

**Review Artikel****Defisiensi Mikronutrisi (Zat Besi, Magnesium, Zinc, Kalsium, Vitamin D, Asam Folat, Vitamin C, Vitamin E, dan Omega 3) pada Preeklamsia****Muhammad Ilham Aldika Akbar, Bayu Agung Sangkara Putra**Departemen Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya,  
Indonesia

Korespondensi: Muhammad Ilham Aldika Akbar, Email: muhammad-i-a@fk.unair.ac.id

**Abstrak**

Preeklamsia masih menjadi penyebab utama mortalitas dan morbiditas maternal neonatal di Indonesia. Preeklamsia disebabkan oleh multifaktorial yang ujungnya akan berakhir dengan terjadinya disfungsi endotel vaskular dan manifestasi klinis sistemik. Indonesia merupakan salah satu negara berkembang dengan masalah besar yang terkait dengan nutrisi. Tingginya angka stunting dan malnutrisi pada anak-anak, remaja, dan ibu hamil merupakan masalah nasional yang menjadi perhatian utama. Defisiensi nutrisi khususnya mikronutrisi ditunjukkan dari berbagai penelitian memiliki kaitan dengan terjadinya hipertensi dalam kehamilan. Pada artikel ini kami akan membahas mengenai peran dan keterkaitan mikronutrisi (Zat besi, magnesium, zinc, kalsium, vitamin C, D, E, dan DHA) dengan terjadinya preeklamsia.

***Micronutrient (Iron, Magnesium, Zinc, Calcium, Vitamin D, Folic acid, Vitamin C, Vitamin E, and Omega-3) Deficiency on Preeclampsia*****Abstract**

*In Indonesia, preeclampsia continues to be the leading cause of maternal and infant morbidity and mortality. A complex etiology for preeclampsia led to vascular endothelial dysfunction and a widespread clinical presentation. Indonesia is a developing nation with significant nutrition-related issues. The key cause for concern is the high rate of stunting and malnutrition in children, adolescents, and pregnant women. Micronutrient deficits in particular have been linked to the development of hypertensive disorders in pregnancy. In this post, we will discuss about how micronutrients like iron, magnesium, zinc, calcium, and the vitamins C, D, E, and DHA might affect in the development of preeclampsia.*

## Pendahuluan

Penyakit hipertensi dalam kehamilan merupakan salah satu penyebab utama kematian maternal dan perinatal di seluruh dunia. Menurut *World Health Organization* (WHO), hipertensi pada kehamilan termasuk preeklampsia dan eklampsia masih merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu hamil dan janin selain perdarahan dan infeksi. Secara global, diperkirakan kejadian preeklampsia pada kehamilan sekitar 2-8%. Di wilayah Amerika latin dan Kepulauan Karibia, hipertensi dalam kehamilan menyebabkan hampir 26% kematian pada maternal, sedangkan di wilayah Afrika dan Asia berkontribusi terhadap 9% kematian<sup>1</sup>

Indonesia merupakan salah satu negara berkembang dengan masalah yang terkait dengan nutrisi. Selain masalah kelebihan nutrisi seperti obesitas, Indonesia juga masih banyak menghadapi masalah kekurangan nutrisi. Masalah kekurangan nutrisi terutama banyak ditemukan pada kelompok rentan seperti anak-anak, remaja, dan ibu hamil.

Sekitar 1 dari 3 anak di bawah usia 5 tahun mengalami stunting, sekitar 1 dari 10 anak mengalami wasting. Sedangkan dari remaja, ditemukan sekitar 1 dari 4 remaja putri mengalami anemia.<sup>2</sup> Studi yang dilakukan oleh Endeshaw *et al.*, pada tahun 2014 menemukan bahwa defisiensi nutrisi tertentu dapat menjadi faktor risiko terjadinya preeklampsia.<sup>3</sup>

Selain itu juga terdapat penelitian-penelitian lain yang menghubungkan adanya defisiensi nutrien terutama mikronutrisi yang bervariasi akan meningkatkan risiko hipertensi gestasional dan preeklampsia.

Pada artikel ini kami akan membahas peran defisiensi beberapa mikronutrisi dalam terjadinya preeklampsia dan hipertensi dalam kehamilan.

## Metodologi

Ini adalah *narrative literature review* untuk membahas mengenai peran defisiensi mikronutrisi dengan kejadian preeklampsia. Variabel bebas pada penelitian ini adalah mikronutrisi (zat besi, magnesium, zinc, kalsium, vitamin C, D, E, asam folat, dan omega-3), sedangkan variabel tergantungan adalah preeklampsia. Kami melakukan pencarian menggunakan sumber data PUBMED dan Google Scholar dengan kata kunci “Iron”, “Magnesium”, “Zinc”, “Calsium”, “Vitamin C”, “Vitamin D”, “Vitamin E”, “Folic acid”, “Omega 3” AND “Preeklampsia”. Kriteria artikel yang kami inklusi dalam penelitian ini adalah semua jenis artikel baik penelitian atau review, berbahasa Indonesia atau Inggris, yang memuat kata-kata kunci, dalam periode 2000-2022. Artikel dalam bentuk laporan kasus atau yang tidak bisa diakses dalam bentuk penuh kami ekklusi dalam penelitian ini. Seluruh artikel yang terkumpul dan memenuhi kriteria inklusi dan ekklusi kemudian disarikan dalam review ini dengan membagi menjadi subtopik berdasar jenis mikronutrisi yang diteliti.

## Hasil

Setelah melakukan pencarian menggunakan database dan menyingkirkan duplikat serta artikel yang tidak berhubungan dengan topik, kami memasukkan 49 artikel dalam *narrative review* ini yang terdiri dari: 3 artikel pendahuluan mengenai preeklampsia dan malnutrisi, 9 artikel terkait zat besi dan preeklampsia, 4 artikel terkait magnesium dan preeklampsia, 6 artikel terkait zinc dan preeklampsia, 7 artikel terkait kalsium dan preeklampsia, 6 artikel terkait vitamin D dan preeklampsia, 4 artikel terkait asam folat dan preeklampsia, 2 artikel terkait vitamin C, E dan preeklampsia, dan 8 artikel terkait omega 3 dan preeklampsia.

## Diskusi

### Zat Besi dan Preeklampsia

Zat besi adalah mikronutrisi yang sangat dibutuhkan dalam kehamilan. Zat besi memainkan peran penting pada transpor oksigen oleh sel darah merah, produksi energi, pertumbuhan dan perkembangan sel, fungsinya sangat penting terutama pada kehamilan dan anak-anak untuk hematopoiesis, dan tumbuh kembang.<sup>4</sup>

Pada wanita dengan preeklampsia, status zat besi dikaitkan sebagai faktor penyebab disfungsi sel endotel vaskular. Zat besi merupakan mikronutrien yang sangat penting untuk hampir semua sel tetapi jumlah zat besi yang dibutuhkan oleh setiap individu bervariasi selama perkembangan sel. Zat besi harus didapatkan dalam jumlah yang cukup, karena defisiensi maupun kelebihan kadar zat besi dapat menyebabkan efek yang merugikan. Kadar zat besi bebas dalam jumlah yang berlebihan memiliki toksisitas yang tinggi terhadap sel.<sup>5</sup> Toksisitasnya berasal dari kecenderungannya menghasilkan radikal bebas yang menyebabkan kerusakan sel. Kadar zat besi yang berlebihan juga dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif dan disfungsi endotel, yang merupakan patogenesis utama terjadinya preeklampsia.

Sejumlah laporan menunjukkan bahwa jumlah produk peroksidasi lipid dalam darah meningkat pada wanita dengan preeklampsia dibandingkan kehamilan normal. Plasenta yang mengalami iskemia merupakan penyebab dari disfungsi endotel sistemik, sehingga muncul manifestasi klinis berupa hipertensi, proteinuria, dan edema. Zat besi dapat menjadi faktor penyebab stres oksidatif pada preeklampsia. Hal ini disebabkan karena ion logam transisional bebas khususnya zat besi dapat mengkatalisis proses stres oksidatif. Zat besi dilepaskan dari plasenta iskemik akibat destruksi eritrosit, sehingga memicu proses peroksidasi lipid dan stres oksidatif yang menyebabkan disfungsi sel

endotel pada preeklampsia.<sup>6</sup>

Mekanisme perbaikan vaskular yang buruk disertai dengan vasospasme akan berkembang menjadi disfungsi endotel.

Disfungsi endotel ini akan mengakibatkan agregasi trombosit dan aktivasi fibrin. Eritrosit yang beredar kemudian melalui endotel yang mengalami disfungsi akan terpecah menjadi fragmen (fragmentasi) mengakibatkan anemia hemolitik mikroangiopati. Proses hemolisis yang terjadi pada preeklampsia, akan meningkatkan kadar zat besi yang bebas, yang kemudian akan semakin memperberat derajat disfungsi endotel dan terbentuknya stres oksidatif, sehingga pada ujungnya akan memperberat manifestasi klinis pada preeklampsia.<sup>6,7</sup>

Hal ini menyebabkan terjadinya lingkaran setan terkait gangguan metabolisme zat besi dan preeklampsia. Peningkatan kadar zat besi dapat memperkuat patogenesis preeklampsia yang akan menghasilkan lebih banyak zat besi bebas. Zat besi bebas akan kembali terlibat dalam terjadinya stres oksidatif yang menyebabkan disfungsi endotel.

Beberapa studi mendukung temuan bahwa peningkatan kadar zat besi bebas dihubungkan dengan kejadian preeklampsia. Pada studi potong lintang di Sudan membandingkan status zat besi pada 50 ibu hamil dengan preeklampsia dan 30 ibu hamil normal. Ditemukan bahwa kadar zat besi serum, ferritin, dan saturasi ferritin lebih tinggi signifikan pada kelompok preeklampsia.<sup>8</sup> Pada studi yang mirip di Bangladesh, ditemukan kadar ferritin serum (yang merupakan indikator kadar zat besi bebas) pada ibu hamil dengan preeklampsia 10 kali lipat lebih tinggi dibandingkan ibu hamil normal. Lebih dari sepertiga kelompok preeklampsia menunjukkan kadar serum ferritin di atas normal (>210 ng/ml).<sup>9</sup>

Pada studi obserasional prospektif berskala besar di populasi yang melibatkan 5983 ibu hamil menilai status zat besi dengan tekanan darah ibu, parameter

hemodinamik plasenta, dan risiko hipertensi dalam kehamilan. Ditemukan bahwa kadar serum ferritin yang lebih tinggi pada awal kehamilan dihubungkan dengan peningkatan tekanan darah sepanjang kehamilan. Namun tidak didapatkan hubungan dengan risiko hipertensi dalam kehamilan.<sup>10</sup>

Sedangkan defisiensi zat besi juga dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia pada ibu hamil. Defisiensi zat besi pada ibu hamil dihubungkan erat dengan kejadian anemia. Sehingga anemia bisa dijadikan sebagai indikator tidak langsung adanya defisiensi zat besi. Pada studi cohort retrospektif berbasis populasi antara tahun 2004-2016 mengevaluasi kejadian anemia pada kehamilan dengan luaran maternal perinatal. Dari 515.270 ibu hamil yang diteliti, 12.8% memiliki anemia. Ibu hamil dengan anemia mengalami kejadian preeklampsia, plasenta previa, perawatan di rumah sakit, dan operasi sesar lebih tinggi dibanding dengan yang tidak anemia. Anemia juga dihubungkan dengan persalinan preterm, bayi kecil dalam rahim, skor Apgar rendah pada menit 5, kematian neonatal, dan perinatal.<sup>11</sup> Studi di Sudan menemukan bahwa semakin berat derajat anemia dalam kehamilan, maka semakin besar risiko preeklampsia, persalinan preterm, bayi kecil dalam rahim, dan kematian janin.<sup>12</sup>

### Magnesium dan Preeklampsia

Magnesium adalah zat logam mulia esensial dan faktor penting untuk beragam reaksi biokimia pada manusia. Perannya pada biologi sel sangat mendasar pada lebih dari 600 reaksi enzimatik pada sintesa protein, fungsi mitokondria, aktivitas neuromuskular, pembentukan tulang, dan sistem imun.

Keseimbangan kadar magnesium dan kalsium memiliki peran penting terhadap regulasi tekanan darah karena pembuluh darah yang membutuhkan kalsium dalam jumlah yang cukup untuk berkontraksi

dan juga membutuhkan magnesium untuk relaksasi. Magnesium berperan sebagai penghambat kanal kalsium (antagonis kalsium) dalam meningkatkan kadar kalsium intraseluler sehingga memicu terjadinya vasodilatasi. Dengan menurunnya kadar magnesium selama kehamilan dapat meningkatkan respons vasokonstriksi dari banyak agen-agen neurohormonal seperti epinephrine/norepinephrine, angiotensin-II, serotonin, acetylcholine, dan bradykinin sehingga dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah. Magnesium juga dibutuhkan dalam menunjang peran berbagai enzim salah satunya adalah enzim superoxide dismutase yang dibutuhkan untuk menetralkan radikal bebas. Defisiensi magnesium selama kehamilan menyebabkan penurunan fungsi dan aktivitas enzim superoxide dismutase sehingga menyebabkan peningkatan peroksida lipid yang terakumulasi di lumen pembuluh darah sehingga dapat memicu peningkatan tekanan darah yang berujung pada terjadinya preeklampsia dan eklampsia.<sup>13</sup>

Studi yang dilakukan oleh Enaruna *et al.*, di Nigeria menemukan prevalensi defisiensi magnesium sebanyak 16,25% pada ibu hamil. Hipomagnesia dikaitkan dengan beberapa komplikasi kehamilan seperti preeklampsia, kram pada kaki, dan kelahiran preterm. Odds ratio hipomagnesemia terhadap risiko kejadian preeklampsia adalah 22 kali lipat.<sup>14</sup> Studi lain membandingkan ibu hamil yang menderita preeklampsia dengan pasien kontrol, dengan besar sampel masing-masing 40 pasien, menemukan hubungan negatif antara kadar kalsium dan magnesium dengan preeklampsia. Dengan kata lain penurunan kadar kalsium terkait dengan peningkatan risiko preeklampsia.<sup>15</sup>

Studi potong lintang di Makasar membandingkan kadar magnesium pada ibu hamil dengan preeklampsia berat (n=30), preeklampsia berat dengan komplikasi (n=12), dan ibu hamil normal (n=30). Kadar magnesium serum didapatkan paling rendah

pada preeklamsia berat (0.61 mol/L), disusul preeklamsia berat dengan komplikasi (0.72 mmol/L), dan ibu hamil normal (0.92 mmol/L).<sup>(16)</sup> Temuan-temuan ini mendukung pandangan bahwa kecukupan kadar magnesium ibu hamil diperlukan untuk mencegah peningkatan risiko preeklamsia.

### Zinc dan Preeklamsia

Defisiensi zinc diduga merupakan salah satu faktor risiko terjadinya preeklamsia. Mekanisme yang menyebabkannya belum dapat dipahami dengan jelas. Namun para ahli menmperrkirakan bahwa kekurangan zinc menyebabkan peningkatan level lemak dan peroksidasi. Hal ini menyebabkan peningkatan peroksidasi lemak. Peroksidase lemak adalah hasil proses oksidasi lemak tak jenuh yang menghasilkan hiperoksidase lemak jenuh. Peroksidase lemak merupakan radikal bebas. Jika keseimbangan antara peroksidase lemak dan antioksidan terganggu (dengan dominasi peroksidase), maka akan timbul keadaan yang disebut stress oksidatif. Stres oksidatif merupakan salah satu mekanisme dalam patogenesis preeklamsia. Selain itu zinc juga merupakan mikronutrien yang memiliki peran penting sebagai kofaktor dari enzim-enzim antioksidan.<sup>17</sup>

Defisiensi Zinc cukup sering didapatkan pada ibu hamil, khususnya di Indonesia. Hal ini didukung dari temuan studi Nugraheni et al (2021) yang meneliti profil kadar zinc pada ibu hamil. Besar sampel pada studi ini adalah 114 ibu hamil dan ditemukan bahwa 99 ibu hamil (86,8%) menderita defisiensi zinc. Studi ini juga menemukan bahwa kadar hemoglobin memiliki keterkaitan dengan defisiensi zinc dan penulis berpendapat bahwa dengan memperbaiki kadar zat besi ibu, maka defisiensi zinc juga akan mengalami perbaikan.<sup>18</sup>

Studi yang dilakukan oleh Ernawati di Padang pada tahun 2018 menggambarkan hubungan antara serum zinc dengan

preeklamsia pada 40 ibu hamil trimester kedua. Ditemukan kadar zinc serum pada kelompok preeklamsia secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok hamil normal ( $0.45 \pm 0.09$  vs  $0.78 \pm 0.55$  ug/mL).<sup>19</sup>

Martadiansyah et al menemukan bahwa kadar serum zinc pada kelompok preeklamsia secara signifikan lebih rendah dibanding kelompok kontrol (43,90 vs 48,77). Terdapat peningkatan risiko preeklamsia 3,2 kali lipat lebih tinggi pada wanita dengan serum zinc level  $\leq 45,5$  mcg/dl.<sup>(20)</sup> Studi meta analisis oleh Ma et al., menemukan bahwa pasien dengan PE memiliki level zinc yang lebih rendah dibandingkan wanita dengan kehamilan sehat. Studi ini menyarankan bahwa konsumsi zinc dengan tingkat sedang dapat menurunkan risiko terjadinya preeklamsia.<sup>21</sup>

Menurut rekomendasi *World Health Organization* yang dikeluarkan pada tahun 2021 pemberian suplementasi zinc pada ibu hamil sebaiknya tidak dilakukan secara rutin dan hanya diberikan pada konteks riset dan studi. Dosis yang diberikan pada riset dan studi pada ibu hamil umumnya dimulai dengan dosis 5 mg hingga 50 mg per hari. Namun telah ada studi yang melaporkan penggunaan dosis zinc hingga 90 mg per hari.<sup>22</sup>

### Kalsium dan Preeklamsia

Peran kalsium dalam proses terjadinya preeklamsia selama kehamilan dapat dijelaskan dengan temuan bahwa kadar kalsium yang rendah selama kehamilan menyebabkan peningkatan tekanan darah. Ibu hamil dengan asupan kalsium tinggi memiliki tingkat tekanan darah stabil yang akan mencegah hipertensi sehingga mengurangi risiko terjadinya preeklamsia. Kekurangan asupan kalsium akan menyebabkan peningkatan hormon paratiroid (PTH) sehingga menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler. Peningkatan kalsium intraseluler

akan mengakibatkan otot polos pembuluh darah mengalami vasokonstriksi sehingga tekanan darah meningkat. Peningkatan tekanan darah selama kehamilan merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia.<sup>23</sup>

Ketika asupan kalsium rendah, tubuh menggunakan serangkaian mekanisme untuk mempertahankan tingkat ion kalsium serum. Konsentrasi kalsium serum terionisasi tergantung pada asupan kalsium yang memadai. Pada preeklampsia terjadi penurunan konsentrasi kalsium ekstraseluler dengan rendahnya tingkat kalsium serum terionisasi. Konsentrasi kalsium ekstraseluler sangat penting untuk sintesis protein penting dalam endothelium seperti prostasiklin dan NO, sehingga kekurangan kalsium tidak hanya masalah kekurangan mineral tetapi juga menimbulkan efek patologis yang disebabkan oksidatif stress.<sup>24</sup>

Defisiensi kalsium pada ibu hamil di Indonesia masih cukup banyak. Studi yang dilakukan setelah krisis moneter menunjukkan bahwa rata-rata intake kalsium pada ibu hamil adalah  $360 \pm 140$  mg/hari dan 96% ibu hamil memiliki intake kalsium yang tidak adekuat.<sup>25</sup> Studi oleh Purnasari di Jember pada tahun 2016 menggambarkan defisiensi kalsium pada ibu hamil. Dari 92 ibu hamil yang diteliti ditemukan 78 ibu hamil (81,2%) mengalami defisiensi kalsium. Studi ini juga menemukan hubungan signifikan antara konsumsi susu, konsumsi lauk hewani, dan sayuran dengan tingkat kecukupan kalsium ibu hamil.<sup>26</sup> Studi yang dilakukan Harahap et al pada 124 ibu hamil menemukan bahwa terdapat perbedaan ketidakpatuhan konsumsi suplemen kalsium pada ibu hamil dengan preeklampsia dan normal. Ibu hamil yang cenderung tidak patuh mengkonsumsi suplemen kalsium memiliki risiko lebih tinggi menderita preeklampsia.<sup>27</sup> Studi lain yang dilakukan oleh Suryono menemukan bahwa pada 89 ibu hamil, ditemukan bahwa pada kelompok preeklampsia kadar serum kalsium lebih rendah dibandingkan ibu hamil

normal. Terdapat hubungan negatif antara kalsium urin dan serum kalsium dengan tekanan darah sistolik pada preeklampsia.<sup>28</sup>

Studi yang dikerjakan Akbar et al di Surabaya (2017) yang membandingkan 36 ibu hamil dengan preeklampsia tipe dini dan 64 ibu hamil normal menemukan bahwa kadar kalsium pada kelompok preeklampsia secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol.<sup>29</sup>

### Vitamin D dan Preeklampsia

Vitamin D memiliki peranan dalam proses proliferasi sel endotel dan penghambatan apoptosis sel, dengan meningkatkan nitrat oksida sintase endotel (eNOS) dan produksi nitrit oksida (NO). NO memainkan peran penting dalam mempertahankan fungsi normal endotel melalui pengaturan tonus vaskular, penghambatan agregasi platelet, dan penekanan proliferasi sel otot halus vaskular. Menurunnya bioavailabilitas NO baik karena penurunan produksi dan/atau peningkatan inaktivasi memicu terjadinya disfungsi endotel.<sup>30</sup> Disfungsi endotel adalah proses utama dan sentral pada patogenesis preeklampsia. Beberapa penelitian dan literatur menunjukkan bahwa disfungsi endotel disebabkan oleh penurunan bioavailabilitas nitrit oksida (NO). Hasil penelitian yang lain juga menjelaskan bahwa fungsi endotel berhubungan dengan bioaktivitas dari NO yang tergantung interaksinya dengan ROS khususnya superoxide. Hal ini menunjukkan pentingnya peranan NO dalam mencegah terjadinya disfungsi endotel. Vitamin D dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar NO yang kemudian akan berakibat pada vasodilatasi pembuluh darah. Selain itu vitamin D juga berperan dalam menurunkan kadar homosistein yang kemudian mengubahnya menjadi sistein yang dapat menurunkan stres oksidatif dan inflamasi.<sup>31</sup>

Mekanisme yang melatar belakangi metabolisme vitamin D pada ibu hamil

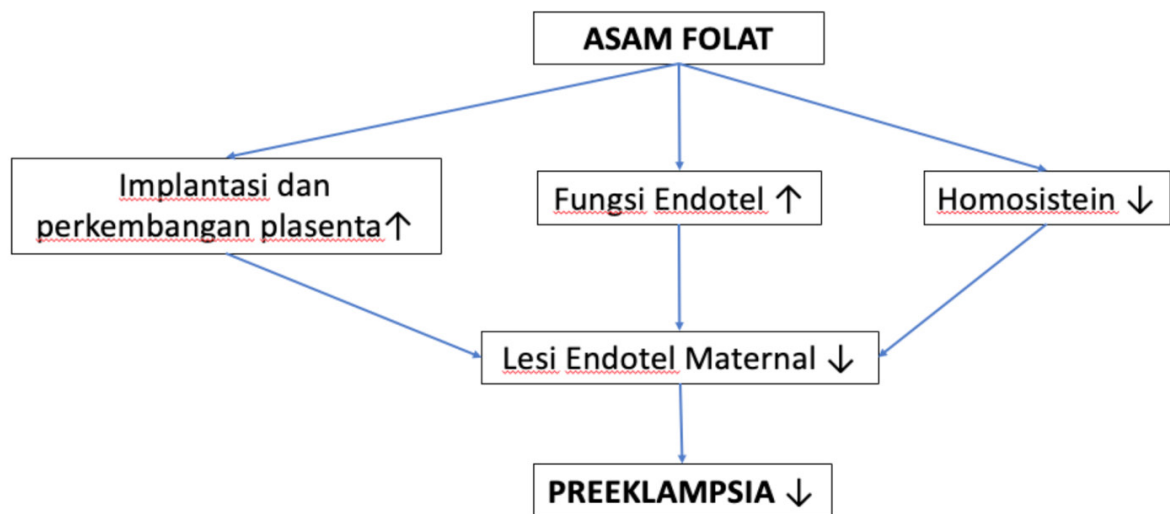
dengan preeklamsia dan kelainan tekanan darah masih belum diketahui secara jelas. Peran protektif vitamin D terhadap preeklampsia dapat dijelaskan dengan beberapa mekanisme. Salah satunya adalah peran *immunomodulatory* kalsitriol dalam meregulasi respon imun. Pengendalian sel T efektor yang kurang baik oleh sel T regulatori dapat menyebabkan invasi plasenta yang buruk, sehingga menyebabkan pelepasan faktor vasokonstriksi yang berasal dari plasenta, dan akibatnya terjadi hipertensi dan proteinuria ibu. Vitamin D membantu menjaga keseimbangan (homeostasis) imun dan mencegah vasokonstriksi pembuluh darah plasenta. Vitamin D juga meregulasi endothelial dan vaskular proliferasi sel otot polos dan juga memainkan peran penting dalam meregulasi tekanan darah melalui RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosterone System). Selain itu efek bermanfaat vitamin D pada hipertensi adalah melalui inhibisi dari sintesis paratiroid hormon (PTH). PTH dapat meningkatkan stres oksidatif yang kemudian menyebabkan disfungsi endothelial dan pelepasan aldosteron.<sup>32</sup>

Banyak studi observasional menemukan hubungan signifikan antara konsentrasi vitamin D yang rendah dan peningkatan risiko preeklamsia. Sebuah studi komparatif pada ibu hamil multi etnis di Amerika telah dilakukan oleh Baker *et al.*<sup>33</sup> Nilai Vitamin D diukur antara minggu ke 15 dan 20 kehamilan pada 51 wanita yang kemudian mengalami preeklamsia berat dibandingkan dengan nilai vitamin D pada 204 ibu hamil tanpa komplikasi kehamilan. Nilai median konsentrasi vitamin D pada ibu dengan preeklamsia lebih rendah 23% dibandingkan ibu hamil tanpa komplikasi. Insidensi defisiensi vitamin D lebih tinggi pada kelompok dengan preeklamsia.<sup>33</sup> Menurut penelitian Bodnar *et al*, konsentrasi vitamin D lebih rendah pada usia kehamilan sebelum 16 minggu ditemukan pada ibu hamil yang kemudian mengalami preeklamsia.<sup>34</sup> Sebuah

studi oleh Haugen *et al.* menemukan bahwa wanita nullipara yang mengkonsumsi vitamin D dengan dosis 15-20 mikrogram/hari memiliki risiko penurunan kejadian preeklampsia dibandingkan dengan wanita yang tidak mengkonsumsi suplementasi vitamin D. Oleh karena itu dosis ini dapat menjadi dosis yang disarankan pada ibu hamil, walaupun masih memerlukan studi lebih lanjut untuk memastikan dosis yang tepat.<sup>35</sup>

### **Asam Folat dan Preeklamsia**

Patogenesis preeklamsia tahap pertama dimulai dengan plasentasi abnormal yang ternyata berhubungan dengan faktor nutrisi. Salah satu nutrisi yang dianjurkan dan berperan penting pada kehamilan adalah asam folat. Folat sangat penting untuk biosintesis DNA dan RNA serta diperlukan untuk metabolisme homosistein. Selain itu, folat juga dibutuhkan untuk reaksi enzimatik, multiplikasi, dan proses diferensiasi sel. Dalam kaitannya dengan keberhasilan kehamilan, asam folat berperan penting dalam berbagai jalur fisiologis yaitu angiogenesis dan vaskulogenesis, metabolisme homosistein, perlindungan antioksidan dan relaksasi vaskular tergantung endotel. Proses ini berperan penting untuk menjamin sirkulasi fetoplasenta sehingga tercapai luaran kehamilan yang baik. Secara umum suplementasi asam folat menyebabkan tiga hal penting dalam patogenesis dari preeklampsia. Suplementasi asam folat menyebabkan perbaikan implantasi dan perkembangan plasenta, memperbaiki fungsi endothelial dan menurunkan homosistein. Kemudian ketiga poin di atas ini menyebabkan pencegahan disfungsi endothelial yang kemudian akan menurunkan kejadian preeklamsia pada ibu hamil.<sup>36</sup> Studi oleh Salehi-PourMehr *et al*, pada 104 ibu hamil preeklampsia dan normotensif yang berbentuk *case control* menemukan bahwa



**Gambar 1 Peran Suplementasi Asam Folat dalam Menurunkan Risiko Terjadinya Preeklamsia Dilakukan dengan Memperbaiki Fungsi Endotelial, Menurunkan Homosistein, dan Meningkatkan Implantasi Plasenta.<sup>39</sup>**

ibu hamil dengan preeklamsia cenderung mengkonsumsi asam folat dengan pola yang tidak teratur. Rata-rata kadar serum asam folat pada kelompok preeklamsia lebih rendah signifikan dibandingkan pasien non preeklamsia.<sup>(37)</sup> Studi biokimiawi oleh Rahat *et al.*, menemukan bahwa preeklamsia dapat dikaitkan dengan kadar asam folat yang rendah pada jaringan plasenta. Suplementasi asam folat meningkatkan potensi kemampuan invasi dari trophoblast sebanyak dua kali lipat dan dikaitkan dengan penurunan ekspresi dari *tumor suppressor gene*.<sup>(38)</sup>

### Vitamin C, E dan Preeklamsia

Stres oksidatif dapat muncul dari peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) dan kurangnya zat antioksidan. Telah ditunjukkan bahwa kurangnya antioksidan dapat menjadi salah satu faktor risiko terjadinya preeklamsia. Vitamin antioksidan dapat berkontribusi untuk melakukan stabilisasi dari radikal bebas. Vitamin C dan vitamin E merupakan

antioksidan yang kuat. Vitamin E merupakan antioksidan yang larut dalam lemak dan bertanggung jawab melindungi sel dari respons inflamasi dan peroksidasi lemak, yang kemudian dapat memiliki efek pada tekanan darah.<sup>40</sup>

Telah banyak studi yang menunjukkan efek vitamin C sebagai penghambat konstriktor pada resistensi arteri karena berbagai stimulus. Bukti-bukti awal menunjukkan bahwa suplementasi vitamin C dan vitamin E dapat bermanfaat untuk mencegah preeklamsia. Namun menurut meta analisis yang dilakukan oleh Zhu *et al.*, ditemukan bahwa suplementasi vitamin C dan vitamin E tidak memiliki dampak pada risiko terjadinya preeklamsia. Sebagian besar dosis yang digunakan pada berbagai studi adalah 1000 mg vitamin C dan 400 IU vitamin E.<sup>41</sup>

### Asam lemak Omega 3 dan Preeklamsia

Omega 3 merupakan bagian dari asam lemak esensial, yaitu asam lemak yang



tidak dapat dihasilkan oleh tubuh. Omega-3 mencakup EPA dan DHA, dimana keduanya memiliki berbagai manfaat antara lain untuk membran sel, anti-inflamasi serta viskositas membran sel. Terkait kehamilan, EPA dan DHA merupakan komponen penting dalam perkembangan janin. Asam lemak omega-3 merupakan turunan dari prekursor pendahulunya, yakni asam lemak esensial linoleat dan linolenat. Asam lemak esensial tidak bisa dibentuk dalam tubuh dan harus dipenuhi langsung dari makanan.<sup>42</sup>

Omega-3 asam lemak tak jenuh rantai ganda panjang (LCPUFA) memainkan peran penting dalam implantasi, plasentasi, dan perkembangan lebih lanjut dari kehamilan normal. Studi telah menemukan kaitan antara LCPUFA dengan pengembangan plasenta melalui perannya dalam mengatur stres oksidatif, angiogenesis dan peradangan yang pada gilirannya dapat mempengaruhi transfer darah ke janin.<sup>43</sup>

Pada umumnya asam lemak dan LCPUFA memainkan banyak peran penting pada kehamilan. Selama implantasi, asam lemak dan LCPUFA diperlukan sebagai komponen struktural dan pengatur fungsional untuk proses pertumbuhan yang normal. AA dan turunan prostaglandinnya penting sebagai mediator permeabilitas pembuluh darah dan invasi sitotrofoblas. Namun, prostaglandin yang berlebihan dapat menyebabkan kegagalan implantasi. Oleh karena itu, rasio omega-3 atau omega-6 yang abnormal dapat mendukung peristiwa inflamasi dan oksidasi yang berlebihan yang menghambat atau mengganggu perkembangan embrio dan plasentasi. Kemudian, selama trimester pertama, LCPUFA merangsang ekspresi berbagai faktor, yang membantu trofoblas dalam proses angiogenik tersebut.<sup>(44)</sup> Selain itu asam lemak omega-3, khususnya DHA dapat mengurangi stres oksidatif plasenta dan meningkatkan tingkat resolvin dan protektin yang juga membantu menjaga oksidasi di daerah tertentu. Namun di sisi lain, radikal

bebas yang dihasilkan peroksidasi LCPUFA juga dapat menghasilkan molekul beracun.<sup>44</sup>

Banyak studi telah menunjukkan peran penting DHA terkait dengan preeklampsia. Studi yang dilakukan Irwinda et al meneliti kadar LCPUFA total pada 104 ibu hamil normal, preeklampsia, dan preterm. Pada kelompok preeklampsia berat ditemukan memiliki kadar total PUFA tertinggi, kadar DHA terendah, kadar index omega-3 rendah, dan rasio omega-6/ omega-3 yang tinggi dibandingkan kontrol.<sup>45</sup>

Pada studi kasus kontrol berpasangan di China (2021), yang melibatkan 440 ibu hamil normal dan preeklampsia, ditemukan bahwa intake asam arakidonat (AA), asam eikosapentaenoik (EPA), dan asam dokosaheksaenoik(DHA)berbanding terbalik dengan risiko terjadinya preeklampsia. Dengan kata lain intake LCPUFA yang rendah selama kehamilan akan meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia.<sup>(46)</sup> Studi meta analisis yang dilakukan Bakoei et al (2020) yang menganalisa 14 penelitian RCT menemukan bahwa suplementasi omega-3 memiliki efek protektif terhadap preeklampsia (OR: 0.82; 95% CI: 0.7-0.97;  $p=0.024$ ).<sup>(47)</sup> Studi meta analisis terbaru yang dilakukan Abdelrahman et al (2022) yang melibatkan 21.919 ibu hamil menemukan bahwa suplementasi omega-3 selama kehamilan dapat mencegah preeklampsia, meningkatkan usia kehamilan, berat badan janin, dan menurunkan risiko bayi berat lahir rendah, dan persalinan preterm.<sup>48</sup>

Telah banyak suplemen minyak ikan yang telah tersedia di pasaran. Beberapa produk memiliki dosis yang berbeda-beda, ada yang memiliki sediaan 1000 mg, 300 mg, dan 500 mg. Suplementasi omega-3 pada ibu hamil juga didasarkan pada konsumsi ikan. Sekitar dua porsi ikan per minggu hanya memberikan 100-250 mg omega-3 per hari.

Pada kehamilan konsumsi omega-3 harian sebaiknya adalah 650 mg. Oleh karena itu dokter harus dapat memperhatikan

**Tabel 1 Peran Zat Besi, Magnesium, Zinc, Kalsium, Vitamin D, Vitamin C, Vitamin E, Asam Folat dan Omega 3 pada Preeklampsia**

Mikronutrisi	Peran Pada Preeklamsia
Zat besi	Peningkatan kadar zat besi bebas meningkatkan risiko preeklampsia terkait dengan peningkatan stres oksidatif dan disfungsi endotel Preeklampsia menyebabkan proses hemolisis yang meningkatkan kadar zat besi bebas sehingga memperburuk stres oksidatif Defisiensi zat besi juga dihubungkan dengan peningkatan risiko preeklampsia
Magnesium	Defisiensi magnesium akan meningkatkan respon vasokonstriksi pembuluh darah terhadap agen-agen neurohormonal sehingga meningkatkan tekanan darah Defisiensi magnesium dihubungkan dengan penurunan aktivitas enzim superoxide dismutase dalam menetralkan radikal bebas sehingga memicu peningkatan peroksida lipid yang akan terakumulasi di pembuluh darah
Zinc	Defisiensi zinc menyebabkan peningkatan kadar lemak darah dan peroksidasi lemak yang merupakan radikal bebas
Kalsium	Defisiensi kalsium akan meningkatkan kadar hormon paratiroid yang menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah Defisiensi kalsium akan menurunkan produksi agen vasodilator endotel seperti prostasiklin dan NO
Vitamin D	Membantu proses proliferasi sel endotel dan menghambat apoptosis sel dengan meningkatkan produksi eNOS dan NO. Vitamin D dapat menurunkan kadar homosistein sehingga menurunkan stres oksidatif dan inflamasi Vitamin D berperan dalam menjaga keseimbangan sistem imun dan mencegah vasokonstriksi pembuluh darah plasenta Vitamin D menghambat kerja hormon paratiroid sehingga menyebabkan terjadi vasodilatasi pembuluh darah Vitamin D meregulasi tekanan darah melalui sistem RAAS
Asam Folat	Asam folat menjaga sirkulasi uteroplasenta yang baik dengan berperan pada proses angiogenesis dan vaskulogenesis, metabolisme homosistein, perlindungan antioksidan dan relaksasi vaskular endotel
Vitamin C dan E	Merupakan antioksidan yang melindungi sel endotel dari inflamasi dan peroksidasi lemak serta radikal bebas lainnya
Omega 3	Berperan pada implantasi, plasentasi, dan perkembangan kehamilan normal Mengatur stres oksidatif, angiogenesis, vaskulogenesis, dan aliran darah plasenta

kebutuhan omega 3 ibu hamil dan kemudian memberikan dosis suplementasi yang tepat.

Secara garis besar ibu hamil membutuhkan tambahan 400-550 mg omega 3 PUFA dan sekitar 225 mg harus berupa DHA.(49) Rangkuman peran mikronutrisi pada preeklampsia dapat dilihat pada tabel 1 berikut ini.

**Kesimpulan**

Berbagai studi menunjukkan hubungan dan peran penting nutrisi terhadap risiko terjadinya preeklampsia. Defisiensi mikronutrisi seperti zat besi, kalsium, zinc, magnesium, vitamin C, vitamin D, vitamin E, dan omega-3 memiliki peran dalam patogenesis preeklampsia. Malnutrisi baik pada ibu dan anak masih menjadi masalah

utama dan besar di negara kita. Intervensi dari faktor nutrisi secara sistematis dan masif pada anak-anak, remaja, dan khususnya ibu hamil di Indonesia mungkin akan memberikan dampak besar terhadap preeklampsia yang masih menjadi salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas ibu hamil dan melahirkan di Indonesia.

### Daftar Pustaka

1. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker christian m, Simhan H. Gestational Hypertension and Preeclampsia - Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. *Obstetrics & Gynecology*. 2019;133(76):168–86.
2. Rah JH, Melse-Boonstra A, Agustina R, van Zutphen KG, Kraemer K. The Triple Burden of Malnutrition Among Adolescents in Indonesia. *Food Nutr Bull*. 2021 Jun 20;42(1\_suppl):S4–8.
3. Endeshaw M, Ambaw F, Aragaw A, Ayalew A. Effect of Maternal Nutrition and Dietary Habits on Preeclampsia: A Case-Control Study. *Int J Clin Med*. 2014;05(21):1405–16.
4. Brannon PM, Taylor CL. Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy. *Nutrients* [Internet]. 2017 Dec 6 [cited 2022 Aug 31];9(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29210994/>
5. Sultana R, Ahmed S, Sultana N, Karim SF. Iron Status in Pre-Eclampsia: A Case-Comparison Study. *Bangladesh Journal of Medical Biochemistry*. 2013;5(2):53–5.
6. Sultana R, Ahmed S, Sultana N, Karim SF. Iron Status in Pre-Eclampsia: A Case-Comparison Study. *Bangladesh Journal of Medical Biochemistry*. 2013;5(2):53–5.
7. Ani LS, Weta IW, Utami NWA, Suranadi W, Suwiyoga K. Program Pencegahan Anemia Bagi Wanita Masa Prakonsepsi Di Wilayah Kerja Puskesmas Sidemen Kabupaten Karangasem. *Buletin Udayana Mengabdi*. 2018;17(3):145–51.
8. Mohamed ahmed Tayrab E, Adel Sama M, Tayrab E, Abd El Halim Abdullah S. Assessment of iron status in pre-eclamptic pregnant ladies attending Omdurman midwives hospital. *International Journal of Medical Science and Clinical Research* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/344328554>
9. Paul R, Moonajilin MS, Sarker SK, Paul H, Pal S, Paul S, et al. Association between Serum Ferritin and Pre-eclampsia. *Bangladesh Med J* [Internet]. 2018 Oct 10 [cited 2022 Aug 30];47(3):18–24. Available from: <https://www.banglajol.info/index.php/BMJ/article/view/43494>
10. Taubert MJ, Wiertsema CJ, Vermeulen MJ, Quezada-Pinedo HG, Reiss IK, Muckenthaler MU, et al. Maternal Iron Status in Early Pregnancy and Blood Pressure Throughout Pregnancy, Placental Hemodynamics, and the Risk of Gestational Hypertensive Disorders. *J Nutr* [Internet]. 2022 Feb 8 [cited 2022 Aug 30];152(2):525–34. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/152/2/525/6396755>
11. Smith C, Teng F, Branch E, Chu S, Joseph KS. Maternal and Perinatal Morbidity and Mortality Associated with Anemia in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Aug 30];134(6):1234–44. Available from: [https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2019/12000/Maternal\\_and\\_Perinatal\\_Morbidity\\_and\\_Mortality.15.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2019/12000/Maternal_and_Perinatal_Morbidity_and_Mortality.15.aspx)
12. Ali AA, Rayis DA, Abdallah TM, Elbashir MI, Adam I. Severe anaemia is associated with a higher risk for preeclampsia and poor perinatal outcomes in Kassala hospital, eastern Sudan. *BMC Res*

- Notes [Internet]. 2011 [cited 2022 Aug 30];4:311. Available from: [/pmc/articles/PMC3224576/](#)
13. Akhter S, Ali T, Begum S, Ferdousi S. Micronutrient Deficiency in Severe Preeclampsia. *Journal of Bangladesh Society of Physiologist* [Internet]. 2013 Oct 25 [cited 2022 Aug 30];8(1):26–32. Available from: <https://www.banglajol.info/index.php/JBSP/article/view/16644>
  14. Ande ABA, Okpere EE, Enaruna NO. Clinical significance of low serum magnesium in pregnant women attending the University of Benin Teaching Hospital. *Niger J Clin Pract* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Aug 30];16(4):448–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23974737/>
  15. Al-Jameil N, Tabassum H, Ali MN, Qadeer MA, Khan FA, Al-Rashed M. Correlation between serum trace elements and risk of preeclampsia: A case controlled study in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci*. 2017 Sep;24(6):1142–8.
  16. Saputri CA, Sunarno I, Usman AN, Arsyad A, Idris I. Serum magnesium levels in normal pregnant women, severe preeclampsia, and severe preeclampsia with complications; a consideration for early supplementation? *Enferm Clin*. 2020 Jun 1;30:532–5.
  17. Bahadoran P, Zendehdel M, Movahedian A, Zahraee RH. The relationship between serum zinc level and preeclampsia. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2010;15(3):120–4.
  18. Nugraheni A, Prihatini M, Arifin AY, Retiaty F, Ernawati F. PROFIL ZAT GIZI MIKRO (ZAT BESI, ZINK, VITAMIN A) DAN KADAR HEMOGLOBIN PADA IBU HAMIL. *Media Gizi Mikro Indonesia*. 2021 Jul 30;12(2):119–30.
  19. Ermawati, Adam B, Bachtiar H. PERBEDAAN KADAR ZINC SERUM PENDERITA PREEKLAMPSIA BERAT DENGAN KEHAMILAN NORMAL. *OBGIN EMAS* [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 30];1. Available from: <https://adoc.pub/queue/perbedaan-kadar-zinc-serum-penderita-preeklampsia-berat-deng.html>
  20. Martadiansyah A, Peby Maulina, Putri Mirani, Tia Kaprianti, Theodorus. Zinc Serum Maternal Levels as a Risk Factor for Preeclampsia. *Bioscientia Medicina : Journal of Biomedicine and Translational Research*. 2021;5(7):693–701.
  21. Ma Y, Shen X, Zhang D. The Relationship between Serum Zinc Level and Preeclampsia: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015 Sep 15;7(9):7806–20.
  22. WHO. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience Nutritional interventions update: zinc supplements during pregnancy [Internet]. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2022 Sep 10]. Available from: [file:///Users/aldi/Downloads/9789240030466-eng%20\(1\).pdf](file:///Users/aldi/Downloads/9789240030466-eng%20(1).pdf)
  23. Anasiru MA. Pengaturan Gizi Pada Penanganan Preeklampsia. *Health and Nutritions Journal*. 2019;1(1):62–72.
  24. Anasiru MA. Pengaturan Gizi Pada Penanganan Preeklampsia. *Health and Nutritions Journal*. 2019;1(1):62–72.
  25. Hartini TNS, Winkvist A, Lindholm L, Stenlund H, Persson V, Nurdianti DS, et al. Nutrient intake and iron status of urban poor and rural poor without access to rice fields are affected by the emerging economic crisis: the case of pregnant Indonesian women. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2022 Aug 31];57(5):654–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771966/>
  26. Purnasari G, Briawan D, Dwiriani CM. Asupan Kalsium dan Tingkat Kecukupan Kalsium Pada Ibu Hamil di Kabupaten Jember. *MKMI*. 2016;12(4).
  27. Harahap N, Fitriani WN. Kepatuhan Mengonsumsi Suplemen Kalsium Pada Ibu Primipara dan Multipara dengan

- Kejadian Preeklampsia. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*. 2021;10(02):110–7.
28. Suryono DW. The Correlation between Calcium Serum and Calcium Urine Level with the Blood Pressure in Preeclampsia. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 Dec 16;
  29. Ilham M, Akbar A, Alkaff FF, Adrian A, Harsono H. Serum Calcium and 25-Hydroxy Vitamin D Level in Normal and Early Onset Pre-eclamptic Pregnant Women : A Study from Indonesia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2019;13(3):4–7.
  30. Handayani E. Faktor Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Preeklampsia di RSUD Wates Kabupaten Kulon Progo DIY Tahun 2019. *Poltekkes Kemenkes Yogyakarta*. 2019;1(2):1–35.
  31. Nema J, Sundrani D, Joshi S. Role of vitamin D in influencing angiogenesis in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2019 Oct 2;38(4):201–7.
  32. Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R. Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? *Nutrients*. 2021 Oct 28;13(11):3854.
  33. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [cited 2022 Aug 31];95(11):5105–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20719829/>
  34. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 [cited 2022 Aug 31];92(9):3517–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17535985/>
  35. Haugen M, Brantsæter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, et al. Vitamin D Supplementation and Reduced Risk of Preeclampsia in Nulliparous Women. *Epidemiology*. 2009 Sep;20(5):720–6.
  36. Wen SW, Champagne J, Rennicks White R, Coyle D, Fraser W, Smith G, et al. Effect of Folic Acid Supplementation in Pregnancy on Preeclampsia: The Folic Acid Clinical Trial Study. *J Pregnancy*. 2013;2013:1–9.
  37. Salehi-Pourmehr H, Mohamad-Alizadeh S, Malakouti J, Farshbaf-Khalili A. Association of the folic acid consumption and its serum levels with preeclampsia in pregnant women. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2012 Sep;17(6):461–6.
  38. Rahat B, Hamid A, Bagga R, Kaur J. Folic Acid Levels During Pregnancy Regulate Trophoblast Invasive Behavior and the Possible Development of Preeclampsia. *Front Nutr*. 2022 Apr 28;9.
  39. Wen SW, Champagne J, Rennicks White R, Coyle D, Fraser W, Smith G, et al. Effect of folic acid supplementation in pregnancy on preeclampsia: The folic acid clinical trial study. *J Pregnancy*. 2013;2013.
  40. Fu Z mei, Ma Z zhi, Liu G jie, Wang L ling, Guo Y. Vitamins supplementation affects the onset of preeclampsia. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018 Jan;117(1):6–13.
  41. Fu Z mei, Ma Z zhi, Liu G jie, Wang L ling, Guo Y. Vitamins supplementation affects the onset of preeclampsia. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018 Jan;117(1):6–13.
  42. Utami CT, Berawi KN, Karima N, Kedokteran F, Lampung U, Fisiologi B, et al. Hubungan Suplementasi Omega-3 Pada Ibu Hamil dengan Kejadian Preeklampsia Relationship between Omega-3 Supplementation in Pregnant Women with the incidence of preeclampsia. 2018;7:211–6.
  43. Kemse NG, Kale AA, Joshi

- SR. Supplementation of maternal omega-3 fatty acids to pregnancy induced hypertension Wistar rats improves IL10 and VEGF levels. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016;104:25–32.
44. Kemse NG, Kale AA, Joshi SR. Supplementation of maternal omega-3 fatty acids to pregnancy induced hypertension Wistar rats improves IL10 and VEGF levels. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016;104:25–32.
45. Irwinda R, Hiksas R, Siregar AA, Saroyo YB, Wibowo N. Long-chain polyunsaturated fatty acid (LC-PUFA) status in severe preeclampsia and preterm birth: a cross sectional study. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Aug 31];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34282168/>
46. Li S na, Liu Y hua, Luo Z yan, Cui Y feng, Cao Y, Fu W jun, et al. The association between dietary fatty acid intake and the risk of developing preeclampsia: a matched case–control study. *Scientific Reports* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2022 Aug 31];11(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-83674-3>
47. Bakouei F, Delavar MA, Mashayekh-Amiri S, Esmailzadeh S, Taheri Z. Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced-hypertension or preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 31];59(1):8–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039806/>
48. Abdelrahman MA, Osama H, Saeed H, Madney YM, Harb HS, Abdelrahim MEA. Impact of n-3 polyunsaturated fatty acid intake in pregnancy on maternal health and birth outcomes: systematic review and meta-analysis from randomized controlled trails. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2022 Mar 28 [cited 2022 Aug 31]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35348829/>
49. Greenberg JA, Bell SJ, Ausdal W Van. Omega-3 Fatty Acid supplementation during pregnancy. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(4):162–9.