

Intrauterine Growth Restriction (IUGR) dan Risiko Jangka Panjang: Dari Diagnosis Dini hingga Intervensi Efektif

Risti Sifa' Fadhillah
ristisifa@apps.ipb.ac.id

1. Pendahuluan

Pertumbuhan Janin Terhambat (*Intrauterine Growth Restriction/IUGR*) didefinisikan sebagai ketidakmampuan janin mencapai potensi pertumbuhannya akibat berbagai faktor genetik dan lingkungan.¹ IUGR merupakan kondisi klinis yang menunjukkan neonatus lahir dengan tanda-tanda malnutrisi dan gangguan pertumbuhan intrauterin.² IUGR juga merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas perinatal-neonatal serta berkontribusi pada munculnya penyakit kronis jangka panjang.¹ Bayi yang lahir dengan IUGR berisiko tinggi mengalami komplikasi segera setelah lahir, seperti hipotermia, hipoglikemia, polisitemia, ikterus, kesulitan makan, enterokolitis nekrotikans, dan sepsis. Selain itu, pertumbuhan pascanatal bayi IUGR dapat menyebabkan gangguan perkembangan saraf, peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, serta sindrom metabolik yang berlanjut seumur hidup.²

Secara global, prevalensi IUGR mencapai 24% dari seluruh kelahiran bayi baru lahir, menyumbang sekitar 30 juta kelahiran setiap tahunnya³. Asia merupakan wilayah dengan angka kejadian IUGR tertinggi, mencapai 75% dari seluruh kasus, diikuti Afrika dengan 20%, dan Amerika Latin yang menyumbang 5%.^{2,4} Indonesia menduduki peringkat keempat tertinggi di ASEAN terkait kasus IUGR, meskipun pencatatan resmi mengenai kejadian IUGR tidak dilakukan. Sebagai gantinya, prevalensi IUGR di Indonesia dilaporkan melalui angka kejadian Berat Badan Lahir Rendah (BBLR), karena IUGR berhubungan erat dengan BBLR.⁵

IUGR adalah komplikasi kehamilan yang disebabkan oleh penurunan patologi pada pertumbuhan janin, yang dapat diakibatkan oleh berbagai faktor, termasuk faktor maternal, plasenta, janin, atau genetik.⁵ Faktor yang paling umum adalah defisiensi nutrisi dan oksigen ke janin.⁶ Malnutrisi ibu hamil dianggap sebagai salah satu penyebab utama stres oksidatif yang mempengaruhi pertumbuhan janin, baik melalui kekurangan makronutrien maupun mikronutrien.⁷ Anemia defisiensi besi, misalnya, meningkatkan stres oksidatif dan melemahkan mekanisme antioksidan, yang dapat berdampak negatif pada perkembangan janin.⁸

IUGR merupakan kondisi yang kompleks dengan etiologi multifaktorial yang memerlukan pemahaman mendalam untuk diagnosis dan penatalaksanaan yang optimal. Kombinasi dari faktor-faktor maternal, plasenta, janin, serta genetik berperan dalam mempengaruhi pertumbuhan janin yang terganggu. Identifikasi dini dan intervensi yang tepat sangat penting untuk mencegah komplikasi lebih lanjut yang dapat berujung pada morbiditas atau mortalitas perinatal. Oleh karena itu, studi lebih lanjut mengenai patogenesis, deteksi dini, serta modalitas pengobatan yang efektif diperlukan untuk meningkatkan luaran klinis pada kasus IUGR.

Definisi Terminologi IUGR

IUGR (*Intrauterine Growth Restriction*) didefinisikan sebagai ketidakmampuan janin untuk mencapai potensi pertumbuhannya akibat faktor patologi, terutama disfungsi plasenta. Secara klinis, kondisi ini ditandai dengan penurunan persentil ukuran janin selama masa kehamilan. Namun, potensi pertumbuhan janin sulit diukur secara akurat, dan penilaian serial untuk mendeteksi penurunan persentil berat janin umumnya tidak tersedia. Oleh karena itu, dalam

praktik klinis, diagnosis IUGR sering menggunakan parameter *Small for Gestational Age* (SGA), yang didefinisikan sebagai estimasi berat janin (EFW) atau lingkaran perut di bawah persentil ke-10 atau ke-3.⁹

Penggunaan SGA sebagai pengganti IUGR memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, sebagian besar janin dengan SGA merupakan janin yang sehat secara konstitusional dan berukuran kecil sesuai dengan potensi pertumbuhan yang telah ditetapkan (diagnosis salah positif IUGR). Kedua, beberapa janin dengan gangguan pertumbuhan mungkin tetap berada di atas ambang batas persentil tersebut dan tidak terdiagnosis sebagai SGA (diagnosis salah negatif IUGR). Ketiga, akurasi estimasi berat janin secara ultrasonografi dibatasi oleh kesalahan hingga $\pm 15\%$ -20%. Selain itu, diagnosis SGA sangat bergantung pada jenis kurva pertumbuhan yang digunakan, yang memengaruhi proporsi janin atau neonatus yang didiagnosis sebagai SGA.⁰

Terdapat inkonsistensi dalam terminologi yang digunakan dalam literatur, di mana IUGR sering merujuk pada janin dengan berat di bawah persentil ke-10 berdasarkan usia kehamilan, sedangkan SGA merujuk pada neonatus dengan berat lahir di bawah persentil ke-10. Namun, dalam konteks artikel ini, istilah SGA digunakan untuk menggambarkan EFW atau berat lahir di bawah persentil ke-10, sementara IUGR merujuk pada janin yang gagal mencapai potensi pertumbuhannya akibat proses patologis.⁹

Anggota utama *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) menggunakan persentil ke-10 untuk mendiagnosis janin kecil berdasarkan usia kehamilan (SGA), yang kemudian dilanjutkan dengan pengujian, evaluasi, dan pemantauan. Meskipun beberapa usulan telah diajukan untuk memperbaiki keterbatasan definisi ini, validitasnya dalam menurunkan risiko komplikasi masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Sebagai solusi, definisi konsensus untuk IUGR yang disebabkan oleh plasenta telah diusulkan melalui prosedur Delphi.¹⁰

Definisi konsensus ini menggabungkan ukuran janin (estimasi berat janin dan lingkaran perut) dengan hasil Doppler abnormal pada arteri umbilikalis, uterina, dan serebral tengah untuk mengurangi kesalahan diagnosis IUGR. Namun, implementasi terbatas oleh kurangnya pedoman tentang grafik pertumbuhan yang tepat untuk mendefinisikan persentil ke-10 dan ke-3 pada estimasi berat janin dan lingkaran perut.

Definisi konsensus untuk pembatasan pertumbuhan janin (IUGR)

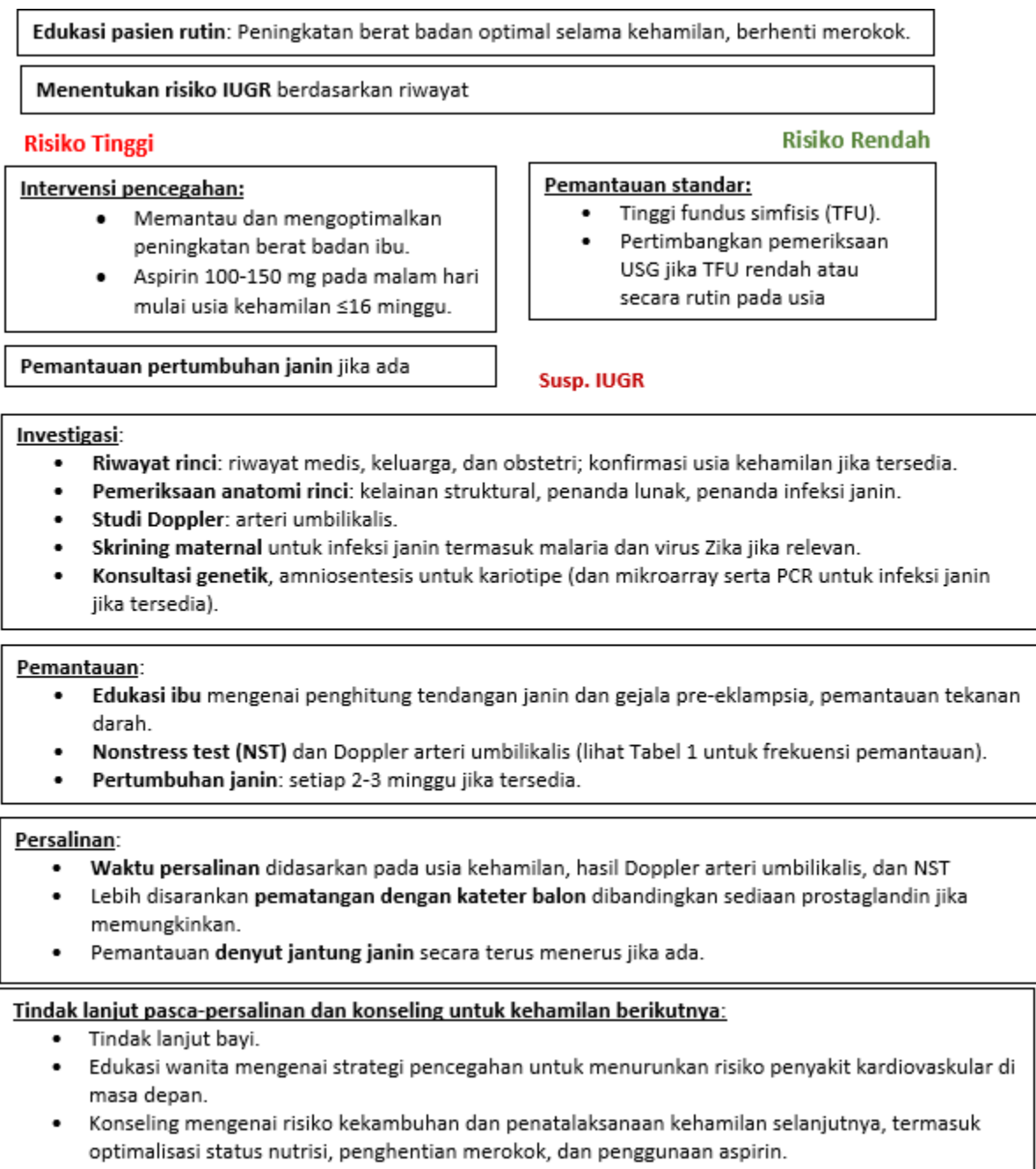
IUGR onset dini (<32 minggu)

- EFW atau AC < persentil ke-3
atau
- UA dengan AREDV
atau
- EFW atau AC < persentil ke-10, dikombinasikan dengan satu atau lebih dari yang berikut:
 - a. PI UA > persentil ke-95
 - b. PI UtA > persentil ke-95

IUGR onset lambat (≥ 32 minggu)

- EFW atau AC < persentil ke-3
atau
- ≥ 2 dari 3 kriteria berikut:
 - a. EFW atau AC < persentil ke-10

Gambar 2.1 Definisi konsensus untuk pembatasan pertumbuhan janin (IUGR)⁹



Gambar 2.2 Pendekatan untuk skrining, diagnosis, dan manajemen pembatasan pertumbuhan janin (IUGR) di daerah dengan sumber daya terbatas.⁹ **Singkatan:** IUGR, intrauterine growth restriction; NST, nonstress test; PCR, polymerase chain reaction; SFH, symphysis–fundal height

Edukasi pasien rutin: Peningkatan berat badan optimal selama kehamilan, berhenti merokok.

Tentukan risiko IUGR berdasarkan riwayat, penanda biokimia, dan sonografi

Risiko Tinggi

Studi sonografi plasenta:

- Doppler arteri uterina
- Insersi tali pusat plasenta, morfologi plasenta

Intervensi pencegahan:

- Memantau dan mengoptimalkan penambahan berat badan ibu
- Aspirin 100-150 mg pada malam hari mulai ≤ 16 minggu

Risiko Rendah

Pemantauan standar:

- Tinggi fundus simfisis (TFU).
- Pertimbangkan pemeriksaan USG jika TFU rendah atau secara rutin pada usia kehamilan 32-36 minggu.

Pemantauan pertumbuhan janin dimulai pada usia kehamilan 24-28 minggu

Susp. IUGR

Investigasi:

- **Riwayat rinci:** riwayat medis, keluarga, dan obstetri; konfirmasi usia kehamilan
- **Pemindaian anatomi rinci:** anomali struktural, penanda lunak, penanda infeksi janin
- **Studi Doppler:** arteri umbilikalis, uterina, dan serebral media
- **Skrining maternal untuk infeksi janin**
- **Konsultasi genetik, amniosentesis** (mikroarray dan PCR untuk infeksi janin) jika terindikasi

Pemantauan:

- **Edukasi ibu** mengenai penghitung gerakan janin dan gejala pre-eklampsia, pemantauan tekanan darah
- **Profil biofisik/NST, cairan amnion, Doppler** (lihat Tabel 1 untuk rincian frekuensi)
- **Pertumbuhan janin:** setiap 2 minggu
- **Pemberian kortikosteroid antenatal** sesuai dengan protokol standar

Persalinan:

- Waktu persalinan ditentukan berdasarkan usia kehamilan dan temuan USG/NST (lihat Tabel 1 untuk rincian)
- **Magnesium sulfat** untuk perlindungan neuro janin sesuai dengan protokol standar
- Lebih disarankan pematangan serviks dengan kateter balon dibandingkan preparat prostaglandin bila memungkinkan
- **Pemantauan denyut jantung janin** terus menerus
- **Plasenta** harus dikirim untuk pemeriksaan histopatologi jika tersedia

Tindak lanjut pasca-persalinan dan konseling untuk kehamilan berikutnya:

- **Tindak lanjut bayi**
- **Edukasi ibu** mengenai strategi pencegahan untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular di masa mendatang
- **Konseling** mengenai risiko kekambuhan dan manajemen kehamilan di masa depan, termasuk optimalisasi status nutrisi, penghentian merokok, aspirin, stratifikasi risiko, dan pemantauan pertumbuhan janin serta tekanan darah.

Gambar 2.3 Pendekatan untuk skrining, diagnosis, dan manajemen pembatasan pertumbuhan janin (IUGR) di daerah dengan sumber daya tinggi.⁹ **Singkatan:** IUGR, intrauterine growth restriction; NST, nonstress test; PCR, polymerase chain reaction; SFH, symphysis-fundal height

Etiologi

IUGR sering kali merupakan hasil dari satu atau lebih gangguan maternal, plasenta, atau janin yang mengganggu mekanisme normal yang mengatur pertumbuhan janin.^{11,12} Etiologi paling umum dari IUGR mencakup beberapa faktor yang menyebabkan perfusi uteroplasenta suboptimal, yang berdampak pada asupan nutrisi janin. Pada faktor maternal (preplasenta), hipoksemia akibat penyakit paru-paru kronis atau ketinggian, anemia, kebiasaan merokok, penyalahgunaan zat seperti kokain dan metamfetamin, serta toksin lingkungan seperti polusi udara dan logam berat (timah, merkuri), dapat menurunkan aliran nutrisi ke janin. Faktor plasenta yang terkait meliputi patologi malperfusi vaskular maternal (infark, deposisi fibrin, dan abrupsis kronis), malperfusi vaskular fetal, serta inflamasi plasenta kronis seperti villitis tanpa etiologi yang jelas dan kejadian mosaikisme plasenta terbatas.⁹ Selain itu, faktor umbilikal (postplasenta) seperti peningkatan lilitan, panjang tali pusat berlebihan, adanya simpul sejati, arteri umbilikal tunggal, atau insersi tali pusat yang marginal atau velamentosa, juga berkontribusi pada IUGR. Faktor-faktor gangguan janin lainnya termasuk kelainan genetik (seperti mutasi kromosom dan epigenetik), anomali struktural (misalnya penyakit jantung bawaan, gastroskisis), infeksi kongenital (misalnya sitomegalovirus, toksoplasmosis, herpes, rubella, sifilis, virus Zika, dan malaria), serta paparan teratogen dari obat atau zat beracun.⁹

Penting untuk dicatat bahwa seringkali terdapat kebingungan dalam literatur antara “etiologi” (atau jalur patogenetik) dan “faktor risiko” untuk IUGR. Sebagai contoh, meskipun kondisi maternal seperti hipertensi kronis, penyakit ginjal, lupus eritematosus sistemik, dan diabetes jangka panjang sering disebut sebagai “etiologi maternal” untuk IUGR, kondisi ini sebaiknya dipandang sebagai faktor risiko maternal untuk implantasi plasenta yang abnormal, yang dapat mengakibatkan IUGR yang dimediasi plasenta.

Mengingat bahwa nutrisi maternal dan pertumbuhan janin saling terkait, kekurangan nutrisi maternal merupakan penyebab penting IUGR di seluruh dunia.¹³⁻¹⁵ Dampak kekurangan nutrisi maternal terhadap pertumbuhan janin tergantung pada waktu dan tingkat keparahannya.¹¹ Hingga saat ini, intervensi maternal dalam bentuk saran diet dan modifikasi telah kurang berhasil secara signifikan dalam mencegah IUGR. Meskipun mekanisme di mana anemia maternal berkontribusi terhadap IUGR belum jelas, baik transportasi nutrisi yang terganggu ke janin maupun adaptasi plasenta yang abnormal terhadap hemoglobin maternal yang rendah telah diusulkan sebagai mekanisme potensial.

Implantasi plasenta yang abnormal adalah penyebab umum IUGR¹⁶ yang sering didiagnosis melalui studi ultrasonografi Doppler¹⁷ dan temuan histopatologis plasenta yang khas. Kelainan kromosom telah diusulkan berkontribusi pada hingga 5% kasus IUGR; triploidi serta trisomi 13 dan 18 merupakan pertimbangan penting dalam IUGR onset dini, dan risiko banyak aneuploidi lebih tinggi jika terdapat kelainan struktural pada janin. Pada 1%–6% kasus IUGR dengan kariotipe normal, duplikasi/ penghapusan submikroskopik (mikro) dapat ditemukan menggunakan analisis mikroarray kromosom bahkan ketika IUGR merupakan temuan yang tampaknya terisolasi. IUGR juga lebih umum ditemukan pada janin dengan malformasi struktural, dan risiko meningkat ketika terdapat beberapa kelainan.¹⁸

IUGR berhubungan dengan infeksi intrauterin pada hingga 5% kasus. Agen virus seperti rubella, sitomegalovirus, HIV, dan Zika adalah penyebab umum IUGR yang terkait dengan infeksi.⁹ Infeksi protozoa seperti toksoplasmosis dan malaria adalah penyebab penting lainnya, terutama di daerah endemis. Mekanisme utama yang terlibat dalam patogenesis IUGR dalam kasus ini adalah penurunan populasi sel.¹⁹ Terakhir, paparan maternal terhadap teratogen seperti radiasi,

obat terlarang, dan alkohol merupakan etiologi penting lainnya dari IUGR.⁹ Setelah melekat kuat pada endometrium, konseptus yang berkembang tumbuh dan terus berkembang ke dalam endometrium. Salah satu paradigma dasar yang terbentuk bahkan dalam minggu pertama kehamilan adalah bahwa sel-sel embrio/janin selalu dipisahkan dari jaringan dan darah ibu oleh lapisan sitotrofoblas (tropoblas mononuklear) dan sinksiotrofoblas (tropoblas multinuklear). Ini penting tidak hanya untuk pertukaran nutrisi, tetapi juga untuk melindungi janin yang berkembang dari serangan kekebalan ibu.⁹

Prediksi Dini dan Pencegahan

Prediksi dini terhadap IUGR sangat penting karena dapat mengidentifikasi ibu hamil dengan risiko tinggi yang mungkin memperoleh manfaat dari intervensi pencegahan dan pemantauan ketat selama kehamilan. Faktor risiko yang paling umum terkait IUGR berdasarkan riwayat medis meliputi beberapa komponen utama. Pertama, demografi ibu dapat memengaruhi risiko, seperti usia lanjut, berat badan kurang, tempat tinggal di dataran tinggi, anemia parah, dan paparan faktor lingkungan seperti polusi udara, logam berat, dan suhu panas. Kedua, kondisi medis kronis pada ibu juga menjadi faktor risiko, termasuk hipertensi kronis, penyakit ginjal kronis, lupus sistemik, penyakit radang usus, sindrom antifosfolipid, dan diabetes pregestasional yang sudah berlangsung lama. Ketiga, riwayat obstetri ibu, seperti riwayat kehamilan sebelumnya yang mengalami IUGR atau pre-eklampsia, juga meningkatkan risiko IUGR pada kehamilan selanjutnya.⁹

Selain faktor riwayat, terdapat pula indikator biokimia dan ultrasonografi untuk mendeteksi risiko IUGR. Secara biokimia, kadar rendah dari *placental growth factor* (PIGF) dan *pregnancy-associated plasma protein-A* (PAPP-A), serta kadar tinggi *alpha-fetoprotein* (AFP), dapat menjadi petunjuk adanya risiko IUGR.⁹ Pada pemeriksaan ultrasonografi, tanda-tanda risiko IUGR dapat terlihat dari peningkatan *pulsatility index* arteri uterina di atas persentil ke-95, adanya bilateral notching, insersi tali pusat marginal atau velamentosa, dua pembuluh pada tali pusat (arteri umbilikal tunggal), morfologi plasenta yang abnormal, serta penurunan kecepatan pertumbuhan janin.⁹

Meskipun nilai prediktif dari setiap faktor risiko secara individual rendah, model prediksi klinis yang menggabungkan faktor-faktor risiko di bawah ini dapat secara signifikan meningkatkan prediksi IUGR. Keterbatasan penting dari sebagian besar studi terkait prediksi dini IUGR adalah kurangnya standar emas untuk diagnosis antenatal maupun postnatal IUGR. Akibatnya, terdapat variasi luas di antara studi dalam menentukan hasil yang diprediksi, baik berat badan lahir di bawah persentil ke-10 atau ke-3, atau hasil perinatal buruk yang terkait namun tidak spesifik untuk IUGR. Mengingat banyak bayi kecil untuk usia kehamilan (SGA) yang berukuran kecil secara konstitusional dan sehat, sangat penting untuk membedakan antara janin kecil yang sehat dan janin yang berukuran kecil akibat IUGR. Secara umum, prediksi terhadap IUGR onset dini yang berat lebih baik dibandingkan dengan prediksi IUGR onset lambat.⁹

Faktor maternal memiliki pengaruh signifikan terhadap pertumbuhan janin dan berkontribusi pada risiko IUGR. Faktor-faktor ini mencakup usia maternal lanjut, beberapa latar belakang etnis tertentu (seperti Asia Selatan), indeks massa tubuh rendah, nuliparitas, serta kondisi kronis seperti hipertensi dan diabetes.⁹ Risiko tambahan muncul dari gaya hidup, seperti penggunaan narkoba, konsumsi alkohol, dan merokok, yang dapat menurunkan berat lahir rata-rata hingga 200 gram.²⁰ Di negara dengan sumber daya terbatas, faktor risiko umum seperti malnutrisi, HIV, malaria, dan penyakit hipertensi menjadi penyebab utama IUGR. Faktor

lingkungan, termasuk paparan terhadap racun dan logam berat, juga menambah risiko di wilayah-wilayah ini.⁹

Penanda biokimia turut memberikan gambaran risiko IUGR, meskipun tidak secara universal digunakan untuk skrining. Kadar rendah pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) dan peningkatan alpha-fetoprotein (AFP), yang sering diukur selama skrining genetik prenatal, dikaitkan dengan risiko IUGR yang lebih tinggi. Kadar rendah *placental growth factor* (PIGF) pada trimester pertama dan kadar *human chorionic gonadotropin* (hCG) tinggi pada trimester kedua juga berhubungan dengan IUGR dan bayi kecil untuk usia kehamilan (*small-for-gestational-age/SGA*).²¹ Kombinasi skrining PIGF dan PAPP-A menunjukkan nilai prediktif tertentu, meningkatkan tingkat deteksi meskipun akurasinya bervariasi. Sementara penanda antiangiogenik seperti *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) meningkat pada preeklamsia, penanda ini tidak dapat diandalkan untuk mendeteksi IUGR, terutama pada kehamilan dini.⁹

Penilaian berbasis ultrasonografi, seperti Doppler arteri uterina dan analisis morfologi plasenta, menawarkan pendekatan lain untuk memprediksi IUGR.⁹ Resistensi tinggi pada arteri uterina, yang mengindikasikan aliran darah plasenta yang buruk, berkaitan dengan IUGR awal dan preeklamsia. Studi menunjukkan bahwa Doppler arteri uterina cukup efektif dalam memprediksi bayi SGA preterm, namun penggunaannya dalam skrining rutin masih terbatas karena akurasinya yang bervariasi. Kelainan plasenta, seperti ukuran, bentuk, atau insersi tali pusat yang tidak normal, menjadi indikator tambahan risiko IUGR, terutama pada kehamilan berisiko tinggi. Namun, teknik pencitraan dua dimensi standar kurang konsisten dan sering kali tidak memadai untuk skrining secara luas.

Kemajuan dalam pencitraan, termasuk ultrasonografi tiga dimensi, memungkinkan pemeriksaan volume plasenta yang lebih rinci, yang berpotensi membantu mengidentifikasi risiko IUGR yang terkait dengan insufisiensi plasenta. Plasenta *quotient*—perbandingan antara volume plasenta dan panjang mahkota-panggul janin—memiliki nilai prediktif negatif yang tinggi namun sensitivitas rendah untuk prediksi SGA. Meskipun inovasi ini menjanjikan, pengukuran volume plasenta secara rutin dengan tiga dimensi terbatas oleh kebutuhan peralatan dan pelatihan khusus. Akibatnya, walaupun kombinasi beberapa faktor dapat meningkatkan prediksi IUGR, tantangan terkait keandalan biomarker dan aksesibilitas ultrasonografi saat ini masih menjadi kendala dalam pelaksanaan skrining universal.

Pencegahan IUGR pada Populasi Berisiko Tinggi

Untuk mencegah IUGR secara efektif pada populasi berisiko tinggi, wanita sebaiknya memprioritaskan modifikasi gaya hidup sebelum konsepsi. Ini termasuk merencanakan kehamilan, mengadopsi kebiasaan sehat, dan mengelola kondisi medis serta indeks massa tubuh (BMI). Penambahan berat badan gestasional yang tidak memadai, terutama pada wanita dengan BMI rendah, terkait dengan peningkatan risiko IUGR. Pemantauan kenaikan berat badan selama kehamilan sangat dianjurkan, mengikuti pedoman Institute of Medicine untuk penambahan berat badan gestasional yang sesuai berdasarkan BMI. Selain itu, penggunaan zat, seperti merokok dan konsumsi alkohol, menimbulkan risiko signifikan terhadap berat lahir rendah dan hasil perinatal yang merugikan, menyoroti pentingnya intervensi yang bertujuan untuk menghentikan kebiasaan merokok dan mengurangi asupan alkohol selama kehamilan.

Meskipun perubahan gaya hidup sangat penting, intervensi medis untuk mencegah IUGR masih kurang terjamin. Aspirin telah menunjukkan potensi dalam mengurangi risiko IUGR pada wanita yang berisiko tinggi terkena pre-eklampsia, terutama jika dimulai sebelum usia kehamilan 16 minggu. Namun, sebagian besar bukti mengenai efektivitas aspirin berfokus pada perannya

dalam mencegah pre-eklampsia, dengan IUGR dianggap sebagai hasil sekunder. Penggunaan heparin berat molekul rendah (LMWH) juga telah dieksplorasi, tetapi studi terbaru menunjukkan bahwa penggunaannya tidak memberikan manfaat signifikan dalam mencegah IUGR atau komplikasi terkait. Oleh karena itu, sementara aspirin mungkin direkomendasikan untuk wanita berisiko tinggi mengalami IUGR, penggunaan LMWH harus dibatasi pada konteks penelitian, terutama pada wanita yang sudah menggunakan aspirin dengan penanda angiogenik abnormal.

Deteksi

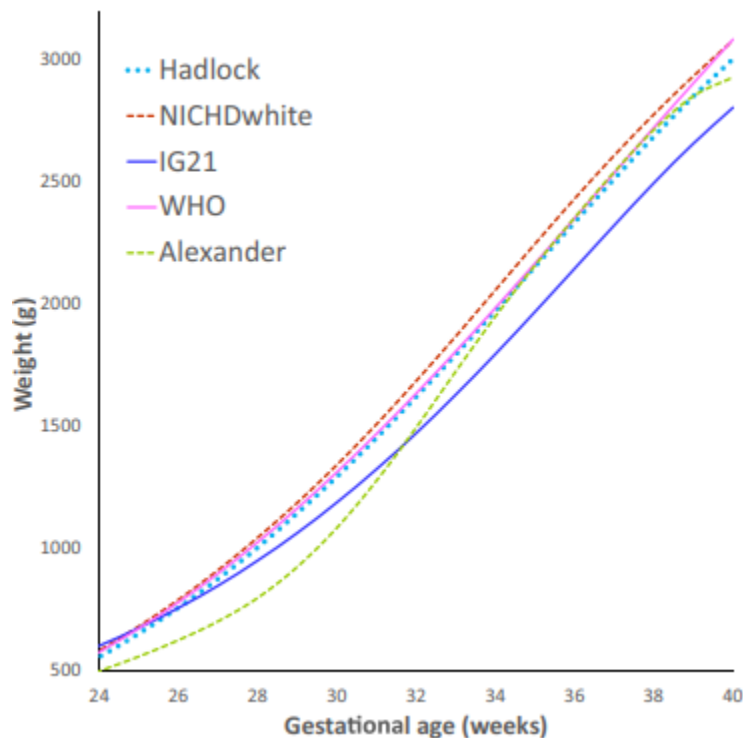
Deteksi IUGR terutama melibatkan identifikasi janin yang lebih kecil dari yang diharapkan untuk usia gestasional melalui pemeriksaan fisik, seperti pengukuran tinggi simfisis-fundus (SFH), atau melalui ultrasonografi. Pengukuran SFH merupakan metode skrining yang sederhana dan lebih efektif di mana jarak dari simfisis pubis ke puncak fundus uterus diukur menggunakan pita non-elastis. Meskipun SFH dapat memberikan perkiraan usia gestasional, akurasi dalam memprediksi status kecil untuk usia gestasional (SGA) terbatas. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa SFH memiliki sensitivitas 58% dan spesifisitas 87% untuk memprediksi berat lahir di bawah persentil ke-10, dengan faktor-faktor seperti obesitas maternal yang mempengaruhi keandalannya. Sebaliknya, biometrik janin berbasis ultrasonografi—termasuk pengukuran lingkaran kepala, lingkaran perut, dan panjang femur—berfungsi sebagai dasar untuk mendeteksi gangguan pertumbuhan janin. Perkiraan berat janin yang akurat bergantung pada persamaan yang telah ditetapkan, dengan persamaan Hadlock yang terbukti sangat efektif.⁹

Ultrasonografi rutin pada trimester ketiga untuk menilai pertumbuhan janin masih menjadi perdebatan. Meskipun SFH biasanya merupakan alat skrining utama untuk kehamilan berisiko rendah, metode ini sering gagal mengidentifikasi banyak kasus IUGR, yang menimbulkan kekhawatiran tentang hasil perinatal yang merugikan. Meskipun beberapa studi menunjukkan bahwa ultrasonografi rutin pada trimester ketiga meningkatkan tingkat deteksi untuk janin kecil untuk usia gestasional, tidak ada cukup bukti untuk merekomendasikan praktik ini secara universal dalam populasi berisiko rendah. Sebuah studi yang membandingkan ultrasonografi rutin versus ultrasonografi yang diindikasikan secara klinis mengungkapkan bahwa skrining rutin secara signifikan meningkatkan tingkat deteksi SGA. Namun, mengintegrasikan perkiraan berat janin (EFW) dengan biomarker tambahan dapat meningkatkan akurasi prediktif untuk IUGR. Pada akhirnya, meskipun ultrasonografi trimester ketiga dapat mengidentifikasi kondisi janin signifikan lainnya, tidak ada bukti yang jelas bahwa penggunaan rutin meningkatkan hasil untuk kehamilan berisiko rendah.⁹

Grafik Pertumbuhan untuk Menentukan Persentil Berat Janin

Klasifikasi berat janin sebagai sesuai untuk usia kehamilan, kecil untuk usia kehamilan (SGA), atau besar untuk usia kehamilan bergantung pada interpretasi estimasi berat janin (EFW) sonografis menggunakan berbagai grafik pertumbuhan. Pemilihan grafik pertumbuhan secara signifikan memengaruhi tingkat penunjukan SGA dan besar untuk usia kehamilan. Referensi pertumbuhan, yang mencakup data dari kehamilan normal maupun komplikasi, mungkin tidak efektif dalam mengidentifikasi pembatasan pertumbuhan janin (FGR) karena variasi dalam patologi populasi. Sebaliknya, standar pertumbuhan yang didasarkan hanya pada kehamilan risiko rendah memberikan representasi yang lebih akurat mengenai pertumbuhan janin yang optimal dan sebaiknya dipilih untuk mendeteksi FGR. Untuk menentukan kebutuhan evaluasi lebih lanjut, disarankan menggunakan persentil ke-10 untuk referensi pertumbuhan dan persentil ke-5 atau ke-3 yang lebih rendah untuk standar pertumbuhan.

Selain itu, terdapat perbedaan penting antara grafik pertumbuhan yang didasarkan pada berat lahir dan yang didasarkan pada EFW sonografis. Grafik yang berbasis pada berat lahir, yang mengandalkan data potong lintang, dapat meremehkan berat janin yang optimal, terutama pada bayi yang lahir prematur, yang dapat menyebabkan potensi underdiagnosis FGR. Sebaliknya, grafik pertumbuhan berbasis ultrasonografi, yang dihasilkan dari studi longitudinal yang melacak beberapa estimasi berat sonografis selama kehamilan, lebih mencerminkan pertumbuhan janin yang optimal. Grafik-grafik ini lebih sesuai untuk mengevaluasi pertumbuhan janin dan seharusnya diprioritaskan dibandingkan grafik berat lahir. Gambar 2.4 menyoroti keunggulan komparatif dalam menggunakan grafik EFW sonografis untuk identifikasi yang lebih akurat mengenai IUGR.²²



Gambar 2.4 Perbandingan kurva persentil ke-10 dari grafik pertumbuhan yang umum digunakan. Keterangan: Hadlock: grafik berbasis ultrasonografi; NICHD, grafik dari National Institute of Child Health and Human Development; IG21, grafik Intergrowth-21st; WHO, grafik dari World Health Organization; Alexander: grafik berbasis berat lahir.²²

Investigasi Suspect IUGR

Ketika seseorang dicurigai mengalami IUGR, investigasi sistematis sangat penting untuk mengidentifikasi penyebab mendasar dari ukuran janin yang kecil. Etiologi kunci termasuk SGA konstitusional, disfungsi plasenta, dan kondisi janin seperti kelainan genetik atau infeksi. Menetapkan etiologi yang mungkin sangat penting untuk konseling, pengawasan, dan intervensi yang tepat. Investigasi harus terdiri dari sejarah ibu dan keluarga yang mendetail, evaluasi tes skrining untuk trisomi 21 dan penanda biokimia, penilaian sonografi yang komprehensif untuk

kelainan struktural, serta studi Doppler. Pengujian tambahan yang bertujuan untuk mengungkap penyebab genetik atau infeksi harus dilakukan sesuai kebutuhan.

Sejarah maternal yang menyeluruh sangat penting untuk menentukan penyebab IUGR. Riwayat ini harus mencakup faktor-faktor seperti usia ibu, latar belakang ras dan etnis, status nutrisi, kondisi sosial ekonomi, penggunaan obat-obatan, kebiasaan merokok, penggunaan obat terlarang, kondisi medis kronis, serta riwayat pribadi atau keluarga yang mencurigakan terhadap trombofilia atau kelainan genetik. Selain itu, sejarah obstetrik, termasuk berat lahir anak-anak sebelumnya, harus dicatat, bersamaan dengan konfirmasi penanggalan kehamilan melalui ultrasound trimester pertama. Penanggalan yang akurat sangat penting, karena ketergantungan pada riwayat menstruasi dapat menyebabkan kesalahan interpretasi ukuran janin dan diagnosis IUGR yang salah. Panjang kepala hingga bokong yang diukur selama ultrasound trimester pertama adalah metode yang paling akurat untuk menilai usia kehamilan, yang menetapkan usia kehamilan dengan margin lima hari dalam 95% kasus.⁹

Setelah mencurigai IUGR, pemindaian anatomi yang terperinci dianjurkan, terutama untuk kasus IUGR parah yang muncul lebih awal. Pemindaian ini dapat mengungkap kelainan struktural besar atau penanda lunak yang mungkin menunjukkan kelainan kromosom atau gen tunggal sebagai penyebab potensial. Studi Doppler merupakan bagian integral dari proses diagnosis, karena temuan Doppler yang abnormal di arteri uterin, umbilikal, atau serebral tengah dapat menunjukkan disfungsi plasenta. Pemantauan serial sangat penting, karena temuan Doppler arteri umbilikal yang normal tidak mengecualikan insufisiensi plasenta. Selain ultrasound dan studi Doppler, skrining untuk infeksi kongenital harus dilakukan, terutama ketika IUGR awal dicurigai. Konsultasi genetik dan amniosentesis harus dipertimbangkan untuk wanita dengan IUGR parah atau kelainan struktural yang menyertai guna mengevaluasi lebih lanjut kemungkinan penyebab genetik.⁹

Tatalaksana Kehamilan dengan IUGR

Tatalaksana kehamilan dengan IUGR bergantung pada hasil penyelidikan, di mana kelainan janin memerlukan pendekatan yang disesuaikan berdasarkan jenis gangguan, prognosis, usia gestasi, keinginan orang tua, dan kebijakan lokal. Disfungsi plasenta adalah etiologi umum IUGR, dengan tantangan utama berupa risiko penurunan kondisi janin dan stillbirth selama pemantauan, terutama pada IUGR awal (<32 minggu), di mana peningkatan resistensi pada Doppler arteri umbilikal menjadi langkah penghambat utama untuk deteriorasi parameter kardiovaskular dan biophysik. Pada IUGR akhir (≥ 32 minggu), penurunan kardiovaskular akibat hipoksia janin terutama terbatas pada sirkulasi serebral, dengan sedikit perubahan pada arteri *umbilical* Doppler.⁹

Setelah IUGR teridentifikasi, langkah utama adalah pemantauan janin dan penentuan ambang untuk persalinan. Hasil perinatal pada IUGR awal dapat meningkat dengan manajemen di unit kedokteran janin dan neonatologi berkualitas tinggi. Selain itu, tatalaksana yang optimal untuk IUGR akhir adalah di unit yang memiliki akses dan pengalaman dalam interpretasi tes pemantauan, serta unit neonatal yang memadai.⁹

a. *Monitoring Janin dengan IUGR*

Pemantauan janin bertujuan untuk mencegah kematian janin dengan mendeteksi penurunan kondisi yang dapat menyebabkan kerusakan yang tidak dapat diperbaiki. Uji pemantauan yang akurat sangat penting untuk mengidentifikasi risiko yang mungkin memerlukan tindakan persalinan, sementara pemantauan lanjutan harus cukup sering dilakukan untuk melindungi dari kemungkinan penurunan kondisi mendadak atau kematian janin. Uji surveilans janin mencakup pemantauan gerakan janin oleh ibu, kardiotokografi (CTG), evaluasi ultrasonografi terhadap volume cairan amniotik dan aktivitas janin, serta penilaian sirkulasi janin menggunakan ultrasonografi Doppler. Aktivitas janin yang tidak normal dan pola detak jantung diamati seiring dengan perkembangan komplikasi, yang bervariasi secara signifikan tergantung pada apakah pembatasan pertumbuhan janin (FGR) terjadi lebih awal atau lebih lambat.⁹

Aktivitas janin mulai dicatat sejak trimester pertama dan terorganisir menjadi keadaan perilaku seiring dengan perkembangan kehamilan. Penurunan gerakan janin, terutama saat ibu berbaring dan fokus, dapat menunjukkan hipoksia janin yang progresif. Meskipun efektivitas intervensi untuk meningkatkan kesadaran terhadap penurunan gerakan janin masih diperdebatkan, penghitungan gerakan berfungsi sebagai tambahan yang efektif dan hemat biaya dalam pemantauan FGR. Pemantauan detak jantung janin sangat penting dalam kehamilan yang diperumit oleh FGR. CTG antepartum dapat digunakan sendiri atau dalam kombinasi dengan penilaian volume cairan amniotik. Karakteristik detak jantung mencerminkan oksigenasi janin dan kematangan gestasional, dengan kriteria tertentu untuk pola reaktif dan nonreaktif yang menunjukkan kesehatan janin.⁹

Pemantauan detak jantung janin yang terkomputerisasi (cCTG) direkomendasikan untuk menganalisis rekaman CTG, karena meminimalkan variabilitas antar pengamat. Dengan mengkuantifikasi parameter detak jantung janin secara objektif, cCTG meningkatkan penilaian kesejahteraan janin, meskipun tidak dapat memprediksi penurunan kondisi janin. Penilaian volume cairan amniotik yang terisolasi tidak dianjurkan untuk manajemen FGR, karena kadar cairan yang rendah dapat mengindikasikan berbagai kondisi. Oligohidramnion, yang ditandai dengan rendahnya volume cairan amniotik, berkorelasi dengan meningkatnya tingkat kelainan detak jantung janin dan kebutuhan untuk melakukan seksio sesarea, meskipun tidak selalu memprediksi asidosis saat kelahiran.⁹

Skoring profil biokimia (BPP) terutama digunakan di Amerika Utara dan melibatkan penilaian CTG/NST serta volume cairan amniotik. BPP mengevaluasi berbagai indikator kesehatan janin, dengan ambang skor tertentu yang membantu menentukan kebutuhan evaluasi lebih lanjut. Pemantauan Doppler arteri umbilikus sangat penting untuk menilai resistensi aliran darah plasenta dan mendiagnosis FGR. Gelombang Doppler yang tidak normal dapat mengindikasikan patologi plasenta yang signifikan dan terkait dengan risiko penurunan kondisi janin serta kematian janin yang bervariasi berdasarkan tingkat resistensi aliran darah.⁹

Frekuensi pemantauan untuk arteri umbilikus Doppler bervariasi berdasarkan kondisi janin, mulai dari penilaian mingguan hingga dua mingguan. Munculnya temuan Doppler yang abnormal memerlukan evaluasi yang lebih sering untuk memastikan intervensi yang tepat waktu dan menjaga kesehatan janin.⁹

b. Waktu Persalinan Janin dengan IUGR

Waktu persalinan untuk bayi dengan IUGR dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk usia kehamilan, tingkat keparahan IUGR, hasil pemantauan janin, dan kondisi maternal seperti preeklampsia. Persalinan dapat diklasifikasikan sebagai absolut, ketika harus dilakukan tanpa memperhatikan usia kehamilan, atau relatif, ketika keputusan tergantung pada usia kehamilan dan temuan pengawasan. Seiring dengan bertambahnya usia kehamilan, risiko yang terkait dengan persalinan dibandingkan dengan pemantauan yang berkelanjutan berkembang. Misalnya, memperpanjang kehamilan dari 24 hingga 28 minggu dapat mengurangi mortalitas neonatal sekitar 2% per hari. Namun, angka kelangsungan hidup kurang dari 50% untuk neonatus yang lahir sebelum 26 minggu. Antara 28 dan 30 minggu, kelangsungan hidup meningkat sedikit, sementara setelah 30 minggu, angka tersebut melebihi 90%, dengan komplikasi yang berkurang.

Strategi tatalaksana beradaptasi seiring dengan kemajuan usia kehamilan, beralih fokus dari mencapai kelangsungan hidup janin menjadi meminimalkan morbiditas neonatal. Tiga studi besar telah mengevaluasi waktu persalinan untuk IUGR. Studi GRIT menemukan tidak ada perbedaan signifikan dalam hasil berdasarkan pendekatan manajemen, menunjukkan perlunya kriteria definitif untuk persalinan sebelum 38 minggu untuk menghindari kematian janin. Studi DIGITAT menunjukkan bahwa induksi elektif yang lebih awal dapat menyebabkan peningkatan admisi ke unit perawatan intensif neonatal, tetapi tidak berdampak pada hasil neonatal atau obstetrik secara keseluruhan.

Kriteria absolut untuk persalinan mencakup kelainan signifikan pada denyut jantung janin atau preeklampsia maternal yang parah, yang memerlukan tindakan segera. Sebaliknya, kriteria relatif disesuaikan berdasarkan usia kehamilan dan mencakup parameter seperti hasil Doppler arteri umbilikus. Studi TRUFFLE menetapkan bahwa kriteria persalinan yang telah ditentukan menghasilkan hasil yang lebih baik, menyoroti pentingnya pemantauan yang berkelanjutan. Meskipun kriteria optimal untuk persalinan setelah 32 minggu belum ditetapkan secara definitif, konsensus pakar merekomendasikan pendekatan yang fleksibel berdasarkan hasil neonatal lokal.

c. Pertimbangan Mode Persalinan dengan IUGR

IUGR bukanlah indikasi otomatis untuk persalinan melalui bedah sesar, tetapi bedah sesar primer mungkin diperlukan dalam kasus IUGR berat di mana persalinan pervaginam tidak mungkin berhasil. Janin dengan IUGR yang dipengaruhi oleh plasenta memiliki risiko lebih tinggi terhadap pemantauan detak jantung janin (FHR) yang tidak menguntungkan selama persalinan, yang dapat mengarah pada kebutuhan bedah sesar darurat. Faktor-faktor yang memengaruhi keputusan untuk persalinan meliputi usia gestasi, tingkat keparahan IUGR, perubahan Doppler, preeklampsia, paritas, dan skor Bishop serviks.

Untuk IUGR yang muncul lebih awal, tujuan utamanya adalah memperpanjang kehamilan sambil memantau secara ketat sampai ada tanda-tanda hasil Doppler yang memburuk atau kelainan FHR. Jika IUGR berat yang muncul lebih awal memerlukan persalinan, janin mungkin sudah menunjukkan tanda-tanda hipoksia atau asidosis, dengan tingkat persalinan sesar yang melebihi 80%. Oleh karena itu, bedah sesar primer lebih disukai dalam kasus tersebut.⁹

Sebaliknya, IUGR yang muncul lebih akhir biasanya melibatkan tingkat keparahan yang lebih rendah, dan distress janin kurang mungkin terjadi pada saat persalinan. Uji coba

menunjukkan bahwa sebagian besar janin kecil untuk usia gestasi (SGA) dapat bertahan dalam persalinan jika memiliki hasil Doppler arteri umbilikus yang normal. Model prediktif untuk menentukan kebutuhan bedah sesar berfokus pada usia gestasi, tingkat keparahan SGA, dan pembacaan Doppler, dengan model-model ini memberikan panduan yang berguna tetapi tidak definitif untuk keputusan induksi persalinan.⁹

Metode pematangan serviks yang optimal untuk IUGR masih belum pasti, meskipun metode mekanis seperti kateter balon menunjukkan tingkat bedah sesar yang lebih rendah dibandingkan dengan opsi farmakologis. Pemantauan FHR kontinu selama persalinan sangat penting, dan persalinan sebaiknya dilakukan di fasilitas yang dilengkapi untuk perawatan neonatal, dengan evaluasi histopatologis plasenta yang direkomendasikan setelah persalinan.

d. Intervensi Medis IUGR

Efektivitas kortikosteroid antenatal untuk IUGR telah diperdebatkan karena tingginya kadar kortisol endogen pada janin yang terpengaruh dibandingkan dengan janin yang tumbuh normal. Janin yang mengalami pertumbuhan terhambat menunjukkan perubahan kardiovaskular dan metabolik yang unik, yang menimbulkan kekhawatiran tentang potensi efek merugikan dari steroid eksogen. Meskipun kortikosteroid dapat menyebabkan perubahan Doppler sementara pada janin ini, bukti terbaru mendukung keamanan dan efektivitasnya untuk janin kecil untuk usia kehamilan (SGA), terutama ketika persalinan diharapkan dalam waktu 1–7 hari. Namun, setiap perbaikan yang diamati pada Doppler arteri umbilical setelah pemberian dianggap sementara dan tidak boleh memengaruhi keputusan manajemen.⁹

Magnesium sulfat juga dikenal dapat mengurangi risiko kematian perinatal dan gangguan neurologis pada bayi prematur. Mekanisme neuroprotektifnya meliputi penurunan kadar kalsium intraseluler dan stabilisasi aliran darah serebral. Namun, protokol pemberian yang optimal tetap tidak jelas, tanpa bukti definitif yang mendukung penggunaannya pada janin dengan IUGR meskipun ada kekhawatiran teoretis tentang potensi toksisitas.⁹

Terapi novel yang bertujuan untuk meningkatkan plasentasi dan aliran darah uterin sedang diselidiki. Inhibitor fosfodiesterase tipe-5 seperti sildenafil tidak menunjukkan manfaat dalam meningkatkan hasil pada IUGR dan bahkan dapat menimbulkan risiko seperti hipertensi pulmonal neonatal. Pendekatan lain, seperti terapi gen faktor pertumbuhan endotel vaskular maternal dan inhibitor pompa protein, tidak menunjukkan efektivitas dalam uji klinis. Penelitian terus berlanjut pada berbagai pengobatan inovatif, termasuk nanopartikel dan mikroRNA yang ditujukan untuk meningkatkan fungsi plasenta.⁹

Pascapersalinan dan Pemantauan Jangka Panjang pada Bayi dengan IUGR

Bayi dengan IUGR membutuhkan pemantauan lebih ketat pascapersalinan karena risiko komplikasi jangka pendek dan jangka panjang yang lebih tinggi. Bayi ini memiliki angka kematian lebih tinggi dibandingkan dengan bayi yang tumbuh sesuai usia gestasi, dan hal ini tetap signifikan meskipun memperhitungkan prematuritas. Selain itu, IUGR dapat memengaruhi pertumbuhan pascanatal, di mana bayi dengan IUGR berat cenderung memiliki tinggi badan yang lebih pendek saat dewasa. Bayi dengan IUGR juga lebih rentan terhadap tantangan neurodevelopmental serta berisiko lebih tinggi terhadap penyakit tidak menular di masa depan, seperti obesitas, diabetes,

hipertensi, dan penyakit kardiovaskular, terutama jika mengalami pertumbuhan pesat di awal kehidupan.⁹

Bagi ibu, riwayat kehamilan dengan komplikasi IUGR menandakan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular di kemudian hari, terutama bila disertai dengan komplikasi lain seperti preeklamsia dan persalinan prematur. Studi berbasis populasi menunjukkan bahwa wanita dengan riwayat kehamilan IUGR memiliki hampir dua kali lipat risiko mengalami penyakit jantung iskemik atau komplikasi terkait. Strategi pencegahan dan evaluasi kesehatan ibu secara berkelanjutan disarankan untuk mengurangi risiko ini, dan FIGO menekankan pentingnya pemantauan jangka panjang bagi ibu pascakehamilan IUGR atau komplikasi plasenta untuk menangani faktor-faktor mendasar dan meningkatkan hasil kesehatan.⁹

Konseling Kehamilan Mendatang Pasca Komplikasi IUGR

Pasangan yang mengalami komplikasi IUGR pada kehamilan sebelumnya seringkali mengajukan pertanyaan mengenai kemungkinan terjadinya rekurensi pada kehamilan berikutnya. Jawaban terhadap pertanyaan ini sering kali kompleks dan bergantung pada berbagai faktor, termasuk etiologi mendasar, tingkat keparahan, dan waktu onset, serta adanya atau tidaknya faktor risiko yang dapat dimodifikasi (misalnya, kondisi medis ibu atau kebiasaan merokok). Pada kasus IUGR yang diinduksi oleh plasenta, hasil pemeriksaan histopatologi plasenta dapat memberikan informasi berharga yang dapat membantu tenaga medis dalam memberikan konseling kepada pasien mengenai risiko terulangnya kondisi tersebut, peran pemeriksaan lebih lanjut, dan intervensi preventif yang mungkin diterapkan pada kehamilan mendatang.⁹

Data mengenai tingkat rekurensi komplikasi yang terkait dengan plasenta sebagian besar diperoleh dari studi mengenai komplikasi hipertensi pada kehamilan. Dalam meta-analisis terbaru yang melibatkan data individu dari 22 studi, risiko keseluruhan rekurensi komplikasi hipertensi tercatat sebesar 21%, dengan tingkat risiko yang lebih tinggi pada wanita yang mengalami komplikasi hipertensi dengan onset lebih awal. Sementara itu, data mengenai rekurensi IUGR masih terbatas. Dalam sebuah studi berbasis populasi, tingkat rekurensi keseluruhan IUGR pada wanita yang melahirkan bayi dengan berat lahir di bawah persentil ke-10 adalah 24%, dibandingkan dengan 6% pada wanita tanpa riwayat IUGR. Oleh karena itu, pasangan yang mengalami IUGR pada kehamilan pertama dapat diyakinkan bahwa peluang keseluruhan terjadinya rekurensi pada kehamilan berikutnya kurang dari 25%. Namun, interpretasi data ini terbatas oleh kurangnya perbedaan antara bayi SGA konstitusional dan bayi yang benar-benar mengalami pertumbuhan terhambat.⁹

Hasil pemeriksaan histopatologi plasenta sangat penting dalam penilaian risiko terulangnya IUGR. Pertama, hasil tersebut dapat membantu tenaga medis dalam memberikan konseling kepada pasangan mengenai etiologi IUGR yang paling mungkin, terutama ketika presentasi klinis dan temuan Doppler tidak konklusif. Kedua, temuan histopatologis plasenta dapat memberikan informasi berharga terkait risiko rekurensi, karena jenis patologi plasenta tertentu berkaitan dengan tingkat rekurensi yang relatif tinggi. Oleh karena itu, upaya harus dilakukan untuk mengidentifikasi dan mengelola faktor risiko yang dapat dimodifikasi seawal mungkin guna mengurangi risiko terulangnya IUGR dalam kehamilan mendatang.⁹

Penutup

Intrauterine Growth Restriction (IUGR) merupakan salah satu penyebab signifikan kematian janin, mortalitas neonatal, serta morbiditas neonatal jangka pendek dan jangka panjang. Prediksi dini dan penerapan strategi pencegahan, disertai dengan diagnosis yang tepat waktu serta manajemen menggunakan protokol standar, dapat menurunkan risiko kematian janin dan memperbaiki hasil perinatal pada kehamilan yang mengalami komplikasi IUGR.

Penelitian di masa depan seharusnya difokuskan pada pengembangan alat penilaian janin yang inovatif, yang dapat meningkatkan akurasi dalam memprediksi deteriorasi kondisi janin, sehingga mengoptimalkan waktu persalinan bagi janin yang mengalami IUGR. Selain itu, penelitian juga perlu diarahkan pada pengembangan terapi novel yang dapat meningkatkan fungsi plasenta pada kasus IUGR yang diinduksi oleh plasenta, dengan tujuan untuk menunda persalinan pada kasus IUGR dengan onset dini.

Daftar Pustaka

1. Priante E, Verlato G, Giordano G, Stocchero M, Visentin S, Mardegan V, Baraldi E. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach. *Metabolites*. 2019;9(11). doi:10.3390/metabo9110267.
2. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(2):403–423. doi:10.1016/j.pcl.2018.12.009.
3. Ganju DS. Maternal Anaemia, Intra Uterine Growth Restriction and Neonatal Outcomes. *Int J Clin Obstet Gynecol*. 2020;4(4):152–155. doi:10.33545/gynae.2020.v4.i4c.638.
4. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(Feb). doi:10.3389/fendo.2019.00055.
5. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10.S40070. doi:10.4137/cmped.s4007
6. Armengaud JB, Yzydorczyk C, Siddeek B, Peyter AC, Simeoni U. Intrauterine Growth Restriction: Clinical Consequences on Health and Disease at Adulthood. *Reprod Toxicol*. 2021;99:168–176. doi:10.1016/j.reprotox.2020.10.005.
7. Gupta P, Narang M, Banerjee BD, Basu S. Oxidative stress in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: A case control study. *BMC Pediatr*. 2004;4:1–7. doi:10.1186/1471-2431-4-14.
8. Rak K, Łożna K, Styczyńska M, Bobak Ł, Bronkowska M. Oxidative Stress at Birth is Associated with the Concentration of Iron and Copper in Newborns.
9. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, Berghella V, Nazareth A, Tahlak M, McIntyre HD, Da Silva Costa F, Kihara AB, Hadar E, McAuliffe F, Hanson M, Ma RC, Gooden R, Sheiner E, Kapur A, Divakar H, Ayres-de-Campos D, Hirsch L, Poon LC, Kingdom J, Romero R, Hod M. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;152(Suppl. 1):3–57.
10. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):333-339
11. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):228-235.

12. Nardozza LM, Caetano AC, Zamarian AC, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1061-1077.
13. Murray E, Fernandes M, Fazel M, Kennedy SH, Villar J, Stein A. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *BJOG*. 2015;122(8):1062-1072.
14. Melamed N, Asztalos E, Murphy K, et al. Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: a population-based study. *BMJ Open*. 2019;9(9):e031197.
15. Crispi F, Miranda J, Gratacos E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S869-S879
16. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S745-S761.
17. Kingdom JC, Audette MC, Hobson SR, Windrim RC, Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S803-S817.
18. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*. 1988;82(1):83-90.
19. Seitz J, Morales-Prieto DM, Favaro RR, Schneider H, Markert UR. Molecular principles of intrauterine growth restriction in plasmodium falciparum infection. *Front Endocrinol*. 2019;10:98.
20. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol*. 2000;5(3):231-241.
21. Benn PA, Horne D, Briganti S, Rodis JF, Clive JM. Elevated second-trimester maternal serum hCG alone or in combination with elevated alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol*. 1996;87(2):217-222.
22. Villar J, Papageorgiou AT, Pang R, et al. The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated populations in the INTERGROWTH-21st Project: the Fetal Growth Longitudinal Study and Newborn Cross-Sectional Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):781-792.