



*Original Article*

## **Cut-Off Kadar Insulin Like Growth Factor-1, Leptin dan Adiponektin Darah Tali Pusat pada Bayi Berat Lahir Rendah**

Maria Mexitalia, Putri Perdani, Epriyan Saputra, Gatot Irawan Sarosa

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/  
Kelompok Staf Medis Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang, Indonesia

### Abstrak

pISSN: 2301-4369 eISSN: 2685-7898  
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.2496>

**Diajukan :** 27 Juni 2022  
**Diterima :** 20 September 2022

**Afiliasi Penulis :**  
Program Studi Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/  
Kelompok Staf Medis Ilmu Kesehatan Anak  
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi  
Semarang, Indonesia

**Korespondensi Penulis :**  
Maria Mexitalia  
Jalan Dr. Sutomo 16, Semarang 50244,  
Jawa Tengah, Indonesia

**E-mail :**  
dr.mexitalia@gmail.com

**Latar belakang :** *Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)* berperan dalam pertumbuhan janin terutama pada usia kehamilan lanjut. Adiponektin dan leptin berhubungan dengan depot *adipose* dalam modulasi metabolisme dan homeostasis energi. Ketiga hormon tersebut memiliki peran penting pada pertumbuhan janin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai *cut off* kadar IGF-1, leptin dan adiponektin pada bayi berat lahir rendah (BBLR) sesuai masa kehamilan dan kecil masa kehamilan.

**Metode :** Observasional analitik dengan desain belah lintang, dilaksanakan pada bulan November 2018–Januari 2019. Subjek adalah bayi baru lahir, kehamilan tunggal dengan berat lahir >1000 gram dan <2500 gram, serta usia ibu saat hamil <40 tahun. Sampel darah tali pusat diambil setelah bayi lahir, sebelum plasenta dilahirkan. Pemeriksaan IGF-1, leptin dan adiponektin menggunakan teknik *immunoassay* kuantitatif dengan metode ELISA. Data hasil penelitian merupakan data numerik, dilakukan uji ROC dan uji diagnosis untuk mendapatkan nilai *cut-off*.

**Hasil :** Selama periode penelitian, terdapat 46 subyek yang terdiri atas 11 bayi kecil masa kehamilan dan 35 bayi sesuai masa kehamilan. Jenis kelamin laki-laki sebanyak 24 bayi (52,2%) dan perempuan 22 bayi (47,8%). Sebanyak 41,3% bayi lahir dari ibu dengan preeklampsia. Didapatkan nilai *cut-off* IGF-1 adalah 51,12 ng/ml, nilai *cut-off* untuk leptin adalah 3,3 ng/ml, dan nilai *cut-off* adiponektin 19,60 ng/ml.

**Simpulan :** Terdapat perbedaan kadar IGF-1, leptin dan adiponektin darah tali pusat BBLR sesuai masa kehamilan dengan BBLR kecil masa kehamilan dengan nilai *cut-off* masing-masing.

**Kata kunci :** Bayi berat lahir rendah, darah tali pusat, *cut-off*, IGF-1, leptin, adiponektin.

## Cut-Off Levels of Insulin Like Growth Factor-1, Leptin and Adiponectin Umbilical Cord Blood In Low Birth Weight Babies

### Abstract

**Background :** Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) plays a role in fetal growth especially in advanced gestational age. Adiponectin and leptin are associated with adipose depots in metabolic modulation and energy homeostasis. These three hormones have important roles in fetal growth. This study was aimed to find the cut-off levels of IGF-1, leptin and adiponectin in low birth weight (LBW) infants based on the term of gestation.

**Methods :** The study design was observational analytics with cross-sectional, conducted in November 2018 - January 2019. The subjects were singleton newborns, birth weight >1000 grams and <2500 grams the age of the mother <40 years,. Cord blood sample was taken after the infant born and before delivered of the placenta. Examination of IGF-1, leptin and adiponectin using the quantitative immunoassay technique with ELISA method. All of the data is numerical, ROC test and diagnostic test were done to get the cut-off levels.

**Results :** We recruited of 46 subjects consisting of 11 small for gestational age and 35 appropriate for gestational age infants; 24 boys (52.2%) and 22 girls (47.8%). Among them 41.3% infants were born from preeclampsia mothers. The cut-off of IGF-1 is 51.12 ng/ml, the cut-off of leptin is 3.3 ng/ml, and the cut-off of adiponectin is 19.60 ng/ml.

**Conclusion :** There were differences of cord blood IGF-1, leptin and adiponectin level of appropriate for gestational age and small for gestational age LBW infants with their respective cut-off values.

**Keywords :** Low birth weight, cord blood, cut-off, IGF-1, Leptin, Adiponectin

### PENDAHULUAN

Pertumbuhan intrauterin yang optimal sangat diperlukan untuk perkembangan janin dan berkontribusi terhadap kesehatan jangka panjang. Pertumbuhan janin dipengaruhi oleh interaksi antara faktor genetik, nutrisi, hormonal dan faktor lingkungan.<sup>1</sup> *Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I)* merupakan salah satu faktor pertumbuhan dan hormon yang sangat penting dalam pertumbuhan janin. *IGF-I* berperan dalam pertumbuhan janin terutama pada usia kehamilan lanjut.<sup>2</sup> Adiponektin dan leptin dianggap sebagai hormon penting yang berhubungan dengan depot adipose dalam modulasi metabolisme dan homeostasis energi.<sup>3</sup> Konsentrasi leptin terutama dihasilkan oleh jaringan adiposa putih,<sup>4</sup> berkorelasi dengan perkembangan jaringan adiposa janin dan kemudian dengan indeks massa tubuh.<sup>5</sup> Peran leptin dalam mengendalikan pertumbuhan janin tidak sepenuhnya dipahami, meskipun penelitian terbaru menunjukkan korelasi kuat antara leptin dalam darah tali pusat dan berat lahir janin.<sup>6</sup> Adiponektin plasma pada manusia dewasa adalah insulin sensitizer yang penting, karena tingkat sirkulasinya berbanding terbalik dengan indeks massa tubuh dan untuk mengukur resistensi insulin.<sup>7,8</sup> Karena pertumbuhan janin sebagian besar dikendalikan oleh aksi insulin, adiponektin juga dapat diharapkan memiliki efek yang signifikan terhadap pertumbuhan dan perkembangan janin. Dalam sirkulasi, adiponektin ada sebagai kompleks berat molekul rendah, menengah dan tinggi yang tampaknya menimbulkan efek yang berbeda pada jaringan target.<sup>9</sup>

Ketiga hormon tersebut memiliki peran penting pada pertumbuhan janin, Adapun mengenai nilai pada masing-masing hormon berbagai penelitian memiliki

nilai *cut-off* nya masing-masing. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui nilai *cut-off* kadar *IGF-1*, leptin dan adiponektin pada bayi berat lahir rendah sesuai masa kehamilan dan kecil masa kehamilan.

### METODE

Penelitian observasional analitik dengan *design cross-sectional* pada bulan November 2018 - Januari 2019 dengan kriteria bayi baru lahir dari ibu hamil tunggal, usia ibu saat hamil <40 tahun dengan berat badan <2500 gram dan >1000 gram. Subjek dieksklusi jika cukup bulan, ibu menderita *diabetes melitus*, merokok, bayi memiliki kelainan kongenital, dan bayi mengalami asfiksia berat. Data yang dikumpulkan adalah usia kehamilan, jenis kelamin, status preeklamsi. Sampel darah tali pusat diambil setelah bayi lahir, sebelum plasenta dilahirkan, klem kedua dijepitkan pada tali pusat sepanjang ± 10-15 cm, darah tali pusat diambil dengan spuit 5ml sebanyak 3ml dari pembuluh darah vena umbilikalis, dimasukan kedalam tabung non EDTA, dan diserahkan ke laboratorium RSUP Dr. Kariadi dalam durasi waktu 4 jam.

Pemeriksaan *IGF-1*, leptin dan adiponektin menggunakan tehnik *immunoassay* kuantitatif enzim *sandwich* dengan metode ELISA. Reagen analisis yang dipakai adalah *Quantikine human IGF-1 immunoassay*, *quantikine human leptin* dan *quantikine human adiponectine*.

Data pada penelitian ini diolah dengan menggunakan SPSS versi 26.00. Seluruh data hasil penelitian merupakan data numerik, dilakukan uji ROC dan uji diagnosis untuk mendapatkan nilai *cut-off IGF-1*, leptin dan adiponektin.

Penelitian ini adalah penelitian payung yang

berjudul “Kadar IGF-1 dan Leptin darah tali pusat sebagai prediktor *extrauterine growth restriction* pada bayi berat lahir rendah”. Protokol penelitian sudah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Kariadi Semarang No.265/EC/KEPK-RSDK/2019 dengan surat izin melaksanakan penelitian nomor DP 02.01/I.II/3551/2019. Seluruh orang tua atau wali diberi penjelasan secara lengkap tentang tujuan, prosedur dan efek samping yang mungkin timbul akibat penelitian, dan yang bersedia diikutsertakan dalam penelitian diminta persetujuan tertulis (*informed consent*).

## HASIL

Selama periode penelitian, terdapat 57 subjek penelitian dengan berat lahir rendah, dilakukan eksklusi pada bayi cukup bulan sehingga didapatkan total 46 subjek yang menjadi sampel penelitian. Tabel 1 menunjukkan karakteristik dasar penelitian. Dari 46 sampel tersebut, 24 bayi berjenis kelamin laki-laki (52,2%) dan 22 bayi berjenis kelamin perempuan (47,8%). Sebanyak 19 bayi (41,3%) lahir dari ibu dengan preeklampsia. Sebanyak 23,9% (11 bayi) digolongkan dalam kecil masa kehamilan

(KMK) dan 35 bayi sesuai masa kehamilan (SMK). Nilai rerata (*mean*) untuk IGF-1 adalah  $62,86 \pm 40,77$ , leptin  $7546,59 \pm 14743,6$ , dan adiponektin  $21,56 \pm 11,15$ .

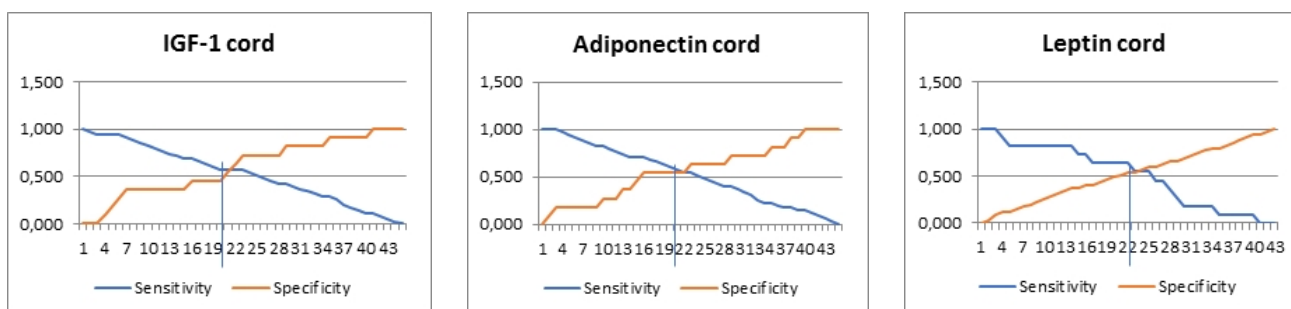
Untuk melihat kemampuan *Insulin like growth factor-1* dari darah tali pusat (*IGF-1 cord*) berdasarkan prematur dilakukan uji ROC. Titik *cut-off* yang optimal secara statistik untuk *IGF-1 cord* adalah 51,12 (AUC, 0,635 dengan interval kepercayaan 95%, 0,446–0,824) dengan sensitivitas 57,1% dan spesifisitas 54,5% (Gambar 1).

Seperti yang terlihat pada Tabel 2, untuk menilai *adiponectin cord* berdasarkan prematur digunakan *area under curve* (AUC) pula dengan hasil titik *cut-off* yang optimal adalah 19,60 (AUC, 0,591 dengan interval kepercayaan 95%, 0,390–0,792) dengan sensitivitas 54,3% dan spesifisitas 54,5%. Untuk nilai leptin dari sampel darah tali pusat (*leptin cord*), titik *cut-off* yang didapatkan adalah 3,345,00 (AUC, 0,531 dengan interval kepercayaan 95%, 0,344–0,718) dengan sensitivitas 54,5% dan spesifisitas 54,3% (Gambar1).

Dilakukan pula tabulasi silang (*cross-tabulation*) untuk mencari hubungan antara variabel jenis kelamin, preeklampsia, nilai IGF-1 dengan *cut-off* 51,12 ng/ml, nilai adiponection dengan *cut-off* 19,60 ng/ml, dan nilai

TABEL 1  
Karakteristik dasar penelitian

Variabel	F	%	Mean $\pm$ SD	Median (min-max)
Jenis kelamin	Laki-laki	24	52,2	
	Perempuan	22	47,8	
PE	Ya	19	41,3	
	Tidak	27	58,7	
IGF-1			$62,86 \pm 40,77$	52,55 (10,23 – 213,91)
Leptin			$7546,59 \pm 14743,6$	3138,5 (0,207 – 89381)
Adiponectin			$21,56 \pm 11,15$	21,1 (4 – 49,1)
Prematur	KMK	11	23,9	
	SMK	35	76,1	



Gambar 1. Sensitifitas dan spesifisitas IGF-1 cord berdasarkan prematur

TABEL 2  
AUC berdasarkan Prematur

Variabel	AUC	Asymp. Sig	IK 95%		Cut-off point
			Lower	Upper	
IGF 1 cord	0,635	0,181	0,446	0,824	51,12
Adiponectin cord	0,591	0,367	0,390	0,792	19,60
Leptin cord	0,531	0,757	0,344	0,718	3,345

TABEL 3  
Tabulasi silang (cross-tabulation) terhadap Prematur

Variabel		Prematur						Median (min-max)
		KMK		SMK		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Jenis kelamin	Laki-laki	6	13	18	39,1	24	52,2	0,857
	Perempuan	5	10,9	17	37	22	47,8	
PE	Ya	7	15,2	12	26,1	19	41,3	0,085
	Tidak	4	8,7	23	50	27	58,7	
IGF-1	< 51,12	6	13	15	32,6	21	45,7	0,497
	≥ 51,12	5	10,9	20	43,5	25	54,3	
Adiponectin	< 19,60	6	13	16	34,8	22	47,8	0,609
	≥ 19,60	6	10,9	19	41,3	24	52,2	
Leptin	≥ 3,345	6	13	16	34,8	22	47,8	0,609
	< 3,345	5	10,9	19	41,3	24	52,2	

leptin dengan *cut-off* 3,345 ng/ml terhadap prematuritas. Namun tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara masing-masing variabel dengan prematur ( $p > 0,05$ ).

### DISKUSI

Analisis ROC (Receiver Operating Characteristic) adalah sebuah alat untuk memperlihatkan kemampuan akurasi sebuah tes diagnostik atau model prediksi. Kurva ROC mampu mengevaluasi akurasi dari sebuah model statistik ke dalam dua kategori, yaitu kategori penyakit atau non-penyakit.<sup>10,11</sup> Kurva ini menggunakan spesifisitas, sensitivitas, dan Area Under Curve (AUC) untuk mengukur sebuah akurasi model prediksi. Nilai AUC sendiri telah merangkum akurasi sebuah kemampuan diagnostik atau model prediksi. AUC bernilai 1.0 untuk menerangkan tingkat akurasi yang sempurna. Namun, nilai AUC sama dengan 0,5

menjelaskan kesempatan acak (*random chance*) pada kurva ROC.<sup>10</sup>

Titik *cut-off* yang optimal secara statistik untuk IGF-1 cord adalah 51,12 ng/ml (AUC, 0,635 dengan interval kepercayaan 95%, 0,446-0,824) dengan sensitivitas 57,1% dan spesifisitas 54,5%. *Insulin like growth factor-I (IGF-I)* adalah hormon yang memperantarai efek hormon pertumbuhan (*growth hormone/GH*) dan berperan penting dalam regulasi pertumbuhan somatik dan perkembangan organ.<sup>12</sup> IGF-1 diproduksi pada beberapa jaringan namun yang bersirkulasi paling banyak dihasilkan di hepar. IGF-1 juga berperan pada regulasi transport asam amino dan substansi pada plasenta.<sup>13</sup>

Menurut penelitian Kurtoglu, dkk. di Turki, kadar rata-rata IGF-I pada neonatus sehat dan cukup bulan sebesar  $55,4 \pm 49,6$  ng/ml pada minggu pertama.<sup>13</sup> Menurut penelitian Javaid, dkk. kadar IGF-I pada neonatus dengan jenis kelamin laki-laki 46,2 (33,8-57,0)

ng/ml, perempuan 50,8 (36,9-62,2) ng/ml.<sup>3</sup>

Penelitian lain dari Widyawati, dkk. di Indonesia menggunakan metode kontrol-kasus dengan 29 kontrol dan 29 kasus. Widyawati, dkk. menemukan bahwa terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara kadar IGF-1 pada serum umbilikal yang rendah dengan berat lahir rendah. *Cut-off* yang didapatkan dari penelitian ini adalah 32,6 ng/dL, dengan sensitivitas 0,862, spesifisitas 0,586, dan AUC 0,81.<sup>14</sup> Penelitian lain yang lebih baru oleh Panjeta, dkk. tahun 2016 menemukan *cut-off* 33,2 ± 22,21 ng/ml IGF-1 cord pada wanita dengan hipertensi, dibandingkan dengan 72,2 ± 28,65 ng/ml pada wanita tanpa hipertensi. Panjeta, dkk. menyimpulkan bahwa terdapat korelasi positif antara IGF-1 cord dengan preeklampsia walaupun hubungannya tidak signifikan.<sup>12</sup> Yalinbas, dkk. mendapatkan *cut-off* IGF-1 cord 38,3 dengan AUC 0,848.<sup>15</sup>

Nilai *cut-off* yang didapatkan dari penelitian ini, IGF-1 cord yaitu 51,12 ng/ml (AUC, 0,635 dengan interval kepercayaan 95%, 0,446-0,824) dengan sensitivitas 57,1% dan spesifisitas 54,5% hampir mendekati nilai *cut-off* yang ditentukan oleh Kurtoglu, dkk dan Javaid, dkk. namun lebih tinggi bila dibandingkan dengan Widyawati, dkk. (32,6 ng/dL), Panjeta, dkk. (33,2 ± 22,21 ng/ml), dan Yalinbas, dkk. (38,3 ng/ml).<sup>12,14,15</sup> Tingkat akurasi yang dinilai berdasarkan AUC didapatkan lebih tinggi pada penelitian Widyawati (AUC 0,81) dan Yalinbas (AUC 0,848).

Pada penelitian ini, titik *cut-off* nilai leptin cord yang didapatkan adalah 3,3 ng/ml (AUC, 0,531 dengan interval kepercayaan 95%, 0,344-0,718) dengan sensitivitas 54,5% dan spesifisitas 54,3%. Leptin adalah protein yang terdiri dari 167 asam amino yang utamanya terbentuk dari adipositas. Leptin mulai diproduksi dari fetus sejak pertengahan masa kehamilan. Leptin dan reseptornya banyak terdapat pada plasenta amniotik dan korionik.<sup>6</sup> Sekitar usia kehamilan 34 minggu, nilai leptin pada janin mulai meningkat dan berhubungan dengan berat badan fetus.<sup>16</sup> Kemudian akan menurun setelah melahirkan.<sup>6</sup>

*Cut-off* yang ditemukan dari penelitian Panjeta, dkk. untuk leptin cord adalah 24,27 ± 5,64 ng/ml pada ibu dengan preeklampsia dan 10,02 ± 4,57 ng/ml pada ibu normal. Penelitian Zareean, dkk. pada bayi dengan fetal growth restriction, *cut-off* yang didapatkan adalah 7,42 ± 4,08 ng/ml. Perbedaan ini bermakna secara signifikan jika dibandingkan dengan bayi dengan pertumbuhan normal, *cut-off* yang didapatkan adalah 30,49 ± 14,50 ng/ml. Yalinbas *et al* juga menemukan hal yang sama bahwa leptin akan menurun pada bayi SGA (*small for gestational age*) dengan *cut-off* 3,32 (Sensitivitas 81,2, spesifisitas 65,6, dan AUC 0,753).<sup>15</sup>

Nilai *cut-off* yang didapatkan dari penelitian ini, 3,345 ng/ml (AUC, 0,531 dengan interval kepercayaan 95%, 0,344-0,718) dengan sensitivitas 54,5% dan spesifisitas 54,3% mendekati nilai *cut-off* yang ditentukan

oleh Yalinbas, dkk. Namun, lebih rendah bila dibandingkan dengan hasil penelitian Panjeta, dkk. dan Zareean, dkk.

*Adiponectin cord* berdasarkan prematur didapatkan hasil titik *cut-off* yang optimal adalah 19,60 ng/ml (AUC, 0,591 dengan interval kepercayaan 95%, 0,390-0,792) dengan sensitivitas 54,3% dan spesifisitas 54,5%. Adiponektin adalah hormon polipeptida aktif yang disekresikan oleh jaringan lemak. Konsentrasi adiponektin dan sensitivitas insulin cenderung menurun dengan cepat pada trimester pertama kehamilan.<sup>17,18</sup> Penelitian lain dari Mantzoros, dkk. mengemukakan bahwa kenaikan kadar leptin dan *adiponectin cord* akan berkorelasi langsung terhadap berat badan lahir terhadap usia kehamilan.<sup>19</sup>

Yalinbas, dkk. meneliti 96 bayi aterm yang kemudian dibagi kedalam tiga kelompok, yaitu SGA, AGA, dan LGA. Yalinbas, dkk. menemukan bahwa nilai *adiponectin cord* akan menurun pada bayi SGA dibandingkan dengan LGA. Nilai *cut-off* yang didapatkan adalah 30576,9 g/ml (AUC, 0,630, sensitivitas 81,2% dan spesifisitas 48,5%).<sup>15</sup>

Tabulasi silang (*cross-tabulation*) digunakan untuk menganalisis variabel-variabel independen yang kemudian ditabulasikan sehingga didapatkan signifikansinya.<sup>20</sup> Pada penelitian ini variabel-variabel yang dimasukkan adalah variabel jenis kelamin, preeklampsia, nilai IGF-1 dengan *cut-off* 51,12 ng/ml, nilai *adiponectin* dengan *cut-off* 19,60 ng/ml, dan nilai leptin dengan *cut-off* 3,345 ng/ml, dan BBLR yang dikategorikan dalam KMK dan SMK. Dilakukanlah tes signifikansi namun tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara masing-masing variabel dengan BBLR ( $p > 0,05$ ).

Fungsi prediksi dari suatu tes adalah untuk mengevaluasi kemungkinan ada atau tidaknya penyakit. Fungsi tes ini direpresentasikan berdasarkan sensitivitas, spesifisitas tes, dan AUC. Namun, akurasi sebuah tes juga bergantung pada frekuensi penyakit pada populasi penelitian. Keterbatasan penelitian ini terdapat pada besaran jumlah sampel. Diharapkan penelitian selanjutnya dapat menggunakan lebih banyak sampel untuk meningkatkan akurasi prediksi.

## SIMPULAN

Nilai *cut-off* pada IGF-1 adalah 51,12 ng/ml, *adiponectin* sebesar 19,60 ng/ml, dan leptin 3,3 ng/ml dari darah tali pusat bayi berat lahir rendah. Akan tetapi, diperlukan penelitian lebih lanjutan dengan sampel yang lebih besar untuk menentukan nilai *cut-off*. Keterbatasan dari penelitian ini adalah sampel pada penelitian ini adalah orang Indonesia sehingga mungkin nilai *cut-off* yang didapatkan, tidak bisa digeneralisasikan kepada populasi lainnya. Penelitian yang lebih luas lainnya seperti *meta-analysis* dapat dilakukan untuk



mendapatkan nilai *cut-off* yang lebih akurat.

### UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada pasien dan keluarga yang bersedia menjadi responden penelitian ini.

### SUMBER DANA DAN CONFLICT OF INTEREST

Dana penelitian bersumber dari Hibah Penelitian RSUP Dr. Kariadi nomer HK 02.03/I.II/798/2019. Peneliti menyatakan bahwa tidak ada *conflict of interest* dengan pemberi dana penelitian.

### DAFTAR PUSTAKA

- Sferruzzi-Perri AN, Vaughan OR, Forhead AJ, Fowden AL. 2013. "Hormonal and nutritional drivers of intrauterine growth." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16(3):298-309. Retrieved (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23340010/>).
- Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Löfqvist C, Van Marter L, *et al.* 2016. "Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on foetal and preterm infant development." *Acta Paediatr* 105(6):57686. Retrieved (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26833743/>).
- Javaid MK, Godfrey KM, Taylor P, Shore SR, Breier B, Arden NK, *et al.* 2004. "Umbilical venous IGF-1 concentration, neonatal bone mass, and body composition." *J Bone Miner Res* 19(1):56-63. Retrieved (<https://doi.org/10.1359/jbmr.0301211>).
- Kyriakakou M, Malamitsi-Puchner A, Militsi H, Boutsikou T, Margeli A, Hassiakos D, *et al.* 2008. "Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers." *Eur J Endocrinol* 158(3):343-8. Retrieved (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18299467/>).
- Zhang Z, Lu Q, Huang J, Jiao C, Huang S, Mao L. 2016. "Maternal and cord blood adiponectin levels in relation to post-natal body size in infants in the first year of life : a prospective study." *BMC Pregnancy Childbirth* 1-7. Retrieved (<http://dx.doi.org/10.1186/s12884-016-0978-9>).
- Zareean E, Heidarpour M, Kargarzadeh E, Moshfeghi M. 2017. "Association of maternal and umbilical cord blood leptin concentrations and abnormal color Doppler indices of umbilical artery with fetal growth restriction." *Int J Reprod BioMed* 15(3):135-40. Retrieved (<https://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC5447829/>).
- Nguyen TMD. 2020. "Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology." *Int J Prev Med* 11(1):136. Retrieved (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7554603/>).
- Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, Ziyaiyan A, Taherkhani S, Elguindy NM, *et al.* 2021. "Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition." *Nutr* 13(4):1180. Retrieved (<https://www.mdpi.com/2072-6643/13/4/1180/htm>).
- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, *et al.* 2003. "Impaired multimerization of human adiponectin mutants." *J Biol Chem* 278(41):40352-63.
- Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. 2022. "Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models." *Lippincott Williams & Wilkins* 115(5):654-7. Retrieved (<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circulationaha.105.594929>).
- Obuchowski NA, Bullen JA. 2018. "Receiver operating characteristic (ROC) curves: Review of methods with applications in diagnostic medicine." *Phys Med Biol* 29;63(7). Retrieved (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29512515/>).
- Panjeta P, Ghalaut VS, Bala J, Nanda S, Kharb S. 2016. "Inverse Correlation between Insulin - like Growth Factor - 1 and Leptin Levels in Preeclampsia." *J Basic Clin Reprod Sci* 949. Retrieved (<https://www.ajol.info/index/php/jbcrs/article/view/149166>).
- Kurtoğlu S, Kondolot M, Mazicioğlu MM, Hatipoğlu N, Akin MA, Akyıldız B. 2010. "Growth hormone, insulin like growth factor-1, and insulin-like growth factor-binding protein-3 levels in the neonatal period: A preliminary study." *J Pediatr Endocrinol Metab* 23(9):8859. Retrieved (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21175087/>).
- Widyawati SA, Suhartono S. 2020. "The Relationship between Pesticide Exposure and Umbilical Serum IGF-1 Levels and Low-birth Weight: A Case-control Study in Brebes, Indonesia." *Int J Occup Environ Med* 11:15-23. Retrieved (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7024592/>).
- Yalinbas EE, Binay C, Simsek E, Aksit MA. 2019. "The Role of Umbilical Cord Blood Concentration of IGF-I, IGF-II, Leptin, Adiponectin, Ghrelin, Resistin, and Visfatin in Fetal Growth." *Am J Perinatol* 36(6):600-8. Retrieved (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30282106/>).
- Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA. 2006. "Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290(2). Retrieved (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16144822/>).
- Razieh S, Daryasari F, Tehrani N, Kazemnejad A, Razavinia F. 2019. "Adiponectin levels in maternal serum and umbilical cord blood at birth by mode of delivery : relationship to anthropometric measurements and fetal sex." *BMC Pregnancy and Childbirth* 19(1):344. Retrieved (<https://doi.org/10.1186/s12884-019-2460-y>).
- Pheiffer C, Dias S, Jack B, Malaza N, Adam S. 2021. "Adiponectin as a Potential Biomarker for Pregnancy Disorders." *Int J Mol Sci*. 22 (3):1326. Retrieved (<https://doi.org/10.3390/ijms22031326>).
- Mantzoros C, Rifas-Shiman S, Williams C, Fargnoli J, Kelesidis T, Gillman M. 2009. "Cord Blood Leptin and Adiponectin as Predictors of Adiposity in Children at 3 Years of Age: A Prospective Cohort Study." *Pediatrics* 123(2):682-9. Retrieved (<https://doi.org/10.1542/peds.2008-0343>).
- White DR. 2004. "A Student's Guide to Statistics for Analysis of Cross Tabulations." *World Cult* 14(2):179-93. Retrieved ([https://www.researchgate.net/publication/245086225\\_A\\_Student's\\_Guide\\_to\\_Statistics\\_for\\_Analysis\\_of\\_Cross\\_Tabulations](https://www.researchgate.net/publication/245086225_A_Student's_Guide_to_Statistics_for_Analysis_of_Cross_Tabulations)).