

Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction

Theophany Margareta Kurniawan^{1*}, Pratiwi Anggraini¹, Meilisva Audila Anggraini²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Indonesia;

²Residen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Indonesia;

Article History

Received : July 25th, 2023

Revised : August 10th, 2023

Accepted : August 31th, 2023

*Corresponding Author:

Theophany Margareta Kurniawan, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia; Email: theophanyfk@gmail.com

Abstract: Fetal Growth Restriction (FGR) or Intrauterine Growth Restriction (IUGR) is one of the complications in pregnancy that is quite common, especially in developing countries, which is one of the contributors to neonatal mortality and morbidity rates. This literature review aims to provide related information, so that proper diagnosis and management can be carried out to reduce fetal morbidity and mortality rates. We searched from online databases and used review articles, research, guidelines from professional organizations, such as POGI from Indonesia, ACOG from the USA, and RCOG from the UK. Risk factor assessment and examination of fundal height can be the first steps in diagnosing IUGR. If suspicion is found, ultrasound (USG) and Doppler velocimetry can be performed. IUGR management mostly works in influencing the vasodilation of the placenta as the most common cause of IUGR events. Fetal Growth Restriction can be diagnosed immediately by screening for risk factors in pregnant women.

Keywords: Diagnosis, intrauterine growth restriction, management, risk factor.

Pendahuluan

Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT) atau *Intrauterine Growth Restriction* (IUGR) merupakan salah satu komplikasi pada kehamilan yang cukup sering terjadi, terutama di negara berkembang. Insiden kejadian PJT berbeda antar negara, populasi, dan ras dan tergantung pada definisi yang digunakan (Damhuis *et al.*, 2021; Sharma *et al.*, 2016). Secara global, Benua Asia menyumbang angka kejadian PJT paling tinggi, yaitu sebesar 75% dari seluruh kejadian PJT di dunia, yang kemudian diikuti oleh benua Afrika dan Amerika Selatan (Damhuis *et al.*, 2021; Irwanto *et al.*, 2021; Sharma *et al.*, 2016; Tesfa *et al.*, 2020).

Salah satu faktor yang menyebabkan tingginya angka kejadian PJT di daerah tersebut ialah karena ketidakakuratan diagnostik, akibat tidak adanya pelayanan ultrasonografi (USG) yang sesuai standar (Damhuis *et al.*, 2021). Hal ini terjadi karena USG dapat memberikan gambaran pasti terkait usia kehamilan seseorang, sehingga dapat memberikan

informasi jika terjadi penghambatan pertumbuhan pada janin (Damhuis *et al.*, 2021).

Kejadian PJT tidak jarang disamakan dengan kejadian kecil masa kehamilan (KMK) atau *Small for Gestational Age* (SGA) yang dapat menyebabkan terjadinya kesalahan diagnosis. Meskipun KMK dalam kasus yang parah dapat menjadi faktor risiko kejadian PJT, namun tidak semua kasus KMK dapat dikategorikan sebagai PJT. Sekitar 50-85% janin KMK meskipun secara konstitusional kecil, namun menunjukkan pertumbuhan janin yang sesuai untuk ukuran dan etnis ibu (Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, 2016; RCOG, 2013).

Menurut American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Kecil masa kehamilan adalah bayi baru lahir dengan berat lahir kurang dari sepuluh persentil terhadap usia kehamilan. Sementara itu, Pertumbuhan janin terhambat adalah fetus dengan taksiran berat janin yang kurang dari 10 persentil terhadap usia kehamilan. Pada kasus KMK, penegakan diagnosis hanya mempertimbangkan berat lahir tanpa

mempertimbangkan pertumbuhan di dalam rahim dan karakteristik fisik saat lahir (Sharma *et al.*, 2016). Janin PJT berada dalam kondisi patologis yang menunjukkan terhambatnya potensi pertumbuhan secara genetik.

Janin dengan PJT dapat menunjukkan bukti-bukti gangguan pada janin seperti gambaran Doppler yang abnormal, dan berkurangnya volume cairan amnion (Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, 2016; RCOG, 2013). Pertumbuhan janin terhambat merupakan salah satu penyumbang angka mortalitas dan morbiditas neonatus, PJT merupakan penyebab utama kedua mortalitas janin setelah prematuritas (Irwantoro *et al.*, 2021; Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, 2016). Oleh karena itu, dibutuhkan penegakan diagnosis yang akurat dan penatalaksanaan yang tepat mampu menurunkan angka morbiditas dan mortalitas janin.

Bahan dan Metode

Jenis penelitian

Tinjauan pustaka ini kami melakukan pencarian pada pangkalan data daring, yaitu *PubMed* dan *Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci pencarian “*Intrauterin Growth Restriction*” dan “*Fetal Growth Restriction*”. Melalui pencarian yang telah dilakukan dengan menggunakan 2 kata kunci tersebut, kami mendapatkan 29.628 publikasi pada database *PubMed* dan 23.000 publikasi pada database *Google Scholar*. Dalam penyusunannya, kami menggunakan artikel *review*, *research*, *guideline* dari organisasi profesi, seperti POGI dari Indonesia, ACOG dari USA, dan RCOG dari UK.

Berdasarkan hasil pencarian, kami juga menentukan kriteria inklusi dan eksklusi pada sumber yang akan kami gunakan dalam menyusun literature review kami. Kriteria inklusi yang telah kami tetapkan antara lain menggunakan publikasi *free full text* serta publikasi yang menggunakan Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Kami juga menggunakan publikasi yang diterbitkan selama sepuluh tahun terakhir, serta publikasi dengan pembahasan yang relevan mengenai pertumbuhan janin terhambat. Berdasarkan hasil inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, didapatkan 26

publikasi yang digunakan dalam menyusun tinjauan pustaka kami.

Hasil dan Pembahasan

Definisi

Dua terminologi yang memiliki definisi saling bertumpang tindih bahkan dianggap sama, yaitu kecil masa kehamilan (KMK) dan pertumbuhan janin pertambat (PJT). Janin dengan KMK berarti janin yang memiliki taksiran berat janin (TBJ) di bawah 10 persentil; sedangkan, janin dengan PJT berarti janin dengan KMK yang terbukti mengalami gangguan pertumbuhan (ACOG, 2020; Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, 2016; RCOG, 2013). Namun, kedua definisi tersebut tidak dapat mengidentifikasi janin dengan TBJ normal yang mengalami gangguan pertumbuhan dan janin yang secara konstitusional kecil yang tidak mengalami gangguan pertumbuhan. Perbedaan mendasar dari kedua terminologi adalah ada/tidaknya gangguan pertumbuhan pada janin.

Epidemiologi

Insiden keseluruhan kejadian pertumbuhan janin terhambat (PJT) bergantung pada definisi yang digunakan, sehingga akan berbeda antar negara, populasi, dan ras (Damhuis *et al.*, 2021; Sharma *et al.*, 2016). Dari total angka kehamilan di seluruh dunia, diperkirakan 25% kehamilan di negara berpenghasilan rendah dan menengah dan 3-9% kehamilan di negara maju mengalami PJT (Damhuis *et al.*, 2021). Secara global, Benua Asia menyumbang angka kejadian PJT paling tinggi, yaitu sebesar 75% dari seluruh kejadian PJT di dunia, yang kemudian diikuti oleh benua Afrika dan Amerika Selatan (Damhuis *et al.*, 2021; Irwantoro *et al.*, 2021; Sharma *et al.*, 2016; Tesfa *et al.*, 2020).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSUP Hasan Sadikin Bandung, Indonesia, prevalensi kejadian PCT tercatat sebesar 76,16 orang per 1000 kehamilan (Irwantoro *et al.*, 2021). Penelitian lain yang juga telah dilakukan di Malawi dan Karachi menunjukkan angka kejadian PJT sebesar 21%. Adapun di Ethiopia sendiri, melalui sebuah penelitian yang dilakukan di empat rumah sakit, tercatat

sebanyak 23,5% kehamilan mengalami PJT (Tesfa *et al.*, 2020).

Klasifikasi

Secara umum, PJT, dapat diklasifikasikan menjadi dua, yaitu PJT simetris dan PJT asimetri (Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, 2016). PJT simetris terjadi ketika gangguan pertumbuhan janin dialami sebelum usia kehamilan 20 minggu akibat kelainan kromosom atau infeksi, sehingga menyebabkan janin memiliki tubuh yang proporsional berukuran kecil. Sementara itu, PJT asimetris terjadi ketika gangguan pertumbuhan dialami pada trimester ketiga akibat insufisiensi plasenta, sehingga janin memiliki ukuran tubuh yang tidak proporsional (Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, 2016).

Etiologi

Pertumbuhan janin terhambat disebabkan oleh multifaktor, yang secara garis besar dibagi menjadi faktor maternal, faktor janin, dan faktor plasenta. Faktor tersebut dapat dilihat dalam **tabel 1**.

Diagnosis

Langkah awal yang perlu dilakukan dalam menegakkan diagnosis PJT adalah dengan mengidentifikasi faktor risiko serta melakukan pemeriksaan tinggi fundus uteri (TFU) sebagai metode skrining awal (Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, 2016; RCOG, 2013). Apabila terdapat kecurigaan terhadap kejadian PJT, maka pemeriksaan lanjutan lainnya berupa USG dan Doppler *velocimetry* dapat dilakukan (Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, 2016).

Pengukuran Tinggi Fundus Uteri (TFU)

Pengukuran TFU dianjurkan dimulai pada usia kehamilan 24 minggu secara serial untuk dapat meningkatkan sensitifitas dan spesifitasnya (ACOG, 2020; Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, 2016; RCOG, 2013). Tinggi fundus uteri diukur mulai dari fundus menuju simfisis pubis dengan angka yg digunakan pada alat ukur tidak menghadap pemeriksa. Hasil pengukuran kemudian diplot pada grafik yang telah disesuaikan (RCOG, 2013). Wanita dengan pemeriksaan TFU

tunggal di bawah persentil ke-10 atau yang menunjukkan pertumbuhan yang lambat atau statis pada pemeriksaan serial dapat dirujuk untuk melakukan pemeriksaan lebih lanjut (RCOG, 2013).

Pemeriksaan tinggi fundus uteri disertai pemeriksaan leopold dilakukan untuk menilai usia kehamilan dan pertumbuhan janin (Suhag & Berghella, 2013). Pemeriksaan TFU sebagai tes skrining untuk PJT dinilai tidak efektif karena memiliki sensitifitas yang rendah. Namun, sensitifitas pemeriksaan TFU dapat ditingkatkan dengan melakukan penyesuaian terhadap grafik TFU yang memberikan prediksi kurva pertumbuhan berdasarkan karakteristik ibu (tinggi ibu, berat badan, paritas, dan kelompok etnis) (RCOG, 2013; Suhag & Berghella, 2013).

Ultrasound biometry

Menilai pertumbuhan janin terhambat, terdapat ukuran biometric yang biasanya digunakan untuk mendapatkan taksiran berat janin (TBJ) atau estimated fetal weight (EFW) (ACOG, 2020; Nardozza *et al.*, 2017). Empat ukuran biometri yang biasanya digunakan meliputi diameter biparietal, lingkaran kepala (HC), lingkaran perut (AC), dan panjang tulang paha (FL) (ACOG, 2020; Nardozza *et al.*, 2017). Apabila TBJ dan AC menunjukkan hasil di bawah persentil ke-10 untuk usia kehamilan tertentu, maka evaluasi lebih lanjut perlu dipertimbangkan melalui penilaian indeks cairan amnion dan USG Doppler untuk menilai aliran darah dari arteri umbilikalis (ACOG, 2020).

Biophysical Test

Biophysical test yang meliputi pengukuran indeks cairan amnion, USG Doppler, kardiokografi, dan profil biofisik dinilai lemah dalam diagnosis PJT (Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, 2016; RCOG, 2013). USG Doppler terutama untuk penilaian arteri umbilikalis serial dapat dilakukan setelah diagnosis PJT ditetapkan untuk menilai perkembangannya. Pemeriksaan ini dapat memberikan gambaran terkait dengan etiologi terjadinya PJT oleh adanya insufisiensi plasenta yang menyebabkan peningkatan hambatan pada arteri umbilikalis (ACOG, 2020).

Tata Laksana

Nitrit Oksida (NO)

Nitrit Oksida (NO) merupakan autokrin dan parakrin molekul sinyal yang disintesis dari L-arginin dan dilepaskan oleh sel endotel (Tiralongo *et al.*, 2018). Secara fisiologis, NO dapat memberikan efek vasodilatasi yang akan meningkatkan aliran darah, khususnya untuk pada vena umbilikalis (A.-M. Spiroski, Oliver, *et al.*, 2016; Tiralongo *et al.*, 2018). Peran pentingnya ialah untuk meningkatkan perfusi uteroplasenta (Tiralongo *et al.*, 2018). Vena umbilikalis yang bertugas untuk membawa darah yang kaya oksigen dan nutrisi dari plasenta ke janin, jadi dapat mewakili target potensial intervensi terapeutik untuk meningkatkan sirkulasi dari plasenta ke janin (Beumann *et al.*, 2020).

Pemberian L-arginin

L-arginine merupakan isomer yang aktif secara fisiologi dan berkontribusi pada fungsi dan perkembangan plasenta janin yang sehat (Weckman *et al.*, 2019). Terapi suplementasi arginin oral berperan dalam meningkatkan sintesis dan bioavailabilitas NO (Khalaf *et al.*, 2019). Hasil augmentasi arginin berfungsi sebagai substrat untuk eNOS dalam menghasilkan NO dan meningkatkan vasodilatasi otot polos (Khalaf *et al.*, 2019). Suplementasi arginin memiliki manfaat dalam perkembangan plasenta, pertumbuhan janin, dan berat badan lahir (Weckman *et al.*, 2019). Ciri khas pada kasus PJT ialah kelahiran bayi dengan berat badan di bawah normal dan sangat erat kaitannya dengan kelahiran premature (Chen *et al.*, 2016). Pemberian arginine terbukti dapat meningkatkan rata-rata berat badan lahir bayi serta dapat mencegah kelahiran premature dengan memperpanjang usia kehamilan (Chen *et al.*, 2016).

Pemberian Sildenafil Sitrat

Sildenafil sitrat merupakan inhibitor phosphodiesterase (PDE5-selective inhibitor) yang meningkatkan efek NO, dengan memblokir enzim yang memecah cGMP, dan menyebabkan relaksasi vascular (Chen *et al.*, 2016). Pemberian sildenafil terbukti dapat

meningkatkan rerata berat badan lahir bayi karena sildenafil dapat meningkatkan pertumbuhan janin (Maged *et al.*, 2018; Shehata *et al.*, 2020). Selain itu, pemberian sildenafil juga aman digunakan untuk janin, tidak menimbulkan komplikasi maupun kelainan kongenital (Maged *et al.*, 2018).

Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I)

Pertumbuhan janin sebagian besar diatur oleh faktor endokrin dan nutrisi, salah satu faktor endokrin yang paling berperan ialah *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1) (Kaur *et al.*, 2021). IGF-I merupakan hormon polipeptida mitogenik rantai tunggal yang diproduksi sebagai respons terhadap stimulus hormon pertumbuhan endokrin (Banjac *et al.*, 2020; Spiroski *et al.*, 2016). IGF-I dapat melakukan aktivitasnya terutama secara autokrin, parakrin, atau endokrin melalui pengikatan pada reseptor IGF-I (IGF-IR) yang diekspresikan oleh hampir semua jenis sel (Renes *et al.*, 2019; A.-M. Spiroski *et al.*, 2016).

Selama kehidupan janin, IGF-1 sebagian besar disekresikan di plasenta (Banjac *et al.*, 2020). Namun, pada kasus Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT), konsentrasi IGF-I yang bersirkulasi dalam darah tali pusat neonatus akan berkurang (Renes *et al.*, 2019). Oleh karena itu, penurunan konsentrasi IGF-I tersebut kemungkinan dapat dikaitkan dengan insufisiensi plasenta yang menyebabkan suplai nutrisi ke janin berkurang (Renes *et al.*, 2019).

IGF-I terbukti bertindak sebagai faktor proliferasi dan diferensiasi dalam sel janin (Martín-Estal *et al.*, 2016). Pemberian IGF-I selama masa kehamilan telah terbukti dapat meningkatkan pertumbuhan dan berat badan janin (Nawathe *et al.*, 2016; Spiroski *et al.*, 2020). IGF-I mampu mendorong pertumbuhan janin dengan meningkatkan pertumbuhan dan fungsi plasenta, ketersediaan hingga penyerapan nutrisi janin yang dibuktikan melalui studi *in vitro* yang telah dilakukan (Kaur *et al.*, 2021). Selain itu, pemberian terapi ini juga tidak menghasilkan peningkatan morbiditas atau mortalitas perinatal (Spiroski *et al.*, 2020).

Tabel 1. Multifaktor yang berkontribusi pada pertumbuhan janin terhambat

Faktor Maternal	Faktor Janin	Faktor Plasenta
<ul style="list-style-type: none"> ● Usia ibu (<16 tahun atau >35 tahun) ● Keadaan sosioekonomi rendah ● Penyakit pada ibu: <ol style="list-style-type: none"> a. Hipertensi (gestasional dan non-gestasional) b. Diabetes pregestasional c. Penyakit autoimun (misalnya, lupus eritematosus sistemik) d. Sindrom antifosfolipid e. Penyakit jantung sianotik f. Gangguan ginjal g. Haemoglobinopati ● Faktor lingkungan (merokok, alkohol, obat-obatan, malnutrisi) ● Paparan zat teratogenik (misalnya, obat antineoplasma seperti siksofosamid, obat antiepilepsi seperti asam valproat, obat antitrombosis seperti warfarin) ● Hidup di dataran tinggi. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Kelainan struktur dan genetik. Kelainan struktural, seperti, penyakit jantung kongenital dan gastroschisis. Kelainan genetik, seperti trisomy 13, 18, dan 21. ● Infeksi, seperti HIV, rubella, syphilis, herpes, dan toksoplasmosis. ● Kehamilan multipel 	<ul style="list-style-type: none"> ● Kelainan plasenta dan tali pusat ● Mosaikisme ● Sindroma twin to twin transfusion ● Solutio plasenta kronik ● Plasenta previa ● Kelainan insersi tali pusat

Sumber: ACOG, 2020; Armengaud *et al.*, 2021; Martins & abuhamad, 2022; Nardoza *et al.*, 2017

Kesimpulan

Pertumbuhan Janin terhambat (PJT) adalah salah satu komplikasi ketika kondisi janin memiliki berat badan atau lingkaran perut berada di bawah persentil kesepuluh dan tidak mampu mencapai pertumbuhan potensial yang cukup sering terjadi, terutama di negara berkembang. PJT dapat terjadi karena faktor janin, maternal, dan uteroplasenta. Diagnosis PJT dapat dilakukan dengan identifikasi faktor risiko dan pemeriksaan TFU sebagai skrining awal. Beberapa intervensi yang dapat dilakukan untuk mengurangi dampak tersebut mulai dikembangkan, termasuk dengan intervensi intrauterin.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian ini.

Referensi

- ACOG. (2020). *Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227: Vol. 137(2)*. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000004251>
- Armengaud, J. B., Zydorczyk, C., Siddeek, B., Peyter, A. C., & Simeoni, U. (2021). Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reproductive Toxicology*, 99, 168–176. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.10.005>
- Banjac, L., Kotur-Stevuljević, J., Gojković, T., Bokan-Mirković, V., Banjac, G., & Banjac, G. (2020). Relationship Between Insulin-Like Growth Factor Type 1 and Intrauterine Growth. *Acta Clinica Croatica*, 59(1), 91–96. DOI: <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.01.11>
- Beumann, M., Delhaes, F., Menétrey, S., Joye, S., Vial, Y., Baud, D., Magaly, J. G.,

- Tolsa, J. F., & Peyter, A. C. (2020). Intrauterine growth restriction is associated with sex-specific alterations in the nitric oxide/cyclic GMP relaxing pathway in the human umbilical vein. *Placenta*, 93, 83–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.02.014>
- Chen, J., Gong, X., Chen, P., Luo, K., & Zhang, X. (2016). Effect of L-arginine and sildenafil citrate on intrauterine growth restriction fetuses: A meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1009-6>
- Damhuis, S. E., Ganzevoort, W., & Gordijn, S. J. (2021). Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 48(2), 267–279. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.02.002>
- Irwantoro, G., Hidayat, D., & Aziz, M. A. (2021). Prevalensi dan Faktor Risiko pada Pasien Intrauterin Growth Restriction di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Indonesian Journal of Obstetrics & Gynecology Science*, 4(2), 111–117.
- Kaur, H., Muhlhausler, B. S., Roberts, C. T., & Gatford, K. L. (2021). The growth hormone-insulin-like growth factor axis in pregnancy. *Journal of Endocrinology*, 251(3), R23–R39. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-21-0087>
- Khalaf, D., Krüger, M., Wehland, M., Infanger, M., & Grimm, D. (2019). The effects of oral L-arginine and L-citrulline supplementation on blood pressure. *Nutrients*, 11(7). DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11071679>
- Maged, M., Wageh, A., Shams, M., & Elmetwally, A. (2018). Use of sildenafil citrate in cases of intrauterine growth restriction (IUGR); a prospective trial. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 57(4), 483–486. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.06.00>
- Martín-Estal, I., De La Garza, R. G., & Castilla-Cortázar, I. (2016). Intrauterine growth retardation (IUGR) as a novel condition of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) deficiency. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 170(3000). DOI: https://doi.org/10.1007/112_2015_5001
- Martins, J. G., & abuhamad, A. (2022). Fetal Growth Restriction. In *Maternal-Fetal Evidence based Guidelines* (Vol. 4, pp. 482–499). DOI: <https://doi.org/10.1201/9781003099062-47>
- Nardoza, L. M. M., Caetano, A. C. R., Zamarian, A. C. P., Mazzola, J. B., Silva, C. P., Marçal, V. M. G., Lobo, T. F., Peixoto, A. B., & Araujo Júnior, E. (2017). Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(5), 1061–1077. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>
- Nardoza, L. M. M., Caetano, A. C. R., Zamarian, A. C. P., Mazzola, J. B., Silva, C. P., Marçal, V. M. G., Lobo, T. F., Peixoto, A. B., & Júnior, E. A. (2017). Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*, 295, 1061–1077. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>
- Nawathe, A. R., Christian, M., Kim, S. H., Johnson, M., Savvidou, M. D., & Terzidou, V. (2016). Insulin-like growth factor axis in pregnancies affected by fetal growth disorders. *Clinical Epigenetics*, 8(1), 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0178-5>
- Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. (2016). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Pengelolaan Kehamilan Dengan Pertumbuhan Janin Terhambat*.
- RCOG. (2013). *The Investigation and Management of The Small-for-Gestational-Age Fetus* (2nd ed., Vol. 31).
- Renes, J. S., Van Doorn, J., & Hokken-Koelega, A. C. S. (2019). Current Insights into the Role of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor System in Short Children Born Small for Gestational Age. *Hormone Research in Paediatrics*, 92(1), 15–27. <https://doi.org/10.1159/000502739>

- Sharma, D., Shastri, S., & Sharma, P. (2016). Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical Medicine Insights. Pediatrics*, 10, 67–83. DOI: <https://doi.org/10.4137/CMPed.S40070>
- Shehata, N. A. A., Ali, H. A. A., Fahim, A. S., Katta, M. A., & Hussein, G. K. (2020). Addition of sildenafil citrate for treatment of severe intrauterine growth restriction: a double blind randomized placebo controlled trial. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 33(10), 1631–1637. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1523892>
- Spiroski, A. M., Oliver, M. H., Jaquier, A. L., Gunn, T. D., Harding, J. E., & Bloomfield, F. H. (2020). Effects of intrauterine insulin-like growth factor-1 therapy for fetal growth restriction on adult metabolism and body composition are sex specific. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 318(4), E568–E578. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00481.2019>
- Spiroski, A.-M., H. Oliver, M., E. Harding, J., & H. Bloomfield, F. (2016). Intrauterine Intervention for the Treatment of Fetal Growth Restriction. *Current Pediatric Reviews*, 12(3), 168–178. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573396312666160808151856>
- Spiroski, A.-M., Oliver, M. H., Harding, J. E., & Bloomfield, F. H. (2016). Intrauterine Intervention for the Treatment of Fetal Growth Restriction. *Current Pediatric Reviews*, 12(3), 168–178. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573396312666160808151856>
- Suhag, A., & Berghella, V. (2013). Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep*, 2, 102–111. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13669-013-0041-z>
- Tesfa, D., Tadege, M., Digssie, A., & Abebaw, S. (2020). Intrauterine growth restriction and its associated factors in South Gondar zone hospitals, Northwest Ethiopia, 2019. *Tesfa et al. Archives of Public Health*, 78(89), 1–9. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s13690-020-00475-2>
- Tiralongo, G. M., Pisani, I., Vasapollo, B., Khalil, A., Thilaganathan, B., & Valensise, H. (2018). Effect of a nitric oxide donor on maternal hemodynamics in fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 51(4), 514–518. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.17454>
- Weckman, A. M., McDonald, C. R., Baxter, J. A. B., Fawzi, W. W., Conroy, A. L., & Kain, K. C. (2019). Perspective: L-arginine and L-citrulline Supplementation in Pregnancy: A Potential Strategy to Improve Birth Outcomes in Low-Resource Settings. *Advances in Nutrition*, 10(5), 765–777. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz015>