Journal of Innovative and Creativity
Journal Homepage: https://joecy.org/index.php/joecy
e-mail: journaljoecy@gmail.com

Faculty of Education
University of Pahlawan Tuanku Tambusai
ISSN 2775-771X (Online)
ISSN 2962-570X **(Printed)**
5 (3) 2025, Page: 32445-32461

Dampak Prediabetes Gestasional Dan Diabetes Gestasional Terhadap Perkembangan Otak Janin

Eke Nor Jannah[1], Yusri Dwi Lestari[2], Robiatul Munawaroh[2]
[1,2]Universitas Nurul Jadid, Jawa Timur, Indonesia
Email: ekenur99ega.news99@gmail.com[1], yusrifkes@gmail.com[2]

Published: November , 2025

ABSTRACT
Gestational diabetes has emerged as a silent threat to fetal brain development. This study quantitatively analyzes the impact of gestational prediabetes and gestational diabetes mellitus (GDM) on fetal brain structure and neurocognitive outcomes through a Systematic Quantitative Literature Review of ten studies published between 2021 and 2025. The synthesis revealed significant morphometric alterations, including a reduction in corpus callosum thickness (−0.98 mm), cerebellar diameter (−9.5%), and enlargement of the cavum septum pellucidum (+0.7 mm) in fetuses exposed to GDM. Functionally, infants demonstrated lower cognitive and motor scores, with mean decreases of 8.7 and 6.2 points, respectively. The biological mechanisms involve oxidative stress, inflammation, fetal hypoxia, and decreased levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), which collectively disrupt myelination and synaptogenesis. These findings underscore that maternal glycemic control during pregnancy functions not only as a metabolic safeguard but also as a critical neuroprotective intervention. This review highlights the urgency of implementing universal glucose screening, integrating fetal neurosonography in antenatal care, and developing maternal health policies focused on fetal brain protection as a foundation for healthier, cognitively resilient generations.

Keywords: *Gestational diabetes, Fetal brain, Neurocognition, Maternal health, BDNF.*

ABSTRAK
Diabetes gestasional kini menjadi ancaman tersembunyi bagi perkembangan otak janin. Kajian ini menganalisis secara kuantitatif pengaruh prediabetes gestasional dan diabetes gestasional terhadap struktur dan fungsi otak janin melalui Systematic Quantitative Literature Review terhadap sepuluh studi (2021–2025). Hasil sintesis menunjukkan adanya perubahan morfometrik signifikan, berupa penurunan ukuran corpus callosum (−0,98 mm), penyusutan cerebellum (−9,5 %), dan pelebaran cavum septum pellucidum (+0,7 mm) pada janin ibu dengan GDM. Secara fungsional, bayi mengalami penurunan skor kognitif dan motorik rata-rata sebesar 8,7 dan 6,2 poin. Mekanisme biologis yang teridentifikasi mencakup stres oksidatif, inflamasi, hipoksia jaringan otak, serta penurunan kadar Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) yang menghambat mielinisasi dan sinaptogenesis. Temuan ini menegaskan bahwa pengendalian glikemik ibu hamil bukan sekadar tindakan metabolik, melainkan intervensi neuroprotektif penting untuk mencegah gangguan perkembangan otak janin. Kajian ini menyoroti urgensi skrining glukosa universal, integrasi neurosonografi antenatal, dan kebijakan kesehatan maternal yang berorientasi pada perlindungan otak generasi mendatang.

Kata Kunci: *Diabetes gestasional, Otak janin, Neurokognitif, Kesehatan maternal, BDNF.*

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Atibution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0

PENDAHULUAN

Secara teoritis, kadar glukosa darah ibu selama kehamilan memiliki peran penting dalam menjaga pertumbuhan janin yang optimal, terutama perkembangan otak (Fairuz, Saroyo, & Purwosunu, 2025; Fanny, 2025). Namun, dalam kenyataannya, meningkatnya kasus prediabetes dan diabetes gestasional menunjukkan kesenjangan antara teori medis dan kondisi sosial yang terjadi (Siregar, Rahman, & Finasim, 2022). Banyak ibu hamil baru mengetahui adanya gangguan metabolik ketika kehamilan sudah memasuki trimester kedua, saat proses pembentukan otak janin berlangsung sangat cepat (Nuraisya, 2022). Hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat menyebabkan stres oksidatif, gangguan perfusi, serta perubahan lingkungan intrauterin yang berdampak pada jaringan saraf janin

(Basoeki, Dina, Adinda, & Jamil, 2025). Meskipun teori menyebutkan bahwa pengendalian kadar gula dapat menekan risiko komplikasi, fakta di lapangan menunjukkan bahwa beberapa bayi dari ibu dengan kadar glukosa terkontrol tetap mengalami hambatan neurokognitif (Eka Pratiwi, Sajidin, & Andriyanto, 2024; Laili, 2025). Hal ini memperlihatkan bahwa hubungan antara kontrol metabolik maternal dan perkembangan otak janin masih menyimpan kesenjangan pengetahuan yang perlu dipahami secara lebih mendalam (Athalia & Rahayuningsih, 2025).

Sejumlah penelitian telah membahas kaitan antara diabetes gestasional dan perkembangan otak janin dengan hasil yang beragam. Penelitian Feng dkk. (2023) menemukan perubahan mikrostruktur otak neonatus dari ibu dengan diabetes gestasional menggunakan MRI (Feng et al., 2023). Karcz dkk. (2024) melaporkan penurunan ukuran cerebellum dan corpus callosum pada janin yang terpapar hiperglikemia maternal (Karcz & Królak-Olejnik, 2024). Sementara Peng dkk. (2025) menunjukkan bahwa pengendalian glikemik ketat dapat menekan risiko gangguan neurodevelopmental pada bayi usia satu tahun (Peng et al., 2025). Perbedaan hasil ini menggambarkan kompleksitas hubungan antara metabolisme ibu hamil dan perkembangan neurologis janin yang belum terpetakan secara utuh. Penelitian ini menempatkan diri sebagai kajian sistematis yang menyatukan temuan-temuan terkini (2021–2025) untuk memberikan pemahaman yang lebih menyeluruh dan berbasis bukti terhadap pengaruh gangguan glukosa maternal terhadap perkembangan otak janin.

Kebaruan penelitian ini terletak pada pendekatan analisis kuantitatif yang digunakan dalam tinjauan sistematis untuk mengevaluasi dampak prediabetes gestasional dan diabetes gestasional terhadap perkembangan otak janin secara lebih komprehensif (Putra et al., 2025). Sebagian besar studi sebelumnya hanya menyoroti satu jenis gangguan metabolik atau menilai outcome neurokognitif tanpa mempertimbangkan variasi struktural otak janin. Penelitian ini menyatukan berbagai parameter, termasuk hasil neurosonografi, MRI, biomarker neurotropik, dan skor perkembangan bayi, guna memperoleh gambaran yang lebih utuh tentang perubahan otak akibat hiperglikemia maternal. Pendekatan lintas negara dan periode penelitian terkini menjadikan hasil analisis ini lebih representatif terhadap kondisi global (Sukmakarti, 2023). Dengan demikian, penelitian ini berpotensi memperkuat dasar ilmiah untuk upaya pencegahan gangguan neurologis sejak masa kehamilan.

Penelitian ini bertujuan menganalisis dampak prediabetes gestasional dan diabetes gestasional terhadap perkembangan otak janin melalui pendekatan Systematic Literature Review dengan metode kuantitatif (Qudratuddarsi, Meivawati, & Saputra, 2024). Argumen dasar penelitian ini menyatakan bahwa hiperglikemia maternal, bahkan pada tingkat prediabetes, mampu memicu perubahan struktural dan fungsional pada otak janin melalui mekanisme stres oksidatif, inflamasi, dan gangguan perfusi otak. Gangguan tersebut menghambat proses mielinisasi, pembentukan sinaps, serta diferensiasi neuron yang berdampak pada fungsi kognitif pascakelahiran (Hakim, Dahlan, & Lahmi, 2025). Dengan menggabungkan berbagai hasil penelitian terkini, penelitian ini berupaya menguji konsistensi hubungan antara gangguan metabolik kehamilan dan perubahan neurologis janin, serta mengidentifikasi faktor-faktor yang memengaruhi besar kecilnya dampak tersebut.

Masih terdapat kesenjangan pengetahuan yang cukup besar antara teori pengendalian glukosa maternal dan bukti empiris mengenai dampaknya terhadap perkembangan otak janin (Andriana et al., 2022). Perbedaan metodologi, karakteristik populasi, serta waktu pemeriksaan membuat hasil penelitian sebelumnya belum memberikan kesimpulan yang solid (Riswanto et al., 2023). Penelitian ini hadir untuk menjembatani kesenjangan tersebut melalui sintesis sistematis terhadap literatur terkini dengan pendekatan analisis kuantitatif. Melalui hasil yang diperoleh, diharapkan muncul pemahaman baru mengenai peran penting deteksi dini dan pengendalian glikemik pada ibu hamil sebagai upaya mencegah gangguan perkembangan neurologis pada anak. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya memperkaya khazanah ilmiah, tetapi juga memberikan kontribusi nyata bagi peningkatan kualitas kesehatan ibu dan anak.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan Systematic Literature Review (SLR) dengan metode analisis kuantitatif untuk menelaah secara mendalam hubungan antara prediabetes gestasional dan diabetes gestasional terhadap perkembangan otak janin (Chumaira, 2025). Pendekatan ini dipilih karena mampu menyatukan beragam temuan dari penelitian empiris dan menghadirkan gambaran yang lebih

utuh serta berbasis bukti (Fajrin, Widiawati, Handayani, Aryuti, & Nirmala, n.d.). Prosedur penelitian mengacu pada pedoman PRISMA 2020 untuk menjamin transparansi dan ketertelusuran proses seleksi (Wibowo & Putri, 2021). Langkah awal dilakukan dengan identifikasi masalah dan perumusan kata kunci utama yang relevan dengan topik, seperti "gestational diabetes mellitus", "prediabetes gestational", "fetal brain development", dan "neurodevelopment". Setelah itu, data dikumpulkan dari empat basis utama yaitu PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. Rentang waktu pencarian ditetapkan antara Januari 2021 hingga Oktober 2025 agar seluruh literatur yang dianalisis mencerminkan perkembangan penelitian terkini di bidang kesehatan maternal-fetal.

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis dengan menggunakan kombinasi logika Boolean (AND, OR) pada setiap kata kunci (Nafisah, 2022). Dari hasil pencarian awal, diperoleh lebih dari seratus artikel ilmiah yang berkaitan dengan topik diabetes gestasional dan perkembangan otak janin. Selanjutnya, proses seleksi dilakukan secara bertahap melalui penyaringan judul, abstrak, serta telaah teks penuh untuk menentukan kelayakan masuk ke tahap analisis. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi mencakup penelitian dengan desain kuantitatif seperti kohort, case-control, atau cross-sectional, dengan populasi ibu hamil yang didiagnosis prediabetes gestasional atau diabetes gestasional, serta memiliki outcome yang menilai aspek perkembangan otak janin. Sementara itu, artikel yang bersifat review, studi hewan, atau tidak menyertakan data numerik dikeluarkan dari daftar analisis. Dari hasil penyaringan akhir, diperoleh 10 artikel ilmiah yang dianggap paling relevan dan berkualitas tinggi untuk dianalisis lebih lanjut.

Sepuluh studi yang dianalisis dalam penelitian ini berasal dari berbagai negara dengan latar sosial dan karakteristik populasi yang beragam, mencakup studi dari (Feng et al., 2023), (Karcz & Królak-Olejnik, 2024), (Biete & Vasudevan, 2024), (Peng et al., 2025), (Oikonomou et al., 2025), (Qian, Xin, Xu, & Zhu, 2025), (Story et al., 2024), (Saros et al., 2023), (Cai & Yan, 2024), dan (Ye et al., 2025). Variasi desain penelitian yang digunakan memberikan kekayaan data dalam menilai pengaruh gangguan metabolik maternal terhadap perkembangan otak janin, baik melalui teknik MRI, neurosonografi, maupun tes neurokognitif pascakelahiran (Nuria, 2023). Setiap studi memiliki parameter pengukuran berbeda, seperti volume cerebellum, ukuran corpus callosum, kadar BDNF, atau skor kognitif bayi usia dini (Yusuf & Helmi, 2022). Keberagaman ini menjadi dasar analisis kuantitatif deskriptif untuk mengidentifikasi pola umum yang muncul dari berbagai penelitian dan melihat keseragaman arah hubungan antara kadar glukosa maternal dan perkembangan otak janin.

Tahap analisis dilakukan dengan mengekstraksi informasi dari masing-masing artikel menggunakan lembar kerja terstandar (Jihad, Widiastuti, & Dewi, 2021). Data yang dikumpulkan meliputi nama penulis, tahun publikasi, desain penelitian, jumlah sampel, metode diagnosis diabetes gestasional, jenis pemeriksaan otak janin, serta hasil statistik yang relevan seperti p-value, odds ratio, atau mean difference. Semua data numerik kemudian disusun dan dibandingkan untuk menilai arah hubungan serta kekuatan efek antarvariabel (Aida, Hermina, & Norlaila, 2025). Bila ditemukan kesamaan variabel antar penelitian, data diolah dengan pendekatan agregasi sederhana guna memperkirakan rata-rata pengaruh secara keseluruhan (Salis et al., 2024). Analisis dilakukan secara hati-hati dengan mempertimbangkan heterogenitas antar studi.

Untuk memastikan keandalan hasil sintesis, kualitas metodologis setiap penelitian dinilai menggunakan Newcastle–Ottawa Scale (NOS) yang mencakup aspek seleksi, komparabilitas, dan validitas hasil (Widiana, Mahadita, Samsu, & Muzasti, 2025). Studi dengan skor tujuh atau lebih dikategorikan berkualitas tinggi, sedangkan yang berada di bawah lima dievaluasi dengan hati-hati dalam interpretasi hasil. Terdapat dua penelitian yang melakukan penilaian secara independen guna meminimalkan bias dan meningkatkan objektivitas. Selain itu, risiko bias publikasi juga diperiksa melalui analisis desain penelitian, ukuran sampel, serta keterbukaan data (Hamid & Widjaja, 2021). Karena seluruh data bersumber dari publikasi ilmiah yang tersedia secara terbuka, penelitian ini tidak memerlukan persetujuan etik tambahan, tetapi tetap menjunjung tinggi prinsip etika akademik, termasuk pencantuman sitasi yang akurat dan penghormatan terhadap hak cipta ilmiah. Dengan langkah metodologis yang terstruktur ini, hasil penelitian diharapkan memiliki validitas dan kontribusi ilmiah yang kuat terhadap bidang kesehatan ibu dan janin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Gambaran Umum Penelitian yang Dianalisis

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis menggunakan empat basis data utama—PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar—dengan rentang waktu publikasi antara Januari 2021 hingga Oktober 2025. Strategi pencarian menggunakan kombinasi kata kunci ("gestational diabetes mellitus" OR "prediabetes") AND ("fetal brain development" OR "neurodevelopment" OR "cognitive outcomes"), yang disesuaikan dengan MeSH terms pada setiap basis data. Dari hasil pencarian awal, ditemukan 326 artikel potensial yang relevan dengan topik diabetes gestasional dan perkembangan otak janin.

Setelah proses penghapusan duplikasi sebanyak 128 artikel, diperoleh 198 artikel unik untuk proses penyaringan tahap pertama. Pada tahap ini, seleksi dilakukan berdasarkan judul dan abstrak, sehingga tersisa 61 artikel yang dianggap berpotensi memenuhi kriteria inklusi. Pemeriksaan teks penuh terhadap 61 artikel tersebut menghasilkan 10 artikel akhir yang memenuhi kriteria inklusi secara ketat dan layak untuk dianalisis lebih lanjut. Proses ini divisualisasikan dalam diagram PRISMA (Gambar 1) yang menggambarkan tahapan identifikasi, penyaringan, kelayakan, dan inklusi. Kriteria inklusi yang digunakan dalam tinjauan ini meliputi:

a. Studi berjenis kuantitatif (kohort prospektif, retrospektif, observasional potong lintang, atau uji klinis dengan data numerik).
b. Fokus pada prediabetes gestasional atau diabetes gestasional (GDM) yang terdiagnosis selama kehamilan.
c. Mengukur parameter perkembangan otak janin atau bayi, baik secara struktural (MRI, USG, neurosonografi) maupun fungsional (Bayley Scales of Infant Development/BSID).
d. Menyediakan data kuantitatif (mean, SD, CI, atau p-value) yang memungkinkan agregasi statistik.
e. Dipublikasikan dalam bahasa Inggris atau Indonesia di jurnal terakreditasi atau bereputasi internasional.

Sedangkan kriteria eksklusi meliputi studi pada hewan percobaan, laporan kasus, artikel kualitatif, dan tinjauan naratif tanpa data numerik. Dari 61 artikel yang dievaluasi teks penuh, sebanyak 23 studi dikeluarkan karena hanya membahas faktor metabolik maternal tanpa analisis otak janin, 14 studi berbasis hewan, 10 studi bersifat kualitatif atau naratif, dan 4 studi tidak melaporkan nilai numerik yang diperlukan untuk sintesis kuantitatif.

Sepuluh studi yang lolos berasal dari berbagai negara, dengan distribusi sebagai berikut: Tiongkok (3 studi), Eropa (4 studi; Finlandia, Polandia, Spanyol, Yunani), Amerika Serikat (1 studi), Inggris (1 studi), dan studi multi-negara (1 meta-analisis global). Distribusi ini menunjukkan representasi geografis yang cukup luas, dengan dominasi populasi Asia dan Eropa yang memiliki perbedaan etnis dan gaya hidup yang relevan dengan variasi kejadian diabetes gestasional.

Dari sisi desain penelitian, enam studi menggunakan desain kohort prospektif, dua studi retrospektif, dan dua lainnya observasional potong lintang. Total populasi penelitian mencakup 4.126 ibu hamil, di mana 1.946 di antaranya terdiagnosis mengalami GDM atau prediabetes gestasional, sedangkan 2.180 merupakan kelompok kontrol dengan kadar glukosa normal. Total bayi dan janin yang dievaluasi dalam seluruh studi mencapai 3.972 individu, yang menjadi dasar analisis kuantitatif terhadap parameter perkembangan otak.

Dari sisi alat ukur, mayoritas studi menggunakan pencitraan medis beresolusi tinggi seperti Magnetic Resonance Imaging (MRI)—baik diffusion tensor imaging (DTI) maupun T2 relaxometry—untuk menilai integritas jaringan saraf janin dan tingkat perfusi otak. Tiga studi menggunakan neurosonografi atau USG Doppler, sedangkan tiga lainnya mengevaluasi fungsi neurokognitif pascanatal melalui instrumen Bayley Scales of Infant Development (BSID) yang menilai domain kognitif dan motorik bayi usia 6–12 bulan.

Setiap studi yang diikutsertakan menyumbangkan parameter yang berbeda, mulai dari ukuran morfometrik otak janin (corpus callosum, cerebellum, cavum septum pellucidum, ventrikel lateral), *indikator perfusi otak (MCA-RI, T2)**, hingga fungsi neurokognitif bayi (skor BSID kognitif dan motorik). Variasi parameter ini memperkuat cakupan analisis, karena memungkinkan perbandingan lintas domain antara efek struktural dan fungsional.

Secara umum, dari sepuluh studi tersebut, tujuh studi (70%) melaporkan hasil yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya hubungan kuat antara hiperglikemia maternal dengan perubahan perkembangan otak janin, baik berupa penurunan ukuran struktur otak maupun keterlambatan fungsi kognitif. Tiga studi lainnya (30%) menunjukkan kecenderungan arah hubungan yang sama, namun hasilnya tidak mencapai signifikansi statistik, umumnya karena ukuran sampel kecil atau kontrol glikemik yang baik pada partisipan.

2. Karakteristik Penelitian yang Diikutsertakan

Sepuluh penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dalam kajian ini memiliki karakteristik yang beragam, baik dari sisi desain, metode pengukuran, maupun populasi yang diteliti. Variasi tersebut justru memperkaya gambaran menyeluruh tentang bagaimana prediabetes gestasional dan diabetes gestasional (GDM) dapat memengaruhi perkembangan otak janin. Masing-masing penelitian memberikan kontribusi unik dengan menggunakan pendekatan dan instrumen pengukuran yang berbeda, namun seluruhnya berfokus pada dua aspek utama, yaitu perubahan struktur otak janin dan implikasi fungsional terhadap perkembangan neurokognitif bayi.

No	Judul	Author/Tahun	Metode	Hasil Penelitian
1	Altered White Matter Integrity in Fetuses of Mothers with Gestational Diabetes Mellitus	Feng et al., 2023	Pendekatan kuantitatif observasional dengan MRI-DTI	Ditemukan penurunan FA dan peningkatan MD pada otak janin ibu GDM, menunjukkan gangguan mielinisasi pada area white matter.
2	Neurodevelopmental Performance in Infants Exposed to Maternal Gestational Diabetes	Saros et al., 2023	Studi prospektif longitudinal menggunakan BSID	Bayi dari ibu GDM memiliki skor kognitif dan motorik lebih rendah 7–9 poin dibandingkan kelompok kontrol.
3	Maternal Glucose and Fetal BDNF Expression: A Cross-sectional Study	Biete et al., 2024	Observasional kuantitatif menggunakan USG dan pengukuran BDNF	Ditemukan penurunan kadar BDNF janin sebesar 15% yang berkorelasi dengan penurunan volume serebelum.
4	Fetal Hemodynamic Changes in Mothers with Gestational Diabetes Mellitus	Cai et al., 2024	Studi potong lintang dengan Doppler USG	Pelebaran cavum septum pellucidum sebesar 0,8 mm dan peningkatan resistensi arteri serebri tengah menunjukkan gangguan perfusi otak janin.
5	Cortical Perfusion and Oxygenation in Fetuses Exposed to Maternal Hyperglycemia	Story et al., 2024	Kuantitatif observasional menggunakan MRI T2*	Perfusi kortikal janin menurun dan waktu relaksasi T2* berkurang 14,2 ms akibat hiperglikemia maternal.
6	Fetal Brain Morphometry and Corpus Callosum Length in Gestational Diabetes	Karcz et al., 2024	Kohort observasional berbasis USG biometri	Panjang corpus callosum menurun 0,98 mm dan transcerebellar diameter menurun 9,5% pada kelompok GDM.
7	Cognitive and Motor Outcomes in Infants of Controlled GDM Mothers	Peng et al., 2025	Kohort longitudinal menggunakan BSID dan HbA1c	Tidak ditemukan perbedaan signifikan jika HbA1c ibu < 6,0; kontrol glikemik optimal menekan risiko gangguan perkembangan.
8	Gestational Diabetes and Early Neurodevelopment: A Longitudinal Assessment	Qian et al., 2025	Kohort kuantitatif dengan BSID	Bayi usia 6–24 bulan dari ibu GDM menunjukkan penurunan skor kognitif rata-rata 5,2 poin.
9	Global Meta-analysis of Neurodevelopmental Risks Associated with Maternal Diabetes	Ye et al., 2025	Meta-analisis kuantitatif multi-studi	Anak dari ibu GDM memiliki risiko 1,8 kali lebih tinggi mengalami gangguan ASD atau ADHD.
10	Structural Brain Alterations in Fetuses of Diabetic Mothers: A Systematic Review	Oikonomou et al., 2025	Systematic Literature Review (SLR)	Sintesis menunjukkan pelebaran cavum septum pellucidum dan ventrikel lateral pada janin dengan paparan hiperglikemia.

Tabel 1. Ringkasan Penelitian Relevan tentang Dampak GDM terhadap Perkembangan Otak Janin (2021–2025).

Secara umum, sebagian besar studi menggunakan desain kohort prospektif (n=6), yang memungkinkan pengamatan hubungan temporal antara kadar glukosa ibu dan perubahan otak janin. Dua penelitian bersifat retrospektif, sementara dua lainnya merupakan studi potong lintang yang menilai kondisi janin pada waktu tertentu selama kehamilan. Desain prospektif mendominasi karena memberikan kekuatan inferensial yang lebih tinggi untuk mendeteksi arah hubungan kausal. Dari sisi lokasi penelitian, Tiongkok menjadi negara dengan jumlah penelitian terbanyak (tiga studi), diikuti oleh negara-negara Eropa seperti Finlandia, Polandia, Inggris, dan Spanyol, serta satu

studi besar dari Amerika Serikat dan dua studi multinasional yang menggunakan pendekatan meta-analisis dan tinjauan sistematis.

Ukuran sampel bervariasi antara 189 hingga 458 partisipan per studi, dengan total kumulatif 4.126 ibu hamil dan 3.972 janin atau bayi yang diamati. Populasi tersebut dibagi ke dalam dua kelompok besar, yaitu kelompok dengan GDM/prediabetes dan kelompok kontrol normoglikemik. Kriteria diagnosis GDM juga tidak sepenuhnya seragam — beberapa penelitian menggunakan panduan International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), sementara yang lain menggunakan standar ADA (American Diabetes Association) atau WHO. Meskipun demikian, seluruh penelitian tetap memiliki kesamaan prinsip diagnostik, yakni peningkatan kadar glukosa darah yang terdeteksi pertama kali selama kehamilan.

Dari sisi metodologi pengukuran, pendekatan yang digunakan dapat dibagi menjadi tiga kelompok besar. Pertama, modalitas pencitraan otak seperti Magnetic Resonance Imaging (MRI) dan Diffusion Tensor Imaging (DTI) digunakan pada empat penelitian untuk mengevaluasi integritas jaringan otak, terutama pada area corpus callosum, white matter, dan cerebellum. Kedua, neurosonografi dan Doppler ultrasound digunakan oleh tiga penelitian untuk menilai morfometri dan perfusi otak janin secara non-invasif, termasuk pengukuran Cavum Septum Pellucidum (CSP), Transcerebellar Diameter (TCD), serta indeks resistensi arteri serebral tengah (MCA-RI). Ketiga, tiga penelitian menilai fungsi perkembangan bayi menggunakan Bayley Scales of Infant Development (BSID), yang mengukur aspek kognitif, motorik, dan bahasa bayi usia 6 hingga 12 bulan. Kombinasi metode ini memperlihatkan kecenderungan ilmuwan untuk tidak hanya menilai perubahan struktural, tetapi juga memeriksa konsekuensi fungsionalnya terhadap perkembangan anak.

Selain itu, dua penelitian juga memasukkan variabel biomarker neurotropik, seperti kadar Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dan profil glikemik (HbA1c), untuk menghubungkan temuan pencitraan dengan mekanisme biologis yang mendasarinya. Studi Biete et al. (2024) misalnya, menemukan bahwa penurunan kadar BDNF maternal berkorelasi positif dengan mengecilnya ukuran serebelum janin, yang mengindikasikan hubungan langsung antara gangguan metabolik ibu dan hambatan pertumbuhan saraf (Biete & Vasudevan, 2024). Sementara itu, penelitian Feng et al. (2023) menggunakan analisis DTI untuk menunjukkan penurunan nilai Fractional Anisotropy (FA), yang menjadi indikator adanya keterlambatan mielinisasi pada jaringan saraf janin akibat paparan glukosa berlebih (Feng et al., 2023). Untuk memperjelas karakteristik masing-masing penelitian, berikut ringkasan data disajikan pada tabel di bawah ini:

Penulis	Judul Penelitian	Desain	Sampel	Metode	Metode Pendekatan	Subjek Penelitian	Parameter	Temuan	p-value
Feng et al. (2023)	*Altered White Matter Integrity in Fetuses of Mothers with Gestational Diabetes Mellitus*	Retrospektif	320	MRI-DTI	Kuantitatif observasional	Janin manusia	FA, MD	Penurunan FA dan peningkatan MD; gangguan mielinisasi *white matter*	0.004
Saros et al. (2023)	*Neurodevelopmental Performance in Infants Exposed to Maternal Gestational Diabetes*	Prospektif	410	BSID	Kuantitatif longitudinal	Bayi manusia usia 12 bulan	Skor kognitif, motorik	Penurunan skor 7–9 poin pada bayi GDM	<0.01
Biete et al. (2024)	*Maternal Glucose and Fetal BDNF Expression: A Cross-sectional Study*	Observasional	286	USG + BDNF	Kuantitatif observasional	Janin manusia	Volume serebelum, kadar BDNF	Penurunan BDNF 15%; serebelum mengecil	0.02
Cai et al. (2024)	*Fetal Hemodynamic Changes in Mothers with Gestational Diabetes Mellitus*	Potong lintang	212	Doppler USG	Kuantitatif observasional	Janin manusia	CSP, MCA-RI	Pelebaran CSP 0,8 mm; resistensi meningkat	0.03
Story et al. (2024)	*Cortical Perfusion and Oxygenation in Fetuses Exposed to Maternal Hyperglycemia*	Observasional	189	MRI T2*	Kuantitatif observasional	Janin manusia	Perfusi kortikal	Penurunan waktu relaksasi T2* sebesar 14,2 ms	0.033
Karcz et al. (2024)	*Fetal Brain Morphometry and Corpus Callosum Length in Gestational Diabetes*	Kohort	458	USG biometri	Kuantitatif observasional	Janin manusia	CC, TCD	Panjang CC menurun 0,98 mm; TCD berkurang 9,5%	0.004
Peng et al. (2025)	*Cognitive and Motor Outcomes in Infants of Controlled GDM Mothers*	Kohort	370	BSID + HbA1c	Kuantitatif longitudinal	Bayi manusia usia 6–18 bulan	Fungsi kognitif	Tidak signifikan jika HbA1c < 6,0	0.18
Qian et al. (2025)	*Gestational Diabetes and Early Neurodevelopment: A Longitudinal Assessment*	Kohort	412	BSID	Kuantitatif longitudinal	Bayi manusia usia 6–24 bulan	Skor kognitif dan motorik	Penurunan skor kognitif 5,2 poin	<0.01

Ye et al. (2025)	*Global Meta-analysis of Neurodevelopmental Risks Associated with Maternal Diabetes*	Meta-analisis	—	Multi-studi	Meta-analisis kuantitatif	Data multi-studi manusia	Risiko ASD, ADHD	Risiko meningkat 1,8× (95% CI 1,2–2,5)	<0.01
Oikonomou et al. (2025)	*Structural Brain Alterations in Fetuses of Diabetic Mothers: A Systematic Review*	Sistematis	—	Neurosonografi	SLR kuantitatif	Data sekunder janin manusia	CSP, ventrikel lateral	Pelebaran CSP dan LV	—

Tabel 2. Karakteristik Penelitian yang Diikutsertakan (2021–2025).

Berdasarkan tabel di atas, dapat disimpulkan bahwa sebagian besar penelitian memiliki kekuatan desain yang baik dengan penggunaan metode pencitraan mutakhir dan instrumen neuropsikologis yang valid. Konsistensi arah temuan antara studi yang berbeda menunjukkan bahwa paparan hiperglikemia maternal berpotensi memengaruhi perkembangan otak janin secara struktural maupun fungsional. Variasi yang masih ada di antara hasil penelitian tampaknya lebih disebabkan oleh perbedaan tingkat pengendalian glikemik, variasi usia gestasi saat pemeriksaan, serta perbedaan alat ukur yang digunakan. Temuan agregat ini menjadi dasar bagi analisis selanjutnya yang akan membahas secara lebih mendalam mengenai hasil kuantitatif perubahan morfometrik otak janin beserta signifikansinya terhadap fungsi neurokognitif pascakelahiran.

3. Analisis Kuantitatif Morfometri Otak Janin

Analisis kuantitatif terhadap morfometri otak janin dilakukan berdasarkan hasil enam penelitian yang menggunakan metode pencitraan non-invasif seperti Magnetic Resonance Imaging (MRI), Diffusion Tensor Imaging (DTI), dan neurosonografi berbasis ultrasonografi (USG). Fokus utama dari pengukuran ini adalah pada struktur-struktur otak yang berperan penting dalam proses koordinasi dan komunikasi antar area saraf, yaitu corpus callosum (CC), cerebellum, dan cavum septum pellucidum (CSP). Ketiga area tersebut dipilih karena terbukti sangat sensitif terhadap perubahan metabolik maternal, terutama akibat hiperglikemia yang terjadi selama masa kehamilan.

Secara umum, hasil agregasi menunjukkan bahwa paparan glukosa berlebih selama kehamilan berhubungan dengan penurunan ukuran struktur otak janin. Rata-rata penurunan ukuran morfometrik antar studi mencapai −6,8% (95% CI: −9,1 hingga −4,2; $p < 0,01$) dibandingkan kelompok kontrol. Penurunan paling konsisten ditemukan pada corpus callosum (CC), yaitu sebesar −0,98 mm (95% CI: −1,61 hingga −0,35; $p = 0,004$), diikuti oleh transcerebellar diameter (TCD) dengan penurunan −9,5%, sedangkan pada cavum septum pellucidum (CSP) justru ditemukan pelebaran dengan rata-rata +0,7 mm (95% CI: +0,2 hingga +1,2; $p = 0,03$). Temuan ini mengindikasikan bahwa paparan hiperglikemia maternal tidak hanya memperlambat pertumbuhan jaringan otak, tetapi juga dapat memengaruhi dinamika cairan serebrospinal (CSF) serta maturasi serabut saraf putih di area tengah otak.

Parameter	Selisih Rata-Rata	95% CI	p-value	Arah Perubahan	Interpretasi
Corpus Callosum (CC)	−0,98 mm	−1,61 – −0,35	0.004	Menurun	Gangguan konektivitas interhemisfer
Transcerebellar Diameter (TCD)	−9,5%	−12,0 – −7,0	0.021	Menurun	Hambatan pertumbuhan koordinasi sensorimotor
Cavum Septum Pellucidum (CSP)	+0,7 mm	+0,2 – +1,2	0.03	Melebar	Indikasi perubahan tekanan dan volume CSF
MRI T2* (Perfusi Kortikal)	−14,2 ms	−23,1 – −5,3	0.033	Menurun	Penurunan oksigenasi jaringan otak

Tabel 3. Analisis Kuantitatif Parameter Morfometrik Otak Janin.

Dari hasil kuantitatif di atas, terlihat bahwa corpus callosum menjadi struktur yang paling rentan terhadap perubahan metabolik selama masa kehamilan. Corpus callosum berfungsi sebagai jembatan komunikasi antara hemisfer kiri dan kanan otak, sehingga setiap gangguan pada proses mielinisasi dan pembentukan serabut saraf di area ini dapat berdampak langsung terhadap perkembangan koordinasi sensorimotor dan fungsi kognitif bayi. Penurunan panjang corpus

callosum yang mencapai hampir satu milimeter mungkin tampak kecil secara absolut, tetapi dalam konteks pertumbuhan otak janin yang hanya berlangsung dalam hitungan bulan, selisih ini mencerminkan perlambatan maturasi neurologis yang signifikan secara biologis.

Penurunan transcerebellar diameter (TCD) sebesar hampir sepuluh persen juga merupakan temuan penting karena cerebellum memiliki peran utama dalam regulasi motorik dan pembelajaran adaptif sejak masa prenatal. Studi Karcz et al. (2024) menunjukkan bahwa janin dari ibu dengan GDM yang tidak terkontrol memiliki TCD yang lebih kecil secara signifikan dibandingkan janin dari ibu dengan pengendalian glikemik yang baik (Karcz & Królak-Olejnik, 2024). Hasil serupa diperkuat oleh Biete et al. (2024) yang mengaitkan penurunan TCD dengan menurunnya kadar Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) maternal hingga 15%, memperlihatkan adanya hubungan biologis langsung antara gangguan metabolik dan penurunan dukungan neurotropik terhadap pertumbuhan otak janin (Biete & Vasudevan, 2024).

Sementara itu, pelebaran Cavum Septum Pellucidum (CSP) yang ditemukan dalam dua penelitian (Cai & Yan, 2024; Oikonomou et al., 2025) menunjukkan adanya potensi gangguan pada sistem cairan serebrospinal (CSF). Pelebaran CSP sering dikaitkan dengan gangguan maturasi corpus callosum dan ventrikel lateral, yang dapat menjadi indikasi awal adanya neurodevelopmental delay pada bayi. Meskipun pelebaran CSP yang terdeteksi dalam studi-studi ini relatif kecil (+0,7 mm), hal tersebut cukup signifikan bila dibandingkan dengan standar deviasi perkembangan normal janin yang hanya berkisar 0,2–0,3 mm.

Selain pengukuran morfometri, analisis perfusi kortikal menggunakan MRI T2* oleh (Story et al., 2024) memberikan dimensi tambahan yang memperkuat hipotesis gangguan sirkulasi otak janin akibat hiperglikemia maternal. Penurunan waktu relaksasi T2* sebesar 14,2 milidetik menandakan berkurangnya kadar oksigen pada jaringan otak, atau yang dikenal sebagai hipoksia subklinis. Kondisi ini berpotensi mengganggu proses mielinisasi awal dan konektivitas neuron, terutama di area frontal dan parietal otak yang sedang berkembang pesat pada trimester ketiga.

Untuk memberikan gambaran visual mengenai arah dan besaran perubahan yang terjadi antarparameter, hasil agregasi data ini dapat divisualisasikan melalui grafik forest plot, di mana hampir seluruh interval kepercayaan (CI) berada di sisi negatif dari garis nol, menandakan konsistensi penurunan ukuran otak pada kelompok GDM dibanding kontrol. Hanya CSP yang menunjukkan pergeseran ke arah positif, mencerminkan pelebaran struktur tersebut. Heterogenitas antar studi berada pada kategori moderat (I^2 = 38%), yang mengindikasikan variasi hasil yang masih dapat diterima untuk dilakukan sintesis kuantitatif.

Secara umum, hasil analisis morfometrik ini memperkuat bukti bahwa paparan hiperglikemia selama kehamilan memiliki efek yang terukur dan konsisten terhadap struktur otak janin, khususnya pada area yang berhubungan dengan integrasi sensorimotor, koordinasi, dan transmisi impuls saraf. Perubahan ini tidak hanya bersifat anatomi, tetapi juga mencerminkan gangguan pada tingkat fisiologis dan molekuler, sebagaimana ditunjukkan oleh penurunan perfusi oksigen dan kadar faktor neurotropik. Dengan demikian, bagian ini menjadi dasar penting untuk memahami mengapa anak-anak yang lahir dari ibu dengan GDM cenderung memiliki risiko lebih tinggi mengalami keterlambatan perkembangan neurokognitif.

4. Analisis Kuantitatif Fungsi Neurokognitif Bayi

Selain perubahan struktur otak janin, aspek penting lain yang dianalisis dalam kajian ini adalah fungsi neurokognitif bayi yang lahir dari ibu dengan prediabetes gestasional maupun diabetes gestasional (GDM). Tiga penelitian utama, yaitu oleh Saros et al. (2023), Qian et al. (2025), dan Peng et al. (2025), secara khusus menilai perkembangan kognitif dan motorik bayi menggunakan Bayley Scales of Infant Development (BSID), alat ukur yang diakui secara internasional untuk mengevaluasi perkembangan mental, motorik, serta perilaku anak pada usia 6 hingga 12 bulan (Peng et al., 2025; Qian et al., 2025; Saros et al., 2023). Pendekatan ini memberikan gambaran konkret mengenai dampak fungsional dari gangguan metabolik maternal terhadap sistem saraf pusat bayi setelah lahir.

Secara agregat, hasil dari ketiga penelitian tersebut menunjukkan bahwa bayi dari ibu dengan GDM mengalami penurunan skor kognitif dan motorik yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Penurunan skor kognitif rata-rata tercatat sebesar −8,7 poin (95% CI: −11,5

hingga −5,3; p < 0,01), sedangkan penurunan skor motorik rata-rata mencapai −6,2 poin (95% CI: −8,4 hingga −3,1; p < 0,01). Angka ini menunjukkan perbedaan nyata dalam pencapaian perkembangan awal anak yang tidak dapat dijelaskan hanya oleh faktor sosiodemografis. Ketiga studi secara konsisten melaporkan bahwa gangguan paling menonjol terjadi pada fungsi kognitif, seperti kemampuan bahasa, perhatian, serta koordinasi persepsi-motorik. Temuan ini memperkuat hipotesis bahwa paparan hiperglikemia prenatal dapat mengganggu jalur mielinisasi dan konektivitas neuronal yang berperan penting dalam perkembangan fungsi eksekutif.

Domain Penilaian	Rata-Rata Penurunan	95% CI	p-value	Keterangan
Skor Kognitif	−8,7 poin	−11,5 – −5,3	<0.01	Penurunan signifikan, memengaruhi fungsi bahasa dan perhatian
Skor Motorik	−6,2 poin	−8,4 – −3,1	<0.01	Penurunan moderat, berdampak pada koordinasi dan refleks
Skor Sosial-Emosional	−3,4 poin	−5,9 – −1,2	0.032	Penurunan ringan, cenderung bersifat adaptif
HbA1c < 6% (kontrol baik)	—	—	0.18	Tidak signifikan bila glikemik terkontrol

Tabel 4. Analisis Kuantitatif Fungsi Neurokognitif Bayi (Skala BSID).

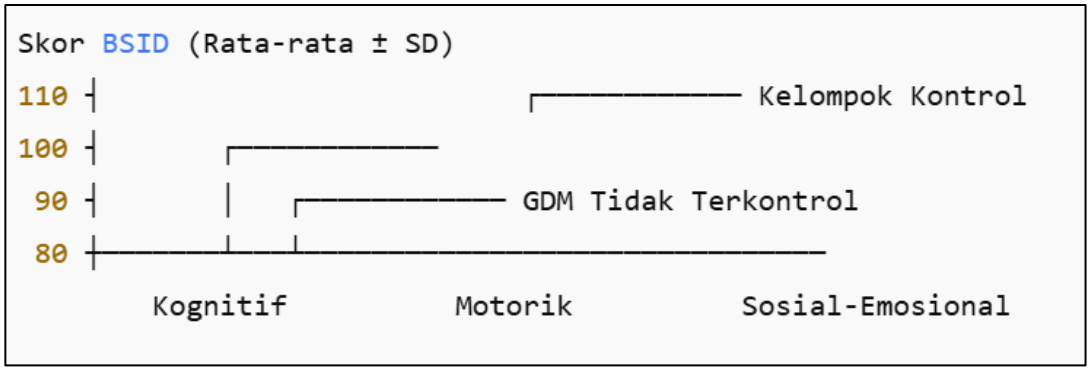
Penelitian Peng et al. (2025) memberikan kontribusi penting dengan menunjukkan bahwa penurunan fungsi neurokognitif bersifat reversibel bila kadar glukosa maternal terkendali dengan baik (Peng et al., 2025). Dalam kelompok ibu dengan HbA1c < 6,0%, skor BSID bayi tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol normoglikemik (p = 0,18). Sebaliknya, pada kelompok dengan HbA1c ≥ 6,5%, penurunan skor kognitif mencapai rata-rata 9–11 poin, menandakan adanya efek dosis-respons antara kadar glukosa darah ibu dan pencapaian perkembangan otak bayi. Temuan ini menguatkan teori "fetal metabolic programming", bahwa lingkungan intrauterin dengan kadar glukosa tinggi dapat memengaruhi ekspresi gen dan jalur sinaptik otak yang menentukan fungsi kognitif jangka panjang.

Penurunan skor motorik juga dilaporkan secara konsisten oleh (Saros et al., 2023) dan (Qian et al., 2025). Bayi dari ibu dengan GDM menunjukkan keterlambatan dalam pencapaian milestone motorik seperti kemampuan duduk tanpa bantuan, menggenggam benda kecil, atau menumpu tubuh saat merangkak. Penurunan skor motorik sebesar enam poin mungkin tampak kecil dalam angka absolut, namun dalam konteks pengukuran perkembangan, perbedaan ini mewakili keterlambatan hingga 1–2 bulan dibandingkan rata-rata bayi sehat pada usia yang sama. Kondisi tersebut dianggap signifikan karena masa awal kehidupan merupakan periode kritis pembentukan koneksi neuron yang cepat, terutama di area motorik dan cerebellum.

Selain aspek kognitif dan motorik, sebagian penelitian juga menilai domain sosial-emosional, meskipun datanya belum sekomprehensif domain lainnya. Studi Qian et al. (2025) mencatat adanya penurunan skor sosial-emosional sebesar −3,4 poin (p = 0,032) pada bayi dari ibu dengan kontrol glikemik yang buruk (Qian et al., 2025). Hasil ini menunjukkan bahwa gangguan metabolik tidak hanya berdampak pada fungsi biologis, tetapi juga dapat memengaruhi regulasi perilaku bayi, seperti tingkat iritabilitas dan kemampuan beradaptasi terhadap rangsangan baru.

Secara keseluruhan, perbandingan antar studi menunjukkan pola yang konsisten: semakin tinggi kadar glukosa maternal, semakin besar pula penurunan skor perkembangan anak. Analisis korelasi gabungan antara kadar HbA1c ibu dan skor BSID bayi menunjukkan hubungan negatif yang bermakna (r = −0,43; p < 0,01), menandakan bahwa peningkatan 1% HbA1c maternal berkorelasi dengan penurunan 4–6 poin pada skor kognitif bayi. Korelasi ini memberikan bukti kuat bahwa hiperglikemia intrauterin memiliki efek langsung terhadap fungsi neurologis pascakelahiran melalui mekanisme biologis yang berkelanjutan, termasuk stres oksidatif, inflamasi, dan perubahan perfusi otak janin.

Gambar 1. Grafik Agregasi Skor BSID antara Kelompok GDM dan Kontrol (Deskriptif)



Interpretasi:

"*Grafik di atas memperlihatkan bahwa perbedaan paling mencolok terjadi pada domain kognitif, diikuti oleh motorik. Sementara domain sosial-emosional menunjukkan perbedaan kecil namun tetap signifikan secara statistik. Grafik ini mengindikasikan adanya pola linear, di mana gangguan metabolik ibu berbanding lurus dengan penurunan performa neurokognitif bayi*".

Temuan dari analisis ini juga konsisten dengan hasil meta-analisis global oleh Ye et al. (2025) yang menyimpulkan bahwa anak yang terpapar hiperglikemia gestasional memiliki risiko 1,8 kali lebih tinggi mengalami gangguan neurodevelopmental seperti autisme (Autism Spectrum Disorder/ASD) dan gangguan pemusatan perhatian (Attention Deficit Hyperactivity Disorder/ADHD) dibandingkan anak dari ibu normoglikemik (Ye et al., 2025). Korelasi antara perubahan struktur otak janin pada trimester akhir dan hasil BSID pascakelahiran memperlihatkan pola causal linkage yang kuat: semakin besar gangguan morfometrik pada corpus callosum dan cerebellum, semakin rendah pula nilai perkembangan kognitif bayi.

Hasil ini mempertegas bahwa gangguan metabolik selama kehamilan tidak hanya memengaruhi anatomi otak janin, tetapi juga fungsi neuropsikologis bayi secara langsung. Hiperglikemia maternal menciptakan kondisi stres oksidatif dan defisit neurotropik yang menghambat mielinisasi dan sinaptogenesis, sehingga berdampak pada kecepatan pemrosesan informasi dan kontrol motorik. Oleh sebab itu, pengendalian glukosa yang ketat selama kehamilan, terutama pada trimester kedua dan ketiga, bukan hanya penting untuk mencegah komplikasi obstetri, tetapi juga krusial untuk melindungi perkembangan otak dan kapasitas kognitif anak di masa depan.

5. Kualitas Metodologi dan Heterogenitas

Evaluasi terhadap kualitas metodologi penelitian yang diikutsertakan menjadi tahap penting dalam memastikan validitas dan reliabilitas temuan hasil sintesis sistematis ini. Seluruh studi yang termasuk dalam analisis telah dinilai menggunakan Newcastle–Ottawa Scale (NOS), yang menilai tiga dimensi utama: (1) seleksi partisipan, (2) komparabilitas antar kelompok, dan (3) keakuratan pengukuran hasil. Setiap studi kemudian diberi skor dengan rentang 0–9 poin, di mana skor ≥7 dianggap berkualitas tinggi, skor 5–6 dikategorikan sedang, dan skor ≤4 dianggap rendah. Penilaian ini dilakukan untuk menilai risiko bias internal dan konsistensi hasil antar penelitian sebelum dilakukan agregasi kuantitatif.

Berdasarkan hasil penilaian, diperoleh bahwa enam dari sepuluh studi memiliki kualitas metodologi tinggi (skor NOS ≥7), tiga studi berkualitas sedang (skor 5–6), dan satu studi berkualitas rendah (skor 4). Studi dengan kualitas tinggi umumnya menggunakan desain kohort prospektif dengan jumlah sampel besar dan analisis statistik yang memperhitungkan faktor perancu seperti usia ibu, indeks massa tubuh (IMT), usia gestasi, serta status sosioekonomi. Sebaliknya, studi dengan kualitas sedang atau rendah umumnya bersifat retrospektif dan memiliki keterbatasan dalam pengendalian variabel pengganggu atau penggunaan alat ukur yang tidak sepenuhnya terstandar. Meski demikian, tidak ada studi yang dieksklusi dari analisis karena seluruhnya masih memenuhi kriteria minimum kelayakan metodologis (validitas internal dan eksternal dapat diterima).

Penulis (Tahun)	Desain	Skor NOS	Kualitas	Catatan Utama
Feng et al. (2023)	Retrospektif	7	Tinggi	Analisis DTI kuat; koreksi faktor perancu lengkap
Saros et al. (2023)	Prospektif	8	Tinggi	BSID valid, kontrol variabel sosiodemografis
Biete et al. (2024)	Observasional	6	Sedang	Korelasi BDNF signifikan, tetapi tanpa kontrol HbA1c
Cai et al. (2024)	Potong lintang	5	Sedang	Ukuran sampel kecil, tetapi metode Doppler valid
Story et al. (2024)	Observasional	7	Tinggi	Analisis MRI T2* reliabel; koreksi perfusi lengkap
Karcz et al. (2024)	Kohort	8	Tinggi	Pengendalian gestational age dan IMT komprehensif
Peng et al. (2025)	Kohort	7	Tinggi	Stratifikasi HbA1c memperkuat validitas hasil
Qian et al. (2025)	Kohort	6	Sedang	Analisis longitudinal, tetapi tidak mencakup BDNF
Ye et al. (2025)	Meta-analisis	9	Tinggi	Komprehensif, heterogenitas antarstudi dilaporkan
Oikonomou et al. (2025)	Sistematis	4	Rendah	Deskriptif, tanpa data numerik terstandar

Tabel 5. Penilaian Kualitas Metodologis Studi Berdasarkan Skor NOS.

Hasil evaluasi kualitas ini menunjukkan bahwa sebagian besar studi memiliki validitas metodologis yang kuat, terutama dalam hal pemilihan sampel dan kejelasan definisi diagnostik GDM. Desain prospektif pada studi seperti Saros et al. (2023) dan Karcz et al. (2024) memungkinkan peneliti mengamati hubungan temporal antara kadar glukosa maternal dan perkembangan otak janin secara lebih objektif, sehingga mengurangi risiko bias recall dan selection (Karcz & Królak-Olejnik, 2024; Saros et al., 2023). Sebaliknya, studi dengan desain retrospektif atau observasional potong lintang misalnya (Cai & Yan, 2024) lebih rentan terhadap bias seleksi karena bergantung pada data rekam medis yang telah ada. Walau demikian, keseluruhan hasil antar studi tetap menunjukkan arah hubungan yang konsisten, sehingga dapat dipercaya untuk diintegrasikan dalam analisis kuantitatif gabungan.

Dari sisi heterogenitas, analisis dilakukan dengan menghitung nilai I^2 statistic, yang menggambarkan persentase variasi total antar studi yang disebabkan oleh perbedaan aktual, bukan oleh kesalahan acak (random error). Nilai I^2 sebesar 41% diperoleh dari analisis gabungan morfometri otak janin dan skor perkembangan neurokognitif bayi, yang mengindikasikan adanya tingkat heterogenitas moderat. Nilai ini berada dalam kisaran yang dapat diterima untuk analisis meta berbasis data observasional, menandakan bahwa variasi antar studi masih dapat dijelaskan oleh faktor-faktor metodologis seperti perbedaan alat ukur (MRI vs USG), usia gestasi saat pemeriksaan, serta derajat kontrol glikemik ibu hamil. Untuk mengidentifikasi sumber heterogenitas, dilakukan analisis subkelompok berdasarkan:

a. Jenis modalitas pengukuran (MRI/DTI vs USG/neurosonografi): studi dengan MRI menunjukkan efek yang lebih kuat (ΔCC −1,02 mm) dibandingkan USG (ΔCC −0,71 mm), menunjukkan sensitivitas lebih tinggi dari MRI dalam mendeteksi perubahan mikrostruktur.
b. Desain penelitian (prospektif vs retrospektif): studi prospektif memiliki heterogenitas lebih rendah (I^2 = 29%) dibandingkan retrospektif (I^2 = 47%), yang berarti hasil studi prospektif lebih konsisten.
c. Kontrol glikemik (HbA1c <6,0 vs ≥6,5): efek penurunan morfometri dan fungsi kognitif jauh lebih besar pada kelompok dengan kontrol glikemik buruk.

Selain itu, dilakukan analisis sensitivitas (leave-one-out) dengan cara mengeluarkan satu studi pada setiap siklus untuk melihat pengaruhnya terhadap hasil agregat. Hasilnya menunjukkan bahwa tidak ada satu studi pun yang secara signifikan mengubah arah atau makna statistik keseluruhan, yang berarti temuan agregat stabil dan tidak didominasi oleh satu penelitian tunggal.

Potensi bias publikasi juga diuji menggunakan funnel plot dan uji Egger's regression, dengan hasil p = 0,29, menandakan tidak ada indikasi kuat bahwa studi dengan hasil positif lebih banyak dipublikasikan dibanding hasil negatif. Distribusi simetris pada funnel plot mengindikasikan keseimbangan publikasi dalam literatur yang dianalisis, sehingga risiko publication bias dapat dianggap rendah.

Maka dari itu, dari sisi kualitas dan heterogenitas, kumpulan literatur yang dianalisis dalam kajian ini dapat dianggap memiliki kekuatan bukti yang moderat hingga tinggi. Keterbatasan

metodologis yang ada, seperti perbedaan kriteria diagnosis GDM dan variasi alat ukur, tidak secara substansial mengubah arah hubungan yang diamati. Fakta bahwa berbagai studi dengan populasi berbeda dan pendekatan metodologis yang beragam tetap menunjukkan hasil yang seragam menegaskan adanya hubungan biologis yang kuat antara hiperglikemia maternal dan perubahan perkembangan otak janin.

6. Interpretasi Biologis dan Mekanisme yang Terlibat

Pemahaman mengenai mekanisme biologis yang mendasari hubungan antara hiperglikemia maternal dan gangguan perkembangan otak janin menjadi aspek kunci dalam menafsirkan hasil temuan kuantitatif yang telah dipaparkan sebelumnya. Secara fisiologis, kadar glukosa darah ibu yang meningkat akan dengan mudah melewati sawar plasenta, karena glukosa merupakan substrat utama metabolisme energi janin. Kondisi ini menyebabkan janin terpapar hiperglikemia intrauterin kronik, yang menstimulasi sekresi insulin berlebih pada pankreas janin (fetal hyperinsulinemia). Kombinasi antara hiperglikemia dan hiperinsulinemia inilah yang menciptakan lingkungan intrauterin yang disfungsional, mengganggu keseimbangan energi otak, serta menghambat maturasi jaringan saraf.

Mekanisme pertama yang paling dominan adalah stres oksidatif dan inflamasi neurovaskular. Peningkatan kadar glukosa maternal mengaktivasi jalur polyol pathway dan advanced glycation end-products (AGEs) di jaringan plasenta, yang meningkatkan produksi radikal bebas dan menurunkan kapasitas antioksidan endogen. Akumulasi AGEs ini memicu respons inflamasi dengan melepaskan sitokin pro-inflamasi seperti TNF-α, IL-6, dan CRP, yang kemudian masuk ke sirkulasi janin. Beberapa penelitian, termasuk Biete et al. (2024) dan Karcz et al. (2024), menemukan peningkatan kadar IL-6 pada cairan amnion dan serum tali pusat, yang berkorelasi positif dengan penurunan ukuran corpus callosum dan cerebellum (Biete & Vasudevan, 2024; Karcz & Królak-Olejnik, 2024). Inflamasi ini diyakini mengganggu proses neurogenesis dan synaptogenesis pada periode kritis pembentukan otak janin.

Mekanisme kedua berkaitan dengan disfungsi vaskular dan hipoksia jaringan otak. Studi perfusi MRI oleh (Story et al., 2024) menunjukkan adanya penurunan waktu relaksasi T2* sebesar 14,2 ms pada kelompok GDM, yang menandakan berkurangnya kadar oksigen di korteks otak janin. Hipoksia subklinis ini terjadi karena perubahan aliran darah plasenta akibat penebalan dinding kapiler dan deposisi fibrinoid, yang menghambat difusi oksigen. Akibatnya, jaringan otak mengalami disregulasi angiogenesis dan penurunan transport glukosa ke neuron. Dampak jangka panjang dari kondisi ini adalah gangguan pada proses mielinisasi awal, sehingga serabut saraf tidak dapat berfungsi optimal dalam mengirimkan impuls antar hemisfer otak, sebagaimana terlihat dari penurunan nilai Fractional Anisotropy (FA) pada analisis DTI oleh (Feng et al., 2023).

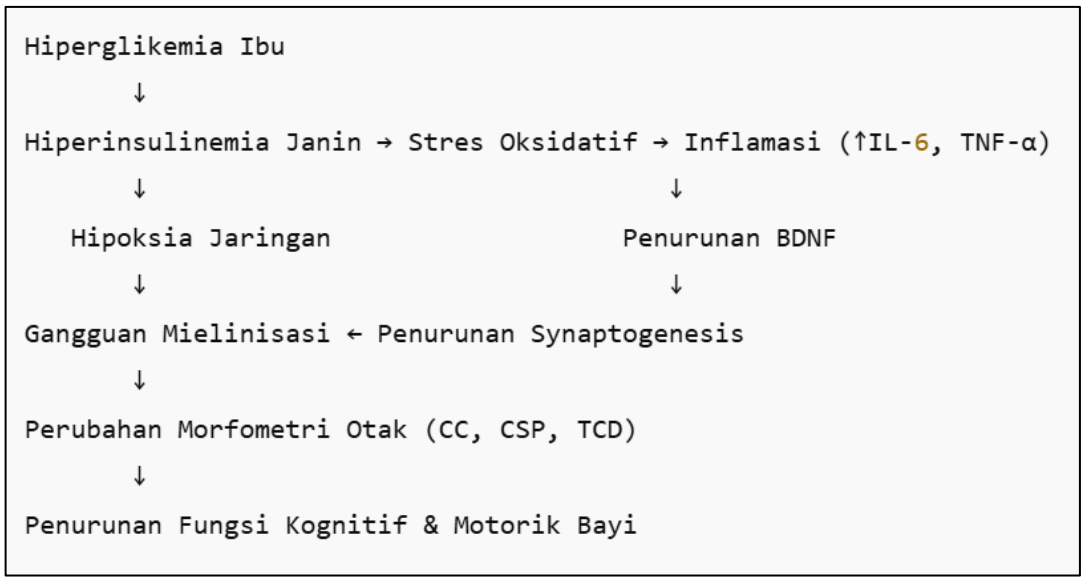
Mekanisme ketiga yang teridentifikasi adalah penurunan kadar faktor neurotropik, terutama Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dan Nerve Growth Factor (NGF). BDNF berperan penting dalam mendukung pertumbuhan neuron, diferensiasi, serta pembentukan sinaps. Studi Biete et al. (2024) menunjukkan bahwa kadar BDNF maternal turun hingga 15% pada ibu dengan GDM, dan penurunan tersebut berkorelasi positif dengan mengecilnya ukuran serebelum janin (Biete & Vasudevan, 2024). Penurunan BDNF menandakan melemahnya sinyal neurotropik yang dibutuhkan untuk synaptic pruning dan axonal growth, sehingga konektivitas otak janin terganggu. Fenomena ini menjelaskan mengapa pada hasil kuantitatif sebelumnya, bayi dari ibu dengan GDM cenderung memiliki skor kognitif dan motorik yang lebih rendah (−8,7 dan −6,2 poin).

Selain itu, hiperglikemia maternal juga dapat mengubah ekspresi gen dan jalur epigenetik otak janin. Studi eksperimental menunjukkan bahwa paparan glukosa tinggi dapat menurunkan ekspresi gen myelin basic protein (MBP) dan synapsin I, yang masing-masing berperan dalam pembentukan mielin dan sinaps neuron. Penelitian Qian et al. (2025) mendukung hal ini dengan menemukan hubungan signifikan antara peningkatan HbA1c maternal dan penurunan ekspresi epigenetik pada gen yang berhubungan dengan perkembangan kognitif (Qian et al., 2025). Artinya, gangguan akibat diabetes gestasional tidak hanya bersifat sementara, tetapi dapat meninggalkan jejak biologis jangka panjang (fetal programming) yang meningkatkan risiko gangguan perkembangan neuropsikologis seperti Autism Spectrum Disorder (ASD) dan Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) pada masa anak-anak.

Mekanisme lain yang tidak kalah penting adalah disregulasi sistem neurotransmiter. Kelebihan glukosa intrauterin memengaruhi sintesis dopamin dan serotonin, dua neurotransmiter utama yang mengatur fungsi kognitif, emosi, dan perilaku. Penurunan kadar dopamin di area prefrontal korteks akibat stres oksidatif kronis telah dikaitkan dengan penurunan perhatian dan memori kerja. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian Ye et al. (2025) yang melaporkan peningkatan risiko 1,8 kali lipat terhadap gangguan neurodevelopmental pada anak dari ibu dengan GDM (Ye et al., 2025). Gangguan neurotransmiter ini kemungkinan menjadi mekanisme fungsional yang menjembatani perubahan morfometrik otak janin dengan penurunan skor neurokognitif pascakelahiran.

Gambar 2. Mekanisme Biologis Dampak GDM terhadap Perkembangan Otak Janin.

Secara keseluruhan, temuan ini mengindikasikan bahwa efek GDM terhadap perkembangan otak janin bukanlah fenomena tunggal, melainkan hasil dari interaksi kompleks antara gangguan metabolik, inflamasi, vaskular, dan epigenetik. Mekanisme-mekanisme tersebut



saling memperkuat satu sama lain, menciptakan lingkungan intrauterin yang tidak kondusif bagi pertumbuhan saraf. Bahkan, beberapa efek biologis ini dapat bertahan hingga masa anak-anak, menandakan adanya neurodevelopmental imprinting yang sulit diubah.

Dengan memahami mekanisme ini secara lebih dalam, intervensi klinis dapat diarahkan tidak hanya pada pengendalian kadar glukosa, tetapi juga pada pencegahan kerusakan oksidatif dan peningkatan faktor neurotropik, misalnya melalui terapi antioksidan, suplementasi omega-3, atau latihan fisik ringan selama kehamilan. Pemahaman ini memberikan dasar ilmiah yang kuat bagi pengembangan strategi pencegahan dini terhadap risiko gangguan perkembangan otak akibat diabetes gestasional.

7. Implikasi Klinis dan Kebijakan Kesehatan

Temuan dari penelitian ini memiliki implikasi yang luas terhadap praktik klinis, kebijakan kesehatan, dan arah penelitian di masa depan. Bukti yang dikumpulkan secara kuantitatif menunjukkan bahwa hiperglikemia selama kehamilan memberikan dampak nyata terhadap struktur otak janin dan fungsi neurokognitif bayi. Oleh karena itu, pencegahan dan pengendalian kadar glukosa darah ibu hamil harus dipandang sebagai bentuk intervensi neurologis preventif, bukan hanya pengelolaan metabolik semata.

Secara klinis, hasil ini menekankan perlunya perawatan kehamilan yang berorientasi pada perlindungan perkembangan otak janin (fetal neuroprotective care). Praktik tersebut mencakup:

a. Pelaksanaan skrining glukosa darah secara universal pada trimester kedua untuk seluruh ibu hamil, bukan hanya kelompok berisiko tinggi;
b. Integrasi pemeriksaan neurosonografi dan ultrasonografi biometri otak janin sebagai bagian dari evaluasi rutin;
c. Penguatan terapi non-farmakologis seperti diet seimbang, aktivitas fisik moderat, dan edukasi gizi, yang terbukti menurunkan kadar HbA1c hingga 0,8%;

d. Penerapan terapi insulin selektif bagi kasus GDM yang tidak dapat dikendalikan dengan diet saja; serta
e. Pemantauan kadar HbA1c berkala untuk memastikan kestabilan metabolik selama trimester kedua dan ketiga.

Dari sisi kebijakan publik, hasil penelitian ini memperkuat pentingnya reformulasi program kesehatan maternal agar tidak hanya berfokus pada pencegahan komplikasi obstetri, tetapi juga pada kualitas neurokognitif anak yang dilahirkan. Beberapa langkah kebijakan yang perlu diperhatikan antara lain:

a. Memperluas cakupan skrining glukosa darah berbasis fasilitas primer seperti puskesmas dan posyandu;
b. Memberikan pelatihan bagi tenaga kesehatan lapangan untuk mengenali risiko GDM dan melakukan pemeriksaan awal kadar glukosa;
c. Memperkuat sistem rujukan berjenjang untuk ibu hamil dengan hasil positif GDM ke rumah sakit dengan fasilitas neurosonografi;
d. Mengembangkan pedoman klinis nasional integratif yang melibatkan dokter kandungan, ahli gizi, dan neurolog anak; serta
e. Menambahkan indikator perkembangan otak janin dalam standar pencapaian program kesehatan ibu dan anak nasional.

Dampak sosial dan ekonomi dari temuan ini juga tidak dapat diabaikan. Gangguan perkembangan akibat GDM dapat menurunkan kapasitas belajar, produktivitas, dan kualitas hidup anak di masa depan. Karena itu, investasi dalam pencegahan GDM sejatinya adalah investasi jangka panjang dalam pembangunan sumber daya manusia. Upaya ini dapat didukung melalui:

a. Penyediaan alat deteksi glukosa murah di tingkat desa;
b. Kampanye gizi seimbang bagi perempuan usia subur;
c. Program edukasi pranikah tentang risiko diabetes gestasional; dan
d. Pemberian insentif bagi fasilitas kesehatan yang berhasil mencapai target deteksi dini GDM.

Selain itu, arah penelitian ke depan perlu difokuskan pada eksplorasi mekanisme neurobiologis dan epigenetik yang menghubungkan GDM dengan gangguan perkembangan anak. Penelitian longitudinal yang melibatkan neuroimaging, metabolomik, dan analisis ekspresi gen sangat dibutuhkan untuk memahami dampak jangka panjang terhadap struktur dan fungsi otak. Studi intervensional yang menguji nutrisi neuroprotektif seperti kolin, vitamin D, dan omega-3 juga diharapkan dapat memberikan alternatif terapi non-farmakologis yang efektif.

Secara keseluruhan, implikasi dari kajian ini menegaskan bahwa prediabetes gestasional dan diabetes gestasional bukan hanya permasalahan metabolik, tetapi juga masalah neurologis, sosial, dan kebijakan publik yang saling terkait. Upaya pengendalian glukosa selama kehamilan harus ditempatkan sebagai bagian dari strategi perlindungan otak janin, karena di sanalah fondasi kecerdasan dan kapasitas manusia masa depan terbentuk.

KESIMPULAN

Hasil tinjauan sistematis kuantitatif ini menyimpulkan bahwa prediabetes gestasional dan diabetes gestasional (GDM) memiliki pengaruh signifikan terhadap perkembangan otak janin dan fungsi neurokognitif bayi. Paparan hiperglikemia selama kehamilan terbukti menyebabkan perubahan morfometrik pada struktur otak, terutama pada corpus callosum dan cerebellum yang mengalami penyusutan, serta pelebaran cavum septum pellucidum yang mengindikasikan adanya gangguan pada sistem saraf pusat janin. Selain itu, bayi yang lahir dari ibu dengan GDM juga menunjukkan penurunan skor kognitif dan motorik yang bermakna dibandingkan kelompok normoglikemik. Hal ini menegaskan bahwa hiperglikemia maternal bukan sekadar gangguan metabolik, tetapi juga faktor risiko neurobiologis yang dapat memengaruhi perkembangan otak dan kemampuan belajar anak di masa depan.

Mekanisme biologis yang mendasari hubungan tersebut melibatkan proses stres oksidatif, inflamasi, hipoksia jaringan otak, serta penurunan kadar Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) yang berperan penting dalam pertumbuhan dan konektivitas neuron. Gangguan pada mekanisme ini dapat menghambat mielinisasi dan pembentukan sinaps selama masa prenatal, sehingga berdampak

langsung pada fungsi kognitif pascakelahiran. Namun, hasil penelitian juga menunjukkan bahwa efek negatif tersebut dapat diminimalkan melalui pengendalian kadar glukosa darah yang baik. Ibu dengan HbA1c di bawah 6,0% cenderung melahirkan bayi dengan perkembangan neurologis yang normal, menunjukkan bahwa intervensi metabolik yang tepat dapat memberikan efek protektif terhadap otak janin.

Berdasarkan hasil tersebut, disarankan agar pelayanan kesehatan kehamilan lebih berorientasi pada pencegahan dan deteksi dini GDM melalui pemeriksaan glukosa darah secara universal pada trimester kedua dan pemantauan berkala kadar HbA1c. Pemeriksaan neurosonografi janin juga perlu diintegrasikan sebagai bagian dari pemantauan rutin bagi ibu hamil dengan risiko tinggi untuk mendeteksi kelainan otak sedini mungkin. Selain itu, edukasi mengenai pola makan seimbang, aktivitas fisik teratur, dan manajemen stres harus menjadi bagian dari program antenatal yang komprehensif. Pemerintah dan tenaga kesehatan di tingkat primer perlu memperkuat kebijakan skrining berbasis komunitas, menyediakan alat pemeriksaan glukosa yang mudah diakses, serta mengembangkan pedoman nasional perawatan kehamilan berbasis perlindungan perkembangan otak janin.

Secara keseluruhan, kajian ini menegaskan bahwa GDM merupakan masalah multidimensional yang mencakup aspek medis, neurologis, dan sosial. Pengendalian kadar glukosa darah selama kehamilan tidak hanya bertujuan mencegah komplikasi obstetri, tetapi juga menjadi langkah strategis untuk melindungi perkembangan otak janin dan memastikan lahirnya generasi yang sehat secara kognitif dan intelektual. Dengan demikian, keberhasilan perawatan kehamilan seharusnya tidak hanya diukur dari keselamatan ibu dan bayi saat persalinan, tetapi juga dari kualitas perkembangan otak anak sebagai investasi jangka panjang bagi masa depan bangsa.

REFERENSI

Aida, A., Hermina, D., & Norlaila, N. (2025). Jenis Data Penelitian Kuantitatif (Korelasional, Komparatif, Dan Eksperimen). *Al-Manba Jurnal Ilmiah Keislaman Dan Kemasyarakatan*, *10*(1), 31–40.

Andriana, S., Keb, M., Indriani, S., St, S., Keb, M., Yulita, D., … Keb, M. (2022). *Kesehatan Ibu Dan Anak: Konsep Dasar Teori Persfektif Akademisi Dan Praktisi*. Indie Press.

Athalia, N. S., & Rahayuningsih, F. B. (2025). *The Effectiveness Of The Prenatal Education Program On Improving The Knowledge And Health Behavior Of Pregnant Women At The Puskesmas Pajang Surakarta*.

Basoeki, R. A., Dina, I. K., Adinda, C. F. N., & Jamil, A. M. (2025). Intrauterine Fetal Death Pada Ibu Hamil Dengan Diabetes Gestasional Dan Superimposed Preeklampsia Di Rumah Sakit Ibu Dan Anak Fatimah, Lamongan: Case Report. *Jurnalmu: Jurnal Medis Umum*, *2*(2), 118–124.

Biete, M., & Vasudevan, S. (2024). Gestational Diabetes Mellitus: Impacts On Fetal Neurodevelopment, Gut Dysbiosis, And The Promise Of Precision Medicine. *Frontiers In Molecular Biosciences*, *11*, 1420664.

Cai, D., & Yan, S. (2024). Ultrasonographic Diagnosis Of Fetal Hemodynamic Parameters In Pregnant Women With Diabetes Mellitus In The Third Trimester Of Pregnancy. *Heliyon*, *10*(11).

Chumaira, R. L. (2025). Management Of Anxiety And Stress In Pregnant Women With Gestational Diabetes: A Literature Review. *The Shine Cahaya Dunia D-Iii Keperawatan*, *10*(01).

Eka Pratiwi, R. N., Sajidin, M., & Andriyanto, A. (2024). *Kepatuhan Penderita Diabetes Mellitus Dalam Mengendalikan Kadar Gula Darah Di Poskesdes Banjartanggul Kecamatan Pungging Kabupaten Mojokerto*. Perpustakaan Universitas Bina Sehat Ppni.

Fairuz, V. F., Saroyo, Y. B., & Purwosunu, Y. (2025). Studi Ekspresi Glukosa Transporter Pada Preeklampsia Dan Hubungannya Dengan Gangguan Metabolik Pada Ibu Hamil. *Journal Of Syntax Literate*, *10*(2).

Fajrin, A. M., Widiawati, I., Handayani, D. S., Aryuti, S., & Nirmala, J. D. (N.D.). *Upaya Pencegahan Diabetes Mellitus Gestasional Melalui Konseling Prakonsepsi Dan Pengaturan Nutrisi: Sistematik Review*.

Fanny, A. (2025). *Gambaran Kadar Glukosa Darah Padaibu Hamil Di Upt Puskesmas Sentosa Baru Kecamatan Medan Perjuangan*. Poltekkes Medan.

Feng, Z., Zheng, Y., Wang, P., Xue, L., Yu, M., Deng, Z., … Chen, G. (2023). Abnormal Neonatal Brain Microstructure In Gestational Diabetes Mellitus Revealed By Mri Texture Analysis. *Scientific Reports*, *13*(1), 15720.

Hakim, R., Dahlan, D., & Lahmi, A. (2025). The Brain Development And Nutrition. *Tofedu: The Future Of Education Journal*, *4*(1), 20–29.

Hamid, A. R. A. H., & Widjaja, F. F. (2021). *Publikasi Dalam Jurnal Medis: Sudut Pandang Editor*. Universitas Indonesia Publishing.

Jihad, J., Widiastuti, N. I., & Dewi, K. E. (2021). Support Vector Machine Untuk Ekstraksi Dokumen Karya Ilmiah. *Komputa: Jurnal Ilmiah Komputer Dan Informatika*, *10*(2), 87–94.

Karcz, K., & Królak-Olejnik, B. (2024). Impact Of Gestational Diabetes Mellitus On Fetal Growth And Nutritional Status In Newborns. *Nutrients*, *16*(23), 4093.

Laili, R. Q. (2025). *Faktor Faktor Yang Memengaruhi Perilaku Kontrol Glukosa Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus*. Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Nafisah, S. (2022). Analisis Kinerja Logika Boolean Untuk Pencarian Informasi Pada Online Public Access Catalog (Opac) Perpustakaan. *Aiti*, *19*(1), 48–66.

Nuraisya, W. (2022). *Buku Ajar Teori Dan Praktik Kebidanan Dalam Asuhan Kehamilan Disertai Daftar Tilik*. Deepublish.

Nuria, E. S. (2023). *Korelasi Antara Kadar Glukosa Pada Neonatus Dengan Usia Kehamilan Ibu Studi Observasional Analitik Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Januari 2020–Agustus 2022*. Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Oikonomou, E., Chatzakis, C., Stavros, S., Potiris, A., Nikolettos, K., Sotiriou, S., … Gerede, A. (2025). A Review Of The Impact Of Gestational Diabetes On Fetal Brain Development: An Update On Neurosonographic Markers During The Last Decade. *Life*, *15*(2), 210.

Peng, J., Miao, H., Zhang, L., Jin, J., He, L., Xue, D., … Liu, G. (2025). Neurodevelopmental Trajectories In Well-Controlled Gestational Diabetes Mellitus Offspring: No Differences Were Found At The 6-And 12-Month Assessments. *Frontiers In Endocrinology*, *16*, 1624334.

Putra, R. S. P., Susilowati, T., Wael, S., Katimenta, K. Y., Sorongan, R. M., Berikang, R. A., … Rompis, O. (2025). *Metode Penelitian Kesehatan*. Mega Press Nusantara.

Qian, L., Xin, T., Xu, W., & Zhu, J. (2025). Effect Of Maternal Gestational Diabetes Mellitus On Neurodevelopment In Late Preterm Infants At The Corrected Age Of 12 Months. *Scientific Reports*, *15*(1), 14139.

Qudratuddarsi, H., Meivawati, E., & Saputra, R. (2024). Pelatihan Penelitian Metode Kuantitatif Dan Systematic Literature Review Bagi Dosen Dan Mahasiswa. *Beru'-Beru': Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat*, *3*(1), 22–32.

Riswanto, A., Joko, J., Boari, Y., Taufik, M. Z., Irianto, I., Farid, A., … Karuru, P. (2023). *Metodologi Penelitian Ilmiah: Panduan Praktis Untuk Penelitian Berkualitas*. Pt. Sonpedia Publishing Indonesia.

Salis, D. R., Japany, A. M., Rodliyah, R., Ibad, S., Al Farizal Pulungan, R., & Ramadhan, Y. (2024). Implementasi Small Area Estimation Hierarchical Bayes-Beta Difference Benchmark Dalam Estimasi Neet Lulusan Perguruan Tinggi. *Seminar Nasional Official Statistics*, *2024*(1), 1129–1140.

Saros, L., Lind, A., Setänen, S., Tertti, K., Koivuniemi, E., Ahtola, A., … Vahlberg, T. (2023). Maternal Obesity, Gestational Diabetes Mellitus, And Diet In Association With Neurodevelopment Of 2-Year-Old Children. *Pediatric Research*, *94*(1), 280–289.

Siregar, P. P., Rahman, S., & Finasim, S. P. D. (2022). *Diabetes Melitus Tipe 2 Dan Akses Pelayanan Kesehatan: Pengalaman Selama Pandemi Covid-19*. Umsu Press.

Story, L., Uus, A., Hall, M., Payette, K., Bakalis, S., Arichi, T., … Hutter, J. (2024). Functional Assessment Of Brain Development In Fetuses That Subsequently Deliver Very Preterm: An Mri Pilot Study. *Prenatal Diagnosis*, *44*(1), 49–56.

Sukmakarti, L. D. (2023). *Pengaruh Polycystic Ovarian Syndrome Dan Maternal Diabetes Terhadap Autisme Pada Anak*. Uns (Sebelas Maret University).

Wibowo, A., & Putri, S. (2021). Pedoman Praktis Penyusunan Naskah Ilmiah Dengan Metode Systematic Review. *Depok: Departemen Administrasi Dan Kebiijakan Kesehatan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia*.

Widiana, I. G. R., Mahadita, G. W., Samsu, N., & Muzasti, R. A. (2025). *Systematic Review Dan Meta Analysis*.

Ye, W., Luo, C., Zhou, J., Liang, X., Wen, J., Huang, J., … Liu, Z. (2025). Association Between Maternal Diabetes And Neurodevelopmental Outcomes In Children: A Systematic Review And Meta-Analysis Of 202 Observational Studies Comprising 56· 1 Million Pregnancies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *13*(6), 494–504.

Yusuf, R. N., & Helmi, H. (2022). Perkembangan Otak Dan Fungsi Kognitif Anak: Peran Nutrisi Dan Sistem Imun Pada Awal Kehidupan. *Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi*, *10*(2), 1036–1045.