

Intra Uterine Growth Restriction is a Risk Factor of Cardiovascular Disease

Herlina Dimiati

Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Syiah Kuala University, Banda Aceh.

Cardiovascular disease kills more people and disabilities in developing countries than any other disease. During few decades CVD is presumed as a degenerative disease which is influenced of genetic factor, life style, smoking, exercise and obesity. Recent studies have demonstrated a consistent relationship between Cardiovascular mortality and birthweight. Intra uterine growth restriction (IUGR) is a risk factor of CVD in adults.

(J Kardiol Indones. 2012;33:266-73)

Keywords: Cardiovascular disease, Intra Uterine Growth Restriction

Pertumbuhan Janin Terhambat Sebagai Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular

Herlina Dimiati

Cardiovascular diseases (CVD) masih merupakan penyebab kematian dan disabilitas utama di negara berkembang dibandingkan penyakit lainnya. Selama beberapa dasawarsa CVD dianggap sebagai penyakit degeneratif yang dipengaruhi faktor genetik dan gaya hidup, termasuk merokok, kurangnya olah raga serta obesitas. Studi terbaru memperlihatkan adanya hubungan antara berat badan lahir dengan mortalitas Kardiovaskular. Pertumbuhan janin terhambat merupakan faktor risiko CVD pada usia dewasa.

(J Kardiol Indones. 2012;33:266-73)

Kata kunci: Cardiovascular diseases (CVD), pertumbuhan janin terhambat

Pendahuluan

Saat ini *cardiovascular diseases* (CVD) merupakan penyebab kematian dan disabilitas utama di negara berkembang. Berdasarkan data dari *American Heart Association* (AHA) pada 2006 prevalensinya di Asia mencapai 5,2% dengan angka mortalitas 34,3% dari seluruh penyebab kematian.¹

Selama beberapa dasawarsa CVD dianggap sebagai penyakit degeneratif yang dipengaruhi faktor genetik dan gaya hidup, termasuk merokok, kurangnya olah raga serta obesitas. Meskipun demikian, dalam 15 tahun terakhir dijumpai bukti-bukti bahwa kondisi lingkungan saat dalam kandungan juga berperan

pada perkembangan CVD, dimana deviasi pada pertumbuhan janin yang secara umum terlihat dari berat lahir rendah menurut usia kehamilan, merupakan prediktor resiko beberapa penyakit di usia selanjutnya, termasuk CVD. Resiko ini akan semakin meningkat bila pada masa kanak-kanak terjadi kenaikan berat badan dengan cepat atau terjadi obesitas.²⁻⁶

Konsep fisiologi hubungan proses kehidupan intrauterin dengan dampak penyakit kemudian hari ini dikenal sebagai *fetal programming*. Konsep ini dikembangkan dari hipotesis *fetal origin of adult disease* (FOAD) oleh Barker yang mengisyaratkan hubungan berat lahir rendah (BBLR) dengan peningkatan kejadian CVD. Penelitian selanjutnya di Swedia tahun 1925 sampai 1949 memperjelas hal ini dan menyatakan CVD saat dewasa bukan berkaitan dengan berat badan lahir, yang juga bisa menginklusikan kelahiran prematur, tapi dengan gangguan pertumbuhan intrauterin (PJT).^{7,8}

Alamat Korespondensi:

dr. Herlina Dimiati, Sp.A(K), BIKA FK Unsyiah/BLUD RS Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. E-mail: herlinadimiati@yahoo.com

Tulisan ini bertujuan untuk menjelaskan secara ringkas model destruktif penyakit kardiovaskular, fetal origin dan programming penyakit jantung, faktor yang mempengaruhi fetal programming pada PJJ dan mekanisme yang mendasari perkembangan CVD pada PJJ

Destructive model Penyakit Kardiovaskular

Selama lebih dari 40 tahun penelitian mengenai penyebab CVD dilakukan sebagai suatu model destruktif. Pada model ini, aterosklerosis dianggap sebagai proses degeneratif, di mana faktor gaya hidup seperti konsumsi tembakau, obesitas dan psikososial akan mempercepat proses. Meskipun faktor-faktor tersebut tidak meragukan lagi merupakan faktor resiko yang sangat penting dalam terjadinya CVD, model ini tidak dapat menjelaskan mengapa faktor resiko klasik seperti merokok, hiperkolesterolemia, hipertensi dan diabetes hanya dijumpai pada 50% dari insiden CVD dan berkaitan dengan daerah tempat tinggal. Selanjutnya bagian implisit dari model ini adalah konsep modifikasi faktor resiko tersebut seharusnya berkaitan dengan penurunan kejadian CVD, namun saat diteliti, efeknya relatif kecil.²

Salah satu penjelasan untuk hal ini adalah adanya pengaruh faktor genetik individu yang heterogen responnya terhadap lingkungan. Merokok misalnya berbahaya bagi beberapa individu tapi tidak begitu berbahaya pada yang lain. Meskipun sejumlah gen telah diajukan sebagai pemicu aterosklerosis, penjelasan genetik sendiri tidak dapat menjelaskan pola geografi CVD yang terlihat dan tidak dapat menjelaskan mengapa individu yang lebih miskin lebih sering mengalami CVD. Apalagi resiko CVD terlihat berkaitan dengan tempat kelahiran dan tetap ada meskipun individu telah migrasi di usia selanjutnya.^{2,9}

Fetal origin dan Programming Penyakit Kardiovaskular

Pengamatan bahwa kejadian CVD berkaitan dengan tempat kelahiran menimbulkan anggapan kemungkinan faktor prenatal dan postnatal dini merupakan faktor resiko CVD. Hipotesis ini pertama kali diajukan Barker dkk dengan konsep FOAD yang mengisyaratkan hubungan BBLR dengan peningkatan kejadian CVD. Hal ini terlihat menetap meskipun

faktor perancu, seperti variabel sosial dan gaya hidup diperhitungkan.^{3,10}

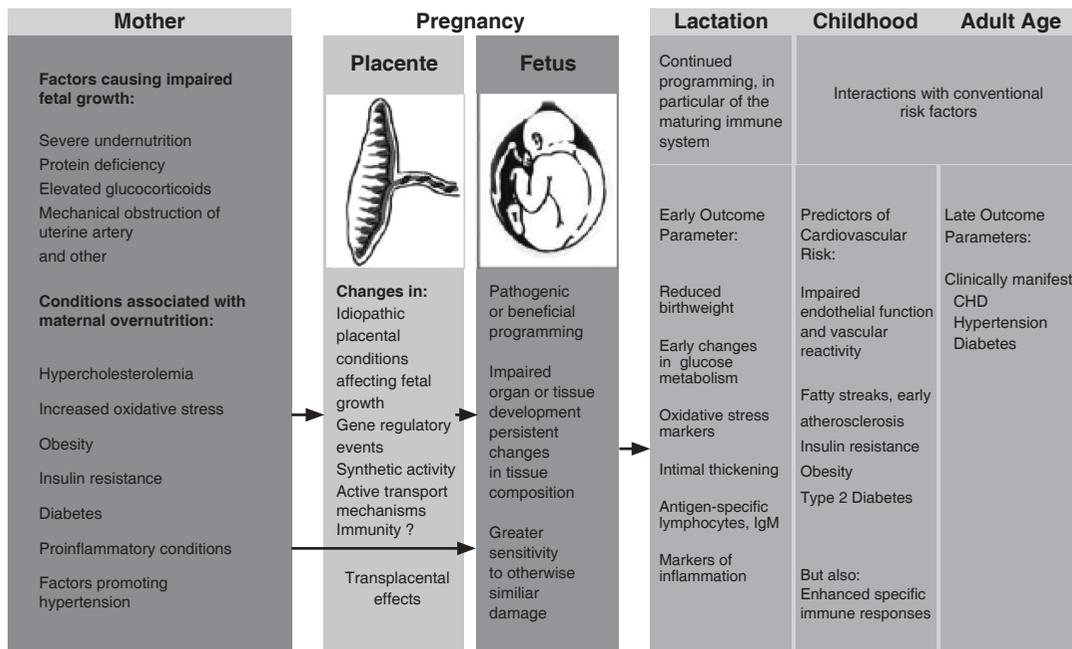
Fetal programming atau *imprinting* didefinisikan sebagai respon permanen terhadap stimulus, yang dialami selama periode kritis perkembangan intrauterin. Perkembangan janin melalui sejumlah periode perkembangan kritis saat terjadi organogenesis dan diferensiasi. Periode pertumbuhan, perkembangan cepat dan maturasi ini adalah tahap dimana janin rentan terhadap stressor seperti malnutrisi, gangguan penyediaan oksigen, infeksi atau gangguan lingkungan lain terjadi. Adaptasi fisiologi dan metabolik janin ini dapat menjamin kelangsungan hidup, namun pada titik kritis perkembangan menyebabkan perubahan jangka panjang atau permanen pada morfologi atau struktur organ, fungsi metabolik, fungsi endokrin dan fisiologi sampai postnatal serta menjadi faktor predisposisi individu mengalami CVD di usia selanjutnya. Efek adaptasi ini bergantung pada waktu paparan dan dapat terjadi tanpa efek yang nyata pada ukuran tubuh. Organ manusia yang terbentuk pada awal kehidupan adalah jantung, otak dan hati. Jantung janin pada kehamilan 6 minggu sudah mulai berdetak.^{11,12}

Sejak formulasi asli hipotesis ini berbagai penelitian dilakukan untuk membuktikannya seiring dengan meningkatnya angka *survival* PJJ. Saat ini terdapat bukti juga lingkungan postnatal dini sebagai determinan CVD. Penelitian telah menunjukkan bahwa setelah periode gangguan pertumbuhan intrauterin, anak dapat mengalami kompensasi atau *catch up growth* dengan percepatan penambahan berat badan pada masa kanak-kanak yang juga akan meningkatkan resiko CVD.^{5,6}

Faktor yang Mempengaruhi Fetal Programming pada PJJ

PJJ adalah janin yang mengalami hambatan pertumbuhan selama intrauterin sehingga tidak mencapai potensial pertumbuhan sesuai usia kehamilan dengan berat badan lahir berada dibawah persentil 10. PJJ merupakan satu dari penyebab BBLR (kurang dari 2500 gram).¹³

Etiologi PJJ bermacam-macam, termasuk genetik, hormon, nutrisi, antropometri ibu, infeksi dan avaiabilitas oksigen, meskipun demikian kebanyakan penelitian menunjukkan pertumbuhan janin dihambat oleh keterbatasan penyediaan oksigen



Gambar 1. *Fetal Programming* penyakit kardiovaskuler¹⁴

dan nutrisi dari ibu. Kondisi yang berkaitan dengan hipoksia janin, seperti dataran tinggi, anemia, penyakit paru, pre-eklamsi dan merokok juga berkaitan dengan PJT. Janin manusia memiliki beberapa mekanisme untuk mengkompensasi restriksi malnutrisi akut meskipun memiliki keterbatasan untuk menyediakan cadangan kompensasi insuffisiensi oksigen. Adaptasi janin pada kondisi ini melalui beberapa mekanisme *programming*; prioritas pada perkembangan jaringan yang penting seperti otak dan jantung dengan penyesuaian pada organ atau jaringan lain seperti visera abdomen, menurunkan sekresi atau sensitivitas terhadap hormon pertumbuhan janin, insulin dan *insulin-like growth factor* (IGF-I) dan *up regulation* aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA), terutama sekresi kortisol.^{11,13}

Faktor lain yang banyak diteliti pada PJT saat ini paparan terhadap glukokortikoid yang merupakan hormon penting pada jaringan janin. Steroid memiliki pengaruh *growth retarding* serta kapasitas untuk mempengaruhi perkembangan struktur utama dan metabolik janin melalui pengaturan berbagai gen. Selama perkembangan janin normal konsentrasi glukokortikoid yang beredar (kortisol) sangat relatif rendah relatif terhadap konsentrasi pada sistem ibu. Glukokortikoid janin pada akhir kehamilan terkait

pematangan adrenal janin. Pemisahan sirkulasi janin dari glukokortikoid ibu dianggap penting bagi perkembangan normal aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal janin, dan juga memastikan perkembangan pola ekspresi gen yang benar. Pemisahan ini dicapai melalui kerja 11 β -hidroksisteroid dehidrogenase tipe 2 (11 β HSD2) yang berada pada plasenta. Enzim ini mengkonversi glukokortikoid aktif menjadi tidak aktif, dan karenanya bertindak sebagai *gatekeeper*, mencegah glukokortikoid dari sirkulasi ibu memasuki sistem janin. Deksametason dan glukokortikoid sintetik lain adalah substrat buruk untuk 11 β HSD2, dan dapat melintasi plasenta dengan bebas.¹¹

Mekanisme yang Mendasari Perkembangan CVD pada PJT

Terdapat bermacam-macam perubahan fungsi dan struktur vaskular yang diteliti pada *programming PJT*, dalam kaitannya dengan resiko CVD misalnya disfungsi endotel, peningkatan ketebalan tunika intima media (IMT), perubahan densitas dan arsitektur mikrovaskular, dimensi arteri yang kecil, perubahan elastisitas arteri dan pengurangan jumlah kardiomyosit.^{15,16}

Bagian dari kesulitan dalam menjelaskan mekanisme ini adalah kesulitan melakukan penelitian eksperimental pada manusia, terutama secara prospektif yang membutuhkan waktu antara kelahiran dan perkembangan penyakit sampai 80 tahun. Selain itu, permasalahan etis dalam menilai dan memanipulasi kondisi ibu hamil serta adanya faktor perancu seperti merokok dan gaya hidup. Mengingat kesulitan ini, sejumlah penelitian menggunakan model hewan untuk menjelaskan mekanismenya. Dari ini dan beberapa studi manusia, adalah mungkin untuk berspekulasi bagaimana gangguan pertumbuhan janin dapat berkontribusi dalam peningkatan resiko CVD.¹⁵

Perubahan pada struktur vaskular

1. Disfungsi endotel

Terdapat hubungan signifikan berat lahir rendah dengan disfungsi endotel. Endotel merupakan sel selapis di permukaan pembuluh darah yang berperan sebagai *interfase* antara aliran darah dan jaringan sekitar. Selain sebagai barier fisik, endotel mempertahankan pembuluh darah terbuka dan bebas dari *clot* dengan melepaskan sejumlah faktor vasoaktif. Endotel juga mengatur permeabilitas dan regulasi pertumbuhan vaskular. Pada beberapa kondisi ia terlibat aktif pada respon imun, inflamasi, hemostasis dan koagulasi.¹⁵

Pada orang dewasa, fungsi endotel yang buruk berkaitan dengan hipertensi, hiperglikemi, dan dislipidemia. Disfungsi endotel juga dianggap merupakan patofisiologi awal dalam pembentukan aterosklerosis yang mendahului CVD. Pada pasien dengan manifestasi penyakit jantung koroner, derajat disfungsi endotel memprediksikan keparahan lesi aterosklerosis dan prognosis.¹⁵

2. Penebalan tunika intimamedia (IMT)

Satu dari tanda awal pembentukan aterosklerosis adalah penebalan IMT. Faktor resiko klasik pada masa kanak-kanak, seperti dislipidemia, tekanan darah tinggi dan peningkatan indeks massa tubuh (BMI) merupakan refleksi peningkatan IMT pada masa dewasa, yang memprediksikan pembentukan plak dan terjadinya CVD.¹⁵

Pada PJT diketahui terjadi penebalan dini IMT

aorta. Meskipun demikian, penebalan IMT aorta pada neonatus tidak selalu memberikan *signal* mulainya proses penyakit. Penebalan intima aorta yang juga terjadi pada neonatus sehat merupakan adaptasi struktural pada penurunan aliran darah aorta oleh pemisahan sirkulasi plasenta dan umbilikus. Ini dianggap sebagai efek transisi dan fisiologi. Perbaikan kembali IMT dan vaskular bayi dapat menjelaskan mengapa tidak selalu terdapat hubungan berat lahir rendah dan peningkatan IMT pada dewasa. Interpretasi lain karena pola hidup dewasa lebih penting dibandingkan efek residu *programming* penebalan IMT pada perkembangan dini.¹⁵

3. Perubahan densitas kapiler dan arsitektur mikrovaskular

Penelitian di Amerika pada 1987 sampai 1989 menunjukkan penurunan berat lahir berkaitan dengan penyempitan kaliber arteriol retina meskipun tidak berhubungan dengan kaliber venular retina. Penyempitan arteriol retina ini menetap dan menjadi prediksi timbulnya hipertensi, serta kondisi yang dikaitkan dengan berat lahir rendah lainnya, seperti diabetes, penyakit jantung koroner dan stroke. Oleh karena itu kemungkinan penyempitan arteriol retina dapat mewakili perubahan vaskuler awal praklinis berhubungan dengan disfungsi endotel yang mendasari.¹⁶

4. Perubahan dimensi Arteri

Bayi kecil memiliki arteri kecil, tetapi jika ukuran pembuluh darah tidak meningkat sebanding dengan pertumbuhan tubuh lainnya dan penyempitan arteri berlanjut, ini bisa menjadi resiko CVD. Seiring penuaan, kehilangan perlahan ruang intraluminal pasti akan berlangsung di cabang arteri. Jika dimensi arteri sudah berkurang secara signifikan pada proses intrauterin, titik kritis di mana aliran darah tidak akan cukup untuk menghindari iskemia jaringan akan tercapai lebih cepat.¹⁵

5. Perubahan elastisitas arteri

Peningkatan dan percepatan kekakuan pada aorta adalah faktor resiko morbiditas kardiovaskular. Pada PJT dapat terjadi gangguan sintesis elastin dalam dinding dari aorta dan arteri besar lainnya. Hal ini dapat memulai kehilangan permanen elastisitas arteri.¹

6. Pengurangan jumlah kardiomyosit

Telah diketahui bahwa kardiomyosit mengalami differensiasi pada akhir masa fetal atau postnatal dini, setelahnya ia tidak dapat berproliferasi lagi sebagai respon terhadap cedera. Proses akhir differensiasi dapat dipengaruhi oleh faktor intrauterin. Konsekuensi dari hal ini, dihipotesiskan bahwa restriksi pertumbuhan selama kehidupan fetal dapat menyebabkan penurunan jumlah total kardiomyosit saat lahir, mengurangi cadangan miokard sehingga meningkatkan kerentanan terjadinya gagal jantung.^{2,17}

Perubahan pada Fungsi Kardiovaskuler

Pada PJT terjadi perubahan sirkulasi perifer dan fungsi jantung janin. Saat ini dengan bantuan alat ultrasonograf Doppler, *M-Mode*, *gray scale* atau warna terdapat berbagai metode yang dapat digunakan untuk menilai fungsi sistolik dan diastolik jantung pada PJT.¹⁸

- Gabungan *cardiac output* jantung janin (CCO) adalah jumlah dari *output* ventrikel kiri dan kanan, yang dapat dihitung dengan mengalikan *stroke volume* (kecepatan aliran rata-rata dikalikan berarti *areacross sectional* katup) dengan denyut jantung janin.
- Fungsi sistolik jantung janin juga bisa dinilai dengan menghitung *ejection force* (EF) ventrikel kiri dan kanan yang dapat dihitung dari $EF = 1,055 \times CSA \times TVI_{ac} \times (PSV/TTP)$, dimana CSA adalah *area cross-sectional*, *TVI_{ac}* adalah integral kecepatan waktu (TVI) selama percepatan periode sistol, PSV adalah kecepatan puncak sistolik dan TTP adalah waktu untuk interval kecepatan puncak.
- Fungsi diastolik jantung janin dinilai dengan rasio antara kecepatan aliran darah selama pengisian pasif ventrikel (E) dan kontraksi atrium (A). Terdapat hubungan linier yang signifikan antara rasio E/A dan usia kehamilan, ventrikel yang awalnya kaku menyebabkan rasio yang tinggi, dan menurun bertahap selama kehamilan berlangsung.
- Indeks Tei, dihitung sebagai indeks $Tei = (ICT \times IRT) / ET$, dimana ICT waktu kontraksi isovolum, IRT adalah waktu relaksasi isovolum dan ET adalah waktu ejeksi, diukur dari bentuk gelombang Doppler yang diperoleh dari katup atrioventrikula. Indeks tersebut independen dari kedua geometri ventrikel dan detak jantung.

Fungsi Sistolik

Dibandingkan janin dengan berat badan sesuai masa kehamilan, baik kecepatan puncak sistolik aorta dan pulmonar maupun waktu pulmonar untuk mencapai kecepatan puncak PJT lebih berkurang, sedangkan waktu untuk mencapai kecepatan puncak aorta meningkat.¹⁸

EF kedua ventrikel di bawah persentil ke-5 dikaitkan dengan pengaruh perinatal yang buruk. Pada janin dengan berat badan sesuai masa kehamilan, EF ventrikel kiri dan kanan nilainya signifikan meningkat sesuai dengan kehamilannya kedua ventrikel memberikan kekuatan yang sama. Pada PJT EF di kedua ventrikel mengalami penurunan secara simetris dan signifikan sebelum kelahiran.¹⁸

Meskipun CCO tetap stabil di sepanjang kehamilan, bagian dari CCO yang beredar melalui plasenta janin berubah pada janin dengan berat badan sesuai masa kehamilan. Antara usia kehamilan 18 dan 41 minggu CCO normal rata-rata 400 ml/menit/kgBB, dengan sekitar 1/3 ditujukan ke plasenta, dan setelah 32 minggu, 21% ditujukan ke plasenta. Menariknya, pada PJT, meskipun CCO/kgBB mirip dengan janin dengan berat badan sesuai masa kehamilan, fraksi CCO yang dialihkan ke plasenta secara signifikan lebih rendah daripada janin dengan berat badan sesuai masa kehamilan, ini menunjukkan redistribusi signifikan dari sirkulasi janin.¹⁸

Fungsi Diastolik

Pengisian diastolik ventrikel kiri dan kanan PJT secara signifikan lebih rendah dibandingkan janin dengan berat badan sesuai usia kehamilan, tanpa perubahan fungsi diastolik signifikan. Pada janin dengan berat badan sesuai usia kehamilan, rasio E/A pada katup mitral dan trikuspidal meningkat progresif selama kehamilan. Pada awal kehamilan, PJT memiliki rasio E/Asama dengan janin dengan berat badan sesuai usia kehamilan. Namun rasio E/A tidak meningkat dalam kehamilan selanjutnya dan secara signifikan lebih rendah daripada janin dengan berat badan sesuai usia kehamilan. Kenaikan progresif rasio E/A normal janin diperkirakan mencerminkan penurunan bertahap kekakuan ventrikel sehingga berkurang ketergantungannya pada kontraksi atrium untuk mengisi ventrikel. Tidak adanya perubahan ini pada PJT bisa disebabkan keterlambatan pematangan miokard

ventrikel, atau beberapa bentuk lain dari disfungsi diastolik. Pada janin normal, deselerasi katup trikuspid maupun mitral meningkat beberapa kali selama kehamilan. Dibandingkan janin dengan berat badan sesuai usia kehamilan, PJT mengalami peningkatan beberapa kali deselerasi katup atrioventrikular, yang bisa disebabkan gangguan relaksasi ventrikel atau penurunan *compliance* ventrikel.¹⁸

Indeks Tei ventrikel kiri dan kanan menurun secara linier menurut bertambahnya usia kehamilan pada minggu 18 dan 33, dan menetap setelah 34 minggu. Pada awal kehamilan, indeks Tei PJT mirip dengan janin dengan berat badan sesuai usia kehamilan. Namun, mulai minggu 27 kehamilan, indeks Tei pada PJT secara signifikan lebih besar dari pada janin dengan berat badan sesuai usia kehamilan. Tampaknya, meskipun adaperubahan alamiah kinerja jantung pada janin dengan berat badan sesuai usia kehamilan, PJT mungkin memiliki kinerja otot jantung yang abnormal di kehamilan lanjut.¹⁸

Sirkulasi Koroner dan *Cardiac Sparing*

PJT mengalami peningkatan ukuran jantung sebanding dengan berat tubuh mereka karena hipertrofi dinding ventrikel tanpa dilatasi. Aliran darah koroner (CBF), yang penting dalam metabolisme miokard, memainkan peran dalam adaptasi jantung janin. Peningkatan CBF terlihat pada PJT, janin anemia, janin dengan penyempitan duktus arteriosus atau bradikardi. Pada janin dengan berat badan sesuai usia kehamilan, CBF tidak terlihat¹⁸

Kesimpulan

Pandangan tradisional CVD dimediasi oleh faktor perilaku dan genetik tidak memadai dalam menjelaskan pola epidemiologi penyakit ini. Penelitian 15 tahun terakhir menunjukkan bukti-bukti bahwa selain faktor risiko klasik seperti merokok dan obesitas, gangguan pertumbuhan janin intrauterin juga terkait dengan perkembangan CVD. Gangguan pertumbuhan janin menimbulkan efek *fetal programming* yaitu bentuk adaptasi terhadap berbagai stressor lingkungan selama intrauterin, termasuk hipoksia, malnutrisi dan paparan terhadap glukokortikoid.

Meskipun demikian mekanisme patofisiologi konsep yang didasarkan pada hipotesis *fetal origin adult disease* ini

masih belum keseluruhannya diketahui pasti sehubungan dengan sulitnya dilakukan penelitian eksperimental pada manusia. Mekanisme ini cenderung multifaktorial dan kompleks.

Saat ini perubahan fungsi dan struktur vaskular pada PJT dan implikasinya bagi kejadian CVD di kemudian hari mulai diteliti. Disarankan anak yang lahir kecil untuk usia kehamilan dan harus selalu dipantau resiko CVD dengan pengukuran tekanan darah yang dimulai dini.

Daftar Pustaka

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics, our guide to current statistics and the supplement to our heart and stroke facts. 2010 update at a glance. Diunduh dari: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1265665152970DS>. diakses tanggal 2 Maret 2011.
2. Khan OA, Chau R, Bertram C, Hanson MA, Ohri SK. Fetal origin of coronary heart disease- implications of cardiothoracic surgery? *J ects* 2005;27:1036-42.
3. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Edwards JR, Smith GD, et al. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr* 2007;85:1244-50.
4. Troxler RG, Park MK. Hyperlipidemia in childhood. Dalam: Park MK, penyunting. *Pediatric cardiology for practitioner*. Edisi ke-4. USA: Mosby;2002. h.427-9.
5. Andersen LG, Angquist L, Eriksson JG, Forsen T, Gamborg M, Osmond C et al. Birth weight, childhood body mass index and risk of coronary heart disease in adult: combined historical cohort studies. *Plos one* 2010;5;11:1-6.
6. Barker DJP, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005;353:1802-9.
7. Barker DJP. Introduction. Dalam: Barker DJP, penyunting. *Fetal origins of cardiovascular and lung disease*. Volume 151. USA: Mercel Dekker, 2001. h.1-8.
8. Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation* 2008;117:405-10
9. Moore LAJ, Lane RH. The development of adult disease. *Curr opin pediatr* 2009;21:230-4.
10. Lawlor DA, Ronalds G, Heather C, Smith GD, Leon DA. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s, finding from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation* 2005;112:1414-8.

11. Evans SCL, McMullen S. Developmental of origins of adult disease. *Med Princ Pract* 2010;19:87-89.
12. Mother and fetus. Dalam: Gluckman P, Hanson M, penyunting. *The fetal matrix: evolution, development and disease*. Edisi ke-1. New York: Cambridge University Press 2005. h.50-52.
13. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32:161-5.
14. Palinski W, Nicolaides E, Liguori A, Napoli C. Influence of maternal dysmetabolic conditions during pregnancy on cardiovascular disease. *J of Cardiovasc Trans Res* 2009;2:277-285.
15. Norman M. Low birth weight and developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr* 2008;97:1165-72.
16. Liew G, Wang JJ, Duncan BB, Klein R et al. Low birth weight is associated with narrower arterioles in adult. *Hypertension* 2008;51:933-938.
17. Thornburg KL. Fetals origins of cardiovascular disease. *Neoreview* 2004;5:e527-32
18. Bahtiyar MO, Copel JA. Cardiac changes in the intrauterine growth restricted fetus. *Semin Perinatol* 2008;32:190-3.