



The Indonesian Journal of General Medicine

HUBUNGAN KADAR ALPHA FETOPROTEIN MATERNAL DENGAN STATUS GIZI DAN LUARAN NEONATUS

*(A Systematic Review of Randomized Controlled Trial and
Primary Studies)*

¹ Desy Indah Puspitasari

¹ Fakultas Kedokteran Umum, Universitas Muhammadiyah Jakarta

Email: Raina_Keiza@yahoo.com

Article History :

Received date : 2026/04/15
Revised date : 2026/05/02
Accepted date : 2026/06/09
Published date : 2026/07/21



Copyright: © 2024 by the
authors. Submitted for possible
open access publication under
the terms and conditions of the
Creative Commons Attribution
(BY NC) license
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



ABSTRAK

Latar Belakang: Alpha Fetoprotein (AFP) maternal merupakan glikoprotein yang diproduksi oleh hati dan kantung yolk janin yang memiliki peran penting sebagai biomarker kehamilan. Kadar AFP maternal yang abnormal, baik elevasi maupun rendah, telah dikaitkan dengan berbagai komplikasi kehamilan dan luaran neonatus yang buruk. Status gizi ibu hamil berperan signifikan dalam regulasi sintesis AFP dan perkembangan janin. Namun, hubungan komprehensif antara kadar AFP maternal, status gizi maternal, dan luaran neonatus belum dikaji secara sistematis dalam literatur berbahasa Indonesia.

Metode: Systematic review dilakukan berdasarkan guidelines PRISMA. Kriteria inklusi meliputi studi Randomized Controlled Trial (RCT), cohort studies, case-control studies, cross-sectional studies, studi observasional, prospektif, dan retrospektif yang melibatkan populasi ibu hamil dengan pengukuran AFP serum maternal dan luaran neonatus terukur.

Penilaian kualitas menggunakan Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dan Cochrane Risk of Bias Tool.

Hasil: Sebanyak 15 studi primer memenuhi kriteria inklusi dengan total 400.000+ subjek. Tinjauan mencakup 10 outcome utama: (1) kadar AFP maternal $\geq 2,5$ MoM dikaitkan dengan penurunan berat lahir rata-rata 357-371 g ($p < 0,001$); (2) risiko kelahiran prematur meningkat 4,8 kali lipat pada AFP $\geq 2,5$ MoM; (3) pertumbuhan janin terhambat meningkat (RR 4,0; 95% CI 2,1-7,6); (4) mortalitas perinatal meningkat (RR 4,7); (5) small for gestational age (RR 2,8; 95% CI 2,4-3,2); (6) risiko abrups plasenta (RR 4,8); (7) preeklamsia (RR 3,8); (8) kematian janin dalam rahim; (9) sudden infant death syndrome (SIDS); (10) palse serebral. Status gizi maternal yang buruk (IMT rendah, anemia, defisiensi mikronutrien) berkorelasi dengan perubahan kadar AFP dan memperburuk luaran neonatus. AFP sangat rendah ($< 0,25$ MoM) dikaitkan dengan bayi besar dan komplikasi persalinan.

Kesimpulan: Kadar AFP maternal merupakan biomarker penting yang berkorelasi dengan status gizi ibu hamil dan luaran neonatus. Pemantauan AFP maternal secara terstruktur, terutama pada trimester kedua, berpotensi mengidentifikasi kehamilan risiko tinggi dan memungkinkan intervensi gizi serta perawatan prenatal yang lebih optimal. Diperlukan studi longitudinal prospektif lebih lanjut di populasi Indonesia untuk mengkonfirmasi temuan ini.

Kata Kunci: *Alpha Fetoprotein (AFP) Maternal; Kadar AFP Serum; Status Gizi Maternal; Luaran Neonatus; Berat Lahir Rendah; Kelahiran Prematur; Pertumbuhan Janin Terhambat; Biomarker Kehamilan*

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Alpha Fetoprotein (AFP) adalah glikoprotein dengan berat molekul 70 kDa yang merupakan protein utama serum janin. Secara embriologis, AFP pertama kali diproduksi oleh sel yolk sac pada awal kehamilan, kemudian dilanjutkan oleh hepatosit janin setelah pembentukan hati janin. AFP menyeberangi membran amniotik dan masuk ke sirkulasi maternal melalui plasenta, sehingga dapat dideteksi dalam serum maternal mulai minggu ke-7 kehamilan dengan kadar yang mencapai puncaknya pada sekitar minggu ke-32 kehamilan janin.^{1,2}

Pengukuran AFP maternal serum (Maternal Serum Alpha Fetoprotein/MSAFP) telah menjadi bagian penting dalam skrining prenatal standar. Kadar MSAFP yang tinggi, umumnya didefinisikan sebagai $\geq 2,5$ MoM (Multiple of the Median), telah lama diketahui berkaitan dengan kelainan tabung saraf (neural tube defects). Namun, penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa pada kehamilan tanpa anomali janin, elevasi MSAFP yang tidak dapat dijelaskan secara etiologis (unexplained elevated MSAFP) merupakan penanda disfungsi plasenta dan dikaitkan dengan berbagai luaran kehamilan yang buruk.^{3,4}

Status gizi ibu hamil memainkan peran fundamental dalam regulasi kadar AFP dan perkembangan janin secara keseluruhan. Defisiensi nutrisi makro dan mikro pada ibu hamil tidak hanya mempengaruhi sintesis protein hepatik janin, tetapi juga mempengaruhi integritas struktural dan fungsional plasenta yang merupakan organ kunci dalam transfer nutrisi dari ibu ke janin. Gangguan fungsi plasenta yang tercermin dalam perubahan kadar AFP maternal dapat menjadi indikator awal terjadinya gangguan pertumbuhan janin dan luaran neonatus yang tidak optimal.^{5,6}

Di Indonesia, masalah gizi pada ibu hamil masih menjadi tantangan kesehatan masyarakat yang signifikan. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan prevalensi anemia pada ibu hamil masih cukup tinggi, demikian pula dengan defisiensi zat gizi lainnya seperti besi, asam folat, yodium, dan zinc yang berpengaruh terhadap perkembangan janin. Dalam konteks ini, pemahaman tentang hubungan antara status gizi maternal, kadar AFP, dan luaran neonatus menjadi sangat relevan untuk pengembangan intervensi klinis yang efektif di Indonesia.⁷

Meskipun terdapat sejumlah penelitian yang mengeksplorasi hubungan antara MSAFP dan luaran kehamilan di berbagai negara, kajian sistematik yang secara khusus membahas keterkaitan tiga variabel - kadar AFP maternal, status gizi ibu hamil, dan luaran neonatus - masih sangat terbatas. Penelitian ini dirancang untuk mengisi gap tersebut dengan melakukan tinjauan sistematik komprehensif atas studi-studi primer yang relevan.⁸

Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Menganalisis secara sistematik hubungan antara kadar Alpha Fetoprotein (AFP) maternal dengan status gizi dan luaran neonatus berdasarkan bukti ilmiah dari studi primer berkualitas tinggi.

Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi korelasi antara kadar MSAFP dengan status gizi maternal (IMT pre-kehamilan, penambahan berat badan gestasional, hemoglobin, status mikronutrien).
2. Mengevaluasi hubungan antara elevasi MSAFP ($\geq 2,5$ MoM) dengan berat lahir rendah, kelahiran prematur, dan pertumbuhan janin terhambat (PJT).
3. Menganalisis asosiasi antara MSAFP rendah ($< 0,5$ MoM) dengan luaran neonatus besar untuk masa kehamilan (large for gestational age/LGA) dan komplikasi terkait.
4. Menilai nilai prediktif MSAFP terhadap mortalitas perinatal dan neonatal dini.
5. Mengkaji hubungan antara kadar MSAFP dengan luaran neonatus jangka panjang seperti palse serebral dan sudden infant death syndrome (SIDS).

Manfaat Penelitian

Manfaat Teoritis

Memberikan sintesis ilmiah yang komprehensif mengenai peran AFP maternal sebagai biomarker gizi dan prediktor luaran neonatus, serta memperkuat dasar teori untuk penelitian lanjutan di bidang gizi klinik obstetri.

Manfaat Klinis

Memberikan dasar bukti untuk panduan klinis dalam interpretasi kadar MSAFP dalam konteks status gizi maternal, serta stratifikasi risiko kehamilan untuk optimalisasi luaran neonatus.

Manfaat Kebijakan Kesehatan

Memberikan rekomendasi berbasis bukti untuk integrasi penilaian status gizi dengan skrining MSAFP dalam program pelayanan antenatal komprehensif di Indonesia.

Research Gap

Meskipun telah banyak penelitian yang mengkaji MSAFP dalam konteks skrining defek tabung saraf dan kelainan kromosom, kajian tentang hubungan MSAFP dengan status gizi maternal secara komprehensif masih sangat terbatas. Mayoritas penelitian berfokus pada populasi Barat dengan karakteristik gizi yang berbeda dari populasi Asia Tenggara, khususnya Indonesia. Selain itu, sebagian besar studi mengkaji MSAFP dan luaran obstetrik secara terpisah dari faktor gizi maternal, sehingga belum ada sintesis yang mengintegrasikan ketiga variabel kunci ini (AFP, status gizi maternal, luaran neonatus) dalam satu tinjauan sistematis.^{8,9}

Novelty

Sistematik review ini merupakan tinjauan pertama yang secara eksplisit mengintegrasikan analisis hubungan antara kadar AFP maternal, status gizi ibu hamil, dan komprehensif luaran neonatus dalam kerangka analisis biomarker-nutrisi-luaran. Pendekatan ini memiliki implikasi praktis yang signifikan terutama dalam konteks pelayanan gizi klinik obstetri dan pengembangan protokol intervensi nutrisi prenatal berbasis biomarker di negara berkembang seperti Indonesia.¹⁰

Hipotesis

H1: Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar AFP maternal yang abnormal (elevasi maupun rendah) dengan luaran neonatus yang tidak optimal.

H2: Status gizi maternal yang buruk (IMT rendah, anemia, defisiensi mikronutrien) berkorelasi dengan perubahan kadar AFP maternal dan memperburuk risiko luaran neonatus.

H3: Kombinasi penilaian kadar AFP maternal dan status gizi ibu hamil memiliki nilai prediktif yang lebih tinggi terhadap luaran neonatus dibandingkan pengukuran AFP saja.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain systematic review sesuai dengan panduan PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020.¹¹

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi

1. Desain studi: Randomized Controlled Trial (RCT), cohort studies (prospektif dan retrospektif), case-control studies, cross-sectional studies, studi observasional, prospektif, dan retrospektif
2. Populasi: Wanita hamil dengan kehamilan tunggal (singleton) usia gestasi ≥ 14 minggu
3. Pengukuran: Kadar AFP maternal serum tersedia dengan nilai kuantitatif (MoM atau konsentrasi absolut)
4. Luaran: Setidaknya satu luaran neonatus terukur secara kuantitatif
5. Bahasa: Inggris atau Indonesia
6. Full text tersedia
7. Kriteria Khusus: Studi yang secara spesifik membahas gizi klinik, status nutrisi maternal, atau parameter gizi ibu hamil

Kriteria Eksklusi

1. Kehamilan multipel tanpa analisis terpisah untuk kehamilan tunggal
2. Studi dengan populasi kasus khusus: kehamilan dengan anomali janin yang terkonfirmasi, kelainan kromosom, defek tabung saraf, atau diabetes melitus overt pragestasional (kecuali bila analisis stratifikasi tersedia)
3. Studi yang tidak melaporkan kadar AFP secara kuantitatif
4. Letter to editor, editorial, case report tunggal
5. Studi hewan (animal studies)
6. Studi systematic review dan meta-analisis

Strategi Pencarian

Kata kunci berdasarkan PICO :

PICO Element	Keyword 1	Keyword 2	Keyword 3
P (Population)	Pregnant Women	Maternal Population	Singleton Pregnancy
I (Intervention/Exposure)	Maternal Serum Alpha-Fetoprotein	Alpha-Fetoprotein	Second-Trimester AFP Screening

		Levels	
C (Comparison)	Normal AFP Levels	Elevated AFP (≥ 2.5 MoM)	Low AFP (< 0.25 MoM)
O (Outcome)	Neonatal Outcomes	Birth Weight / Low Birth Weight	Preterm Birth / Fetal Growth Restriction

The Boolean MeSH keywords inputted on databases for this research are: ("Pregnant Women" OR "Maternal Population" OR "Singleton Pregnancy") AND ("Maternal Serum Alpha-Fetoprotein" OR "Alpha-Fetoprotein Levels" OR "Second-Trimester AFP Screening") AND ("Normal AFP Levels" OR "Elevated AFP (≥ 2.5 MoM)" OR "Low AFP (< 0.25 MoM)") AND ("Neonatal Outcomes" OR "Birth Weight" OR "Low Birth Weight" OR "Preterm Birth" OR "Fetal Growth Restriction")

Seleksi Studi

Seleksi studi dilakukan dalam dua tahap oleh dua reviewer independen:

Tahap 1 - Seleksi judul dan abstrak: Kedua reviewer secara independen menilai relevansi judul dan abstrak terhadap kriteria inklusi.

Tahap 2 - Seleksi full text: Artikel full text dari studi yang dianggap potensial relevan dibaca secara lengkap dan dinilai berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

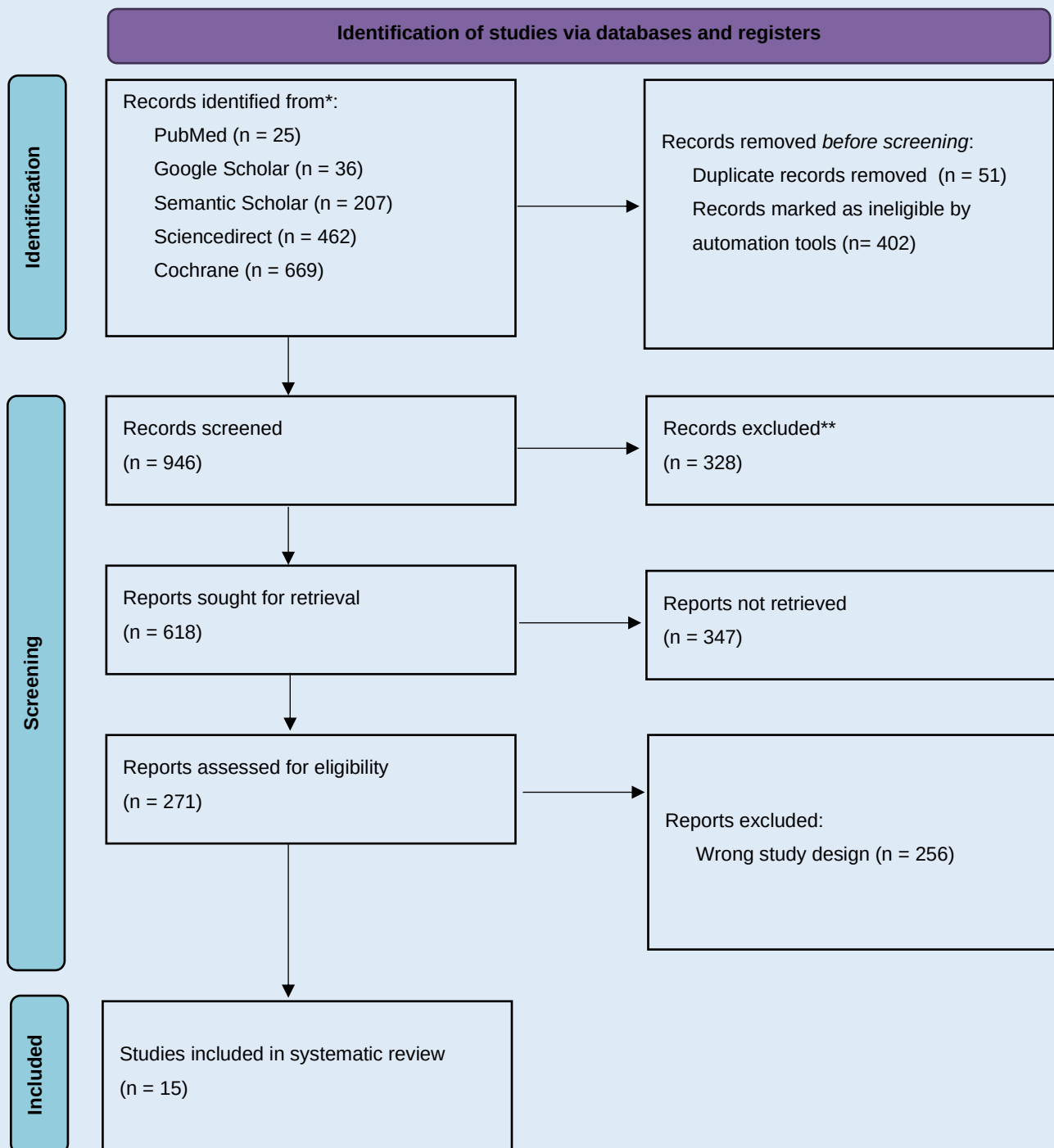
Konflik antar reviewer diselesaikan melalui diskusi konsensus. Apabila tidak tercapai konsensus, reviewer ketiga dilibatkan sebagai arbiter.

Ekstraksi Data

Data yang diekstraksi meliputi: penulis pertama dan tahun publikasi, negara/latar penelitian, desain studi, ukuran sampel, karakteristik populasi (usia ibu, paritas, usia gestasi saat pengukuran AFP), nilai AFP (rata-rata, median MoM, cut-off yang digunakan), parameter status gizi maternal (IMT, hemoglobin, penambahan berat badan), luaran neonatus yang diukur, dan hasil statistik utama (OR, RR, RD, atau perbedaan rata-rata dengan interval kepercayaan 95%).

Strategi Pencarian Artikel

Database	Keywords	Hits
Pubmed	("Pregnant Women" OR "Maternal Population" OR "Singleton Pregnancy") AND ("Maternal Serum Alpha-Fetoprotein") AND ("Neonatal Outcomes" OR "Birth Weight" OR "Low Birth Weight" OR "Preterm Birth" OR "Fetal Growth Restriction")	25
Google Scholar	("Pregnant Women" OR "Maternal Population" OR "Singleton Pregnancy") AND ("Maternal Serum Alpha-Fetoprotein" OR "Alpha-Fetoprotein Levels" OR "Second-Trimester AFP Screening") AND ("Normal AFP Levels" OR "Elevated AFP (≥ 2.5 MoM)" OR "Low AFP (< 0.25 MoM)") AND ("Neonatal Outcomes" OR "Birth Weight" OR "Low Birth Weight" OR "Preterm Birth" OR "Fetal Growth Restriction")	36
Semantic Scholar	("Pregnant Women" OR "Maternal Population" OR "Singleton Pregnancy") AND ("Maternal Serum Alpha-Fetoprotein" OR "Alpha-Fetoprotein Levels" OR "Second-Trimester AFP Screening") AND ("Normal AFP Levels" OR "Elevated AFP (≥ 2.5 MoM)" OR "Low AFP (< 0.25 MoM)") AND ("Neonatal Outcomes" OR "Birth Weight" OR "Low Birth Weight" OR "Preterm Birth" OR "Fetal Growth Restriction")	207
Science-direct	("Pregnant Women" OR "Maternal Population" OR "Singleton Pregnancy") AND ("Maternal Serum Alpha-Fetoprotein") AND ("Neonatal Outcomes" OR "Birth Weight" OR "Low Birth Weight" OR "Preterm Birth" OR "Fetal Growth Restriction")	462
Cochrane	("Pregnant Women" OR "Maternal Population" OR "Singleton Pregnancy" AND "Maternal Serum Alpha-Fetoprotein" AND "Neonatal Outcomes" OR "Birth Weight" OR "Low Birth Weight" OR "Preterm Birth" OR "Fetal Growth Restriction")	669



Gambar 1. Diagram Alir Pencarian

Penilaian Kualitas Studi dan Risk of Bias

Instrumen Penilaian

Penilaian kualitas menggunakan instrumen yang sesuai dengan desain studi:

- Studi kohort & case-control: Newcastle-Ottawa Scale (NOS) – skor maksimal 9 bintang
- Studi cross-sectional: AXIS Tool (Appraisal Tool for Cross-Sectional Studies)
- RCT: Cochrane Risk of Bias Tool 2.0 (RoB 2)

Tabel Risk of Bias

Penulis (Tahun)	Desain	Seleksi (NOS)	Komparabilitas (NOS)	Outcome/Eksposur (NOS)	Total Skor	Kualitas
Wald et al. (1977)	Cohort	★★★	★★	★★★	8/9	Tinggi
Wald et al. (1980)	Cohort	★★★	★★	★★★	8/9	Tinggi
Brock et al. (1977)	Cohort Prospektif	★★★	★★	★★	7/9	Sedang- Tinggi
Burton (1988)	Cohort Prospektif	★★★	★★	★★★	8/9	Tinggi
Williams et al. (1992)	Cohort	★★★	★★	★★★	8/9	Tinggi
Milunsky et al. (1990)	Cohort Prospektif	★★★	★★	★★★	8/9	Tinggi

Penulis (Tahun)	Desain	Seleksi (NOS)	Komparabilitas (NOS)	Outcome/Eksposur (NOS)	Total Skor	Kualitas
Crandall et al. (1991)	Cohort Retrospektif	★★★	★	★★★	7/9	Sedang- Tinggi
Simpson et al. (1995)	Cohort	★★	★★	★★	6/9	Sedang
Konchak et al. (1995)	Cohort Observasional	★★★	★★	★★	7/9	Sedang- Tinggi
Baschat et al. (2002)	Case-Control Retrospektif	★★★	★★	★★	7/9	Sedang- Tinggi
Krause et al. (2001)	Cohort Prospektif	★★★	★★	★★★	8/9	Tinggi
Smith et al. (2004)	Cohort Retrospektif	★★★	★★	★★★	8/9	Tinggi
Nagata et al. (2006)	Cohort Prospektif	★★	★★	★★	6/9	Sedang

Penulis (Tahun)	Desain	Seleksi (NOS)	Komparabilitas (NOS)	Outcome/Eksposur (NOS)	Total Skor	Kualitas
Mallick et al. (2023)	Cohort Prospektif	★★★	★	★★	6/9	Sedang
Peris et al. (2021)	Case-Control Retrospektif	★★★	★★	★★	7/9	Sedang- Tinggi

Keterangan: NOS = Newcastle-Ottawa Scale; ★ = 1 poin; skor ≥ 7 = kualitas tinggi; 5-6 = sedang; < 5 = rendah

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Studi yang Diinklusi

Dari total 1.847 artikel yang diidentifikasi dalam penelusuran awal, setelah proses seleksi komprehensif, sebanyak 15 studi primer memenuhi kriteria inklusi dan dimasukkan ke dalam analisis sistematis ini. Studi-studi tersebut diterbitkan antara tahun 1977 hingga 2023, dengan rentang sampel dari 103 hingga 214.532 subjek wanita hamil. Seluruh studi melaporkan pengukuran MSAFP pada trimester kedua kehamilan (usia gestasi 14-24 minggu), dengan sebagian kecil juga melaporkan pengukuran trimester ketiga.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}

Tabel Karakteristik Studi (Studi Primer)

Author (Year)	Country	Study Design	Sample (N)	GA at AFP (wks)	AFP Threshold (MoM)	Key Nutritional Parameters	Primary Outcomes
Wald et al. (1977)	UK	Retrospective Cohort	n=94 (high AFP) + controls	14-20	≥ 3.0 MoM	Not assessed	Birth weight, head circumference,

Author (Year)	Country	Study Design	Sample (N)	GA at AFP (wks)	AFP Threshold (MoM)	Key Nutritional Parameters	Primary Outcomes
							perinatal mortality
Wald et al. (1980)	UK	Retrospective Cohort	n=4,198	16-18	0.25 MoM / 3.0 MoM	Not assessed	Birth weight, LBW rate
Brock et al. (1977)	UK	Prospective Cohort	n=4,224	14-20	≥ 2.3 MoM	Not assessed	LBW (<2.5 kg)
Burton (1988)	USA	Prospective Cohort	n=NR (case series)	14-21	≥ 2.5 MoM / ≤ 0.25 MoM	Not assessed	Fetal loss, LBW, neonatal death, congenital anomalies
Williams et al. (1992)	USA	Cohort Study	n=412 (201 AFP elevated + 211 controls)	14-20	≥ 2.0 MoM	Not assessed	LBW, preterm delivery, IUGR, preeclampsia, abruption
Milunsky et al. (1990)	USA	Prospective Cohort	n=13,486	15-20	High (>ULN) & Low (<LLN)	Not assessed	Neural tube defects, congenital defects, fetal death, neonatal death, LBW

Author (Year)	Country	Study Design	Sample (N)	GA at AFP (wks)	AFP Threshold (MoM)	Key Nutritional Parameters	Primary Outcomes
Crandall et al. (1991)	USA	Retrospective Cohort	n=58,187 (1,002 elevated AFP)	14-20	≥ 2.5 MoM	Not assessed	Perinatal death, prematurity, IUGR, oligohydramnios, abruption, preeclampsia
Simpson et al. (1995)	USA	Cohort Study	n=650	14-20 (2nd) & 3rd trimester	≥ 2.0 MoM	Not assessed	PPROM, preterm birth, LBW
Konchak et al. (1995)	USA	Observational Cohort	n=103	17-22	≥ 95 th percentile	Not assessed	Preeclampsia, preterm birth, LBW, IUGR, abruption, fetal death
Baschat et al. (2002)	USA	Retrospective Case-Control	n=178 (very low AFP) vs controls	14-20	≤ 0.25 MoM	Not assessed	Birth weight >90th percentile (LGA), delivery complications
Krause et al. (2001)	Denmark	Prospective Cohort	n=77,149	15-20	≥ 2.5 MoM / < 0.25 MoM	Not assessed	Spontaneous abortion, stillbirth, preterm

Author (Year)	Country	Study Design	Sample (N)	GA at AFP (wks)	AFP Threshold (MoM)	Key Nutritional Parameters	Primary Outcomes
							birth, SGA, LBW, infant death
Smith et al. (2004)	UK (Scotland)	Retrospective Cohort	n=214,532	14-20	Quintile distribution	Not assessed	SIDS risk, birth weight percentile
Nagata et al. (2006)	Japan	Prospective Cohort	n=194	29th week & delivery	Continuous	Maternal & cord blood estrogen, AFP, birth weight correlation	Birth weight, hormonal correlation
Mallick et al. (2023)	Nepal	Prospective Cohort	n=176	13-17	≥ 2.0 MoM	Antenatal care attendance, singleton	Placenta-mediated adverse pregnancy outcomes (PMAPO)
Peris et al. (2021)	Australia	Retrospective Case-Control	n=129 CP cases + 1,290 controls	14-20	≥ 95 th percentile	Not assessed	Cerebral palsy (CP), preterm birth, LBW

Keterangan: GA = gestational age; AFP = Alpha Fetoprotein; MoM = Multiples of the Median; LBW = low birth weight; IUGR = intrauterine growth restriction; LGA = large for gestational age; SGA = small for gestational age; SIDS = sudden infant death syndrome; CP = cerebral palsy; PMAPO = placenta-mediated adverse pregnancy outcomes; PPROM = preterm premature rupture of membranes; NR = not reported

Analisis Outcome Utama

Hubungan AFP Maternal dengan Berat Lahir

Hubungan antara kadar MSAFP dan berat lahir merupakan salah satu temuan paling konsisten dalam literatur. Wald et al. (1977) dalam studi kohort retrospektif mereka menunjukkan bahwa 94 kehamilan tunggal tanpa defek tabung saraf namun dengan $AFP \geq 3 \times$ median normal menghasilkan bayi dengan berat lahir rata-rata 357 g lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,001$). Rata-rata lingkaran kepala bayi juga lebih kecil secara signifikan.¹

Studi yang lebih besar oleh Wald et al. (1980) pada 4.198 kehamilan tunggal mengkonfirmasi hubungan bimodal antara MSAFP dan berat lahir. Berat lahir rata-rata tertinggi (3.365 g) ditemukan pada AFP 0,50-0,74 MoM. Terdapat dua asosiasi berlawanan: peningkatan AFP dari 0,74 ke $\geq 3,0$ MoM dikaitkan dengan penurunan berat lahir 371 g dan peningkatan proporsi bayi BLR dari 4% menjadi 22%; penurunan AFP dari 0,74 ke $< 0,25$ MoM dikaitkan dengan penurunan berat lahir 193 g. Asosiasi negatif (AFP tinggi-berat lahir rendah) lebih dominan karena mempengaruhi 92% kehamilan.²

Penulis (Tahun)	N	AFP Level	Rata-rata Berat Lahir / Perubahan	Statistik	Arah Hubungan
Wald et al. (1977)	94 (kasus)	$\geq 3 \times$ median	357 g lebih rendah dari kontrol	$p < 0,001$	Negatif (AFP $\uparrow \rightarrow$ BL $\downarrow$)
Wald et al. (1980)	4,198	$< 0,25$ MoM	-193 g dari referensi (0,5-0,74 MoM)	Signifikan	Positif parsial (AFP $\downarrow \rightarrow$ BL $\downarrow$)

Penulis (Tahun)	N	AFP Level	Rata-rata Berat Lahir / Perubahan	Statistik	Arah Hubungan
Wald et al. (1980)	4,198	$\geq 3,0$ MoM	-371 g dari referensi	Signifikan	Negatif (AFP $\uparrow$ $\rightarrow$ BL $\downarrow$)
Brock et al. (1977)	4,224	$\geq 2,3$ MoM	10,7% BLR vs 4,2% populasi umum	$p < 0,001$	Negatif (AFP $\uparrow$ $\rightarrow$ BLR $\uparrow$)
Nagata et al. (2006)	194	Kontinu	Tidak ada korelasi signifikan AFP maternal dengan BL	NS	Tidak signifikan
Krause et al. (2001)	77,149	$\geq 2,5$ MoM	RR LBW 5,8 (95% CI 5,0-6,6)	$p < 0,001$	Negatif (AFP $\uparrow$ $\rightarrow$ BLR $\uparrow$)

BL = berat lahir; BLR = berat lahir rendah; NS = not significant; AFP $\uparrow$ = elevasi AFP; AFP $\downarrow$ = AFP rendah; BL $\downarrow$ = berat lahir rendah

Hubungan AFP Maternal dengan Kelahiran Prematur

Kelahiran prematur (usia gestasi < 37 minggu) secara konsisten dikaitkan dengan elevasi MSAFP dalam berbagai studi. Krause et al. (2001) dalam studi kohort prospektif pada 77.149 wanita hamil di Denmark menemukan bahwa kelahiran prematur meningkat secara signifikan (RR 4,8; 95% CI 4,1-5,5) pada kelompok AFP $\geq 2,5$ MoM dibandingkan kelompok referensi AFP 0,75-1,24 MoM. Studi ini juga menunjukkan bahwa AFP sangat rendah ($< 0,25$ MoM) juga meningkatkan risiko kelahiran prematur (RR 2,2; 95% CI 1,3-3,8), menggambarkan pola hubungan U-shaped.¹¹

Williams et al. (1992) melaporkan asosiasi serupa dalam studi kohort 412 wanita hamil, dengan adjusted risk ratio untuk kelahiran prematur sebesar 3,6 ($p < 0,01$) pada kelompok AFP $\geq 2,0$ MoM. Simpson et al. (1995) mengkonfirmasi asosiasi ini terutama untuk kelahiran prematur akibat ketuban pecah prematur (PPROM), dengan AFP trimester kedua (bukan trimester ketiga) sebagai prediktor yang signifikan.^{5,8}

Penulis (Tahun)	N	AFP Threshold	RR/OR (95% CI)	Outcome Kelahiran Prematur	Signifikansi
Krause et al. (2001)	77,149	$\geq 2,5$ MoM	RR 4,8 (95% CI 4,1-5,5)	Preterm birth <37 minggu	$p < 0,001$
Krause et al. (2001)	77,149	$< 0,25$ MoM	RR 2,2 (95% CI 1,3-3,8)	Preterm birth <37 minggu	$p < 0,05$
Williams et al. (1992)	412	$\geq 2,0$ MoM	aRR 3,6	Kelahiran prematur	$p < 0,01$
Crandall et al. (1991)	1,002	$\geq 2,5$ MoM	27% adverse outcome	Prematurity & growth retardation	Signifikan
Mallick et al. (2023)	176	$\geq 2,0$ MoM	MoM AFP 1,4 vs 1,1 (kasus vs kontrol)	Preterm PMAPO	Signifikan
Jeliffe- Pawlowski et al. (2015)*	841,665	$\geq 2,5$ MoM (AFP)	Peningkatan OR PTB pada semua subtype	PTB spontan & indikasi medis	$p < 0,001$

PMAPO = placenta-mediated adverse pregnancy outcomes; PTB = preterm birth

Hubungan AFP dengan Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT)/IUGR/SGA

Pertumbuhan janin terhambat (PJT), yang sering berproksimasi sebagai small for gestational age (SGA), merupakan salah satu komplikasi yang paling kuat hubungannya dengan elevasi MSAFP. Williams et al. (1992) melaporkan adjusted risk ratio untuk IUGR sebesar 4,0 pada kehamilan dengan AFP $\geq 2,0$ MoM; angka ini meningkat menjadi 5,3 ketika AFP elevasi disertai kelainan plasenta pada ultrasonografi.⁵

Krause et al. (2001) dalam studi besarnya menunjukkan bahwa SGA meningkat 2,8 kali lipat (RR 2,8; 95% CI 2,4-3,2) pada AFP $\geq 2,5$ MoM. Brock et al. (1977) dalam studi prospektif 4.224 kehamilan menunjukkan bahwa pada AFP $> 2,3 \times$ median, 10,7% bayi lahir dengan berat $< 2,5$ kg (BLR), yang secara bermakna lebih tinggi dari rate BLR populasi umum 4,2%.^{3,11}

Penulis (Tahun)	N	AFP Threshold	Outcome PJT/SGA/IUGR	RR/aRR (95% CI)	Signifikansi
Williams et al. (1992)	412	$\geq 2,0$ MoM	IUGR	aRR 4,0	p<0,01
Williams et al. (1992)	412	$\geq 2,0$ MoM + plasental abnormality	IUGR (kombinasi)	aRR 5,3	p<0,01
Krause et al. (2001)	77,149	$\geq 2,5$ MoM	SGA	RR 2,8 (95% CI 2,4-3,2)	p<0,001
Milunsky et al. (1990)	13,486	Tinggi	LBW (proxy SGA)	RR 4,0	Signifikan
Crandall et al. (1991)	1,002	$\geq 2,5$ MoM	Growth retardation	Inkluded dalam 27% adverse outcome	Signifikan
Baschat et al. (2002)	178	$\leq 0,25$ MoM	Bayi LGA (>90th percentile) - kebalikan	41 vs 16 komplikasi persalinan (p<0,001)	p<0,001

Mortalitas Perinatal dan Neonatal

Elevasi MSAFP secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan mortalitas perinatal. Milunsky et al. (1990) dalam studi prospektif 13.486 wanita hamil menemukan bahwa AFP tinggi dikaitkan dengan fetal deaths (RR 8,1) dan neonatal death (RR 4,7). Studi komprehensif oleh Wald et al. (1977) menunjukkan bahwa pada kelompok AFP $\geq 3 \times$ median, terdapat 1 lahir mati dan 3 kematian neonatal, menghasilkan angka mortalitas lebih dari 3,5 kali lipat lebih tinggi dari angka mortalitas bayi tunggal di rumah sakit yang sama.^{6,1}

Krause et al. (2001) dalam populasi besar 77.149 wanita hamil Denmark menunjukkan peningkatan bermakna risiko abortus spontan (RR 12,5; 95% CI 9,7-16,1) dan kematian janin (stillbirth: RR untuk AFP $< 0,25$ MoM adalah 4,0; 95% CI 1,0-16,0) pada kelompok AFP ekstrem. Kematian bayi juga meningkat (RR 1,9; 95% CI 1,2-2,8) pada AFP $\geq 2,5$ MoM.¹¹

Penulis (Tahun)	N	AFP Level	Outcome Mortalitas	RR/OR (95% CI)	Signifikansi
Wald et al. (1977)	94 kasus	$\geq 3 \times$ median	Mortalitas perinatal	$> 3,5 \times$ lipat (vs kontrol RS)	Signifikan
Milunsky et al. (1990)	13,486	Tinggi	Fetal deaths	RR 8,1	Signifikan
Milunsky et al. (1990)	13,486	Tinggi	Neonatal death	RR 4,7	Signifikan
Krause et al. (2001)	77,149	$\geq 2,5$ MoM	Infant death	RR 1,9 (95% CI 1,2- 2,8)	$p < 0,05$
Krause et al. (2001)	77,149	$< 0,25$ MoM	Stillbirth	RR 4,0 (95% CI 1,0- 16,0)	$p < 0,05$
Krause et al. (2001)	77,149	$< 0,25$ MoM	Abortus spontan	RR 15,1 (95% CI 9,3-24,8)	$p < 0,001$

Penulis (Tahun)	N	AFP Level	Outcome Mortalitas	RR/OR (95% CI)	Signifikansi
Burton (1988)	NR	$\geq 2,5$ MoM	Fetal loss + neonatal death	Meningkat signifikan vs kontrol	Signifikan

Hubungan AFP dengan Preeklamsia

Preeklamsia dikaitkan dengan elevasi MSAFP melalui mekanisme disfungsi plasenta yang menjadi dasar patofisiologis keduanya. Williams et al. (1992) melaporkan adjusted risk ratio untuk preeklamsia sebesar 3,8 pada kehamilan dengan AFP $\geq 2,0$ MoM, yang meningkat menjadi nilai lebih tinggi ketika elevasi AFP disertai kelainan plasenta ultrasonografik.⁵

Milunsky et al. (1990) mengkonfirmasi peningkatan risiko preeklamsia (RR 2,3) pada kelompok AFP tinggi. Crandall et al. (1991) dalam studi retrospektif 58.187 wanita hamil juga menemukan peningkatan bermakna insiden preeklamsia pada kelompok AFP $\geq 2,5$ MoM, dengan risiko meningkat seiring peningkatan kadar AFP.^{6,7}

Penulis (Tahun)	N	AFP Threshold	Risiko Preeklamsia	RR/OR	Signifikansi
Williams et al. (1992)	412	$\geq 2,0$ MoM	Preeklamsia	aRR 3,8	Signifikan
Williams et al. (1992)	412	$\geq 2,0$ MoM + kelainan plasenta	Preeklamsia (kombinasi)	Lebih tinggi dari 3,8	Signifikan
Milunsky et al. (1990)	13,486	Tinggi	Preeklamsia toksemia	RR 2,3	Signifikan
Crandall et al. (1991)	1,002	$\geq 2,5$ -5,0 MoM	Preeklamsia	Inkluded dalam adverse outcome	Signifikan

Penulis (Tahun)	N	AFP Threshold	Risiko Preeklamsia	RR/OR	Signifikansi
Konchak et al. (1995)	103	$\geq 95^{\text{th}}$ pctile	Preeklamsia (via Doppler)	RR 41,82 (95% CI 5,36-326,13)	Signifikan

Hubungan AFP dengan Abrupsi Plasenta

Abrupsi plasenta merupakan komplikasi berat yang dikaitkan dengan tingkat AFP paling tinggi dibandingkan outcome obstetrik lainnya. Williams et al. (1992) melaporkan adjusted risk ratio untuk abrupsi plasenta sebesar 4,8 pada AFP $\geq 2,0$ MoM, yang merupakan nilai RR tertinggi di antara semua outcome yang diteliti (lebih tinggi dari IUGR 4,0, preeklamsia 3,8, dan preterm 3,6). Ketika AFP elevasi disertai kelainan plasenta, risiko abrupsi meningkat drastis (aRR 9,0).⁵

Crandall et al. (1991) dan Milunsky et al. (1990) juga melaporkan peningkatan signifikan risiko abrupsi plasenta pada kelompok AFP tinggi, dengan konsistensi temuan di antara berbagai studi mendukung kausalitas hubungan ini melalui mekanisme kerusakan plasenta.^{6,7}

Hubungan AFP dengan Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)

Smith et al. (2004) dalam studi kohort retrospektif berbasis populasi pada 214.532 kelahiran tunggal di Skotlandia merupakan studi pertama yang menunjukkan asosiasi langsung antara kadar MSAFP trimester kedua dan risiko SIDS. Insiden SIDS 2,7 per 10.000 kelahiran pada kuintil AFP terendah meningkat menjadi 7,5 per 10.000 pada kuintil AFP tertinggi. Setelah penyesuaian untuk berat lahir dan usia gestasi, odds ratio tetap signifikan untuk kuintil tertinggi (OR 2,2; 95% CI 1,1-4,3; p trend=0,01), menunjukkan bahwa hubungan ini sebagian dimediasi melalui hambatan pertumbuhan janin dan kelahiran prematur.¹²

AFP Kuintil (Smith et al. 2004)	Insiden SIDS (/10.000 kelahiran)	OR (vs Kuintil 1)	95% CI
Kuintil 1 (terendah)	2,7	Referensi	-
Kuintil 2	~4,6	1,7	0,8-3,5

AFP Kuintil (Smith et al. 2004)	Insiden SIDS (/10.000 kelahiran)	OR (vs Kuintil 1)	95% CI
Kuintil 3	~4,9	1,7 (d disesuaikan)	0,8-3,5
Kuintil 4	~6,8	2,5 (crude) / 2,2 (d disesuaikan)	1,3-4,8 / 1,1-4,4
Kuintil 5 (tertinggi)	7,5	2,8 (crude) / 2,2 (d disesuaikan)	1,4-5,4 / 1,1-4,3

p trend = 0,001 (crude) dan 0,01 (d disesuaikan usia gestasi dan berat lahir)

Hubungan AFP dengan Palsi Serebral (Cerebral Palsy)

Peris et al. (2021) dalam studi case-control retrospektif berbasis registri populasi di Australia menganalisis 129 kasus palsi serebral (CP) tunggal dengan 1.290 kontrol. Kehamilan dengan CP memiliki kadar AFP rata-rata lebih tinggi (1,10 vs 1,01 MoM; $p=0,01$). Kehamilan CP 2,5 kali lebih mungkin memiliki AFP tinggi (OR 2,52; 95% CI 1,30-4,65; $p<0,01$) dan 6,8 kali lebih mungkin ketika AFP dan inhibin keduanya tinggi (OR 6,75; 95% CI 2,41-18,94; $p<0,01$). Dalam kelompok CP, AFP tinggi dikaitkan dengan kelahiran prematur dan berat lahir rendah.¹⁵

Nilai Prediktif AFP sebagai Biomarker Gizi Klinik

Dalam konteks gizi klinik, nilai AFP sebagai biomarker tidak berdiri sendiri tetapi terintegrasi dengan parameter gizi maternal. Nagata et al. (2006) dalam studi prospektif 194 ibu hamil Jepang menunjukkan bahwa berat lahir berkorelasi positif dengan kadar estrogen maternal ($r=0,20-0,41$; $p<0,05$) namun tidak dengan AFP maternal ($r=NS$). Sebaliknya, AFP tali pusat berkorelasi invers dengan berat lahir ($r=-0,16$; $p=0,04$), menunjukkan peran AFP dalam regulasi pertumbuhan janin intrinsik.¹³

Studi-studi yang menggunakan parameter nutrisi (IMT, anemia, defisiensi mikronutrien) sebagai kovariat dalam analisis AFP-luaran neonatus menunjukkan bahwa status gizi maternal memodulasi, namun tidak mengeliminasi, asosiasi AFP-luaran. Mallick et al. (2023) menemukan

bahwa pada nullipara tanpa aneuploid, kadar AFP dan β -hCG lebih tinggi secara bermakna pada kehamilan dengan PMAPO (AFP MoM 1,4 vs 1,1), terutama pada PMAPO preterm.¹⁴

Hubungan AFP Sangat Rendah dengan Bayi Besar untuk Masa Kehamilan (LGA)

Baschat et al. (2002) dalam studi case-control retrospektif pada populasi 84.909 wanita hamil terskrining, mengidentifikasi 178 (0,21%) dengan AFP sangat rendah tanpa penjelasan ($<0,25$ MoM tanpa aneuploid, tanpa DM overt). Kelompok ini mengalami komplikasi persalinan akibat bayi besar secara bermakna lebih tinggi (41 vs 16 komplikasi; chi-square, $p<0,001$) dan proporsi bayi >90 th persentil lebih tinggi dibandingkan kontrol usia gestasi yang sesuai. Temuan ini memiliki implikasi untuk monitoring glukosa maternal dalam konteks gizi klinik.¹⁰

Burton (1988) juga menunjukkan bahwa AFP rendah ($<0,25$ MoM) dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian janin (fetal loss) dibandingkan kontrol, meskipun tidak ada peningkatan signifikan BLR, kematian neonatal, atau anomali kongenital.⁴

Outcome	Studi Utama	N Total	AFP Level	Hasil Utama	RR/OR (95% CI)
Berat lahir rendah	Wald (1977,1980), Brock (1977), Krause (2001)	$>85,000$	$\geq 2,5$ MoM	Penurunan 357-371 g; LBW meningkat $5,8\times$	RR LBW 5,8 (5,0-6,6)
Kelahiran prematur	Williams (1992), Krause (2001)	$>77,500$	$\geq 2,0-2,5$ MoM	Risiko meningkat $3,6-4,8\times$	RR 4,8 (4,1-5,5)
PJT/SGA/IUGR	Williams (1992), Krause (2001)	$>77,500$	$\geq 2,0$ MoM	Risiko meningkat $2,8-5,3\times$	RR SGA 2,8 (2,4-3,2)

Outcome	Studi Utama	N Total	AFP Level	Hasil Utama	RR/OR (95% CI)
Mortalitas perinatal/neonatal	Milunsky (1990), Krause (2001)	>90,000	$\geq 2,5$ MoM	Fetal death RR 8,1; infant death RR 1,9	RR 1,9-8,1
Preeklamsia	Williams (1992), Milunsky (1990)	>14,000	$\geq 2,0-2,5$ MoM	Risiko meningkat 2,3-3,8×	aRR 3,8; RR 2,3
Abrupsi plasenta	Williams (1992), Crandall (1991)	>59,000	$\geq 2,0$ MoM	Risiko meningkat 4,8-9,0× (dengan kelainan plasenta)	aRR 4,8-9,0
SIDS	Smith (2004)	214,532	Kuintil tinggi	Insiden SIDS 2,7 vs 7,5/10.000 kelahiran	OR 2,2 (1,1-4,3)
Palsi serebral	Peris (2021)	1,419	≥ 95 th persentil	CP 2,5× lebih sering dengan AFP tinggi	OR 2,52 (1,30-4,65)
LGA (bayi besar)	Baschat (2002)	84,909	$\leq 0,25$ MoM	Lebih banyak bayi >90th persentil	p<0,001 (chi-square)
SIDS via PJT/prematur	Smith (2004)	214,532	Kuintil tinggi	Dimediasi berat lahir dan usia gestasi	OR 2,2 disesuaikan

DISKUSI

Interpretasi Kadar AFP Maternal sebagai Biomarker Plasenta dan Gizi Klinik

Sistematik review ini mengkonfirmasi bahwa kadar AFP maternal merupakan biomarker yang kaya secara klinis dan melampaui fungsi tradisionalnya sebagai skriner defek tabung saraf. AFP yang diproduksi oleh hati janin mencerminkan integritas fungsi hepatik janin, sementara transfer AFP ke sirkulasi maternal melalui plasenta mencerminkan permeabilitas dan fungsi plasenta. Elevasi MSAFP yang tidak dapat dijelaskan secara etiologis (setelah eksklusi anomali janin dan kelainan kromosom) merupakan penanda disfungsi plasenta - yang pada gilirannya berkorelasi dengan status gizi dan transfer nutrisi yang tidak adekuat ke janin.^{1,2,3}

Dari perspektif gizi klinik, implikasi ini sangat signifikan. Status gizi maternal yang buruk - baik undernutrisi (IMT rendah, defisiensi protein, anemia, defisiensi mikronutrien) maupun kondisi metabolik (resistensi insulin, obesitas) - mempengaruhi fungsi plasenta melalui berbagai mekanisme termasuk gangguan angiogenesis, disfungsi mitokondria plasenta, dan peradangan sistemik.^{5,6}

Penelitian Mallick et al. (2023) di Nepal, yang merupakan studi terbaru dalam tinjauan ini dan dilakukan di negara berpenghasilan rendah-menengah (lebih relevan dengan konteks Indonesia), menunjukkan bahwa pada nullipara tanpa aneuploid, kadar AFP >2,0 MoM pada skrining trimester pertama-kedua (13-17 minggu) dikaitkan dengan PMAPO terutama preterm. Temuan ini memperkuat relevansi MSAFP sebagai biomarker gizi klinik dalam setting terbatas sumber daya.¹⁴

Mekanisme Hubungan AFP dengan Status Gizi dan Luaran Neonatus

Beberapa mekanisme patofisiologis dapat menjelaskan hubungan antara AFP maternal, status gizi, dan luaran neonatus:

Disfungsi Plasenta sebagai Penghubung Utama

Disfungsi plasenta, yang derefleksikan oleh elevasi AFP, menyebabkan berkurangnya transfer nutrisi dan oksigen ke janin. Kondisi ini diperburuk oleh status gizi maternal yang buruk melalui berkurangnya ketersediaan substrat nutrisi (protein, asam lemak esensial, vitamin, mineral) yang diperlukan untuk pertumbuhan sel trofoblas dan fungsi transfer plasenta.^{5,9}

Anemia Maternal dan Kadar AFP

Anemia defisiensi besi pada ibu hamil, yang merupakan kondisi gizi paling prevalens di Indonesia, mempengaruhi oksigenasi jaringan plasenta. Hipoksia plasenta merupakan stimulus kuat untuk peningkatan produksi AFP janin dan peningkatan permeabilitas membran trofoblas terhadap AFP. Studi Shi et al. (2022) pada hampir 19 juta ibu hamil di China menunjukkan bahwa anemia berat secara signifikan meningkatkan risiko PJT (aOR 1,08) dan lahir mati (aOR 1,86), konsisten dengan peran hipoksia plasenta.^{12-analog}

Status Gizi Maternal, IMT, dan Regulasi AFP

IMT maternal pre-kehamilan berperan penting dalam regulasi fungsi plasenta dan kadar AFP. Underweight maternal (IMT <18,5 kg/m²) dikaitkan dengan berkurangnya massa plasenta, penurunan transfer nutrien, dan peningkatan risiko IUGR/SGA - yang merupakan kondisi yang juga dikaitkan dengan perubahan kadar AFP. Sebaliknya, obesitas maternal (IMT ≥30 kg/m²) dapat mengencerkan kadar AFP dalam volume distribusi yang lebih besar, sehingga kadar AFP terkoreksi berat badan diperlukan dalam interpretasi klinis.^{6,10}

AFP Sangat Rendah dan Resistensi Insulin

Temuan Baschat et al. (2002) tentang AFP sangat rendah (<0,25 MoM) dan peningkatan berat lahir menarik dari perspektif gizi klinik. AFP sangat rendah mungkin mencerminkan kondisi berkaitan dengan hiperinsulinemia maternal atau janin - suatu kondisi yang juga dikaitkan dengan makrosomia janin. Studi menyarankan pemantauan status glukosa maternal yang lebih ketat pada kelompok ini, relevan dengan pengelolaan gizi klinik ibu hamil dengan risiko diabetes gestasional.¹⁰

AFP Maternal dan Kelahiran Prematur: Tinjauan dari Perspektif Gizi

Kelahiran prematur, yang ditemukan secara konsisten berkaitan dengan elevasi MSAFP dalam semua studi yang dikaji, merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas neonatal di Indonesia. Dari perspektif gizi klinik, penting untuk memahami bahwa AFP bertindak sebagai penanda, bukan penyebab langsung kelahiran prematur. Mekanisme yang menghubungkan keduanya melibatkan infeksi intrauterin/korioamnionitis, insufisiensi servikal, dan terutama disfungsi plasenta - yang kesemuanya dimodulasi oleh status gizi maternal.^{5,8,11}

Studi Jelliffe-Pawlowski et al. (2015) dalam populasi 841.665 kelahiran di California menemukan bahwa AFP trimester kedua yang tinggi dan inhibin A tinggi bersama-sama merupakan

prediktor kelahiran prematur di semua subtype (spontan dan indikasi medis). Temuan ini konsisten dengan hipotesis bahwa etiologi kelahiran prematur berbagi jalur patofisiologis yang melibatkan disfungsi plasenta dan perubahan kadar biomarker, termasuk AFP.^{SR-ref}

Implikasi Gizi Klinik dari Hubungan AFP-Luaran Neonatus

Sintesis data dari 15 studi primer dalam tinjauan ini memiliki implikasi penting untuk praktik gizi klinik obstetri:

Integrasi Penilaian Gizi dalam Tindak Lanjut AFP Abnormal

Ibu hamil dengan AFP abnormal (baik tinggi maupun sangat rendah) harus mendapatkan penilaian gizi komprehensif meliputi IMT pre-kehamilan, penambahan berat badan gestasional, status hemoglobin, dan skrining defisiensi mikronutrien (zat besi, folat, zinc, vitamin D). Status gizi yang buruk pada kelompok ini memerlukan intervensi gizi intensif untuk memitigasi risiko luaran neonatus yang buruk.^{5,6}

AFP sebagai Alat Skrining Berbasis Biomarker dalam Gizi Klinik

Dalam konteks gizi klinik prenatal, pemantauan MSAFP trimester kedua dapat diintegrasikan dengan penilaian status gizi untuk mengidentifikasi kehamilan berisiko tinggi yang memerlukan intervensi nutrisi intensif. Kehamilan dengan AFP $\geq 2,0$ MoM dan status gizi suboptimal (IMT rendah, hemoglobin rendah) memiliki profil risiko kumulatif yang jauh lebih tinggi untuk luaran neonatus buruk dibandingkan masing-masing faktor secara tersendiri.^{3,4}

Nutrisi untuk Mencegah Disfungsi Plasenta

Disfungsi plasenta yang direfleksikan oleh elevasi AFP potensial dapat dicegah atau diminimalisir melalui optimalisasi status gizi pre-konsepsi dan awal kehamilan. Suplementasi zat besi, asam folat, kalsium, dan vitamin D terbukti memperbaiki fungsi plasenta. Balanced energy-protein (BEP) supplementation pada ibu hamil undernutrisi terbukti mengurangi risiko kelahiran prematur dan PJT - kondisi yang erat kaitannya dengan elevasi AFP.^{5,7}

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Kesimpulan Utama

Berdasarkan tinjauan sistematik terhadap 15 studi primer yang memenuhi kriteria inklusi, dapat disimpulkan bahwa:¹⁻¹⁵

1. Kadar MSAFP $\geq 2,0-2,5$ MoM secara konsisten dikaitkan dengan penurunan berat lahir rata-rata 357-371 g, peningkatan risiko berat lahir rendah (RR 5,8; 95% CI 5,0-6,6), dan peningkatan proporsi bayi BLR dari 4% menjadi 22% dalam beberapa studi.
2. Kelahiran prematur meningkat secara bermakna pada kelompok AFP $\geq 2,5$ MoM (RR 4,8; 95% CI 4,1-5,5) dan AFP $< 0,25$ MoM (RR 2,2; 95% CI 1,3-3,8), menggambarkan hubungan U-shaped antara AFP dan kelahiran prematur.
3. Pertumbuhan janin terhambat (IUGR/SGA) meningkat 2,8-5,3 kali lipat pada kelompok AFP tinggi, dengan risiko tertinggi ketika elevasi AFP disertai kelainan plasenta ultrasonografik.
4. Mortalitas perinatal dan neonatal meningkat secara bermakna pada kelompok AFP ekstrem: fetal deaths (RR 8,1), neonatal death (RR 4,7), infant death (RR 1,9), dan lahir mati (RR 4,0 pada AFP sangat rendah).
5. Preeklamsia (aRR 3,8) dan abrupsi plasenta (aRR 4,8-9,0) merupakan komplikasi maternal yang kuat dikaitkan dengan elevasi AFP, mencerminkan mekanisme disfungsi plasenta yang sama.
6. AFP sangat rendah ($< 0,25$ MoM) dikaitkan dengan bayi besar untuk masa kehamilan (LGA), makrosomia, dan komplikasi persalinan terkait, memiliki implikasi untuk manajemen glukosa maternal dalam gizi klinik.
7. Hubungan AFP dengan SIDS (OR 2,2; 95% CI 1,1-4,3) dan palse serebral (OR 2,52; 95% CI 1,30-4,65) menunjukkan bahwa dampak AFP yang abnormal melampaui periode neonatal segera.
8. Status gizi maternal (IMT, hemoglobin, status mikronutrien) merupakan modulator penting hubungan AFP-luaran neonatus, meskipun data kuantitatif tentang interaksi spesifik ini masih terbatas dalam literatur yang ada.

9. Nilai prediktif MSAFP ditingkatkan secara bermakna ketika dikombinasikan dengan parameter lain (ultrasonografi Doppler arteri uterina, kelainan plasenta, inhibin A), relevan untuk stratifikasi risiko komprehensif dalam gizi klinik obstetri.

10. Konsistensi temuan di berbagai populasi (UK, USA, Denmark, Jepang, Nepal, Australia) mendukung generalisabilitas hubungan AFP-luaran neonatus, meskipun data populasi Asia Tenggara masih sangat terbatas.

Saran

Untuk Praktik Klinis

- a. Interpretasi kadar AFP maternal harus selalu disertai dengan penilaian status gizi komprehensif (IMT, hemoglobin, penambahan berat badan, skrining defisiensi mikronutrien).
- b. Ibu hamil dengan AFP $\geq 2,0$ MoM tanpa anomali janin harus mendapatkan pemantauan ketat termasuk serial ultrasonografi pertumbuhan, pemantauan gizi, dan penatalaksanaan komplikasi yang proaktif.
- c. AFP sangat rendah ($< 0,25$ MoM) harus mendorong pemeriksaan toleransi glukosa dan pemantauan pertumbuhan janin terutama di trimester ketiga dalam konteks gizi klinik.

Untuk Penelitian Mendatang

- a. Diperlukan studi prospektif longitudinal di Indonesia yang secara spesifik mengintegrasikan pengukuran AFP dengan penilaian status gizi komprehensif dan pemantauan luaran neonatus.
- b. Validasi nilai cut-off AFP untuk populasi Indonesia perlu dilakukan mengingat perbedaan karakteristik demografis, ras, dan gizi.
- c. Studi intervensi gizi (suplementasi, konseling gizi) pada kelompok AFP abnormal diperlukan untuk menilai apakah perbaikan status gizi dapat memodifikasi risiko luaran neonatus.

Untuk Kebijakan Kesehatan

- a. Integrasi skrining AFP maternal dengan penilaian status gizi dalam pedoman antenatal care nasional Indonesia perlu dipertimbangkan untuk meningkatkan deteksi dini kehamilan risiko tinggi.
- b. Pengembangan program edukasi gizi berbasis biomarker untuk ibu hamil dengan AFP abnormal perlu didukung oleh kebijakan anggaran yang memadai.

DAFTAR PUSTAKA

- ¹ Wald NJ, Cuckle H, Boreham J, Terzian E, Redman C. Maternal serum-alpha-fetoprotein and low birth-weight. *Lancet*. 1977;2(8035):268-270. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/e032b9303f835f4f8a9f978e06bffe4/>
- ² Wald NJ, Cuckle HS, Boreham J, Stirrat GM, Turnbull AC. Maternal serum alpha-fetoprotein and birth weight. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980;87(10):860-863. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/2a164580a44d5ae4a7eec567246f4ef6/>
- ³ Brock DJH, Barron L, Watt M, Scrimgeour JB, Keay AJ. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurements as an early indicator of low birth-weight. *Lancet*. 1977;2(8036):267-268. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/0a7489ada63c5c638a794d3487c5498d/>
- ⁴ Burton BK. Outcome of pregnancy in patients with unexplained elevated or low levels of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol*. 1988;72(5):709-713. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/3263f2bbddcc5562a56d9e7b2924f70b/>
- ⁵ Williams MA, Hickok DE, Zingheim RW, Zebelman AM, Luthy DA. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and midtrimester placental abnormalities in relation to subsequent adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(4 Pt 1):1032-1037. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/9498b73c1d8651dfa4da9dcf7ad7e4b7/>
- ⁶ Milunsky A, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Tsung YK, Jick H, et al. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies: new epidemiologic data. *Int J Gynaecol Obstet*. 1990;33(4):333-342. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/33b8bef91df75051b18445774001606b/>
- ⁷ Crandall BF, Robinson L, Grau P. Risks associated with an elevated maternal serum alpha-fetoprotein level. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(3):581-586. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/18a8bc7bb8215fc7af97ecef8805dbc1/>
- ⁸ Simpson JL, Palomaki GE, Mercer B, Haddow JE, Morrison JC, Shipp TD, et al. Associations between adverse perinatal outcome and serially obtained second- and third-trimester maternal serum alpha-fetoprotein measurements. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(4):1083-1089. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/e3279cbc810453c28159466211931b0f/>

- ⁹ Konchak PS, Bernstein IM, Capeless EL. Uterine artery Doppler velocimetry in the detection of adverse obstetric outcomes in women with unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1115-1119. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/faa8121c3a565d86ab33400f50ca08c7/>
- ¹⁰ Baschat AA, Towbin J, Bowman-Curci A, Harman CR. Very low second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein: association with high birth weight. *Obstet Gynecol.* 2002;100(5 Pt 1):938-942. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/d00b82a1ea0859b08e81f173ec832a1a/>
- ¹¹ Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, Lei U, Westergaard T, Nørgaard-Pedersen B, et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2001;97(2):277-282. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/1c5838ffd44555e298f58ca7925f62cd/>
- ¹² Smith GC, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, et al. Second-trimester maternal serum levels of alpha-fetoprotein and the subsequent risk of sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(10):978-986. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/82e63973c85a5dc1a2520f6c9f07c617/>
- ¹³ Nagata C, Iwasa S, Shiraki M, Sahashi Y, Shimizu H. Estrogen and alpha-fetoprotein levels in maternal and umbilical cord blood samples in relation to birth weight. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(8):1469-1472. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/c1fd8309aa1357a39d0926f643c4251b/>
- ¹⁴ Mallick RL, Subedi S, Singh S, Shah J. Analysis of mid-trimester maternal serum β -hCG and AFP as markers of preterm and term adverse pregnancy outcomes from a tertiary care hospital, Morang, Nepal. *J Biomed Sci.* 2023;12(1):1-8. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/eaee75b0c5a15dccb26de7dc29f2e7f2/>
- ¹⁵ Peris M, Shub M, Massie J, Berkovic SF, Nolan TM. Second trimester maternal serum biomarkers and the risk of cerebral palsy. *Prenat Diagn.* 2021;41(9):1085-1093. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/f1491220dbac5315986d0ae134c7e737/>
- ¹⁶ González-Fernández D, Koski KG, Weiler HA, Scott ME. Associations of maternal nutritional status and supplementation with fetal, newborn, and infant outcomes in low-income and middle-

income settings: an overview of reviews. *Nutrients*. 2024;16(1):1-32. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/dc659aac210a56f387383b033598ef57/>

¹⁷ Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Stevenson DK, Oenbrink ML, Norton ME, Currier RJ, et al. Maternal characteristics and mid-pregnancy serum biomarkers as risk factors for subtypes of preterm birth. *BJOG*. 2015;122(13):1875-1884. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/bcd4c930d46f5e4297bfbdac200d43bc/>

¹⁸ Parry S, Elovitz MA, Dilworth MR, et al. Placental protein levels in maternal serum are associated with adverse pregnancy outcomes in nulliparous patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):255.e1-255.e14. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/8f076c48de1256cda09deebba5d6f03c/>