zinc* juga diketahui memiliki fungsi menjaga dan meningkatkan sistem imun, mempercepat penyembuhan luka, dan mempercepat penyembuhan penyakit, seperti diare dan *common cold*.²¹

Studi *review* Cochrane terhadap 21 penelitian *randomized controlled trial* (RCT) menyebutkan bahwa suplementasi *zinc* pada wanita hamil dapat menurunkan risiko terjadinya kelahiran prematur (RR 0,86; 95% CI 0,76-0,97).¹⁸ Wang, *et al*, melakukan sebuah studi kohort untuk mengevaluasi pengaruh kadar *zinc* pada wanita hamil terhadap kejadian BBLR dan lahir kecil menurut usia kehamilan (KMK). Hasil studi menunjukkan bahwa defisiensi *zinc* pada serum ibu, baik pada trimester pertama, kedua, maupun ketiga, meningkatkan risiko terjadinya BBLR dan KMK secara signifikan.¹⁹

Zat Besi

Sebuah studi²⁷ menjelaskan bahwa absorpsi zat besi dapat terhambat jika kadar kalsium meningkat secara tiba-tiba akibat konsumsi suplemen kalsium. Setelahnya, akan terjadi adaptasi pada sistem regulasi di saluran pencernaan dan proses absorpsi zat besi akan kembali normal.²⁷

Zat besi bivalen adalah tipe zat besi yang umum digunakan sesuai rekomendasi WHO.²⁸ Penyerapan zat besi bivalen tidak terpengaruh makanan, sedangkan penyerapan besi trivalen meningkat jika diberikan bersama makanan.²⁸ Meskipun zat besi trivalen seperti *iron polymaltose complex* (IPC) memiliki efek samping saluran pencernaan yang lebih ringan, efektivitas besi bivalen lebih baik dibanding trivalen.²⁸ Peningkatan Hb dengan dosis terapeutik ekuivalen 100 mg zat besi selama 28 hari lebih tinggi pada besi bivalen ($1,1 \pm 0,3$ g/L) dibanding trivalen ($0,68 \pm 0,2$ g/L).²⁸ *Ferrous fumarate* merupakan salah satu zat besi bivalen yang banyak digunakan dan diketahui efektivitasnya cukup baik.^{29,30} Selain efektivitas *ferrous fumarate* sebagai zat besi bivalen yang cukup baik, harganya juga terjangkau dan efek sampingnya disebutkan cukup ringan dan dapat ditoleransi dengan baik.^{29,30} Sediaan *ferrous fumarate*

dianggap tepat dari sisi efektivitas, keamanan, dan harga/biaya, sehingga diharapkan ketaatan minum obat juga lebih baik.²⁷⁻³⁰

Suplementasi zat besi disebutkan dapat meningkatkan berat badan bayi ketika lahir. Pada studi oleh Mishra, *et al*, di Zimbabwe, bayi yang lahir dari wanita yang mengonsumsi suplementasi zat besi signifikan lebih berat 103 g ($p=0,001$) dibanding bayi yang lahir dari ibu tanpa suplementasi zat besi.³¹ Namun, konsumsi zat besi berlebih di tengah kehamilan dikaitkan dengan penurunan pertumbuhan janin, sesuai hasil studi oleh Hwang, *et al*, yang menemukan bahwa diameter biparietal, lingkaran perut, dan panjang femur lebih rendah pada bayi yang lahir dari ibu yang mengonsumsi zat besi tinggi (tertil ketiga, >17,04 mg) dibanding yang mengonsumsi zat besi lebih rendah.³²

Suplementasi zat besi dapat meningkatkan konsentrasi hemoglobin ibu hingga 4,59 g/L (95% CI 3,72-5,46);³³ juga bermanfaat menurunkan risiko anemia (RR 0,50; 0,42-0,59), defisiensi zat besi (0,59; 0,46-0,79), anemia defisiensi zat besi (0,40; 0,26-0,60), dan kelahiran BBLR (0,81; 0,71-0,93).³³ Hal ini sangat penting mengingat efek negatif anemia terhadap kelahiran; pada studi ini juga disebutkan bahwa anemia pada trimester pertama atau kedua meningkatkan risiko kelahiran BBLR (*adjusted* OR 1,29; 1,09-1,53) dan kelahiran prematur (1,21; 1,13-1,30). Peningkatan dosis zat besi 10 mg/hari hingga 66 mg/hari mampu menurunkan risiko anemia maternal (RR 0,88; $p<0,001$), berat badan lahir meningkat (RR 15,1; $p=0,005$), dan penurunan risiko BBLR sebanyak 3% (RR 0,97; $p<0,001$). Durasi suplementasi zat besi tidak berpengaruh signifikan terhadap keluaran ini.³³

SIMPULAN

Secara umum, mikronutrien memegang peranan penting dalam memenuhi kebutuhan nutrisi maternal. Konsumsi mikronutrien sebagai pemenuhan nutrisi maternal berkontribusi terhadap perbaikan kesehatan ibu serta memperbaiki keluaran kehamilan. Dalam meningkatkan kesehatan ibu, mikronutrien di antaranya berperan menurunkan kejadian diabetes gestasional, preeklampsia, xerofthalmia, anemia, dan kejadian infeksi pada wanita hamil. Pemenuhan mikronutrien juga dapat meningkatkan kesehatan dan imunitas wanita hamil. Mikronutrien dapat memperbaiki keluaran kehamilan di antaranya dengan meningkatkan berat badan bayi atau

berkontribusi menurunkan kejadian BBLR, menurunkan kejadian distres pernapasan pada bayi, dan mencegah kelahiran prematur.

DAFTAR PUSTAKA

- Cetin I, Bühling K, Demir C, Kortam A, Prescott SL, Yamashiro Y, et al. Impact of micronutrient status during pregnancy on early nutrition programming. *Ann Nutrition Metabolism*. 2019;74(4):269–78.
- Framework of action maternal nutrition 2019 [Internet]. [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://www.unicef.org/indonesia/media/2696/file/Framework-of-Action-Maternal-Nutrition-2019.pdf>.%20Diakses%2013%20Maret%202020
- First 1000 days. The critical window to ensure that children survive and thrive. [Internet]. 2017 [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://www.unicef.org/southafrica/media/551/file/ZAF-First-1000-days-brief-2017.pdf>
- National Institutes of Health - Vitamin B12 [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>
- AKG 2019. Permenkes RI no 75 tahun 2019 tentang angka kecukupan gizi yang dianjurkan bagi Bangsa Indonesia [Internet]. 2019. Available from: <https://peraturan.bpk.go.id/Home/Details/138621/permenkes-no-28-tahun-2019>.
- Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “think nutrition first”. *Internat Gynecol Obstetr*. 2015;131:213-53.
- Mishra J, Tomar A, Puri M, Jain A, Saraswathy KN. Trends of folate, vitamin B12, and homocysteine levels in different trimesters of pregnancy and pregnancy outcomes. *Am J Human Biol*. 2020;32(5):e23388. doi: 10.1002/ajhb.23388.
- Saravanan P, Sukumar N, Adaikalakoteswari A, Goljan I, Venkataraman H, Gopinath A, et al. Association of maternal vitamin B12 and folate levels in early pregnancy with gestational diabetes: A prospective UK cohort study (pride study). *Diabetologia*. 2021;64(10):2170–82.
- National Institutes of Health - Folate [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>
- Rezk BM, Haenen GRMM, van der Vijgh WJF, Bast A. Tetrahydrofolate and 5-methyltetrahydrofolate are folates with high antioxidant activity. Identification of the antioxidant pharmacophore. *FEBS Letters*. 2003;555(3):601–5.
- Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstetr Gynecol Reproductive Biol*. 2020;253:312-9.
- Henderson A, Aleliunas R, Loh S, Khor G, Harvey-Leeson S, Glier M, et al. L-5-methyltetrahydrofolate supplementation increases blood folate concentrations to a greater extent than folic acid supplementation in Malaysian women. *J Nutrition*. 2018;148(6):885-90.
- Saccone G, Sarno L, Roman A, Donadono V, Maruotti GM, Martinelli P. 5-methyl-tetrahydrofolate in prevention of recurrent preeclampsia. *J Maternal-Fetal Neonatal Med*. 2015;29(6):916–20.
- Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): Double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ*. 2018;362:3478. DOI: 10.1136/bmj.k3478
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Converting units of measure for folate, niacin, and vitamins A, D, and E on the nutrition and supplement facts labels. FDA; 2019 .pp.4.
- National Institutes of Health - Vitamin A and carotenoids [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/>
- McCauley ME, van den Broek N, Dou L, Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;10:2.
- Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;2:1.
- Wang H, Hu YF, Hao JH, Chen YH, Su PY, Wang Y, et al. Maternal zinc deficiency during pregnancy elevates the risks of fetal growth restriction: A population-based birth cohort study. *Scient Rep*. 2015;5:1-10.
- Boskabadi H, Maamouri G, Akhondian J, Ashrafzadeh F, Boskabadi A, Faramarzi R, et al. Comparison of birth weights of neonates of mothers receiving vs. not receiving zinc supplement at pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2021;21:1-7.
- National Institutes of Health - Zinc [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>
- Timoshnikov VA, Kobzeva TV, Polyakov NE, Kontoghiorghes GJ. Redox interactions of vitamin C and iron: Inhibition of the pro-oxidant activity by deferiprone. *Internat J Mol Sci*. 2020;21(11):3967.
- National Institutes of Health - Vitamin C [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/>
- Confused about the different types of vitamin C? *Nutri Advanced* [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://www.nutriadvanced.co.uk/news/confused-about-the-different-types-of-vitamin-c/>
- Supplemental forms. *Linus Pauling Institute* [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-C/supplemental-forms>
- Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2016(3):1-4.
- Lönnerdal B. Calcium and iron absorption - Mechanisms and public health relevance. *Internat J Vitamin Nutr Res*. 2010;80(45):293-9.
- Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: A clinical overview. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:846824. doi: 10.1100/2012/846824.
- Ruiz-Argüelles G, Díaz-Hernández A, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology* 2007;12(3):255-6.
- Eesha A, Yogita K, Manju T, Giriya W, Vijaya P. Pharmacoeconomic evaluation of ferrous ascorbate, ferrous fumarate and iron polymaltose complex in 14 to 24 weeks of gestation. *Int J Health Sci Res*. 2015;5(11):339-44.
- Mishra V, Thapa S, Retherford RD, Dai X. Effect of iron supplementation during pregnancy on birthweight: Evidence from Zimbabwe. *Food Nutr Bull*. 2005;26(4):338–47.
- Hwang JY, Lee JY, Kim KN, Kim H, Ha EH, Park H, et al. Maternal iron intake at mid-pregnancy is associated with reduced fetal growth: Results from Mothers and Children’s Environmental Health (MOCEH) study. *Nutr J*. 2013;12(1):38.
- Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:3443.