

Perbandingan Faktor Risiko antara Pertumbuhan Janin Terhambat Onset Dini dan Lambat di RSUD Dr. Moewardi

Prilla Firsty Prasetyo Putri,¹ Muhammad Adrianes Bachnas,²
Nutria Widya Purna Anggraini,² Abdurahman Laqif²

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta

²Departemen Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi/
Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta

Korespondensi: Prilla Firsty Prasetyo Putri, Email: prilla.firsty@student.uns.ac.id

Abstrak.

Tujuan: Mengetahui perbandingan faktor risiko antara pertumbuhan janin terhambat onset dini dan lambat di RSUD Dr. Moewardi.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* menggunakan data sekunder rekam medis ibu dengan pertumbuhan janin terhambat di RSUD Dr. Moewardi mulai 1 Januari 2020–31 Desember 2021. Pengambilan data menggunakan teknik total sampling, Data diolah menggunakan SPSS dan dianalisis menggunakan uji univariat, kemudian bivariat yaitu uji Chi Square.

Hasil: Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada variabel usia, paritas, Indeks Massa Tubuh (IMT), pekerjaan ibu, hipertensi, preeklamsi, diabetes melitus, anemia, asma antara pertumbuhan janin terhambat onset dini dan onset lambat ($p>0,05$).

Kesimpulan: Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada usia ibu, paritas, Indeks Massa Tubuh (IMT), pekerjaan ibu, preeklamsi, hipertensi, diabetes melitus, anemia, asma antara kejadian pertumbuhan janin terhambat onset dini dan lambat di RSUD Dr. Moewardi.

Kata kunci: Faktor Risiko, Pertumbuhan Janin Terhambat, Onset Dini, Onset Lambat

Comparison of Risk Factor For Early and Late Onset Intrauterine Growth Restriction in RSUD Dr. Moewardi

Abstract

Objective: To find out the comparison of risk factors between early-onset and late onset intrauterine growth restriction at RSUD Dr. Moewardi.

Methods: This research is an analytical observational with a cross sectional approach was done by using medical records of pregnant woman with intrauterine growth restriction at RSUD Dr. Moewardi from January 1, 2020–December 31, 2021. Data was collected using a total sampling technique. And processed by SPSS then analyzed using univariate test, and Chi Square test.

Result: The results of bivariate analysis showed that there was no significant differences of age, maternal employment, parity, Body Mass Index (BMI), maternal employment, hypertension, preeclampsia, diabetes mellitus, anemia, asthma between early-onset and late-onset with intrauterine growth restriction ($p>0,05$).

Conclusion: There were no significant differences of maternal age, parity, Body Mass Index (BMI), preeclampsia, maternal employment, hypertension, diabetes mellitus, anemia, asthma between early and late onset intrauterine growth restriction at RSUD Dr. Moewardi.

Key words: Risk Factor, Intrauterine Growth Restriction, Early Onset, Late Onset

Pendahuluan

Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT) atau *Intrauterin Growth Restriction* (IUGR) masih menjadi faktor penyebab kematian neonatal kedua terbanyak setelah prematuritas.¹ PJT memiliki risiko kematian 6 sampai 10 kali lebih tinggi dibandingkan janin yang memiliki pertumbuhan normal. Janin dikatakan mengalami pertumbuhan terhambat ketika janin gagal untuk mempertahankan pertumbuhan yang sesuai dengan kurva pertumbuhan yang standarisasi.² Definisi lain yaitu ketika janin memiliki berat di bawah normal yaitu kurang dari 10% berat yang harus dicapai serta memiliki tanda malnutrisi atau menunjukkan pertumbuhan secara genetik yang patologis.³

PJT dapat terjadi pada berbagai usia kehamilan. Batas usia kehamilan antara dua bentuk PJT ini adalah 32 minggu. Dikatakan onset dini ketika kurang dari 32 minggu dan dikatakan onset lambat ketika lebih dari 32 minggu.³ PJT onset dini merupakan bentuk PJT yang berat karena keterkaitannya dalam kerusakan yang lebih parah seperti plasenta yang tidak berkembang dengan sempurna atau kerusakan yang parah, hipoksia plasenta kronis, yang berakibat pada gambaran doppler arteri umbilical yang patologis, serta kematian janin dalam kandungan sebelum dilahirkan. PJT onset lambat merupakan bentuk PJT dengan skala yang lebih ringan dibandingkan onset dini karena perubahan plasenta yang ringan dan doppler arteri umbilical cenderung normal. Beberapa faktor risiko terjadinya PJT di antaranya faktor fetal, faktor plasental, faktor maternal. Di antara ketiganya faktor maternal memegang peranan terbesar.

Berdasarkan faktor risiko di atas, penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui perbandingan faktor risiko (usia ibu, paritas, Indeks Massa Tubuh (IMT), pekerjaan ibu, hipertensi, preeklamsi, diabetes melitus, anemia, asma) antara

pertumbuhan janin terhambat onset dini dan lambat di RSUD Dr. Moewardi.

Metode

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* menggunakan data sekunder yaitu rekam medis ibu yang terdiagnosis pertumbuhan janin terhambat di RSUD Dr. Moewardi mulai 1 Januari 2020–31 Desember 2021 dengan kriteria inklusi ibu yang terdiagnosis pertumbuhan janin terhambat kurang dari 32 minggu dan ibu yang terdiagnosis pertumbuhan janin terhambat lebih dari 32 minggu serta kriteria eksklusi ibu dengan kehamilan kembar, janin dengan kelainan kongenital, tidak tercatat lengkap dalam rekam medis RSUD Dr Moewardi. Pengambilan data menggunakan teknik total sampling. Variabel terikat yaitu pertumbuhan janin terhambat onset dini dan onset lambat. Variabel bebas yaitu usia ibu, paritas, Indeks Massa Tubuh (IMT), pekerjaan ibu, hipertensi, preeklamsi, diabetes melitus, anemia, asma. Data diolah menggunakan SPSS for Windows dan dianalisis menggunakan uji univariat, kemudian bivariat yaitu uji Chi Square.

Hasil

Dari penelitian ini diperoleh subjek sebanyak 116 ibu dengan pertumbuhan janin terhambat terdiri dari 86 ibu dengan pertumbuhan janin terhambat onset lambat dan 30 ibu dengan pertumbuhan janin terhambat onset dini. Dengan karakteristik subjek:

Tabel 1 Variabel Penelitian pada Subjek Penelitian

Variabel	Onset Dini		Onset Lambat	
	n = 30	%	n = 86	%
Usia				
<20 tahun	1	3,3%	4	4,7%
20-35 tahun	20	66,7%	59	68,6%
>35 tahun	9	30%	23	26,7%
Paritas				
Primipara	13	43,3%	32	37,2%
Multipara	17	56,7%	54	62,8%
Indeks Massa Tubuh (IMT)				
Underweight	2	6,7%	4	4,7%
Normal	13	43,3%	36	41,8%
Overweight	15	50%	46	53,5%
Pekerjaan Ibu				
Bekerja	22	73,3%	59	68,6%
Tidak Bekerja	8	26,7%	27	31,4%
Preeklamsi				
Ada	16	53,3%	45	52,3%
Tidak Ada	14	46,7%	41	47,7%
Hipertensi				
Ada	17	56,7%	47	54,7%
Tidak Ada	13	43,3%	39	45,3%
Diabetes Melitus				
Ada	1	3,3%	1	1,2%
Tidak Ada	29	96,7%	85	98,8%
Anemia				
Ada	7	23,3%	21	24,4%
Tidak Ada	23	76,7%	65	7,6%
Asma				
Ada	3	10,0%	6	7,0%
Tidak Ada	27	90,0%	80	93,0%

Keterangan Tabel : Jumlah responden dinyatakan dalam N

Tabel 2 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Rerata ± SD		p
	Onset Dini (n=30)	Onset Lambat (n=86)	
Usia Kehamilan (minggu)	32,30 ± 3,931	36,66 ± 1,956	0,000
Minimum	20	33	
Maksimum	37	41	
Berat Bayi Lahir (gram)	1129,33 ± 401,823	1839,71 ± 444,052	0,000
Minimum	300	700	
Maksimum	1940	2800	
Persentil	2,65 ± 9,691	3,11 ± 10,437	0,119
Minimum	0,00	0,01	
Maksimum	53,67	90,58	

Keterangan Tabel : p value >0,05 menandakan tidak terdapat perbedaan

Tabel 3 Perbandingan Faktor Risiko Pertumbuhan Janin Terhambat Onset Dini dan Onset Lambat di RSUD Dr Moewardi Surakarta Perbandingan Faktor Risiko

Variabel	p value	Odds Ratio
Usia		
<20 tahun	1,000	1,356
20-35 tahun		
>35 tahun	0,947	0,866
Paritas	0,708	1,290
Indeks Massa Tubuh (IMT)		
Underweight	0,660	0,722
Normal		
Overweight	0,990	1,107
Pekerjaan Ibu	0,799	1,258
Preeklamsi	1,000	1,041
Hipertensi	1,000	1,085
Diabetes Melitus	0,452	2,931
Anemia	1,000	0,942
Asma	0,693	1,481

Keterangan Tabel : p value > 0,05 menandakan tidak terdapat perbedaan signifikan

Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar faktor risiko usia ibu, paritas, Indeks Massa Tubuh (IMT), pekerjaan ibu, hipertensi, preeklamsi, diabetes melitus, anemia, asma dengan pertumbuhan janin terhambat onset dini dan lambat.

Pada variabel Faktor usia ibu tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara PJT onset dini dan lambat. Pada PJT onset dini cenderung memiliki usia lebih tinggi sedangkan PJT onset lambat umur lebih muda. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Kozuki *et al.* di Nepal dan Inácio *et al.* di Brazil.⁴⁻⁵ Penelitian oleh Savchev *et al.* mendapatkan hasil yang berbeda yaitu

terdapat perbedaan yang bermakna.⁶ Saat ibu terdiagnosis mengalami PJT, usia ibu muda atau <20 tahun menjadi faktor risiko onset lambat. Pada ibu usia muda terdapat kompetisi antara ibu dan janin dalam memperebutkan nutrisi disebabkan belum sempurnanya maturasi fisik ibu.⁷⁻⁸

Usia ibu >30 tahun menjadi faktor risiko pada PJT onset dini.⁸ Untuk ibu di atas 30 tahun, gangguan kesehatan pada ibu seperti hipertensi dan diabetes dapat meningkatkan risiko.

Pada variabel paritas menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada faktor risiko paritas antara PJT onset dini dan lambat. Ibu multipara memiliki kejadian lebih banyak pada onset lambat jika dibandingkan dengan primipara. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kovo *et al.*⁹ Namun, sebaliknya pada penelitian Damayanti *et al.* melaporkan ibu primipara lebih berisiko untuk terkena onset lambat sedangkan ibu multipara lebih berisiko untuk terkena onset dini.¹⁰ Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kozuki *et al.*⁴ Hal ini diakibatkan oleh ibu multipara, terutama ibu grande multipara cenderung memiliki usia yang lebih tinggi dan rentan memiliki penyakit degenerative, sehingga berisiko terjadi PJT onset lambat.

Pada variabel Indeks Massa Tubuh (IMT) Ibu menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kejadian PJT antara onset dini dan lambat. IMT ibu lebih tinggi pada onset lambat dan lebih rendah pada onset dini. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Inácio *et al.*⁵ Hasil yang berbeda terdapat pada penelitian Lubrano *et al.* yang melaporkan terdapat perbedaan yang bermakna IMT antara pertumbuhan janin terhambat onset dini dan lambat.⁷ Pada penelitian Kozuki *et al.* menyatakan ibu dengan IMT <18,5 cenderung terdiagnosis onset dini.⁴ Ibu dengan kategori IMT *underweight* mengalami ketidakcukupan nutrisi yang didapatkan janin selama masa

kehamilan dan berimbas pada janin yang memiliki berat lebih kecil dibanding usia kehamilannya.¹¹

Pada variabel pekerjaan ibu menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada pekerjaan ibu antara PJT onset dini dan lambat. Kejadian PJT pada ibu yang bekerja dibanding ibu yang tidak bekerja lebih banyak ditemukan pada onset dini. Dari data yang didapatkan, ibu yang bekerja berprofesi sebagai karyawan, wiraswasta, guru, bidan, dan buruh. Beragam kesulitan yang dapat menimbulkan stres dan dapat berdampak kepada perilaku saat kehamilan, salah satunya akan pemenuhan intake nutrisi yang berkurang. Apabila intake nutrisi yang dikonsumsi ibu tidak dapat mencukupi maka kalori yang tersedia untuk janin berkurang karena energi yang masuk sebagian besar terkuras akibat pekerjaan yang dilakukan ibu.

Kombinasi dari gangguan nutrisi dan faktor gaya hidup ini berkaitan dengan kejadian PJT onset dini.⁴ Sesuai dengan penelitian oleh Wang *et al.* didapatkan hasil perbedaan yang bermakna bahwa ibu yang tidak mendapat gizi yang cukup dan tidak mendapatkan suplemen nutrisi meningkatkan kejadian pertumbuhan janin terhambat onset lambat dibandingkan onset dini.¹² Ibu yang bekerja juga dapat memiliki gaya hidup yang tidak sehat seperti kurangnya olahraga dan kurang mengonsumsi makan makanan yang bergizi sehingga dapat menimbulkan permasalahan yang baru yaitu obesitas.¹³ Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Endeshaw *et al.* yang memberikan hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada obesitas antara onset dini dan lambat.¹⁴

Pada variabel preeklamsi tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada faktor risiko preeklamsi antara ibu dengan onset dini dan lambat. Kejadian ibu yang preeklamsi lebih tinggi pada onset dini daripada onset lambat. Hal ini bertentangan dengan hasil penelitian oleh Li *et al.* dan Aviram *et al.* yang melaporkan terdapat perbedaan yang

signifikan pada faktor preeklamsi dari PJT onset dini dibandingkan onset lambat.¹⁵⁻¹⁶ Pada penelitian yang dilakukan oleh Aviram *et al.* didapatkan bahwa kejadian preeklamsi berhubungan dengan ibu pertumbuhan janin terhambat onset dini.¹⁶ Preeklamsi diduga berasal dari kegagalan implantasi dan perkembangan plasenta yang dapat menyebabkan kegagalan dalam peningkatan perfusi uterus selama kehamilan. Insufisiensi uteroplasenta ini juga merupakan masalah yang menjadi penyebab PJT.¹⁷

Faktor risiko hipertensi tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada ibu dengan PJT onset dini dan onset lambat. Kejadian ibu dengan hipertensi lebih tinggi pada onset dini. Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Lubrano *et al.* yang telah melakukan penelitian di Milan.⁷ Sedangkan pada penelitian Aviram *et al.* didapatkan hasil terdapat perbedaan yang bermakna pada riwayat hipertensi antara pertumbuhan janin terhambat onset dini dan lambat.¹⁶ Pada PJT onset dini terkait dengan adanya malperfusi vaskular plasenta yang ditandai dengan transformasi abnormal dari arteri spiralis dan kelainan dari vili plasenta. Iskemia kronis pada vili plasenta (Insufisiensi plasenta) akan mengganggu sekresi dari PlGF dan menyebabkan pelepasan sFlt-1 yang berlebihan, menghasilkan peningkatan rasio sFlt-1/PlGF yang menandakan terjadinya PJT.¹⁸

Pada variabel riwayat diabetes melitus tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara ibu dengan PJT onset dini dan lambat. Ibu yang memiliki diabetes melitus meningkatkan risiko mengalami PJT onset dini. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Aviram *et al.*¹⁶ Sedangkan pada penelitian Robillard *et al.* didapatkan perbedaan yang bermakna pada factor diabetes.¹⁹ Ibu dengan diabetes melitus dapat mengalami hiperglikemia yang dapat menyebabkan kesulitan masuknya oksigen ke dalam aliran darah dari plasenta ke janin. Jika hal tersebut terjadi maka dapat

mengakibatkan janin mengalami hipoksia yang merupakan salah satu penyebab dari pertumbuhan janin terhambat.²⁰

Faktor anemia tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara ibu dengan PJT onset dini dan lambat. Riwayat ibu yang memiliki anemia lebih tinggi pada onset lambat. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Xu *et al.*²¹ Pada penelitian Wujcicka *et al.* didapatkan perbedaan yang bermakna yaitu anemia lebih banyak ditemukan pada onset dini dibandingkan dengan onset lambat.²² Diduga mekanisme yang berperan pada ibu yang menderita anemia dapat menyebabkan terjadinya PJT adalah transport nutrisi yang terganggu dan gangguan adaptasi plasenta akibat rendahnya hemoglobin pada ibu.²³

Pada variabel asma pada ibu menunjukkan tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada kejadian PJT antara onset dini dan lambat. Kejadian ibu yang memiliki asma lebih tinggi pada onset dini dibandingkan dengan onset lambat. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Robillard *et al.* yang memberikan hasil tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada penderita dengan asma antara onset dini dan lambat.²⁴ Pada penelitian Sande *et al.* memberikan hasil terdapat perbedaan yang bermakna pada onset dini dan lambat yaitu asma akan meningkatkan risiko pada onset dini.²⁵

Berbagai penelitian terdahulu yang dilakukan di berbagai negara memberikan hasil yang berbeda mengenai faktor risiko antara pertumbuhan janin terhambat onset dini dan lambat. Hal ini dapat diakibatkan oleh berbagai macam faktor. Namun, dalam penelitian ini yang telah dilakukan di RSUD Dr Moewardi didapatkan simpulan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada usia ibu, paritas, Indeks Massa Tubuh (IMT), pekerjaan ibu, dan penyakit yang diderita ibu meliputi preeklamsi, hipertensi, diabetes melitus, anemia, dan asma antara kejadian pertumbuhan janin terhambat onset

dini dan lambat di RSUD Dr Moewardi.

Conflict of Interest

Tidak terdapat *conflict of interest* dalam penelitian ini.

Saran

Dari hasil penelitian ini disarankan untuk penelitian selanjutnya antara lain menambahkan variabel faktor risiko dari sisi plasental dan fetal, tidak hanya dari maternal saja sehingga dapat memperlengkap hasil penelitian dan mengidentifikasi lebih spesifik terkait perbandingan faktor risiko yang berperan dalam pertumbuhan janin terhambat onset dini dan lambat.

Ucapan Terimakasih

Penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran UNS, Kepala Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran UNS, Dosen Pembimbing, dan Penguji yang telah memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan penulisan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Mohammad N, Sohaila A, Rabbani U, Ahmed S, Ahmed S, Ali SR. Maternal Predictors of Intrauterine Growth Retardation. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28(9):681-685. doi:10.29271/jcsp.2018.09.681
2. Lausman A, Kingdom J, Gagnon R. et al. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(8): 74–57
3. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:CMPed. S40070.
4. Kozuki N, Katz J, Leclercq SC, Khattry SK, West KP, Christian P. Risk factors and neonatal/infant mortality risk of small-for-gestational-age and preterm birth in rural Nepal. *J Matern Neonatal Med*. 2015;28(9):1019–25.
5. Inácio QAS, Araujo Júnior E, Nardoza LMM, Petrini CG, Campos VP, Peixoto AB. Perinatal Outcomes of Fetuses with Early Growth Restriction, Late Growth Restriction, Small for Gestational Age, and Adequate for Gestational Age. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2019;41(12):688–96.
6. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F and Gratacos E (2014). Evaluation of an Optimal Gestational Age Cut-off for the Definition of Early-and Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 36(2), pp.: 99–105. doi: 10.1159/000355525.
7. Lubrano C, Taricco E, Coco C, Di Domenico F, Mandò C, Cetin I. Perinatal and Neonatal Outcomes in Fetal Growth Restriction and Small for Gestational Age. *J Clin Med*. 2022;11(10).
8. Muhihi A, Sudfeld CR, Smith ER, Noor RA, Mshamu S, Briegleb C, et al. Risk factors for small-for-gestational-age and preterm births among 19,269 Tanzanian newborns. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2016;16(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-016-0900-5>
9. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Cohen G, Weiner E, Golan A and Bar J (2013). The Placental Factor in Early- and Late-Onset Normotensive Fetal Growth Restriction. *Placenta*, 34(4), pp.: 320–324. doi: 10.1016/j.placenta.2012.11.010.
10. Damayanti S, Sulistyowati S and Probandari AN (2019). Maternal Characteristics and the Effects of Early and Late-Onset Types of Preeclampsia on Maternal and Perinatal Complications.

- Indonesian Journal of Medicine, 4(4), pp.: 329–338. doi: 10.26911/theijmed.2019.04.04.05.
11. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams Obstetrics*. Edisi 24. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
 12. Wang C, Gao R, Huang L, Hu P, Zhu L and Chen WQ (2022). Effect of Prenatal Nutritional Intervention on Foetal Growth Restriction: A Real-World Study in Shenzhen, China. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 35(13), pp.: 2435–2444. doi: 10.1080/14767058.2020.1786512.
 13. Novitasary MD (2014). Hubungan Antara Aktivitas Fisik Dengan Obesitas Pada Wanita Usia Subur Peserta Jamkesmas Di Puskesmas Wawonasa Kecamatan Singkil Manado. *Jurnal e-Biomedik*, 1(2), pp.: 1040–1046. doi: 10.35790/ebm.1.2.2013.3255.
 14. Endeshaw M, Abebe F, Worku S, Menber L, Assress M and Assefa M (2016). Obesity in Young Age Is a Risk Factor for Preeclampsia: A Facility Based Case-Control Study, Northwest Ethiopia. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1), pp.: 1–11. doi: 10.1186/s12884-016-1029-2.
 15. Li XL, Guo PL, Xue Y, Gou WL, Tong M and Chen Q (2016). An Analysis of the Differences between Early and Late Preeclampsia with Severe Hypertension. *Pregnancy Hypertension*, 6(1), pp.: 47–52. doi: 10.1016/j.preghy.2015.12.003.
 16. Aviram A, Sherman C, Kingdom J, Zaltz A, Barrett J, Melamed N. Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(3):365–73.
 17. Dall'Asta A, Brunelli V, Prefumo F, Frusca T, Lees CC. Early onset fetal growth restriction. *Matern Heal Neonatol Perinatol* [Internet]. 2017;3(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40748-016-0041-x>
 18. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):298–312.
 19. Robillard PY, Dekker G, Scioscia M, Bonsante F, Iacobelli S, Boukerrou M and Hulsey TC (2019). Increased BMI Has a Linear Association with Late-Onset Preeclampsia: A Population-Based Study. *PLoS ONE*, 14(10), pp.: 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0223888.
 20. Gutaj P, Wender-Ozegowska E. Diagnosis and Management of IUGR in Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2016;16(5):1–9. Ganju DS. Maternal anaemia, intra uterine growth restriction and neonatal outcomes. *Int J Clin Obstet Gynaecol*. 2020;4(4):152–5.
 21. Xu F, Xu S, Shao X, Wu M, Xu Y and Wang L (2017). Deficiency of Calcium and Microelements Predict the Risk of Fetal Growth Restriction. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 10(5), pp.: 7491–7499.
 22. Wujcicka WI, Kacerovsky M, Krekora M and Kaczmarek P (2022). Rs868058 in the Homeobox Gene HLX Contributes to Early-Onset Fetal Growth Restriction. *Biology* 2022, 11, pp.: 447.
 23. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. 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(S1):3–57.
 24. Robillard PY, Dekker G, Scioscia M, Bonsante F, Iacobelli S, Boukerrou M, et al. Validation of the 34-week gestation as definition of late onset preeclampsia: Testing different cutoffs from 30 to 37

weeks on a population-based cohort of 1700 preeclamptics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(9):1181–90.

25. Sande AK, Torkildsen EA, Sande RK, Morken NH. Maternal allergy as an isolated risk factor for early-onset preeclampsia: An epidemiological study. *J Reprod Immunol.* 2018;127:43–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.04.004>