

Kadar Zink Maternal Sebagai Prediktor Antropometri Neonatus

Grecia Ingrid Gultom¹, Reni Indriyani²

¹Jurusan Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Departemen Gizi, Politeknik Kesehatan, Kementerian Kesehatan, Tanjung Karang

Abstrak

Pengukuran antropometri merupakan pengukuran tubuh manusia dan dapat dilakukan terhadap segala usia, termasuk neonatus. Pengukuran antropometri pada neonatus terdiri dari pengukuran berat badan, panjang badan, dan lingkar kepala. Pengukuran antropometri pada neonatus sangat penting untuk menilai pertumbuhan intrauterin. Zink sangat dibutuhkan oleh ibu terutama pada trimester ketiga. Zink memainkan fungsi yang penting dalam aspek biologis seperti dalam sintesis protein, pembelahan sel, dan metabolisme asam nukleat. Saat embriogenesis, zink berfungsi dalam pengaturan struktur dan fungsi kromatin dan ekspresi gen. Defisiensi zink saat kehamilan dapat menyebabkan retardasi pertumbuhan dengan mempengaruhi sistem kekebalan tubuh. Beberapa penelitian mengatakan kadar zink tidak berhubungan berat lahir dan lingkar kepala sementara penelitian lainnya mengatakan bahwa kadar zink maternal berhubungan dengan berat badan, panjang badan, lingkar kepala, dan masa gestasi. Studi kohort di Cina tahun 2014 mengatakan bahwa defisiensi zink maternal pada awal gestasi berhubungan dengan kelahiran preterm sedangkan defisiensi zink pada akhir gestasi berhubungan dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR).

Kata kunci: Antropometri, Neonatus, Zink maternal

Maternal Zinc Level As The Predictor of Neonates Anthropometric

Abstract

Anthropometric measurements are measurements of human body and can be performed on all ages, including neonates. Anthropometry in the neonate consists of body weight, body length, and head circumference. Anthropometry in neonates is essential for assessing intrauterine growth. Zinc is needed by the mother especially in the third trimester. Zinc functions are important in biological aspects such as in protein synthesis, cell division, and nucleic acid metabolism. During embryogenesis, zinc regulates the structure and chromatin function, and gene expression. Zinc deficiency during pregnancy can cause growth retardation by affecting the immune system. Some studies say zinc level does not correlate with birth weight and head circumference while other studies suggest that zinc level is associated with gestation age, weight, body length, head circumference. Cohort studies in China in 2014 says that deficiency of maternal zinc in early gestation correlate with preterm birth and deficiency in late gestation correlate with Low Birth Weight (LBW).

Keywords: Anthropometric, Maternal zinc, Neonates

Korespondensi: Grecia Ingrid Gultom, alamat Jl. Bumi manti 1 no 74, HP 082182662792, e-mail ggrecia.ingrid@gmail.com

Pendahuluan

Pengukuran antropometri merupakan pengukuran tubuh manusia dan dapat dilakukan terhadap segala usia, termasuk neonatus.¹ Pengukuran antropometri yang rutin dilakukan pada neonatus terdiri dari pengukuran berat badan, panjang badan, dan lingkar kepala.² Pengukuran antropometri pada neonatus sangat penting untuk menilai pertumbuhan intrauterin.¹

Berat badan lahir neonatus merupakan hal penting karena dari berat badan neonatus dapat ditentukan pertahanan hidup dan

perkembangan selanjutnya dari neonatus tersebut.³ Berat badan lahir juga dikaitkan dengan kondisi kehidupan maternal yang baik.⁴ Berat badan lahir merupakan berat badan yang didapat segera setelah lahir. Berat badan harus diukur dengan segera untuk mencegah penurunan berat badan pasca kelahiran.⁵

Bayi berat badan lahir rendah (BBLR) menurut *World Health Organization* (WHO) adalah berat badan lahir kurang dari 2500 g. Sebanyak 15 - 20% dari 20 juta kelahiran bayi di dunia terjadi BBLR.⁶ Di Indonesia sendiri angka BBLR mencapai 11,1% pada tahun 2010.⁷

BBLR merupakan faktor utama mortalitas neonatal. Setiap 10 detik bayi di negara berkembang meninggal akibat BBLR atau penyakit tertentu.³ Berat badan lahir <1500 g atau yang disebut Bayi Berat Badan Lahir Sangat Rendah (BBLSR) telah meningkat jumlahnya pada dekade terakhir ini dan pada BBLSR diperlukan pemantauan ketat terhadap pertumbuhan dan perkembangannya.⁸

BBLR juga merupakan salah satu faktor risiko dari penyakit kronis seperti Diabetes Melitus (DM) tipe 2, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular.⁴ Faktor risiko yang mempengaruhi BBLR adalah demografi, antropometri, kebiasaan, faktor lingkungan dan nutrisi, kurangnya *Antenatal Care* (ANC), dan faktor sosial lain seperti tingkat pendidikan, pendapatan dan tempat tinggal.⁹

Tidak hanya berat badan, panjang badan neonatus dan lingkaran kepala juga merupakan hal penting karena mencerminkan pertumbuhan intrauterin.¹⁰ Panjang dan berat badan neonatus dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan.¹¹ Lingkaran kepala neonatus merupakan pengukuran yang rutin dilakukan karena dari pengukuran ini tercermin pertumbuhan otak neonatus.¹²

Nutrisi merupakan hal penting dalam kehidupan maternal dan berperan dalam kesehatan janin saat dalam kandungan dan kelangsungan kesehatan selanjutnya.¹³ Zink merupakan salah satu elemen penting dalam pertumbuhan, perkembangan, dan diferensiasi sel.¹⁴ Walaupun saat ini defisiensi zink pada ibu hamil merupakan defisiensi mikronutrisi yang paling umum terjadi pada wanita hamil di negara berkembang.¹⁵ Zink sangat dibutuhkan oleh ibu hamil terutama pada trimester ketiga. Kadar zink pada ibu hamil berpengaruh pada pertumbuhan janin, perkembangan otak, dan perkembangan sistem imun janin.¹⁶ Oleh karena itu pada tulisan ini akan ditinjau hubungan zink maternal dengan antropometri neonatus sehingga kadar zink tersebut dapat digunakan sebagai prediktor antropometri neonatus.

Isi

Nutrisi maternal berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan fetus.¹⁷ Hubungan antara nutrisi maternal dan hasil

gestasi merupakan hal yang kompleks dan dipengaruhi oleh faktor biologis, sosioekonomi, dan demografi. Nutrisi maternal yang baik akan berpengaruh terhadap hasil gestasi, kesehatan fetus saat itu dan selanjutnya, kualitas hidup, mortalitas, dan morbiditas.¹³ Meskipun genom juga berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan fetus, nutrisi maternal juga diketahui merupakan faktor utama dalam pertumbuhan fetus.¹⁷ Makro dan mikro nutrisi maternal merupakan substrat yang mempengaruhi transkripsi, memodifikasi ekspresi gen, dan mempengaruhi jalur biologis lainnya yang terlibat dalam proses embriogenesis, pertumbuhan dan perkembangan fetus.¹³

Pengukuran antropometri merupakan salah satu cara yang efektif dan banyak dilakukan untuk skrining kesehatan dan status gizi. Pengukuran yang dilakukan saat menentukan antropometri berupa pengukuran panjang kaki, panjang lengan, lingkaran kepala, lingkaran dada, dan lingkaran lengan atas.¹ Antropometri neonatus selain berhubungan dengan nutrisi maternal juga berhubungan dengan masa kehamilan. Neonatus dengan kecil masa kehamilan ataupun besar masa kehamilan berkaitan dengan komplikasi seperti peningkatan risiko kardiovaskular, obesitas, dan hipertensi dikemudian hari.¹⁰

Neonatus dengan BBLR merupakan indikasi malnutrisi intrauterin. Neonatus yang lahir dengan makrosomia dapat mengakibatkan komplikasi kepada ibu dan bayi seperti perdarahan post partum, trauma lahir, kelahiran dengan *Sectio Caesarea* (SC) dan lain – lain. Namun baik BBLR maupun makrosomia keduanya dapat berisiko menjadi obesitas dikemudian hari. Risiko obesitas pada BBLR berhubungan dengan peningkatan akumulasi lemak di perut sedangkan pada makrosomia berhubungan dengan peningkatan Indeks Massa Tubuh (IMT).⁴ Panjang badan neonatus juga sangat penting untuk menentukan risiko terjadinya stunting di kemudian hari. Panjang badan neonatus salah satunya dipengaruhi oleh usia gestasi dan ANC.¹⁸ Pengukuran lingkaran kepala merupakan salah satu pengukuran tidak langsung dari pertumbuhan otak dan dapat digunakan sebagai indikator patologis.¹² Saat lahir volume otak neonatus

umumnya sepertiga dari volume otak orang dewasa normal.¹⁹ Pembesaran lingkaran kepala dapat disebabkan peningkatan tekanan intrakranial dan / atau hidrocefalus. Sedangkan mikrosefalus dapat disebabkan oleh pertumbuhan otak yang kurang.¹² Saat lahir volume otak neonatus umumnya sepertiga dari volume otak orang dewasa normal.¹⁹ Pengukuran lingkaran perut pada neonatus bukan hal yang rutin dilakukan saat ini. Pada penelitian sebelumnya, lingkaran perut berkorelasi positif dengan berat badan. Pengukuran lingkaran perut dipengaruhi oleh dinding anterior abdomen, waktu defekasi, fase respirasi, dan lapisan lemak. Oleh karena itu sulit ditetapkan nilai standar dari pengukuran ini.²

Diduga terdapat 500.000 kematian ibu dan bayi akibat defisiensi zink terutama pada negara berkembang akibat kurangnya intake makanan yang mengandung zink.²⁰ Zink dapat diperoleh dari berbagai makanan seperti daging merah, yoghurt, dan kacang – kacang. Selain dari makanan zink juga dapat diperoleh dari suplemen.²¹ Secara biologis kadar zink dapat diukur dari zink plasma dan rambut.²² Kadar zink pada serum ataupun plasma pada tubuh sekitar 57% beredar dengan albumin, tersisa 40% dengan globulin α_2 dan 3% dengan asam amino. Serum zink 16% lebih tinggi daripada plasma.²³ Zink pada sel mamalia disimpan dalam badan golgi dan retikulum endoplasma.²⁴

Tabel 1. Sumber pengukuran kadar zink²⁵

Sampel biologis	Karakteristik
Serum atau plasma	Indikator biokimia yang direkomendasikan WHO Memiliki level yang bervariasi sesuai dengan <i>intake</i> Dapat digunakan untuk memprediksi respon terhadap suplemen zink Dapat sebagai penanda awal defisit berat
Konsentrasi intraseluler (eritrosit, platelet, dan leukosit)	Memberikan informasi status zink dalam jangka panjang
Metaloenzim	Berespon cepat

	terhadap suplementasi zink
Rambut	Memberikan informasi status zink dalam jangka panjang Mudah didapat

(Sumber : Terrin G et al., 2015)

Zink dilepaskan dari makanan sebagai ion bebas dan diserap di usus halus dengan rata – rata penyerapan 33%. *Specific transport proteins* memfasilitasi zink dari membran sel ke sirkulasi portal dan diserap langsung ke hati kemudian di lepaskan ke sistemik. Zink memiliki 10 transporter ZnTs yang berfungsi memobilisasi zink intraseluler ke ekstraseluler. Selain itu juga terdapat transporter lain seperti *metallothion (MT)* dan *Divalent Cation Transporter (DCT) 1* yang berada pada kriptas dan vili duodenum.²⁶ Zink dapat hilang melalui ginjal, kulit, dan usus dengan kadar 0,5 – 0,7 mg.²³ Bioavailabilitas zink tergantung pada status zink individu, kandungan zink total makanan, dan ketersediaan zink larut dari komponen makanan. *Phytic acid* merupakan salah satu inhibitor dari efektivitas zink.²⁶ Selain itu zat besi (Fe) juga mengganggu absorpsi dari zink.²⁷ Pada studi *cross sectional* sebelumnya dikatakan bahwa konsumsi suplemen Fe saat kehamilan dan menyusui mengganggu absorpsi zink.²⁸

Defisiensi zink dapat terjadi saat penambahan volume darah, peningkatan kebutuhan, dan malabsorpsi seperti pada akrodermatitis enteropatika.²⁰ Saat terjadi ketidakseimbangan zink, homeostasis dilakukan oleh MT dengan meningkatkan penyerapan atau menghalangi penyerapan. MT memiliki 4 bentuk yaitu : MT 1 dan MT 2 yang terletak di seluruh tubuh dengan predominasi MT2a, MT 3 di otak, dan MT 4 di jaringan *stratified*. MT paling banyak terdapat di hepar, ginjal, usus halus, dan pankreas. Selain dengan MT, homeostasis juga dilakukan dengan mobilisasi zink plasma ke jaringan.²⁴ Mencegah terjadinya defisiensi zink, maka dibuat beberapa bentuk sediaan zink seperti modifikasi diet, fortifikasi, dan suplemen.²⁶

Masalah defisiensi zink sering terjadi pada kehamilan. Selama kehamilan, kadar zink berperan dalam pertumbuhan janin, berat

lahir, sistem imun fetus, perkembangan saraf, dan mortalitas.^{16,21,22} Zink pada ibu hamil terakumulasi di plasenta, cairan amnion, uterus, dan kelenjar mammae. Sebanyak 60% zink pada ibu terakumulasi pada konsepsi sedangkan 40% nya terdapat pada jaringan ibu. Kadar zink yang dibutuhkan ibu hamil sekitar 100 mg. Kebutuhan tersebut terus meningkat selama masa kehamilan.²⁷ Saat menyusui juga terjadi peningkatan kebutuhan zink namun tingkat absorpsi zink yang dilakukan berbeda dengan saat kehamilan. Saat hamil absorpsi zink yang dilakukan sebesar 49% sedangkan saat menyusui sebesar 33%.²⁸ Kadar zink pada saat lahir dapat diukur melalui vaskularisasi plasenta. Pada kelahiran preterm, kadar zink lebih tinggi dibanding pada aterm. Keadaan defisiensi zink saat lahir dapat dikatakan jika nilainya dibawah 55 mcg/dL.²⁵ Defisiensi zat zink pada ibu hamil dapat menyebabkan abortus spontan, kelainan kongenital, kelainan pertumbuhan embrio, lama gestasi, kelainan pertumbuhan embrio setelah lahir, perkembangan otak dan fungsi kognitif, dan imunitas.¹⁶

Zink memainkan fungsi yang penting dalam aspek biologis seperti dalam sintesis protein, pembelahan sel, dan metabolisme asam nukleat dengan menjadi kofaktor dari produksi 200 enzim seperti fosfatase, metaloproteinase, oksidoreduktase, transferase, dan sebagainya.^{20,15} Zink merupakan katalis lebih dari 50 enzim.²⁴ Zink berinteraksi dengan protein melalui: mendukung proses enzim, memelihara kualitas struktur protein, dan berinteraksi dengan molekul lain. Selama proses enzimatis, zink mempunyai peran: katalitik, peran koaktif yaitu mengurangi atau meningkatkan fungsi katalitik, dan peran mempertahankan struktur protein.²⁵ Saat embriogenesis, zink berfungsi dalam pengaturan struktur dan fungsi kromatin serta ekspresi gen sehingga defisiensi zink dapat mempengaruhi pertumbuhan dan mengakibatkan retardasi dan malformasi termasuk *Neural Tube Defect* (NTD) pada janin.²⁵ Pada ekspresi gen, membutuhkan *Metal-binding Transcription Factor* (MTF) dan *Metal Response Element* (MRE) sebagai promoter regulasi gen. MTF mendapat zink dari sitosol atau nukleus kemudian berinteraksi

dengan MRE untuk menstimulasi transkripsi. MTF 1 diperkirakan berperan meregulasi gen secara positif maupun negatif tergantung dari status zink seluler.²⁴

Selama kehamilan, kebutuhan zink terus bertambah terutama setelah minggu ke-24. Kadar zink yang ditransfer ke plasenta pada trimester ketiga mencapai 1,5 mg/kgBb setiap hari. Zink ditransfer dari ibu ke fetus melalui mekanisme endositik. Zink pada fetus diakumulasi dalam hepar dengan bantuan MT.^{25,28} Oleh karena itu, kadar MT pada ibu hamil juga lebih besar dibanding dengan wanita tidak hamil.²⁵

Penelitian mengenai hubungan kadar zink dengan antropometri memiliki kesimpulan yang berbeda – beda. Beberapa penelitian mengatakan kadar zink tidak berhubungan berat lahir dan lingkar kepala sementara penelitian lainnya mengatakan bahwa kadar zink maternal berhubungan dengan berat badan, panjang badan, lingkar kepala neonatus, dan masa gestasi.¹⁶ Pada penelitian tahun 2015 di Iran, setelah diberikan suplemen zink 15 mg setiap hari dari usia kehamilan 16 minggu sampai partus, tidak ada perbedaan signifikan pada berat badan, usia gestasi, lingkar kepala, lingkar lengan, dan *Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration* (APGAR) neonatus.²⁹ Pada tahun yang sama, penelitian dilakukan terhadap 17.000 wanita, dikatakan bahwa suplementasi zink menurunkan angka kelahiran preterm.³⁰ Penelitian lain di India pada tahun 2012, pada bayi BBLR memiliki kadar zink maternal lebih rendah dibanding dengan bayi aterm.¹⁵ Penelitian di Indonesia tahun 2014 kadar zink ibu berhubungan dengan panjang badan dan lingkar kepala, namun tidak berhubungan dengan berat badan neonatus.²⁴ Studi kohort di Cina tahun 2014 mengatakan bahwa defisiensi zink maternal pada awal gestasi berhubungan dengan kelahiran preterm sedangkan defisiensi zink pada akhir gestasi berhubungan dengan kejadian BBLR.¹⁴

Salah satu pengaruh zink terhadap fetus dalam kandungan adalah pertumbuhan dari panjang badan. Defisiensi zink saat kehamilan memiliki dampak negatif terhadap endokrin yang akhirnya menyebabkan kegagalan pertumbuhan.¹⁵ Zink memiliki peran dalam

hormon pertumbuhan atau *Growth Hormone* (GH), gonadotropin, hormon seks, prolaktin, tiroid, dan kortikosteroid.³¹ *Insuline Like-growth Factor* (IGF)-1 sebagian besar diproduksi di hepar dibawah kendali GH. IGF1 memodulasi sekresi GH melalui mekanisme umpan balik negatif. Jalur sinyal GH/IGF1 berperan dalam pertumbuhan.³² IGF1 juga berperan dalam pembentukan osteoblas dan dengan demikian mempengaruhi pertumbuhan tulang.¹⁵ Kadar IGF1 lebih tinggi pada ibu dengan pemberian suplemen zink selama kehamilan dan IGF1 tersebut beredar dalam plasenta sehingga mempengaruhi panjang badan bayi.³¹ Beberapa enzim dan hormon pertumbuhan yang berperan penting dalam pertumbuhan setelah kelahiran, membutuhkan zink selama masa kehamilan, seperti fosfatase alkalin plasenta yang merangsang sintesis *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) dan proliferasi sel saat kehamilan.¹⁵ Pada bayi IUGR didapatkan kadar fosfatase alkalin plasenta yang rendah.³⁵ Zink juga berinteraksi dengan hormon yang penting, yaitu somatomedin-C, osteokalsin, testosteron, hormon tiroid, dan insulin. Kadar zink dalam tulang cukup tinggi dibandingkan jaringan lain. Selain berperan dalam memperkuat matriks tulang, zink juga memfasilitasi efek vitamin D pada metabolisme tulang melalui stimulasi sintesis DNA di sel tulang.³¹

Zink selama kehamilan sangat penting pada akselerasi fase pertumbuhan di akhir kehamilan. Dalam perkembangannya zink tidak hanya berperan dalam faktor transkripsi dan enzim yang mengkatalisasi DNA dan *Ribonucleic Acid* (RNA), tetapi juga mengaktivasi gen pertumbuhan. Pada sebuah hipotesis dikatakan bahwa defisiensi zink pada kehamilan berkaitan dengan pertumbuhan fetus melalui perkembangan dan fungsi plasenta.³³ Pada beberapa penelitian didapatkan kadar zink plasenta berkaitan dengan masa kehamilan. Defisiensi zink pada akhir trimester ketiga mengakibatkan masa gestasi yang kurang sehingga mengakibatkan rendahnya berat badan lahir. Hal ini dikarenakan akumulasi zink yang sangat diperlukan dalam proses biokimia dan fisiologis, meningkat penyerapannya sebanyak 30% pada akhir trimester ketiga kehamilan.³⁴

Pada neonatus dengan kecil masa kehamilan didapatkan rendahnya kadar zink yang kemudian mengaktifkan *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B) di plasenta sebagai regulator sitokin inflamasi berkaitan dengan kenaikan *c-reactive protein* (CRP) maternal, *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α dan interleukin (IL)-8.³⁵ Sehingga pada neonatus dengan defisiensi zink pada akhir trimester ketiga memiliki masa kehamilan kurang lahir serta berat badan lahir rendah.³⁴ Konsumsi suplemen zink pada ibu dapat meningkatkan nafsu makan ibu sehingga dapat meningkatkan nutrisi pada ibu dan plasenta dan akhirnya meningkatkan berat badan janin saat lahir.³¹ Pada penelitian di India dikatakan bahwa ibu hamil dengan suplementasi zink selama kehamilan, melahirkan bayi dengan 0,3-0,8 kg lebih berat dari ibu tanpa suplementasi zink. Namun hal tersebut tergantung dengan lama konsumsi suplemen. Konsumsi suplemen sejak trimester pertama lebih baik dibandingkan trimester ketiga.³⁶

Pada sebuah penelitian di Nepal dikatakan bahwa suplementasi zink berkaitan dengan pertumbuhan lingkaran kepala. Dalam studi tersebut dikatakan bahwa hal ini terjadi karena zink merupakan kofaktor esensial dari beberapa enzim metabolik serta faktor transkripsi yang mengatur pertumbuhan, termasuk pertumbuhan lingkaran kepala, yang pada akhirnya berkaitan dengan fungsi kognitif.³⁴ Peran zink dalam perkembangan otak yaitu dengan melalui enzim yang terlibat dengan pertumbuhan otak, enzim *zinc-finger* yang berperan dalam pembentukan struktur otak dan neurotransmitter, neurotransmitter yang terlibat dalam fungsi kognitif, produksi prekursor neurotransmitter, dan melalui protein *metallothionein 3* yang berkaitan dengan zink dalam neuron. Berdasarkan uraian tersebut, disimpulkan bahwa zink dapat mempengaruhi pertumbuhan otak fetus dalam rahim yang pada akhirnya mempengaruhi lingkaran kepala saat lahir.³¹

Ringkasan

Antropometri merupakan gambaran dari status gizi. Antropometri saat lahir menggambarkan kesehatan intrauterin, termasuk nutrisi maternal. Salah satu nutrisi

maternal yang penting bagi fetus adalah zink. Zink pada umumnya berperan dalam pembelahan sel, sintesis protein, dan ekspresi gen juga berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan saraf, serta sistem imun. Pada wanita hamil, terjadi peningkatan kadar zink dan dibutuhkan dalam jumlah yang cukup. Hal ini karena zink selama kehamilan berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan fetus mulai dari dalam kandungan hingga dewasa. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa kadar zink berkorelasi dengan antropometri neonatus saat lahir. Beberapa penelitian lainnya tidak menunjukkan korelasi.

Simpulan

Zink berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan fetus. Kadar zink maternal dapat digunakan sebagai prediktor antropometri neonatus dengan memperhatikan faktor – faktor lain.

Daftar Pustaka

1. Taksande AM, Meshram R, Lohakare A. Neonatal Foot Length : An Alternative Predictor of Low Birth Weight Babies in Rural India. *Acad J Ped Neonatol Copyr.* 2016;1(4):1-4.
2. Meldere I, Urtans V, Kruze D, Petersons A, Abola Z. Neonatal Anthropometry : Measurement of the Abdominal Circumference in Newborns. *Biomed Cent.* 2015;8(725):47-50.
3. Sharma SR, Giri S, Timalisina U, Bhandari SS. Low Birth Weight at Term and Its Determinants in a Tertiary Hospital of Nepal : A Case-Control Study. *PLoS One.* 2015;10(4):1-10.
4. Abubakari A, Kynast-wolf G, Jahn A. Maternal Determinants of Birth Weight in. *PLoS One.* 2015;10(8):1-15.
5. Sutan R, Mohtar M, Mahat AN, Tamil AM. Determinant of Low Birth Weight Infants : A Matched Case Control Study. *J Prev Med.* 2014;4:91-99.
6. South Asia. WHO Global Nutrition Targets 2025 : Low Birth Weight Policy Brief. 2012.
7. Kementerian kesehatan republik indonesia. Jurnal Kesehatan Reproduksi. 2016;7.
8. Spiegler, J, N. Eisemann, S. Ehlers, T. Orlikowsky, O. Kannt, E. Herting, et al. Length and weight of very low birth weight infants in Germany at 2 years of age : does it matter at what age they start complementary food ? *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(6):1-6.
9. Momeni, Mohsen, Mina Danaei, Akram Jabbari Nejad Kermani, Marzieh Bakhshandeh, Shohreh Foroodnia, et al. Prevalence and Risk Factors of Low Birth Weight in the Southeast of Iran. *Int J Prev Med Orig.* 2017;8(12):0-4.
10. Kurtoğlu, Selim, Nihal Hatipoğlu, Mustafa Mümtaz Mazıcıoğlu, Mustafa Ali Akın, Dilek Çoban, Sonay Gökoğlu, et al. Body Weight, Length and Head Circumference at Birth in a Cohort of Turkish Newborns. *J Clin Res Pediatr En doocrinol.* 2012;4(3):132-139.
11. Sterner Y, To C. Country-specific birth weight and length in type 1 diabetes high-risk HLA genotypes in combination with prenatal characteristics. *J Perinatol.* 2011;31:764-769.
12. Esmaeili M, Esmaeili M, Saeidi R, Sharbaf FG. Head Circumference in Iranian Infants. *Irian J Neonatol.* 2015;6(1):28-32.
13. Cetin I, Laoreti A. The importance of maternal nutrition for health. *J Pediatr Neonatal Individ Med.* 2015;4(2):1-11.
14. Wang H, Hu Y, Hao J, Chen Y, Su P, Wang Y. Maternal zinc deficiency during pregnancy elevates the risks of fetal growth restriction : a population-based birth cohort study. *Sci Rep.* 2015;5(June):1-10.
15. Jyotsna S, Amit A, Kumar A. Study of Serum Zinc in Low Birth Weight Neonates and Its Relation with Maternal Zinc. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(1):2-4.
16. Karimi A, Bagheri S, Nematy M, Saeidi M. Zinc Deficiency in Pregnancy and Fetal - Neonatal Outcomes and Impact of the Supplements on Pregnancy Outcomes. *Iran J Neonatol.* 2012;3(2):77-83.
17. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ, Spencer TE. Maternal Nutrition and Fetal Development. *J Nutr.* 2004;134(9):2169-2172.
18. Villar J, Leila Cheikh Ismail, Cesar G

- Victora, Eric O Ohuma, Enrico Bertino, Doug G Altman, et al. International standards for newborn weight , length , and head circumference by gestational age and sex : the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21 st Project. *Lancet*. 2014;384:857-868.
19. Dekhtyar S, Neuroscience C, Psychology S, et al. Associations of head circumference at birth with early - life school performance and later - life occupational prestige. *Longit Life Course Stud*. 2015;6(1):26-42.
 20. Chaffee BW, King JC. Effect of Zinc Supplementation on Pregnancy and Infant Outcomes: A Systematic Review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(0 1):118-137.
 21. Railey AM, Micheli TL, Wanschura PB, Flinn JM. Physiology & Behavior Alterations in fear response and spatial memory in pre- and post-natal zinc supplemented rats : Remediation by copper. *Physiol Behav*. 2010;100(2):95-100.
 22. Black MM. Micronutrient Deficiencies and Cognitive Functioning. *J Nutr*. 2003;133(133):1-9.
 23. Devi CB, Th. Nandakishore, Sangeeta N, Gomi Basar, N.Omita Devi, Sungdirenla Jamir, et al. Zinc in Human health. *J Dent Med Sci*. 2014;13(7):18-23.
 24. King JC. Zinc : an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:679-684.
 25. Terrin G, Roberto Berni Canani , Maria Di Chiara, Andrea Pietravalle, Vincenzo Aleandri, Francesca Conte, et al. Zinc in Early Life : A Key Element in the Fetus and Preterm Neonate. *Nutrients*. 2015;7:10427-10446.
 26. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health : An integrative review. *J Res Med Sci*. 2013;18(2):144-157.
 27. Chung CS, Nagey DA, Veillon C, Patterson KY, Jackson RT, Moser-veillon PB. Human Nutrition and Metabolism A Single 60-mg Iron Dose. *J Nutr*. 2002:1903-1905.
 28. Donangelo CM, King JC. Zinc absorption and kinetics during pregnancy and lactation in Brazilian women 1– 4. *Am J Clin Nutr*. 2005;8(2):118-124.
 29. Sorouri ZZ, Sadeghi H, Pourmarzi D. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome : a randomized controlled trial The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome : a randomized controlled trial. *J Matern Neonatal Med*. 2015;29(13):2194-2198.
 30. Ota E, Mori R, Middleton P, Mahomed K, Miyazaki C, Za B. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11(7).
 31. Dinarsi H, Wirjatmadi B, Adriani M (2015) Effect of Zinc Capsules To Physical Size of Born Babies in Malnutrition Pregnancy Women during Third Trimester in Bojonegoro, East Java Province. *Biochem Physiol*. 2015;S5:005.
 32. Park SG, Choi HN, Yang HR, Yim JE. Effects of zinc supplementation on catch-up growth in children with failure to thrive. *Nutrition Research and Practice*. 2017;11:487-491.
 33. Wilson R, Leemaqz S, Goh Z, Mcaninch D, Jankovic-Karasoulos T, Leghi G. et al. Zinc is a critical regulator of placental morphogenesis and maternal hemodynamics during pregnancy in mice. *Scientific Reports*. 2017.
 34. Surkan P, Shankar M, Katz J. et al. Beneficial effects of zinc supplementation on head circumference of Nepalese infants and toddlers: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 66, 2012:836–842
 35. Wang H, Hu Y, Hao J, Chen Y, Su P, Wang Y, et al. Maternal zinc deficiency during pregnancy elevates the risks of fetal growth restriction: A population-based birth cohort study. *Scientific Reports*. 2015;5(6):11262.
 36. Khadem N, Mohammadzadeh A, Farhat A, Valaee L, Khajedaluae M, Parizadeh, S. Relationship between Low Birth Weight Neonate and Maternal Serum Zinc Concentration. *Iranian Red Crescent medical journal*. 2012;14:240-4.