

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan kadar insulin-like growth factor 1 serum maternal dengan berat badan dan panjang badan bayi baru lahir pada ibu hamil KEK

Yulia Fatma Nasution¹, Nur Indrawaty Lipoeto², Yulizawati³

1. Program Studi Pascasarjana Ilmu Kebidanan, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas; 2. Bagian Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas; 3. Bagian Kebidanan, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas

Korespondensi: Yulia Fatma Nasution; e-mail: yuliafatmanst@gmail.com

Abstrak

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan kadar IGF-1 dengan berat badan dan panjang badan bayi baru lahir pada ibu hamil dengan kekurangan energi kronik. **Metode:** Penelitian ini dilakukan di Puskesmas Belimbing dan Puskesmas Lubuk Buaya Kota Padang pada bulan Oktober sampai Desember 2018. Penelitian ini menggunakan metode analitik korelatif dengan desain potong lintang. Analisis data menggunakan uji korelasi Spearman dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Sampel penelitian sebanyak 40 orang ibu hamil dengan kekurangan energi kronik. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IGF-1 serum maternal dengan berat badan lahir bayi ($p=0,001$; $r=0,493$), namun tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IGF-1 serum maternal dengan panjang badan lahir bayi ($p=0,105$; $r=0,260$). **Simpulan:** Terdapat hubungan kadar IGF-1 serum maternal dengan berat badan lahir bayi.

Kata kunci: kekurangan energi kronik; IGF-1; berat badan lahir; panjang badan lahir

Abstract

Objectives: To find the correlation of IGF-1 levels with the weight and length of the newborn infants in pregnant women with chronic energy deficiency. **Methods:** This research was conducted in community health Center of Belimbing and Lubuk Buaya from October until December 2018. The research was a correlative analytical study with cross sectional design. The data were analyzed using the Spearman Correlation test with a value of $p < 0,05$ considered as statically meaningful. Sample of this study were 40 pregnant women with the chronic energy deficiency. **Results:** At the bivariate test there was a significant correlation between the levels of IGF-1 serum maternal with a birth weight with a value of $p=0.001$ and $r=0.493$, but there was no significant correlation between the levels of IGF-1 serum maternal with the baby's birth length with a value of $p=0.105$ and $r=0.260$. **Conclusion:** There is a significant correlation between maternal serum IGF-1 levels with a birth weight.

Keywords: chronic energy deficiency; IGF-1; body weight of newborn; body length of newborn

PENDAHULUAN

Kehamilan merupakan masa terpenting untuk pertumbuhan janin. Salah satu faktor yang mempengaruhi keberhasilan suatu kehamilan adalah status gizi ibu sebelum dan selama kehamilan.¹ Permasalahan yang terjadi pada kehamilan yang berhubungan dengan status gizi dan *intake* energi yang menyimpang selama kehamilan salah satunya adalah kekurangan energi kronik.² Kurang Energi Kronik (KEK) adalah keadaan dimana ibu hamil menderita kekurangan makanan atau malnutrisi yang berlangsung lama (kronik) dengan timbulnya berbagai gangguan kesehatan pada ibu hamil.³

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (2013), diketahui bahwa prevalensi Wanita Usia Subur yang menderita KEK di Indonesia mencapai 24,2%. Sedangkan jumlah wanita usia subur di Provinsi Sumatera Barat yang mengalami KEK sebanyak 20,9%.⁴ Di Kota Padang kejadian KEK terus meningkat yakni pada tahun 2013 sebesar 4,4%, tahun 2014 sebesar 4,9% hingga pada tahun 2017 sebesar 5,3%.⁵

Ibu hamil dengan KEK berisiko melahirkan bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR) dan bayi pendek.⁶ Bayi pendek akan tumbuh menjadi dewasa yang pendek (*stunting*) dan berisiko tinggi mengalami gangguan kognitif dan neurologis.⁷ Selain itu bayi dengan berat badan lahir rendah lebih berisiko untuk menderita penyakit kardiovaskuler dan diabetes melitus tipe 2 pada saat dewasa.⁸

Prevalensi kelahiran bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR) dan Balita pendek di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar tahun (2013), dilaporkan masing-masing sebesar 10,2% dan 37,2%. Sedangkan angka BBLR dan Balita pendek di Provinsi Sumatera Barat masing-masing sebesar 7,3% dan 40%.⁹ Angka kejadian BBLR di kota padang pada tahun 2013 dilaporkan sebesar 1% dan meningkat di tahun 2014 menjadi 1,74%.⁴

Kekurangan energi kronik selama kehamilan, berkaitan dengan beberapa efek samping pada sistem endokrin, antara lain berkurangnya konsentrasi *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) yang bersirkulasi dalam tubuh ibu.¹⁰ *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) merupakan hormon polipeptida yang diproduksi terutama oleh hati dalam merespons stimulus hormon pertumbuhan (GH).¹¹

IGF-1 merangsang sintesis 1,25-(OH)₂D di ginjal untuk meningkatkan penyerapan kalsium dan fosfat dalam tubuh ibu yang selanjutnya akan di kirimkan ke janin melalui plasenta untuk proses pertumbuhan dan pembentukan tulang janin.¹²

IGF-1 juga memberikan sinyal positif pada *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) yang merupakan sensor nutrisi plasenta di sel trofoblast.¹³ IGF-1 merangsang beberapa *transporter* nutrisi di plasenta, di antaranya *transporter* glukosa, protein dan asam lemak yang sangat dibutuhkan untuk proses pertumbuhan dan perkembangan janin selama kehamilan.¹⁴

IGF-1 merupakan salah satu regulator utama dalam pertumbuhan janin melalui efek terhadap metabolisme tubuh ibu dan stimulasi pada plasenta.¹³ Apabila konsentrasi IGF-1 berkurang dapat mengakibatkan transpor nutrisi dari ibu ke janin terganggu sehingga pertumbuhan dan perkembangan janin menjadi tidak optimal.¹⁵

Beberapa studi sebelumnya telah melaporkan bahwa kadar IGF-1 serum maternal dapat mempengaruhi berat badan bayi yang dilahirkan¹⁶, namun masih terdapat kontroversi dan perdebatan terkait peran IGF-1 terhadap pertumbuhan janin, hal ini dikarenakan IGF-1 tidak dapat melewati plasenta dan pengaruh IGF-1 kemungkinan besar melalui stimulus fungsi plasenta dan peningkatan suplai nutrisi bagi janin.¹⁷

Berdasarkan studi pendahuluan yang peneliti lakukan didapatkan informasi bahwa dari 22 puskesmas yang terdapat di Kota Padang, Puskesmas Belimbing dan Puskesmas Lubuk Buaya menjadi penyumbang tertinggi angka kejadian KEK dengan masing-masing angka kejadian sebesar 19,4% dan 11,7%.¹⁸

Melihat angka kejadian KEK dan BBLR yang terus meningkat dan banyaknya manfaat yang diberikan IGF-1 serum maternal pada pertumbuhan dan perkembangan janin selama kehamilan, maka peneliti tertarik untuk meneliti hubungan kadar IGF-1 serum maternal dengan berat badan dan panjang badan bayi baru lahir pada ibu hamil KEK di wilayah kerja Puskesmas Belimbing dan Puskesmas Lubuk Buaya

tahun 2018.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik korelatif dengan pendekatan *cross-sectional*, dengan tujuan untuk melihat hubungan kadar IGF-1 serum maternal dengan berat badan dan panjang badan bayi baru lahir pada ibu hamil KEK di wilayah kerja Puskesmas Belimbing dan Puskesmas Lubuk Buaya Kota Padang.

Pemeriksaan kadar IGF-1 serum maternal dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penelitian dilakukan dari bulan Oktober sampai Desember 2018.

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh ibu hamil (37-42 minggu) dengan kekurangan energi kronik yang berada di wilayah kerja Puskesmas Belimbing dan Puskesmas Lubuk Buaya kota Padang. Besar sampel penelitian ini adalah 40 sampel. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan dalam penelitian sampai besar sampel yang dibutuhkan terpenuhi.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas No.552/KEP/FK/2018. Penelitian dilakukan dengan pengambilan 2 ml darah ibu, sampel darah di sentrifugasi kemudian diambil serumnya untuk dilakukan pemeriksaan kadar IGF-1 di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas

Andalas dengan metode ELISA. Pemeriksaan berat badan dan panjang badan dilakukan setelah bayi lahir dalam waktu <6 jam.

Dilakukan uji normalitas data menggunakan uji Shapiro-wilk (sampel <50). Uji hipotesis dilakukan dengan uji korelasi Spearman. Koefisien korelasi dinyatakan dengan r dan kemaknaan jika nilai $p < 0,05$. Kekuatan korelasi secara statistik dinilai dan diinterpretasikan dengan nilai $r = 0,0 - < 0,2$, sangat lemah; $r = 0,2 - < 0,4$, lemah; $r = 0,4 - < 0,6$, sedang;

$r = 0,6 - < 0,8$, kuat; $r = 0,8 - 1,0$ sangat kuat.¹⁹ Uji Mann-Whitney dilakukan untuk melihat perbedaan kadar IGF-1 maternal yang melahirkan bayi dengan berat ≤ 2500 gram dan > 2500 gram.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subjek penelitian dilihat dari umur ibu, usia kehamilan, paritas, penambahan berat badan ibu selama hamil, tinggi badan ibu, indeks massa tubuh, dan kadar hemoglobin.

Tabel 1. Karakteristik Ibu Hamil

Karakteristik	n	Median	Mean \pm SD	Min-Maks
Umur (thn)	40	28	28,83 \pm 3,86	22-35
Usia Kehamilan	40	39	39,15 \pm 0,86	38-41
Paritas	40	2	1,83 \pm 0,95	0-3
Pertambahan BB Ibu	40	10	10,28 \pm 1,28	8-12
TB Ibu	40	155	156,57 \pm 4,73	148-166
IMT (kg/m ²)	40	17,5	17,62 \pm 0,45	17-18,3

Tabel 2. Rerata IGF-1, Berat Badan, dan Panjang Badan Bayi Baru Lahir

Variabel	n	Median	Mean \pm SD	Min-Maks
Kadar IGF-1 (ng/mL)	40	151,44	153,47 \pm 27,68	110,92-198,72
Berat Badan Lahir (gram)	40	2800	2780 \pm 222,11	2300-3100
Panjang Badan Lahir (cm)	40	49	48,78 \pm 1,40	46-51

Hasil analisis univariat pada Tabel 1 menunjukkan bahwa rata-rata umur ibu adalah 28,83 \pm 3,86 dengan nilai minimal 22 tahun dan maksimal 35 tahun, rata-rata usia kehamilan ibu adalah 39,15 \pm 0,86 dengan nilai minimal 38 minggu dan maksimal 41 minggu, rata-rata paritas ibu adalah 1,83 \pm 0,95, dengan nilai minimal 0 anak dan maksimal 3 anak, rata-rata penambahan berat badan ibu adalah 10,28 \pm 1,28 dengan nilai minimal 8 kg dan maksimal 12 kg, rata-rata, tinggi badan ibu adalah 156,57 \pm 4,73 dengan nilai minimal

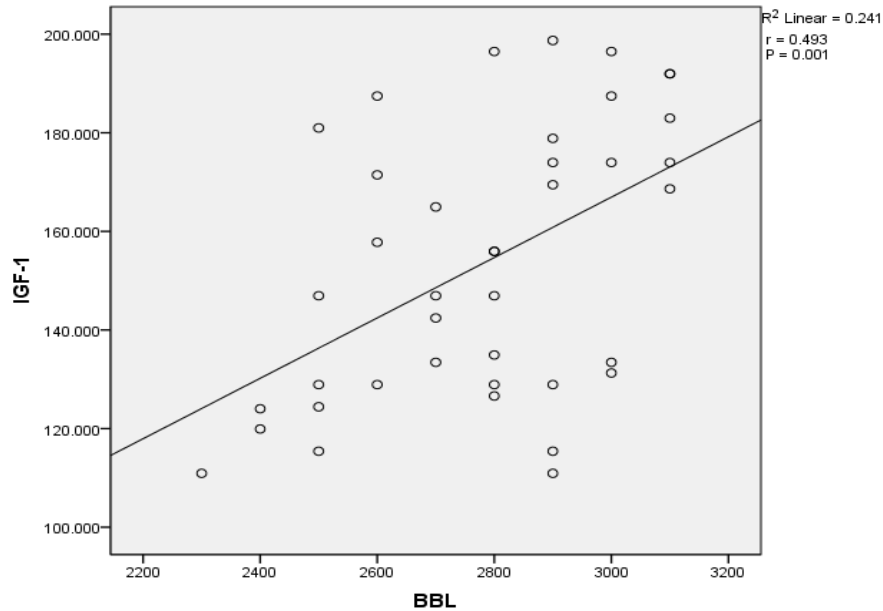
148 cm dan maksimal 166 cm, rata-rata IMT ibu adalah 17,62 \pm 0,45 dengan nilai minimal 17 kg/m² dan maksimal 18,3 kg/m², rata-rata kadar Hb ibu adalah 11,29 \pm 0,28 dengan nilai minimal 11 g/dL dan maksimal 12,3 g/dL.

Pada tabel 2, menunjukkan bahwa median kadar IGF-1 ibu hamil KEK adalah 151,44 ng/mL dengan nilai rata-rata 153,47 \pm 27,68, median berat badan lahir bayi adalah 2.780 gram dengan nilai rata-rata 2780 \pm 222, dan median panjang badan

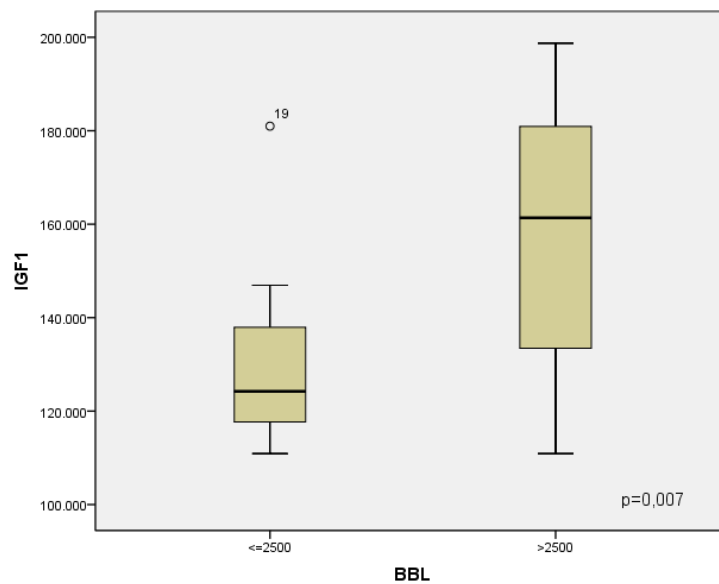
lahir bayi adalah 49 cm dengan nilai rata-rata $48,78 \pm 1,40$.

Analisis bivariat dengan menggunakan korelasi Spearman, dapat dilihat pada gambar 1 *Scatter Plot* yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan positif yang signifikan dengan kekuatan sedang antara

kadar IGF-1 serum maternal dengan berat badan lahir bayi ($p=0,001$; $r=0,493$). Dapat dilihat pada gambar bahwa nilai $R^2=0,241$ yang artinya 24,1% kadar IGF-1 mempengaruhi berat badan bayi baru lahir sedangkan 75,9% lagi dipengaruhi oleh faktor lain.



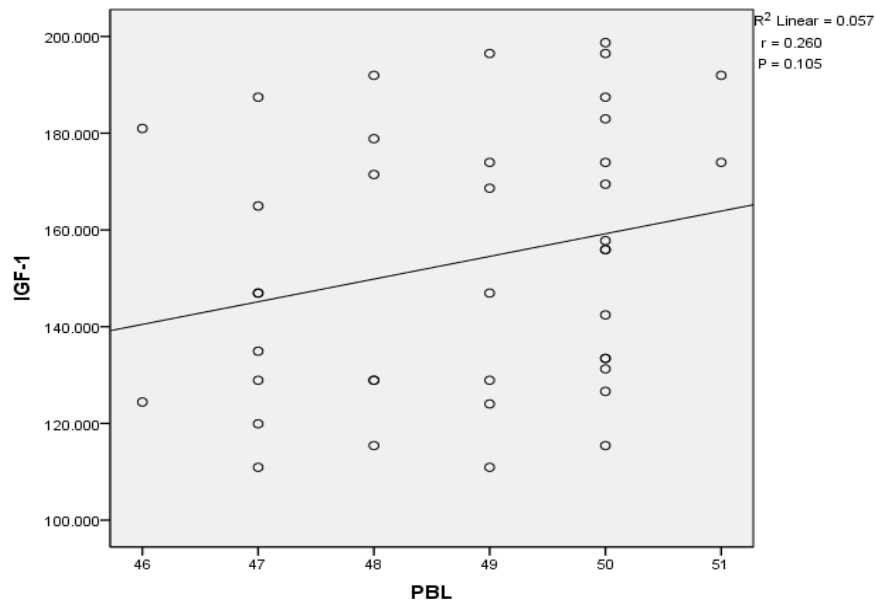
Gambar 1. *Scatter Plot* Hubungan Kadar IGF-1 dengan Berat Badan Lahir Bayi



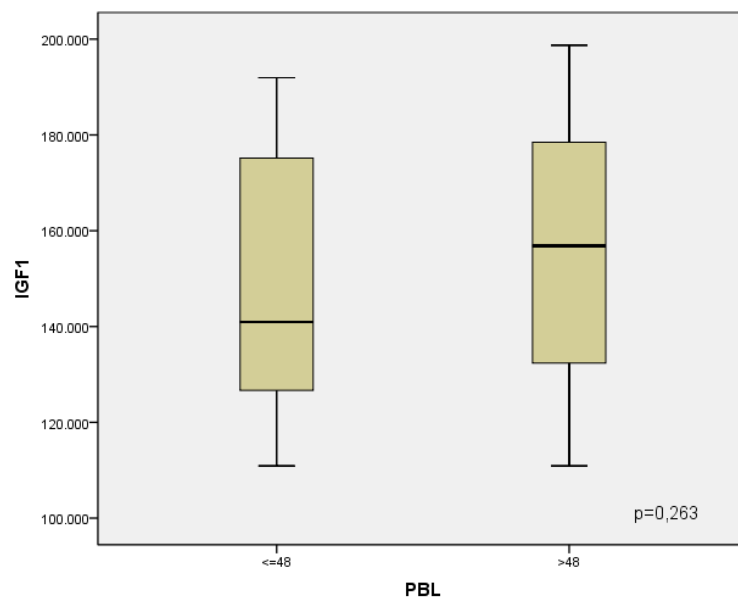
Gambar 2. *Box Plot* Perbedaan Kadar IGF-1 antara Ibu dengan Bayi ≤ 2500 gram dan Bayi > 2500 gram

Gambar 2 pada *Box Plot* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar IGF-1 serum maternal antara ibu yang

melahirkan bayi dengan berat ≤ 2.500 gram dan ibu yang melahirkan bayi dengan berat >2.500 gram ($p=0,007$).



Gambar 3. *Scatter Plot* Hubungan Kadar IGF-1 dengan Panjang Badan Lahir Bayi



Gambar 4. *Box Plot* Perbedaan Kadar IGF-1 antara Ibu dengan Bayi ≤ 48 cm dan Bayi > 48 cm

Scatter Plot pada Gambar 3 menunjukkan bahwa terdapat hubungan positif yang lemah tetapi tidak signifikan antara kadar IGF-1 serum maternal dengan panjang

badan lahir bayi ($p=0,105$; $r=0,260$). Didapatkan juga dari gambar di atas bahwa nilai $R^2=0,057$ yang artinya 5,7% kadar IGF-1 mempengaruhi panjang badan bayi baru

lahir sedangkan 94,3% lagi dipengaruhi oleh faktor lain.

Gambar 4 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar IGF-1 serum maternal antara ibu yang melahirkan bayi dengan panjang badan ≤ 48 cm dan ibu yang melahirkan bayi dengan panjang badan >48 cm ($p=0,263$).

Korelasi IGF-1 Serum Maternal dengan Berat Badan Lahir Bayi

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat hubungan positif yang signifikan dengan kekuatan sedang antara kadar IGF-1 serum maternal dengan berat badan lahir bayi ($p=0,001$; $r=0,493$ dan $R^2=0,241$), dengan demikian dapat diartikan semakin tinggi kadar IGF-1 maternal, semakin besar berat badan bayi yang dilahirkan, dimana IGF-1 maternal berkontribusi sebesar 24,1% terhadap berat badan lahir, sedangkan 75,1% sisanya dipengaruhi oleh faktor lain yang tidak diteliti.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Lima dkk. (2004) yang mendapatkan adanya hubungan antara kadar IGF-1 maternal dengan berat badan lahir dengan nilai $r=0,37$ ($p<0,05$). Desain penelitian yang digunakan adalah *case-control* dengan dua kelompok sampel, ibu hamil yang sehat dengan berat janin <2.500 gram dan ibu hamil yang sehat dengan berat janin ≥ 2.500 gram.¹⁷

Hasil penelitian serupa juga di laporkan oleh Karamizadeh dkk. (2008), yang mendapatkan korelasi IGF-1 maternal dengan berat lahir dengan nilai $r=0,32$ ($p<0,05$). Pada penelitian, Karamizadeh

membagi sampelnya ke dalam dua kelompok yaitu *Small for Gestational Age* (SGA) dan *Appropriate for Gestational Age* (AGA), dengan pemeriksaan IGF-1 dilakukan menggunakan metode *Immunoradiometric Assay* (IRMA).¹⁶

Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Asvold dkk. (2011) di Norwegia dan Chellakooty dkk. (2004) di Denmark yang menemukan tidak adanya hubungan antara kadar IGF-1 maternal dengan pertumbuhan janin dan berat badan lahir. Perbedaan metode penelitian dan karakteristik responden diduga mempengaruhi hasil penelitian ini.^{20,21}

IGF-1 maternal dapat mempengaruhi pertumbuhan janin melalui aksi stimulasi aktivitas *transporter* nutrien di plasenta.²² Plasenta sangat berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan janin sehingga gangguan dalam fungsi plasenta dapat menyebabkan *overgrowth* ataupun IUGR (*Intrauterin Growth Restriction*).²³

Hormon ibu seperti insulin, IGF-1 dan persinyalan mTOR di trofoblas merupakan regulator utama transpor asam amino di plasenta, dimana asam amino sangat dibutuhkan janin untuk proses pembentukan jaringan dan organ tubuh.²⁴ Glukosa juga merupakan salah satu nutrien penting dalam pertumbuhan janin, produksi gula darah fetus yang sangat minim, membuat janin bergantung sepenuhnya kepada suplai glukosa dari sirkulasi maternal melalui plasenta.²⁵

Kadar gula darah rendah selama kehamilan dapat menyebabkan peningkatan insiden

neonatus dengan *Small for Gestational Age* (SGA).²⁶ GLUT 1 (SLC2A1) dipercaya sebagai *transporter* utama glukosa di plasenta manusia, dan ekspresinya meningkat seiring kehamilan. IGF-1 dapat mempengaruhi ekspresi GLUT 1 sehingga meningkatkan ambilan glukosa yang berguna untuk pertumbuhan janin.¹⁴

Korelasi IGF-1 Serum Maternal dengan Panjang Badan Lahir Bayi

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat hubungan positif yang lemah dan tidak signifikan antara kadar IGF-1 serum maternal dengan panjang badan lahir bayi ($p=0,105$; $r=0,260$ dan $R^2=0,057$), dengan demikian dapat diartikan bahwa IGF-1 maternal sangat sedikit sekali berkontribusi terhadap panjang badan lahir yakni sebesar 5,7%, sedangkan 94,3% sisanya dipengaruhi oleh faktor lain yang tidak diteliti.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Chiesa dkk. (2008) di Roma yang tidak menemukan tidak adanya hubungan antara kadar IGF-1 maternal dengan panjang badan lahir. Hal ini sama juga dilaporkan oleh Asvold dkk. (2011) di Norwegia dan Pathmaperuma dkk. (2007) di Denmark bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar IGF-1 maternal dengan panjang badan lahir bayi.^{20,27,28}

Hasil yang berbeda dilaporkan oleh McIntyre dkk. (2000) yang mendapatkan hubungan antara IGF-1 maternal dengan panjang badan lahir bayi dengan nilai $r=0,51$ dan $p=0,001$. Perbedaan hasil

penelitian diduga disebabkan karena perbedaan karakteristik subjek penelitian. McIntyre dkk. (2000) melibatkan ibu hamil dengan diabetes dan IUGR dalam penelitiannya.²⁹

Pada IUGR, terjadi penurunan produksi hormon PGH yang merupakan regulator IGF-1, sehingga kadar IGF-1 maternal menjadi lebih rendah, sedangkan pada kasus diabetes terjadi perubahan produksi sitokin, hormon dan faktor pertumbuhan di plasenta yang disekresikan ke sirkulasi ibu maupun janin.²⁹ Diabetes dapat mempengaruhi aksis IGF-1, dimana resistensi insulin dan hiperglikemia dapat menurunkan konsentrasi IGFBP yang merupakan inhibitor aksi IGF-1 dengan demikian dapat meningkatkan bioavailabilitas IGF-1.³⁰

Di samping IGFBP, Diabetes juga dapat mempengaruhi reseptor IGF-1 (IGF-1R), sehingga dapat mempengaruhi aktivitas IGF-1.³¹ Penurunan kadar protein IGF-1R juga diikuti oleh gangguan aktivasi molekul persinyalan intrasel sehingga masalah IUGR dapat terjadi.³²

Masih terdapat kontroversi terkait peran IGF-1 terhadap pertumbuhan janin, karena IGF-1 maternal tidak melintasi plasenta.¹⁷ Mekanisme bagaimana IGF-1 mempengaruhi pertumbuhan janin kemungkinan besar melalui stimulasi fungsi plasenta dan meningkatkan suplai nutrisi bagi janin.¹⁶

Tidak ditemukannya korelasi antara IGF-1 maternal dengan panjang badan dapat disebabkan karena terdapat faktor lain

yang lebih berperan terhadap pertumbuhan janin baik faktor ibu, plasenta maupun faktor janin. Panjang badan bayi baru lahir dapat dipengaruhi oleh tinggi badan ibu, dimana Gen maternal memiliki pengaruh spesifik terhadap pertumbuhan janin.³³

SIMPULAN

Terdapat hubungan positif yang signifikan antara kadar IGF-1 maternal dengan berat badan bayi baru lahir, artinya semakin tinggi kadar IGF-1 maternal semakin besar berat badan bayi yang dilahirkan. Namun tidak terdapat hubungan antara kadar IGF-1 maternal dengan panjang badan bayi baru lahir.

DAFTAR PUSTAKA

1. Soltani H, Lipoeto NI, Fair FJ, Kliner K, Yusrawati Y. Pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain and their effects on pregnancy and birth outcomes: a cohort study in West Sumatra, Indonesia. *BMC Womens Health*. 2017; 17(1):102. doi: [10.1186/s12905-017-0455-2](https://doi.org/10.1186/s12905-017-0455-2). [[PubMed](#)].
2. Robson SE, Waugh J, editors. *Patologi pada kehamilan, Manajemen dan Asuhan Kebidanan*. Jakarta: EGC; 2012.
3. Abu-Saad K, Fraser D. Maternal nutrition and birth outcomes. *Epidemiol Rev*. 2010; 32:5-25. doi: [10.1093/epirev/mxq001](https://doi.org/10.1093/epirev/mxq001). [[PubMed](#)].
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas)*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013. Diunduh dari: [[Link](#)].
5. Dinas Kesehatan Kota Padang. *Data jumlah ibu hamil KEK Kota Padang*. Padang: Dinas Kesehatan Kota Padang; 2017. Diunduh dari: [[Link](#)].
6. Dinas Kesehatan Kota Padang. *Data jumlah bayi dengan BBLR Kota Padang*. Padang: Dinas Kesehatan Kota Padang; 2014. Diunduh dari: [[Link](#)].
7. Kementerian Kesehatan RI. *Pedoman Penanggulangan Kurang Energi Kronis (KEK) pada Ibu Hamil*. Jakarta: Direktorat Bina Gizi dan Kesehatan Ibu dan Anak; 2015. Diunduh dari: [[Link](#)].
8. Dewey KG, Begum K. *Insight: Why stunting matter?*. A&T Technical Brief. 2010; 2:1-6. Diunduh dari: [[Link](#)].
9. Gibney MJ, Margaretts BM, Kearney JM, Arab L. *Gizi Kesehatan Masyarakat*. Jakarta: EGC; 2011.
10. Greenstein B, Wood DF. *At a Glance System Endokrin*. Jakarta: Erlangga; 2007.
11. Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med*. 2016; 14:3. doi: [10.1186/s12967-015-0762-z](https://doi.org/10.1186/s12967-015-0762-z). [[PubMed](#)].
12. Ameri, P, Giusti A, Boschettti M, Murialdo G, Minuto F, Ferone D. Interaction between vitamin D and IGF-1: from physiology to clinical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 79(4):457-63. doi: [10.1111/cen.12268](https://doi.org/10.1111/cen.12268). [[PubMed](#)].
13. Jansson T, Powell TL. Role of placental nutrient sensing in developmental programming. *Clin Obstet Gynecol*. 2013; 56(3):591-601. doi: [10.1097/GRF.0b013e3182993a2e](https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3182993a2e). [[PubMed](#)].

14. Brett KE, Ferraro ZM, Yockell-Lelievre J, Gruslin A, Adamo KB. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(9):16153-85. doi: [10.3390/ijms150916153](https://doi.org/10.3390/ijms150916153). [[PubMed](#)].
15. Sferuzzi-Perri A, Owens J, Peringle K, Robets C (2011). The neglected role of insulin-like growth factors in the maternal circulation regulating fetal growth. *J Physiol.* 2011; 589(Pt 1):7–20. doi: [10.1113/jphysiol.2010.198622](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.198622). [[PMC free article](#)].
16. Karamizadeh Z, Saki S, Kashef S, Saki F. Comparison of Umbilical Cord and Maternal Serum Levels of IGF-1, Leptin and Cortisol in Appropriate for Gestational Age and Small for Gestational Age Neonates. *Int J Endocrinol Metab.* 2008; 6(2): 89-94. [[Abstract/Free Full-Text](#)].
17. Lima RV, Neto DG, de Mattos Segre CA, Goldenberg S. Insulin-like growth factor-I and its binding proteins in healthymothers and their newborns. *Einstein.* 2004; 2(2):105-9. [[Abstract/Free Full-Text](#)].
18. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Kota Padang, Angka kejadian KEK pada ibu hamil tahun 2016. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2017. Diunduh dari: [[Link](#)].
19. Dahlan MS. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Edisi Ke-4. Jakarta: Salemba Medika; 2011.
20. Åsvold BO, Eskild A, Jenum PA, Vatten LJ. Maternal concentrations of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 1 during pregnancy and birth weight of offspring. *Am J Epidemiol.* 2011; 174(2):129-35. doi: [10.1093/aje/kwr067](https://doi.org/10.1093/aje/kwr067). [[PubMed](#)].
21. Chellakooty M, Vangsgaard K, Larsen T, Scheike T, Falck-Larsen J, Legarth J, et al. A longitudinal study of intrauterine growth and the placental growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis in maternal circulation: association between placental GH and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2004; 89(1):384-91. doi: [10.1210/jc.2003-030282](https://doi.org/10.1210/jc.2003-030282). [[PubMed](#)].
22. Jansson N, Nilselfelt A, Gellerstedt M, Wennergren M, Rossander-Hulthén L, Powell TL, et al. Maternal hormones linking maternal body mass index and dietary intake to birth weight. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(6):1743-9. doi: [10.1093/ajcn/87.6.1743](https://doi.org/10.1093/ajcn/87.6.1743). [[PubMed](#)].
23. Haram K, Sjøfteland E, Bukowski R. Intrauterine Growth Restriction: Effects of Physiological Fetal Growth Determinants on Diagnosis. *Obstet Gynecol Int.* 2013; 2013:708126. doi: [10.1155/2013/708126](https://doi.org/10.1155/2013/708126). [[PMC free article](#)].
24. Kavitha JV, Rosario FJ, Nijland MJ, McDonald TJ, Wu G, Kanai Y, et al. Down-regulation of placental mTOR, insulin/IGF-I signaling, and nutrient transporters in response to maternal nutrient restriction in the baboon. *FASEB J.* 2014; 28(3):1294-305. doi: [10.1096/fj.13-242271](https://doi.org/10.1096/fj.13-242271). [[PubMed](#)].
25. Lager S, Powell TL. Regulation of nutrient transport across the placenta. *J Pregnancy.* 2012; 2012:179827. doi: [10.1155/2012/179827](https://doi.org/10.1155/2012/179827). [[PubMed](#)].
26. Leguizamón G, von Stecher F. Third trimester glycemic profiles and fetal growth. *Curr Diab Rep.* 2003; 3(4):323-6. [[PubMed](#)].
27. Chiesa C, Osborn JF, Haass C, Natale F, Spinelli M, Scapillati E, et al. Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry?. *Clin Chem.* 2008; 54(3):550-8. doi: [10.1373/clinchem.2007.095299](https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.095299). [[PubMed](#)].
28. Pathmaperuma AN, Tennekoon KH, Senanayake L, Karunanayake EH. Maternal and cord blood levels of insulin-like growth factors--I and--II and insulin-like growth factor binding protein-1:

- correlation with birth weight and maternal anthropometric indices. *Ceylon Med J.* 2007; 52(2):48-52. [[PubMed](#)].
29. McIntyre HD, Serek R, Crane DI, Veveris-Lowe T, Parry A, Johnson S, et al. Placental growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor axis in normal, growth-retarded, and diabetic pregnancies: correlations with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(3):1143-50. doi: [10.1210/jcem.85.3.6480](https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6480). [[PubMed](#)].
30. Hiden U1, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *J Anat.* 2009; 215(1):60-8. doi: [10.1111/j.1469-7580.2008.01035.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.01035.x). [[PubMed](#)].
31. Forbes K, Westwood M. The IGF axis and placental function, a mini review. *Horm Res.* 2008; 69(3):129-37. doi: [10.1159/000112585](https://doi.org/10.1159/000112585). [[PubMed](#)].
32. Kappou D, Vrachnis N, Sifakis S. Recent Insights into the Role of the Insulin-Like Growth Factor Axis in Preeclampsia. In: *From Preconception to Postpartum*. Rijeka: Intech; 2012. p.147-60. doi: [10.5772/37881](https://doi.org/10.5772/37881).
33. Pomeroy E, Wells JC, Cole TJ, O'Callaghan M, Stock JT. Relationships of maternal and paternal anthropometry with neonatal body size, proportions and adiposity in an Australian cohort. *Am J Phys Anthropol.* 2015; 156(4):625-36. doi: [10.1002/ajpa.22680](https://doi.org/10.1002/ajpa.22680). [[PubMed](#)].