

Literature Review

Maternal Iron Deficiency and It's Effects on the Fetus and Infant

Novita Arlisa Lumban Raja¹, Agung Ikhssani¹

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding author:

Name: Novita Arlisa Lumban Raja

Address: Bandar Lampung

E-mail:

lumbanrajanovita@gmail.com

Abstract.

Iron is essential for the function of all cells through its role in oxygen delivery, electron transport, and enzymatic activity. Cells with high metabolic rates require more iron and are at greater risk for dysfunction during iron deficiency. Iron deficiency is associated with adverse pregnancy outcomes, including increased maternal disease, low birth weight, prematurity, and intrauterine growth restriction. The rapidly developing fetal brain is particularly at risk for iron deficiency, which can occur due to maternal iron deficiency, hypertension, smoking, or glucose intolerance. Low maternal gestational iron intake is associated with autism, schizophrenia, and abnormal brain structures in the offspring. Newborns with iron deficiency have impaired recognition memory, slower processing speed, and poorer bonds that persist despite postnatal iron deficiency. Scientific sources were obtained from Google Scholar and Pubmed in the form of textbooks and scientific journals totaling 33 pieces. This literature review describes the neurocognitive and mental health consequences of fetal iron deficiency and emphasizes that fetal iron is a key nutrient influencing brain development and function throughout life.

Keyword: Iron Deficiency, Maternal, Fetus, Infant

1. INTRODUCTION

Konsentrasi hemoglobin darah yang rendah merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat utama secara global dengan konsekuensi yang beragam. Hal ini mempengaruhi kesehatan fisik dan perkembangan kognitif individu yang menyebabkan produktivitas rendah dan pembangunan ekonomi yang buruk suatu negara. Masalah tersebut juga terkait dengan tingginya angka kesakitan dan kematian ibu dan bayi terutama di negara berkembang. Laporan WHO menunjukkan bahwa anemia mempengaruhi lebih dari setengah miliar wanita usia reproduksi secara global. Dari jumlah tersebut, 22% dari wanita tersebut merupakan ibu hamil [1].

Anemia adalah komplikasi paling umum yang terkait dengan kehamilan, yang mempengaruhi hampir setengah dari wanita hamil secara global. Biasanya terjadi karena perubahan fisiologis normal kehamilan yang mengakibatkan konsentrasi hemoglobin. Masalahnya lebih umum di negara berkembang di mana ada diet yang tidak memadai dan vitamin prenatal yang buruk dan asupan zat besi dan asam folat. Jenis anemia yang paling umum adalah anemia defisiensi besi yang terutama menyerang wanita usia reproduksi, terutama wanita hamil [2]. Angka kejadian anemia di Indonesia terbilang masih cukup tinggi. Berdasarkan data [3], prevalensi anemia pada remaja sebesar 32 %, artinya 3-4 dari 10 remaja menderita anemia. Hal tersebut dipengaruhi oleh kebiasaan asupan gizi yang tidak optimal dan kurangnya aktifitas fisik. Hampir separuh ibu hamil di Indonesia mengalami anemia atau kekurangan darah. Sebanyak sebanyak 48,9% ibu hamil di Indonesia mengalami anemia.

Persentase ibu hamil yang mengalami anemia di Indonesia meningkat dibandingkan dengan data Riskesdas 2018 yaitu 32%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 38,2% ibu hamil di Indonesia mengalami anemia [Hb<11 g/dl] [4].

Anemia selama kehamilan memiliki beberapa efek samping. Berdasarkan jenis dan tingkat keparahan anemia pada kehamilan mungkin memiliki hasil ibu dan janin yang buruk. Masalah bagian kebidanan yang disebabkan oleh anemia yang paling umum meliputi; aborsi, prematuritas, kematian janin intrauterin, berat badan lahir rendah dan kematian perinatal. Literature review ini menggambarkan konsekuensi neurokognitif dan kesehatan mental dari kekurangan zat besi janin dan menekankan bahwa zat besi janin adalah nutrisi utama yang mempengaruhi perkembangan dan fungsi otak sepanjang umur.

2. METHOD

Penelitian ini merupakan studi literature review, di mana peneliti mencari, menggabungkan inti sari serta menganalisis fakta dari beberapa sumber ilmiah yang akurat dan valid, yang mengkaji kekurangan zat besi maternal dan efeknya terhadap janin dan bayi. Sumber ilmiah didapatkan dari google scholar dan Pubmed berupa textbook dan jurnal ilmiah yang berjumlah 33 buah.

3. RESULT

Penelitian yang dilakukan oleh [5] yaitu terdapat bukti substansial dari kurva berbentuk U yang menunjukkan konsentrasi hemoglobin terendah pada kehamilan trimester kedua. Berat badan lahir rendah memiliki dampak negatif terhadap kesehatan bayi, baik jangka pendek maupun jangka panjang. Hal ini terjadi oleh beberapa faktor dan salah satu yang tertinggi disebabkan oleh anemia. Pengaruh anemia pada kehamilan dan kejadian BBLR memiliki hasil yang berbeda pada setiap trimester. Anemia pada trimester pertama tidak mempengaruhi terjadinya BBLR jika tidak berlanjut ke trimester selanjutnya. Namun anemia pada trimester kedua dan ketiga berpotensi mempengaruhi berat badan lahir rendah dan kelahiran prematur, dengan risiko tertinggi jika terjadi pada trimester ketiga. Konsentrasi hemoglobin yang tidak normal pada ibu hamil dapat menyebabkan luaran neonatus yang buruk, yaitu seperti berat badan lahir rendah.

Penelitian yang dilakukan oleh [6] mempelajari pengaruh anemia ibu terhadap skor APGAR bayi baru lahir dan membandingkannya dengan ibu tidak anemia. Metode dalam penelitian cross sectional ini 100 subjek dibagi menjadi dua kelompok; masing - masing berisi 50 subjek berdasarkan non probability sampling berturut - turut . Kelompok A terdiri dari 50 ibu hamil anemia (hemoglobin < 11,0g/dl) dan kelompok B 50 ibu hamil non anemia hemoglobin > 11,0 g/dl) dan didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan linier antara anemia ibu hamil dengan probabilitas skor APGAR rendah lebih besar pada menit ke satu dan lima.

Penelitian yang dilakukan oleh [7] dalam menilai pentingnya zat besi sangat untuk proses perkembangan saraf awal dan hubungannya dengan gangguan spektrum autisme (ASD). Peneliti memeriksa asupan zat besi ibu dalam kaitannya dengan risiko ASD pada anak-anak kelahiran California yang terdaftar dalam studi kasus-kontrol berbasis populasi *The Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment (CHARGE)* dari 2003 hingga 2009 dengan diagnosis ASD (n=520) atau perkembangan khas (=346) yang dikonfirmasi secara klinis menggunakan penilaian standar. Kuintil asupan zat besi tertinggi selama periode indeks dikaitkan dengan penurunan risiko ASD dibandingkan dengan yang terendah [rasio odds yang disesuaikan = 0,49, interval kepercayaan 95%: 0,29, 0,82], terutama selama menyusui. Asupan zat besi yang rendah secara signifikan berinteraksi dengan usia ibu lanjut

dan kondisi metabolisme; eksposur gabungan dikaitkan dengan peningkatan risiko ASD 5 kali lipat.

Penelitian oleh [8] Kekurangan zat besi ibu dan infeksi selama kehamilan secara individual telah dikaitkan dengan peningkatan risiko skizofrenia pada bayi dikemudian hari. Penelitian yang dilakukan oleh [8] dalam studi berbasis populasi dengan hubungan catatan individu dari Sistem Pencatatan Sipil Denmark, Daftar Rumah Sakit Denmark, dan Daftar Psikiatri Denmark Pusat. Dalam kohort kelahiran tunggal Denmark 1.403.183 lahir antara 1977 dan 2002, didapatkan bahwa 6729 mengembangkan skizofrenia antara 1987 dan 2012. Anggota kohort memiliki riwayat dan telah didiagnosis anemia pada dan Infeksi ibu didefinisikan berdasarkan infeksi yang membutuhkan rawat inap di rumah sakit selama kehamilan. Didapatkan hasil bahwa anemia ibu dan infeksi keduanya terkait dengan peningkatan risiko skizofrenia dalam analisis yang tidak disesuaikan [peningkatan 1,45 kali lipat untuk anemia, 95% CI: 1,14-1,82; peningkatan 1,32 kali lipat untuk infeksi, 95% CI: 1,17-1,48]. Temuan ini menunjukkan bahwa anemia ibu dan infeksi memiliki efek aditif tetapi tidak interaktif, dan oleh karena itu, mereka dapat mewakili dua faktor risiko independen skizofrenia.

Zat besi sangat mendasar untuk fungsi seluler sehingga penyerapannya oleh sel adalah proses alami di seluruh spesies. Mekanisme pengambilan besi dari lingkungan ekstraseluler oleh tumbuhan, ragi, dan mamalia sangat mirip. Sel mamalia memasukkan besi ke dalam cincin porfirin hemoprotein serta ke dalam enzim, di mana bagian besi sangat penting untuk aktivitas enzim tersebut. Contoh yang pertama termasuk hemoglobin, mioglobin, dan sitokrom. Contoh yang terakhir mencakup berbagai enzim dari hidrosilase yang memediasi metabolisme seluler dasar menjadi demethylases yang memodifikasi kromatin DNA dan dengan demikian ekspresi gen [9]. Kecukupan zat besi sangat penting untuk pengiriman oksigen ke unit janin plasenta maternal untuk mendukung peningkatan kebutuhan konsumsi oksigen kehamilan [10]. Pemeliharaan konsentrasi hemoglobin ibu yang memadai mendukung kebutuhan oksigen dari 3 komponen unit. Di luar pengiriman oksigen, zat besi dalam sitokrom mengkatalisis pembentukan ATP pada saat tingkat konsumsi oksigen janin sangat tinggi, sebagian besar didorong oleh perkembangan struktural organ janin. Otak adalah organ yang paling membutuhkan oksigen dimana sejumlah 60% dari total tingkat konsumsi oksigen janin. Tingkat konsumsi oksigen otak janin manusia yang tinggi ini disebabkan oleh perkembangan struktural neuron dan glia dan jauh melebihi tingkat konsumsi oksigen otak spesies mamalia lainnya [11].

Otak janin berkembang dari struktur bilobed yang halus pada usia kehamilan 24 minggu menjadi struktur bersulkus dan girasi yang kompleks pada aterm yang terlihat jauh lebih mirip otak dewasa yang matang daripada otak janin sebelumnya. Peningkatan kompleksitas permukaan mencerminkan diferensiasi seluler yang masif dari otak janin. otak di beberapa daerah otak dan proses yang meliputi hippocampus, striatum, dan proses mielinisasi [12].

Selama defisiensi zat besi ibu yang ringan, zat besi diprioritaskan untuk janin [. Namun, selama defisiensi zat besi sedang dan berat, seluruh unit janin plasenta ibu menjadi kekurangan zat besi, dengan konsekuensi jangka pendek dan jangka panjang yang signifikan bagi janin. Konsekuensi ini juga terjadi pada janin dari ibu yang cukup zat besi yang bagaimanapun memiliki kondisi kehamilan yang membahayakan pada proses transfusi zat besi ke janin. Kondisi ibu ini termasuk hipertensi, merokok, diabetes mellitus, dan kembar [14].

Kekurangan zat besi janin, baik karena defisiensi zat besi ibu atau kondisi kehamilan yang mengganggu pengiriman zat besi janin ibu, mengakibatkan 3 risiko pada janin. Risiko langsungnya adalah perkembangan otak janin. Asupan zat besi ibu yang rendah pada trimester ketiga menyebabkan perubahan struktur otak neonatus, termasuk perubahan dalam materi abu-abu yang mengindeks arsitektur dendritik yang kurang kompleks [15]. Bayi baru lahir yang kekurangan zat besi nonanemia dengan konsentrasi feritin serum tali pusat <40 mg/L telah mengganggu pemrosesan memori pengenalan seperti halnya pada bayi usia 2 bulan dengan konsentrasi feritin serum tali pusat <76 mg/L.[16].

Pada usia dini di mana kelainan ini dapat dideteksi sangat berimplikasi pada janin yang abnormal dibandingkan dengan perkembangan otak pascakelahiran karena kekurangan zat besi. Memori pengenalan sebagian besar dimediasi oleh hipokampus, yang merupakan struktur yang sangat metabolik dan berkembang pesat selama periode akhir janin dan neonatus awal, membuatnya lebih rentan terhadap kurangnya substrat penting yang mendukung metabolisme energi [17]. Risiko kedua adalah perkembangan otak jangka panjang. Defisiensi besi janin/neonatal dikaitkan dengan disfungsi neurokognitif jangka panjang meskipun cadangan besi secara spontan terpenuhi pada usia 9 bulan [18]. Status besi neonatus yang rendah mengurangi kinerja memori pengenalan pada usia 3,5-4 tahun, meskipun bayi tidak lagi kekurangan zat besi [19].

Risiko ketiga adalah defisiensi besi postnatal pada masa bayi dan balita dan gejala sisa perkembangan saraf yang menyertainya. Bayi yang kekurangan zat besi saat janin memiliki status zat besi yang lebih buruk pada usia 9 bulan dan dengan demikian memiliki risiko lebih besar untuk menjadi kekurangan zat besi [20]. Kekurangan zat besi selama masa bayi dan balita dikaitkan dengan kecepatan pemrosesan informasi pada otak yang lebih lambat, fungsi motorik yang lebih buruk, dan peningkatan disfungsi sosial selama masa pertumbuhan. fase akut defisiensi besi memberikan risiko neuromorbiditas jangka panjang yang signifikan termasuk depresi dan kecemasan di masa dewasa [21]. Salah satu alasan ketidakcukupan zat besi pada janin adalah bahwa ASI sangat rendah zat besi. ASI mungkin merupakan satu-satunya sumber makanan untuk bayi dalam 6 bulan pertama pascakelahiran dan dengan demikian bayi bergantung pada besi yang disimpan selama kehidupan janin untuk mendukung sintesis hemoglobin dan perkembangan organ selama periode tersebut [18].

4. DISCUSSION

4.1 Kebutuhan zat besi selama kehamilan

Zat besi merupakan elemen penting yang dibutuhkan oleh hampir semua organisme karena perannya yang sangat diperlukan dalam proses seperti sintesis DNA, pertumbuhan dan diferensiasi sel, kekebalan, fungsi mitokondria dan respons terhadap hipoksia [23]. Kebutuhan zat besi meningkat sekitar 10 kali lipat selama kehamilan dari 0,8 mg/hari pada trimester pertama menjadi 7,5 mg/hari pada trimester ketiga untuk mendukung peningkatan massa sel darah merah ibu, mempertahankan pertumbuhan plasenta dan janin, serta menampung kehilangan darah selama persalinan [24]. Plasenta membutuhkan sekitar 90 mg besi dan mengangkut sekitar 270 mg besi ke janin selama kehamilan normal [25].

4.2 Peran hepsidin

Homeostasis besi sistemik dikendalikan oleh hepsidin – hormon peptida yang sebagian besar diproduksi di hati dan diekskresikan oleh ginjal. Hepsidin bekerja dengan mengatur aktivitas ferroportin – satu-satunya protein pengangkut besi pada mamalia [25]. Ferroportin mengantarkan besi yang disimpan, pada diet, atau daur ulang ke darah plasma dan diekspresikan di semua tempat yang terlibat dalam pertukaran besi-plasma, termasuk

membran basolateral enterosit duodenum, makrofag, hepatosit, dan permukaan basal sinsitiotrofoblas plasenta yang pada sirkulasi janin ferroportin, sehingga mencegah ekspor besi ke plasma darah. Perubahan kadar hepsidin dapat menyebabkan fluktuasi yang cepat dalam konsentrasi besi plasma. Ekspresi hepcidin meningkat sebagai respons terhadap peradangan, infeksi, keganasan, dan kelebihan zat besi. Degradasi ferroportin yang dimediasi oleh hepcidin menyebabkan zat besi tetap terperangkap di dalam makrofag dan enterosit duodenum dan oleh karena itu tidak tersedia untuk jaringan yang membutuhkannya. Penghambatan penyerapan zat besi duodenum - dikenal sebagai 'blok hepcidin' - dapat menjelaskan mengapa zat besi oral tidak efektif pada keadaan inflamasi. Ekspresi hepsidin berkurang pada keadaan defisiensi besi, anemia, hipoksemia, dan peningkatan dorongan eritropoietik [26]. Pada kehamilan yang sehat, hepsidin meningkat pada trimester pertama bila dibandingkan dengan keadaan tidak hamil, tetapi kemudian menurun pada trimester kedua dan ketiga [27]. Diperkirakan bahwa pola ini memfasilitasi peningkatan penyerapan zat besi dari makanan dan pelepasan zat besi dari simpanan. Namun, mekanisme yang mendasari supresi hepsidin ibu saat kehamilan berlanjut masih belum diketahui. Perkembangan defisiensi besi mungkin menjadi pendorong utama, meskipun konsentrasi hepsidin rendah dilaporkan bahkan pada wanita yang memiliki kadar besi yang normal saat melahirkan [9].

4.3 Homeostasis besi plasenta dan janin

Sebagian besar transfer besi ke janin terjadi selama trimester ketiga, yang bertepatan dengan periode ekspresi hepsidin terendah. Transfer bersifat searah. Besi terikat pada transferin dalam sirkulasi ibu dan diambil oleh reseptor transferin 1 yang terletak di membran apikal syncytiotrofoblas. Kompleks ini kemudian diendositosis dan akhirnya diekspor ke permukaan basal sinsitiotrofoblas di mana, melalui ferroportin, besi memasuki sirkulasi janin. Relatif sedikit yang diketahui tentang hepsidin janin dan respons unit ibu-plasenta-janin terhadap perubahan status zat besi ibu. Sebuah studi baru-baru ini mengevaluasi mekanisme pada model trofoblas murine dan *in vitro* dari kekurangan zat besi kronik dan di amati respon tak terduga yang memprioritaskan retensi zat besi plasenta dan transfer besi janin. Respon ini mungkin memiliki manfaat evolusioner untuk melindungi proses plasenta yang bergantung pada besi, dan dapat memberikan manfaat secara keseluruhan untuk janin meskipun ketersediaan besi janin berkurang. Hal ini juga menunjukkan bahwa janin mungkin tidak dapat mengkompensasi kekurangan zat besi ibu dengan meningkatkan transfer zat besi plasenta. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi pentingnya temuan ini [28].

Alasan utama untuk mempertahankan keadaan kecukupan zat besi selama kehamilan adalah untuk melindungi kesehatan ibu, meningkatkan hasil kehamilan, dan mendorong perkembangan janin. Sebuah tinjauan sistematis baru-baru ini menunjukkan bahwa kekurangan zat besi pada trimester pertama dan kedua dikaitkan dengan peningkatan morbiditas ibu dan peningkatan risiko hasil kehamilan yang merugikan didefinisikan sebagai berat lahir rendah, prematuritas, atau pembatasan pertumbuhan intrauterin. Wanita hamil yang kekurangan zat besi menunjukkan bahwa terapi zat besi mengurangi tingkat morbiditas ini. Sedikit perdebatan mengenai apakah wanita hamil yang kekurangan zat besi harus diobati [29].

Hampir 2 miliar dari 7,5 miliar orang di planet ini kekurangan zat besi, hal ini merupakan kekurangan mikronutrien yang paling umum di dunia [30]. Kebutuhan zat besi meningkat secara drastis pada kehamilan untuk mengakomodasi volume sel darah merah yang berkembang, pertumbuhan janin, dan plasenta ditambah kehilangan darah yang diantisipasi atau tidak diantisipasi saat melahirkan, terutama dengan persalinan sesar [31]. Scholl melaporkan bahwa kebutuhan zat besi dalam kehamilan dapat melebihi 1.000 mg dengan 500

yang dibutuhkan untuk ekspansi sel darah merah, 300-350 untuk janin yang sedang berkembang dan plasenta dengan variabel kerugian saat melahirkan [32]. Keterlambatan perkembangan saraf terkait defisiensi besi permanen mungkin terjadi jauh sebelum anemia muncul. Feritin, seng protoporfirin rasio heme, dan kandungan hemoglobin retikulosit adalah tes yang lebih sensitif pada neonatus. Penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk mempercepat deteksi dan penatalaksanaan untuk menurunkan efek merugikan terhadap ibu, janin, maupun perkembangan bayi [33].

6. REFERENCES

- [1] Wouters HJ, van der Klauw MM, de Witte T, Stauder R, Swinkels DW, Wolffenbuttel BH, et al. 2019. Association of anemia with health-related quality of life and survival: a large population-based cohort study. *haematologica*,104(3), 468.
- [2] Samuels P. Hematologic complications of pregnancy. 2018. *Gabbes Obstet Essent Norm Probl Pregnancies E-Book* :322.
- [3] Riskesdas K. 2018. Hasil Utama Riset Kesehata Dasar (RISKESDAS). *J Phys Math Theor*, 44(8), 1–200.
- [4] Tanziha I, Damanik MRM, Utama LJ, Rosmiati R. 2016. Faktor risiko anemia ibu hamil di Indonesia. *J Gizi Dan Pangan*, 11(2), 143–152.
- [5] Murtiningih D, Khofiyah N, Rokhanawati D. Anemia in Each Trimester with Low Birth Weight: A Systematic Literature Review. In 2019.
- [6] Ahmad MO.2015. Effect of maternal anaemia on APGAR score of newborn. *J Rawalpindi Med Coll*,19(3),239–242.
- [7] Schmidt RJ, Tancredi DJ, Krakowiak P, Hansen RL, Ozonoff S. 2014. Maternal intake of supplemental iron and risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol*, 180(9), 890–900.
- [8] Nielsen PR, Meyer U, Mortensen PB. 2016. Individual and combined effects of maternal anemia and prenatal infection on risk for schizophrenia in offspring. *Schizophr Res*,172(1–3),35–40.
- [9] Mezzaroba L, Alfieri DF, Simão ANC, Reiche EMV. 2019. The Role of Zinc, Copper, Manganese and Iron in Neurodegenerative Diseases. *Neurotoxicology*, 74, 230–41.
- [10] Guo Y, Zhang N, Zhang D, Ren Q, Ganz T, Liu S, et al. 2019. Iron homeostasis in pregnancy and spontaneous abortion. *Am J Hematol*, 94(2), 184–188.
- [11] Steiner P. Brain fuel utilization in the developing brain. 2019. *Ann Nutr Metab*, 75(1):8–18.
- [12] Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil J, et al. 2017. *Volpe's neurology of the newborn e-book*. Elsevier Health Sciences.
- [13] Cao C, O'Brien KO. 2013. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr Rev*, 71(1), 35–51.
- [14] Delaney KM, Guillet R, Fleming RE, Ru Y, Pressman EK, Vermeylen F, et al. 2019. Umbilical cord serum ferritin concentration is inversely associated with umbilical cord hemoglobin in neonates born to adolescents carrying singletons and women carrying multiples. *J Nutr*, 149(3)4, 6–15.
- [15] Monk C, Georgieff MK, Xu D, Hao X, Bansal R, Gustafsson H, et al. 2016. Maternal Prenatal Iron Status and Tissue Organization in the Neonatal Brain. *Pediatr Res*, 79(3),482–488.

- [16] Geng F, Mai X, Zhan J, Xu L, Zhao Z, Georgieff M, et al. 2015. Impact of Fetal-Neonatal Iron Deficiency on Recognition Memory at 2 Months of Age. *J Pediatr*, 167(6), 1226–1232.
- [17] Lapillonne A, Moltu SJ. 2016. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Clinical Outcomes of Preterm Infants. *Ann Nutr Metab*, 69(Suppl. 1), 35–44.
- [18] Jabès A, Thomas KM, Langworthy S, Georgieff MK, Nelson CA. 2015. Functional and Anatomic Consequences of Diabetic Pregnancy on Memory in Ten-Year-Old Children. *J Dev Behav Pediatr*, 36(7), 529–535.
- [19] Riby L, Smith M, Foster J. 2012. Nutrition and mental performance: a lifespan perspective. Macmillan International Higher Education.
- [20] Shao J, Richards B, Kaciroti N, Zhu B, Clark KM, Lozoff B. 2021. Contribution of iron status at birth to infant iron status at 9 months: data from a prospective maternal-infant birth cohort in China. *Eur J Clin Nutr*, 75(2), 364–372.
- [21] East P, Doom JR, Blanco E, Burrows R, Lozoff B, Gahagan S. 2021. Iron deficiency in infancy and neurocognitive and educational outcomes in young adulthood. *Dev Psychol*, 2021;57[6]:962.
- [22] Lönnerdal B. 2017. Excess Iron Intake As A Factor In Growth, Infections, And Development Of Infants And Young Children. *Am J Clin Nutr*, 106(6), 1681-1687.
- [23] Zhang C. 2014. Essential Functions Of Iron-Requiring Proteins In DNA Replication, Repair And Cell Cycle Control. *Protein Cell*, 5(10), 750–760.
- [24] Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, Cadwell B, Nemeth E. 2014. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*, 6(8), 3062–3083.
- [25] Fisher AL, Nemeth E. 2017. Iron Homeostasis During Pregnancy. *Am J Clin Nutr*, 106(6), 1567-1574.
- [26] Ganz T. 2013. Systemic Iron Homeostasis. *Physiol Rev*, 93(4), 1721–41.
- [27] Bah A, Pasricha S-R, Jallow MW, Sise EA, Wegmuller R, Armitage AE, et al. 2017. Serum Hepcidin Concentrations Decline During Pregnancy and May Identify Iron Deficiency: Analysis Of A Longitudinal Pregnancy Cohort in The Gambia. *J Nutr*, 47(6),1131–1137.
- [28] Sangkhae V, Fisher AL, Wong S, Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Chu A, et al. 2020. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *J Clin Invest*, 130(2), 625–640.
- [29] Dewey KG, Oaks BM. 2017. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation. *Am J Clin Nutr*. 106(6), 1694-1702.
- [30] Ritchie H, Roser M. Micronutrient deficiency. *Our World Data*. 2017;
- [31] Achebe MM, Gafer-Gvili A. 2017. How I Treat Anemia in Pregnancy: Iron, Cobalamin, And Folate. *Blood J Am Soc Hematol*, 129(8), 940–9.
- [32] Scholl TO. 2011. Maternal Iron Status: Relation to Fetal Growth, Length Of Gestation, And Iron Endowment Of The Neonate: *Nutrition Reviews*, 69(S1), 23–29.
- [33] Cusick SE, Georgieff MK, Rao R. 2018. Approaches for Reducing The Risk Of Early-Life Iron Deficiency-Induced Brain Dysfunction In Children. *Nutrients*, 10(2), 227.