

HUBUNGAN ANTARA USIA IBU DAN PARITAS DENGAN KEJADIAN SINDROM DOWN

KARYA TULIS ILMIAH

Dimaksudkan untuk Memenuhi Sebagian Syarat

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Pada Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun oleh:

EVITA ZEVANYA

41180243

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA

YOGYAKARTA

2022

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
SKRIPSI/TESIS/DISERTASI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Evita Zevanya
NIM : 41180243
Program studi : Pendidikan Kedokteran
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*None-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**“HUBUNGAN ANTARA USIA IBU DAN PARITAS DENGAN KEJADIAN
SINDROM DOWN”**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Noneksklusif ini Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama kami sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Yogyakarta
Pada Tanggal : 08 Agustus 2022

Yang menyatakan



(Evita Zevanya)
NIM.41180243

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

HUBUNGAN ANTARA USIA IBU DAN PARITAS DENGAN KEJADIAN SINDROM DOWN

telah diajukan dan dipertahankan oleh:

EVITA ZEVANYA

41180243

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana

dan dinyatakan DITERIMA

untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran pada tanggal **16 Juni 2022**

Nama Dosen

Tanda Tangan

1. Dr. dr. FX. Wikan Indrarto, Sp. A :
(Dosen Pembimbing I)
2. dr. MMA Dewi Lestari, M. Biomed :
(Dosen Pembimbing II)
3. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D :
(Dosen Penguji)



Yogyakarta, 16 Juni 2022

Disahkan Oleh:

Dekan,



(dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D)

Wakil Dekan I bidang Akademik,



(dr. Christiane Marlene Sooi, M. Biomed)

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

HUBUNGAN ANTARA USIA IBU DAN PARITAS DENGAN KEJADIAN SINDROM DOWN

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika kemudian hari didapati hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 16 Juni 2022

Yang menyatakan,



(**Evita Zevanya**)

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : **EVITA ZEVANYA**

NIM : **41180243**

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*) atas karya tulis ilmiah saya yang berjudul:

HUBUNGAN ANTARA USIA IBU DAN PARITAS DENGAN KEJADIAN SINDROM DOWN

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 16 Juni 2022

Yang menyatakan,



(**Evita Zevanya**)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan anugrah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan karya tulis ilmiah berjudul “Hubungan antara Usia Ibu dan Paritas dengan Kejadian Sindrom Down” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana. Karya Tulis Ilmiah ini tidak akan dapat diselesaikan tanpa doa, dukungan, dan bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis hendak mengucapkan terima kasih kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus, yang selalu menyatakan kasih-Nya dan memberi kekuatan kepada penulis selama penulisan Karya Tulis Ilmiah ini. Tanpa kasih, penyertaan, kemurahan, dan perkenanan-Nya, penulis tidak akan mampu menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
2. Bapak Fredy Ferdianto dan Ibu Rika Nola selaku orang tua penulis yang selalu mendoakan, memberikan semangat, dan yakin bahwa penulis mampu menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Terima kasih atas pengorbanan dan kasih sayang yang tidak habis-habisnya diberikan kepada penulis. Terima kasih karena selalu percaya pada penulis, selalu ada dalam kondisi apapun, dan menerima penulis apa adanya. Terima kasih pula pada Stephanie

Jeconia dan Davin selaku adik penulis yang selalu mendukung, menghibur, dan mendoakan penulis.

3. DR. dr. FX Wikan Indrarto, Sp. A selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan waktu, kepercayaan, bimbingan, arahan, dan saran kepada penulis selama proses penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. dr. MMA Dewi Lestari, M. Biomed selaku dosen pembimbing II atas waktu, kepercayaan, bimbingan, arahan, dan saran kepada penulis selama proses penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.
5. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana beserta jajaran dekanat yang telah memberikan izin terlaksananya penelitian ini. Terima kasih pula kepada dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D selaku dosen penguji atas waktu, kepercayaan, koreksi, dan saran untuk menyempurnakan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. dr. Tejo Jayadi, Sp. PA selaku dosen pembimbing akademik (DPA) penulis atas arahan dan dukungan selama proses penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.
7. Ibu Fransiska Nio dan keluarga sebagai bibi penulis yang selalu mendukung penulis.

8. Seluruh staf Fakultas Kedokteran Universitas Duta Wacana mencakup staf dekanat, BAA, dan perpustakaan yang membantu dalam proses penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.
9. Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta sebagai tempat penelitian atas kesempatan bagi penulis untuk melaksanakan penelitian, terkhusus pada bagian Rekam Medis (Pak Yuson, Bu Rina, Bu Yulis, dan lainnya).
10. POTADS Yogyakarta sebagai tempat penelitian atas kesempatan bagi penulis untuk melaksanakan penelitian ini, terutama pada Bu Novi selaku ketua POTADS Yogyakarta dan para responden.
11. Sahabat-sahabat terdekat penulis, yaitu Lisa Jessica, Effie Ang Soepono, Gusti Ayu Jacinda Amanda Fedora, Soraya Dian Pangestika Purnawan, Emanuela Cahya Paramita, Sintha Abilia Puji Winata, Greatavia Meanda Leslie, Ni Wayan Rosa Anggreni, Fridolin Soviani Paulina Alni Poleng, Lorenzia Hana Gracia, Maria Avelina Jagawean Kolin, dan Inne Nove Joshua Sidauruk atas dukungan selama proses penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.
12. Teman-teman sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, terutama STERNUM 2018 atas kerja samanya.

13. Dan yang terakhir tentunya kepada diri saya, terima kasih sudah bertahan dan tidak menyerah, terima kasih sudah berusaha yang terbaik untuk merawat fisik dan jiwa, terima kasih sudah menjalankan tanggung jawab, dan terima kasih karena sudah sabar dan ikhlas dalam setiap proses di kehidupan ini. Tampaknya hidup kedepannya tidak akan mudah, semoga tetap bisa terus berjuang demi orang tua. Semoga kehidupan yang sederhana dan sementara ini bisa memberi manfaat bagi keluarga dan sesama lainnya.

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini masih memiliki banyak kekurangan dan ketidaksempurnaan, sehingga penulis dengan senang hati menerima saran dan kritik yang relevan untuk menyempurnakan Karya Tulis Ilmiah ini. Akhir kata, penulis berharap Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi masyarakat, tenaga kesehatan, dan peneliti selanjutnya.

Yogyakarta, 16 Juni 2022

Penulis,



(Evita Zevanya)

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Lembar Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Penelitian.....	iii
Lembar Pernyataan Persetujuan Publikasi.....	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi.....	ix
Daftar Tabel	xv
Daftar Gambar.....	xvii
Daftar Lampiran	xviii
Daftar Singkatan.....	xix
Abstrak	xx
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Masalah Penelitian	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5

1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat Teoritis	6
1.4.2 Manfaat Praktis	7
1.5 Keaslian Penelitian.....	7

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka	10
2.1.1 Usia Ibu	10
2.1.2 Paritas	11
2.1.2.1 Definisi Paritas	11
2.1.2.2 Klasifikasi Paritas.....	12
2.1.3 Sindrom Down	13
2.1.3.1 Definisi Sindrom Down	13
2.1.3.2 Epidemiologi Sindrom Down	13
2.1.3.3 Etiologi Dan Patogenesis Sindrom Down.....	14
2.1.3.4 Faktor Risiko Sindrom Down	20
2.1.3.5 Manifestasi Sindrom Down.....	24
2.1.3.6 Pertumbuhan dan Perkembangan Sindrom Down	27
2.1.3.7.1 Pertumbuhan Sindrom Down	27
2.1.3.7.2 Perkembangan Sindrom Down.....	29
2.1.3.7 Skrining dan Diagnosis Sindrom Down.....	32
2.1.3.8 Gangguan Kesehatan Pada Penyandang Sindrom	

Down	39
2.1.3.9 Penatalaksanaan Sindrom Down.....	48
2.1.3.10 Prognosis Sindrom Down	51
2.2 Landasan Teori.....	51
2.3 Kerangka Teori.....	55
2.4 Kerangka Konsep	56
2.5 Hipotesis.....	56
 BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Desain Penelitian.....	57
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	58
3.2.1 Tempat Penelitian	58
3.2.1 Waktu Penelitian.....	58
3.3 Populasi dan Sampling	59
3.3.1 Populasi	59
3.3.1.1 Populasi Target.....	59
3.3.1.2 Populasi Terjangkau.....	59
3.3.2 Sampling	59
3.3.2.1 Kasus	60
3.3.2.2 Kontrol	60
3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	60
3.4.1 Variabel Penelitian	60
3.4.1.1 Variabel Bebas	60
3.4.1.2 Variabel Terikat	60

3.4.2 Definisi Operasional.....	61
3.5 Perhitungan Besar Sampel	63
3.6 Bahan dan Alat.....	66
3.7 Pelaksanaan Penelitian	66
3.8 Analisis Data	67
3.9 Etika Penelitian	68
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil Penelitian	70
4.1.1 Karakteristik Data.....	71
4.1.1.1. Distribusi Jumlah Anak.....	71
4.1.1.2 Distribusi Jenis Kelamin Anak.....	72
4.1.1.3 Distribusi Golongan Usia Anak	73
4.1.1.4 Distribusi BBL Anak.....	74
4.1.1.5 Distribusi Masa Kehamilan Anak	76
4.1.1.6 Distribusi Jenis Persalinan Anak.....	77
4.1.1.7 Distribusi Pendidikan Terakhir Ibu	78
4.1.1.8 Distribusi Pekerjaan Ibu	79
4.1.1.9 Distribusi Gangguan Kesehatan Anak	80
4.1.1.10 Distribusi Usia Ibu	83
4.1.1.11 Distribusi Paritas Ibu.....	85
4.1.2 Analisis Bivariat	86
4.1.3 Analisis Multivariat	92
4.2 Pembahasan.....	94

4.2.1 Jenis Kelamin Anak Sindrom Down	94
4.2.2 Berat Badan Lahir (BBL) Anak Sindrom Down	96
4.2.3 Masa Kehamilan Bayi Sindrom Down	99
4.2.4 Jenis Persalinan Ibu Anak Sindrom Down	100
4.2.5 Tingkat Pendidikan Terakhir Ibu Anak Sindrom Down.	102
4.2.6 Pekerjaan Ibu Anak Sindrom Down	104
4.2.7 Hubungan antara Usia Ibu dengan Kejadian Sindrom Down.....	106
4.2.8 Hubungan antara Paritas dengan Kejadian Sindrom Down.....	115
4.2.9 Gangguan Kesehatan pada Anak	120
4.2.9.1 Gangguan Kesehatan pada Anak Sindrom Down	120
4.2.9.2 Gangguan Kesehatan pada Anak Tanpa Sindrom Down	128
4.3 Kekurangan dan Keterbatasan Penelitian.....	131
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	133
5.2 Saran.....	134
5.2.1 Bagi Rumah Sakit Bethesda	134
5.2.2 Bagi POTADS Yogyakarta.....	134
5.2.3 Bagi Masyarakat Luas	134
5.2.4 Bagi Peneliti Selanjutnya.....	135

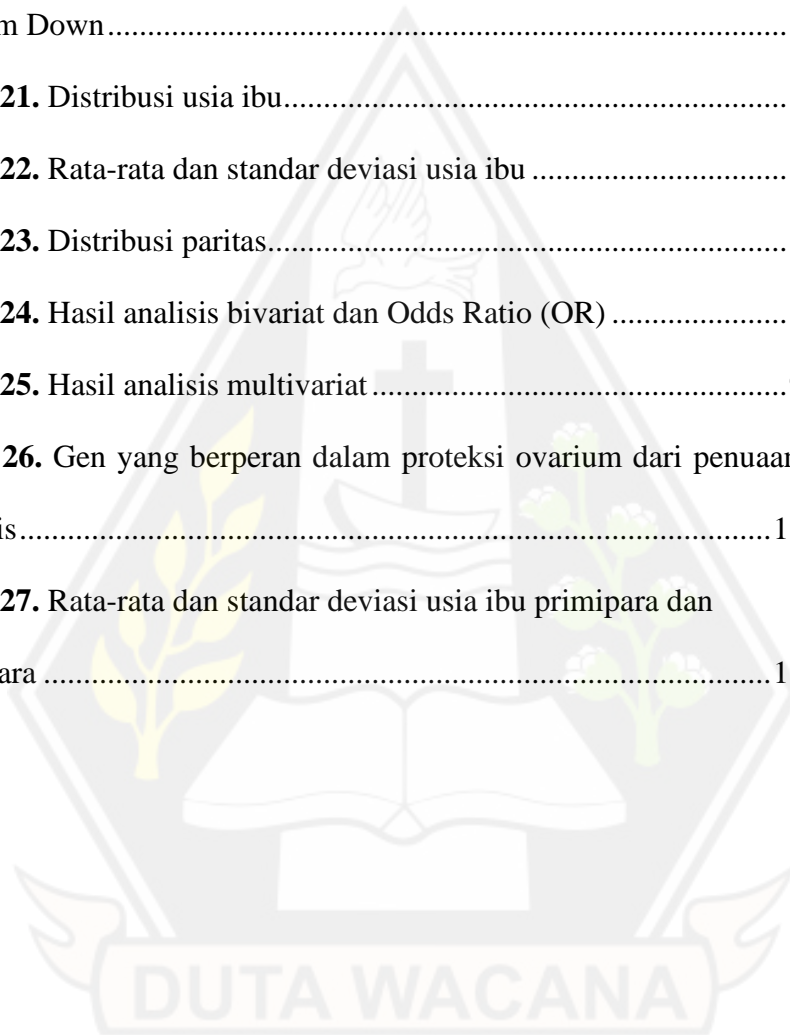
DAFTAR PUSTAKA136
Lampiran153



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian	8
Tabel 2. Kandidat gen pada kromosom 21 yang berkaitan dengan fenotip sindrom Down.....	18
Tabel 3. Peluang melahirkan bayi dalam kondisi hidup dengan sindrom Down berdasarkan usia ibu saat melahirkan.....	21
Tabel 4. Perbandingan perkembangan anak sindrom Down dan anak dengan perkembangan normal	30
Tabel 5. Perbandingan perkembangan anak sindrom Down dan anak dengan perkembangan normal	31
Tabel 6. Strategi skrining sindrom Down dan tingkat deteksinya.....	36
Tabel 7. Kriteria diagnosis Hall.....	38
Tabel 8. Definisi operasional.....	61
Tabel 9. Analisis data	68
Tabel 10. Distribusi jumlah anak sindrom Down dan Anak tanpa sindrom Down.....	71
Tabel 11. Distribusi jenis kelamin anak	72
Tabel 12. Distribusi golongan usia anak	73
Tabel 13. Distribusi berat badan lahir (BBL).....	74
Tabel 14. Rata-rata dan standar deviasi BBL.....	75
Tabel 15. Distribusi masa kehamilan bayi	76
Tabel 16. Distribusi jenis persalinan ibu	77
Tabel 17. Distribusi tingkat pendidikan terakhir ibu.....	78

Tabel 18. Distribusi pekerjaan ibu.....	79
Tabel 19. Distribusi gangguan kesehatan atau komorbid anak sindrom Down.....	80
Tabel 20. Distribusi gangguan kesehatan atau komorbid anak tanpa sindrom Down.....	82
Tabel 21. Distribusi usia ibu.....	83
Tabel 22. Rata-rata dan standar deviasi usia ibu	84
Tabel 23. Distribusi paritas.....	85
Tabel 24. Hasil analisis bivariat dan Odds Ratio (OR)	89
Tabel 25. Hasil analisis multivariat	93
Tabel 26. Gen yang berperan dalam proteksi ovarium dari penuaan biologis.....	115
Tabel 27. Rata-rata dan standar deviasi usia ibu primipara dan multipara	117

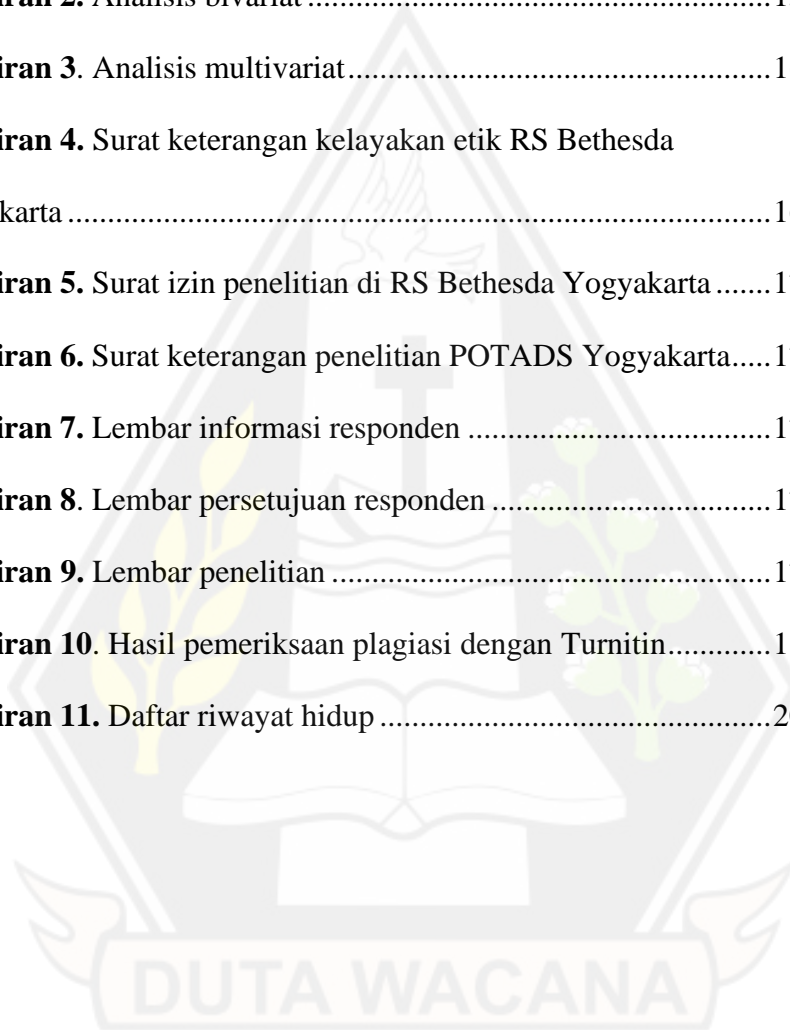


DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kariotipe penyandang sindrom Down trisomi 21 klasik berjenis kelamin perempuan	15
Gambar 2. Kariotipe penyandang sindrom Down translokasi antara kromosom 21 dan 14 yang berjenis kelamin perempuan.....	16
Gambar 3. Konsep jumlah kromosom pada ovum dan sperma normal	17
Gambar 4. Grafik hubungan usia ibu saat melahirkan dengan kejadian sindrom Down	20
Gambar 5. Manifestasi klinis khas sindrom Down.....	26
Gambar 6. Manifestasi klinis khas pada mata penyandang sindrom Down.....	27
Gambar 7. Penanda sonografi sindrom Down.....	35
Gambar 8. Kerangka teori	55
Gambar 9. Kerangka konsep	56
Gambar 10. Skema dasar studi <i>case-control</i>	58
Gambar 11. Tabulasi silang sindrom Down dan Usia Ibu oleh Regita, et al (2020)	65
Gambar 12. Hasil perhitungan besar sampel dengan OpenEpi	65
Gambar 13. Siklus meiosis kromosom oosit dan oogenesis.....	109
Gambar 14. Proses rekrutmen oosit.....	110
Gambar 15. Nondisjungsi selama meiosis I dan meiosis II.....	111

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulir penulisan data sampel penelitian	153
Lampiran 2. Analisis bivariat	154
Lampiran 3. Analisis multivariat.....	168
Lampiran 4. Surat keterangan kelayakan etik RS Bethesda Yogyakarta	169
Lampiran 5. Surat izin penelitian di RS Bethesda Yogyakarta	170
Lampiran 6. Surat keterangan penelitian POTADS Yogyakarta.....	172
Lampiran 7. Lembar informasi responden	173
Lampiran 8. Lembar persetujuan responden	177
Lampiran 9. Lembar penelitian	179
Lampiran 10. Hasil pemeriksaan plagiasi dengan Turnitin.....	183
Lampiran 11. Daftar riwayat hidup	200



DAFTAR SINGKATAN

AFP	<i>alpha fetoprotein</i>
BBL	<i>Berat Badan Lahir</i>
BBLR	<i>Berat Badan Lahir Rendah</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CRELD1	<i>Cysteine rich EGF like domain 1</i>
FSH	<i>Follicular Stimulating Hormone</i>
GH	<i>Growth Hormone</i>
hCG	<i>Human chorionic gonadotrophin</i>
Ig	<i>Immunoglobulin</i>
IRT	<i>Ibu Rumah Tangga</i>
IQ	<i>Intelligence Quotient</i>
LH	<i>Luteinizing Hormone</i>
MLPA	<i>Multiplex Probe Ligation Assay</i>
MoM	<i>Multiple of Median</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAPP-A	<i>Pregnancy-associated plasma protein A</i>
POTADS	<i>Persatuan Orang Tua Anak dengan Down Syndrome</i>
SD	<i>Standar devisiasi</i>
SLB	<i>Sekolah Luar Biasa</i>
THT	<i>Telinga, Hidung, dan Tenggorokan</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

HUBUNGAN ANTARA USIA IBU DAN PARITAS DENGAN KEJADIAN SINDROM DOWN

Evita Zevanya¹, FX Wikan Indrarto², Dewi Lestari³, The Maria Meiwati Widagdo⁴

^{1,2,3,4} Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta

Korespondensi: Wikan Indrarto, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana,

Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta, 55224, Indonesia. Email:

wikan_indrarto@staff.ukdw.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Sindrom Down merupakan abnormalitas kromosom yang paling banyak terdiagnosa. Kejadian sindrom Down meningkat dari tahun ke tahun dan menempati posisi pertama kasus kecacatan sejak lahir di Indonesia. Kelahiran anak sindrom Down dapat membebani keluarga atau *caregiver* secara fisik, sosial, ekonomi, dan emosional. Faktor risiko yang paling sering dikaitkan dengan sindrom Down ialah usia ibu. Penelitian mengenai hubungan antara usia ibu dan paritas dengan kejadian sindrom Down belum pernah dilaksanakan di Yogyakarta.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara usia ibu dan paritas dengan kejadian sindrom Down. **Metode:** Desain penelitian ini ialah observasional analitik dengan pendekatan kasus kontrol. Pemilihan sampel menggunakan teknik *purposive sampling*. Sampel penelitian terdiri atas 37 anak sindrom Down dan 101 anak/ibu dari anak tanpa sindrom Down. Analisis bivariat dilakukan dengan uji *Chi-square* atau *Fisher's exact*. Analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik ganda. Nilai risiko ditentukan dengan *Odds Ratio* (OR). **Hasil:** Terdapat hubungan signifikan antara usia ibu dengan kejadian sindrom Down dari uji komparatif (nilai $p < 0,001$, OR=13,33). Tidak terdapat hubungan signifikan antara paritas dengan kejadian sindrom Down dari uji komparatif (nilai $p = 0,0689$). Uji regresi logistik ganda menunjukkan hubungan signifikan antara usia ibu dengan kejadian sindrom Down (nilai $p < 0,001$, OR=18,82, CI 95%,). **Kesimpulan:** Terdapat hubungan signifikan antara usia ibu dengan kejadian sindrom Down. Ibu berusia ≥ 35 tahun memiliki risiko 18,82 kali lebih tinggi untuk melahirkan anak sindrom Down dibandingkan ibu berusia < 35 tahun. Tidak terdapat hubungan signifikan antara paritas dengan kejadian sindrom Down.

Kata Kunci: Sindrom Down, usia ibu, paritas.

ASSOCIATION BETWEEN MATERNAL AGE AND PARITY WITH THE INCIDENCE OF DOWN SYNDROME

Evita Zevanya¹, FX Wikan Indrarto², Dewi Lestari³, The Maria Meiwati Widagdo⁴
^{1,2,3,4} Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University, Yogyakarta

Correspondence: Wikan Indrarto, Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian
University Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta, 55224, Indonesia. Email:
wikan_indrarto@staff.ukdw.ac.id

ABSTRACT

Background: Down syndrome is the most common chromosomal abnormality that be diagnosed. Down syndrome incidence increase from year to year and ranks first in birth defects cases in Indonesia. Down syndrome birth may burden family or caregiver physically, socially, economically, and emotionally. The most common risk factor that associated to Down syndrome is maternal age. Research about association between maternal age and parity with the incidence of Down syndrome has never been studied in Yogyakarta. **Objective:** To understand the association between maternal age and parity with the incidence of Down syndrome. **Method:** This study used analytical observation design with case-control approach. Samples were determined using purposive technique. The study samples are 37 children with Down syndrome and 101 children or children's mothers without Down syndrome. Bivariate analysis was calculated using *Chi-Square* or *Fisher's exact* test. Multivariate analysis was calculated using binary logistic regression test. The risk was calculated using *Odds Ratio* (OR). **Results:** A significant comparative association is found between maternal age with the incidence of Down syndrome ($p\text{-value} < 0,001$, OR=13,33). No significant comparative association is found between parity with the incidence of Down syndrome ($p\text{-value} = 0,0689$). Binary logistic regression test showed a significant association between maternal age with the incidence of Down syndrome ($p\text{-value} < 0,001$, OR=18,82, CI 95%). **Conclusion:** There is a significant association between maternal age with the incidence of Down syndrome. Mothers aged ≥ 35 years have 18,82 greater risk to give birth Down syndrome baby compared to mothers aged < 35 years. No significant association between parity with the incidence of Down syndrome. **Keywords:** Down syndrome, maternal age, parity.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Angka kejadian sindrom Down di Indonesia meningkat dari tahun ke tahun. Berdasarkan perkiraan WHO, terdapat 1 kejadian sindrom Down dari 1000 kelahiran hidup, 3000 - 5000 kelahiran setiap tahunnya, dan 8 juta penyandang sindrom Down di seluruh dunia. Hasil Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan peningkatan kasus sindrom Down dari tahun 2010 (0,12%), 2013 (0,13%), dan 2018 (0,21%). Kelainan genetik ini menempati posisi teratas kasus kecacatan sejak lahir di Indonesia tahun 2018 (Kemenkes RI, 2019).

Kejadian sindrom Down membebani keluarga atau *caregiver* secara fisik, sosial, ekonomi, dan emosional. Penyandang umumnya mengalami retardasi mental, disabilitas intelektual, keterlambatan perkembangan, keterbatasan dalam melakukan aktivitas, dan merawat diri sehingga sangat bergantung pada *caregiver* sepanjang hidupnya. Lebih dari 50% *caregiver* memiliki masalah kesehatan fisik dan mengonsumsi obat-obatan rutin. Stigma masyarakat terhadap penyandang

sindrom Down menyebabkan keluarga cenderung menutup diri dari kehidupan sosial. Keluarga atau *caregiver* penyandang dapat mengalami kelelahan emosional hingga depresi (Chapman & Hesketh, 2000; Barros et al, 2017; Jaramillo et al, 2016).

Perawatan penyandang sindrom Down menyebabkan kerugian finansial secara langsung maupun tidak langsung pada keluarga. Kerugian secara langsung meliputi biaya pengobatan di rumah sakit, kontrol rutin, terapi jangka panjang, dan pendidikan khusus. Kerugian tidak langsung berkaitan dengan keterbatasan fisik maupun mental penyandang sehingga tidak dapat bekerja dan menghasilkan uang seperti individu tanpa sindrom Down, serta penghasilan yang hilang akibat orang tua yang fokus menjadi *caregiver* (Kageleiry et al, 2019).

Faktor risiko sindrom Down bersifat multifaktorial. Usia ibu ≥ 35 tahun sering disebut sebagai faktor risiko utama sindrom Down. Adapun faktor risiko potensial lainnya ialah usia ayah, defisiensi asam folat, riwayat kehamilan trisomi atau abnormalitas kromosom, riwayat abortus atau lahir mati, orang tua dengan kelainan kromosom, perkawinan antar-saudara sedarah, paritas, paparan radiasi pengion dan/atau zat kimia pada orang tua, infeksi virus, riwayat merokok pada ibu,

skrining pre-natal, wilayah tempat tinggal, dan tingkat pendidikan orang tua (Kliegman et al, 2011; Shalaby H, 2011; Kemenkes RI, 2019; Irwanto et al, 2019).

Prevalensi kejadian sindrom Down lebih tinggi pada ibu berusia ≥ 35 tahun dibandingkan ibu yang berusia lebih muda. Pada ibu berusia 35-39 tahun, prevalensi kelahiran sindrom Down sekitar 40/10.000 kelahiran dan usia ≥ 40 tahun sekitar 120/10.000 kelahiran. Prevalensi lebih rendah didapati pada ibu berusia < 35 tahun, yaitu 20/10.000 (Kliegman et al, 2011; CDC, 2020).

Di berbagai negara, rata-rata usia perempuan saat melahirkan semakin meningkat. Di negara berpendapatan tinggi seperti Jepang dan Korea rata-ratanya usia perempuan saat melahirkan ialah 32 tahun. Berdasarkan data CDC, terjadi peningkatan tingkat kehamilan pada perempuan berusia 35 - 39 tahun dari tahun 1990 (56,9/1000), 2000 (67,5/1000), dan 2010 (76,5/1000) di Amerika Serikat. Pada tahun 2017, jumlah ibu yang melahirkan pada usia 35 - 39 tahun di Jakarta sebanyak 21.559. Jumlah tersebut cukup tinggi dan menempati posisi ketiga setelah usia 25 - 29 tahun (43.240 ibu) dan 30 - 34 tahun (39.641 ibu) (OECD, 2019; CDC, 2015; Jakarta open data, 2018).

Peningkatan jumlah paritas diduga meningkatkan risiko kejadian sindrom Down. Risiko meningkat signifikan pada perempuan berusia > 35 tahun dengan paritas grandmultipara (kehamilan > 5 kali). Angka kelahiran di Indonesia menurun dari rata-rata 5 menjadi 2,6 anak per perempuan sejak diselenggarakannya program KB (Keluarga Berencana). Penurunan paritas di Indonesia tidak disertai penurunan kelahiran sindrom Down (Kallen K, 1997; Doria-Rose et al, 2003; Cicih LHM, 2019).

Usia perempuan saat melahirkan terus meningkat di berbagai negara. Penelitian mengenai hubungan paritas dengan kejadian sindrom Down sangat minim pada dua dekade terakhir. Penurunan paritas di Indonesia tidak disertai penurunan kejadian sindrom Down, sehingga paritas sebagai faktor risiko potensial sindrom Down dipertanyakan. Oleh karena itu, dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara usia ibu dan paritas dengan kejadian sindrom Down. Penelitian terkait hal tersebut belum pernah dilakukan di Yogyakarta.

Penelitian ini dilakukan Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta dan pada POTADS (Persatuan Orang Tua Anak dengan Down Sindrom) Yogyakarta. Alasan pemilihan Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta sebagai tempat penelitian ialah

karena tempat tersebut merupakan rumah sakit rujukan dengan spesialisasi ilmu kesehatan anak yang kompeten menangani pasien sindrom Down. Alasan penelitian pada POTADS ialah karena pada komunitas tersebut terdiri atas orang tua anak-anak sindrom Down sehingga diharapkan jumlah sampel anak dengan sindrom Down tercukupi.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara usia ibu dan paritas dengan kejadian sindrom Down?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan antara usia ibu dan paritas dengan kejadian sindrom Down.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui gambaran karakteristik penyandang sindrom Down, meliputi jenis kelamin, golongan usia, berat badan lahir (BBL), masa kehamilan bayi, jenis persalinan ibu, tingkat pendidikan terakhir ibu, dan pekerjaan ibu.
2. Mengetahui seberapa besar risiko usia ibu dan paritas terhadap kejadian sindrom Down, jika terdapat hubungan.
3. Mengetahui faktor lain (jenis kelamin, berat badan lahir (BBL), masa kehamilan bayi, tingkat pendidikan terakhir ibu, dan pekerjaan ibu) yang berhubungan dengan kejadian sindrom Down.
4. Mengetahui kelainan tambahan atau gangguan kesehatan yang pernah atau sedang dialami penyandang sindrom Down.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi dan tambahan wawasan bagi pembaca dalam upaya pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya mengenai hubungan antara usia ibu dan paritas dengan kejadian sindrom Down.

1.4.2 Praktis

Penelitian ini diharapkan pula dapat menjadi referensi ilmiah bagi peneliti selanjutnya dan tenaga kesehatan, serta memberi informasi bagi masyarakat mengenai hubungan antara usia ibu dan paritas dengan kejadian sindrom Down.

1.5 Keaslian Penelitian

Penelitian berjudul ‘Hubungan antara Usia Ibu dan Paritas dengan Kejadian Sindrom Down’ dilakukan dengan metode kuantitatif, desain observasional analitik, dan pendekatan *case-control*. Adapun variabel terikat pada penelitian ini ialah kejadian sindrom Down. Variabel bebas pada penelitian ini berupa usia ibu dan paritas. Pengambilan data dilakukan di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta dan POTADS Yogyakarta. Berikut beberapa penelitian terdahulu yang relevan dengan penelitian ini dan menjadi pembanding pada bukti keaslian penelitian.

Tabel 1. Keaslian penelitian

Peneliti (tahun)	Judul Penelitian	Desain Peneliti	Hasil Penelitian	Perbedaan Penelitian
Tjendera M & Iqbalwanty S (2021)	<i>Factor Associated with Down Syndrome Incidence in Batam City State Special School</i>	Kuantitatif, deskriptif	Dari 200 anak di SLB Negeri Batam, didapati 184 (92%) anak tanpa sindrom Down dan 16 (10%) anak memiliki ibu yang berusia > 35 tahun saat melahirkan. Didapati 8 dari 16 anak sindrom Down memiliki ibu berusia 35 tahun saat melahirkan (50%). Usia ibu saat melahirkan menjadi faktor utama yang mempengaruhi insidensi sindrom Down.	<ul style="list-style-type: none"> - Desain penelitian - Variabel penelitian lebih sedikit - Tempat penelitian
Regita AT, et al. (2020)	<i>Relationship between Maternal Age and the Incidence of Down Syndrome</i>	Case-control	Terdapat hubungan signifikan antara usia ibu dengan (<i>p-value</i> = 0,000, OR = 9,815) dengan insidensi sindrom Down di Karawang. Ibu berusia \geq 35 tahun memiliki risiko lebih tinggi untuk melahirkan anak sindrom Down.	<ul style="list-style-type: none"> - Variabel penelitian lebih sedikit - Tempat penelitian
Anggeriyane E. (2019)	Hubungan Usia, Paritas Ibu, dan	Survei, <i>cross-sectional</i>	Terdapat hubungan yang lemah antara usia ibu dengan kejadian sindrom Down (<i>p-value</i> =	<ul style="list-style-type: none"> - Desain penelitian

Fredriksen LE, et al. (2018)	Usia Ayah dengan Kejadian Anak Sindrom Down di SLB Negeri Pelambuan Banjarmasin Tahun 2019	Kohort retrospektif	0,014). Tidak ada hubungan antara paritas ibu (p -value= 0,267) dan usia ayah (p -value= 0,192) dengan kejadian sindrom Down.	<ul style="list-style-type: none"> - Variabel penelitian lebih banyak - Tempat penelitian
	<i>Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age</i>		Perempuan hamil berusia > 40 tahun memiliki risiko lebih tinggi untuk melahirkan anak dengan abnormalitas kromosom (OR 7,44), abortus (OR 3,10), dan kelahiran sebelum 34 minggu kehamilan (OR 1,66) dibandingkan usia 20-34 tahun.	<ul style="list-style-type: none"> - Desain penelitian - Variabel penelitian lebih banyak - Tempat penelitian
Harianto D. (2018)	Hubungan Antara Usia Ibu Saat Hamil dengan Terjadinya Sindrom Down	Case-control	Terdapat hubungan yang signifikan antara usia ibu saat hamil dengan terjadinya sindrom Down (p -value= 0,022). Kelainan kesehatan yang paling sering dialami ialah hipotiroid kongenital dan penyakit jantung bawaan.	<ul style="list-style-type: none"> - Variabel penelitian lebih sedikit - Tempat penelitian

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Terdapat hubungan antara usia ibu dengan kejadian sindrom Down. Kejadian sindrom Down meningkat secara bermakna pada usia ibu ≥ 35 tahun dibandingkan usia ibu < 35 tahun. Risiko melahirkan anak sindrom Down meningkat 18,82 kali pada ibu yang berusia ≥ 35 tahun dibandingkan ibu yang berusia < 35 tahun.
2. Tidak terdapat hubungan antara paritas dengan kejadian sindrom Down.
3. Gambaran karakteristik anak sindrom Down: lebih banyak yang berjenis kelamin laki-laki dengan rasio 1,06 : 1 ; sebagian besar berusia 0 – 5 tahun; rata-rata BBL anak 134 gram lebih ringan dibandingkan anak tanpa sindrom Down dan persentase anak yang lahir dengan BBLR lebih tinggi dibandingkan anak tanpa sindrom Down; persentase anak yang lahir prematur lebih tinggi dibandingkan anak tanpa sindrom Down; sebagian besar dilahirkan per vaginam; mayoritas ibu memiliki tingkat pendidikan terakhir menengah atas dan perguruan tinggi; dan setengah dari keseluruhan ibu bekerja sebagai IRT.
4. Gangguan kesehatan yang paling sering dialami anak sindrom Down ialah infeksi, penyakit jantung bawaan, gangguan pencernaan, dan gangguan tiroid.

5.2 Saran

5.2.1 Bagi Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta

1. Pihak Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta disarankan untuk menuliskan faktor risiko yang terbukti berhubungan dengan penyakit atau kelainan yang dialami pada rekam medis pasien. Hal ini bertujuan mempermudah peneliti dalam pengambilan data untuk penelitian.
2. Pihak Rumah Sakit disarankan memperluas edukasi pada calon ibu atau ibu terkait usia ibu ≥ 35 tahun saat melahirkan sebagai salah satu faktor risiko kelahiran sindrom Down.

5.2.2 Bagi POTADS (Persatuan Orang Tua Anak dengan Sindrom Down) Yogyakarta

1. POTADS Yogyakarta diharapkan untuk dapat terus bekerja sama dengan peneliti yang melakukan penelitian terkait sindrom Down mengingat keterbatasan jumlah penyandang sindrom Down.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat menambah literasi bagi anggota POTADS Yogyakarta. Anggota POTADS diharapkan terus menambah literasi terbaru terkait sindrom Down.

5.2.3 Bagi Masyarakat Luas

1. Calon ibu atau ibu disarankan untuk tidak melahirkan anak pada usia ≥ 35 tahun karena dapat meningkatkan risiko kejadian sindrom Down.

2. Orang tua tidak perlu khawatir untuk mempunyai anak lebih dari 2 karena berdasarkan hasil penelitian ini tidak terdapat hubungan signifikan antara paritas dengan kejadian sindrom Down. Peneliti tetap menyarankan orang tua untuk mengikuti anjuran pemerintah untuk memiliki 2 anak (jumlah anak ideal) dalam 1 keluarga karena mempertimbangkan aspek kesehatan ibu, ekonomi, dan kesejahteraan keluarga.

5.2.4 Bagi Peneliti Selanjutnya

1. Peneliti selanjutnya diharapkan lebih aktif dalam melakukan penelitian terkait sindrom Down di Indonesia mengingat insidensinya yang terus meningkat dari tahun ke tahun.
2. Peneliti selanjutnya disarankan melakukan penelitian terkait hubungan paritas dengan kejadian sindrom Down pada ibu berusia ≥ 35 tahun, faktor risiko lain kejadian sindrom Down, tingkat skrining prenatal di Indonesia, dan kondisi fisik, sosial, dan psikologis orang tua atau keluarga atau caregiver penyandang sindrom Down.
3. Peneliti selanjutnya disarankan menggunakan data primer untuk penelitian terkait sindrom Down agar memperoleh data yang lebih lengkap dan bervariasi. Cakupan penelitian (seperti riwayat paparan pada faktor risiko dan beban keluarga) dengan data primer lebih luas dibandingkan data sekunder.

DAFTAR PUSTAKA

- AAPOS (American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus). (2020). *Down Syndrome*. (Internet). Diakses pada 17 Oktober 2021 melalui <https://aapos.org/glossary/down-syndrome>
- Abbasi S, Sajedi F, Hemmati S, Najafi F, Azadchehr T, M. J., & Poursadoghi A. (2016). *Evaluation of Quality of Life in Mothers of Children with Down Syndrome*. *Journal of Practice in Clinical Psychology*, 4(2): 81-88.
- Afolabi A & Adeyemi A. (2013). *Grand-multiparity: Is It Still An Obstetric Risk?*. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 3: 411-415.
- Akinci A, Oner O, Bozkurt OH, Guven A, Degerliyurt A, & Munir K. (2009). *Refractive Errors and Strabismus in Children with Down Syndrome: A Controlled Study*. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 46(2): 83–86.
- AlAhmadi BO, Alsulaiman SM, & Arevalo JF. (2016). *Retinal Detachment in Down Syndrome: Characteristics and Surgical Outcomes*. *J Ophthalmol*, 6971591.
- Al-Harasi S M. (2010). *Down Syndrome in Oman: Etiology, Prevalence, and Potential Risk Factor: A Cytogenetic, Molecular Genetic and Epidemiological Study*. Berlin: Freie Universität Berlin.
- Allen EG, Freeman SB, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary LA, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, & Sherman SL. (2009). *Maternal Age and Risk for Trisomy 21 Assessed by The Origin of Chromosome Nondisjunction: A Report from The Atlanta and National Down Syndrome Projects*. *Human genetics*, 125(1): 41–52.
- Amr NH. (2018). *Thyroid Disorders in Subjects with Down Syndrome: An Update*. *Acta Biomed*, 89(1):132-139.
- Anil KC, Basel PL, & Singh S. (2020). *Low Birth Weight and Its Associated Risk Factors: Health Facility-Based Case-Control Study*. *PLoS One*, 15(6): e0234907.
- Anggeriyane E. (2019). *Hubungan Usia, Paritas Ibu, dan Usia Ayah dengan Kejadian Anak Sindrom Down di SLB Negeri Palambuan Banjarmasin Tahun 2019*. *Jurnal Keperawatan Suaka Insan (JKSI)*, 4(2): 84-96.
- Anneren G, Tuvemo T, Carlsson-skwirut C, Lonnerholm T, Bang P, Sara VR, et al. (1999). *Growth Hormone Treatment in Young Children with Down's Syndrome: Effects on Growth and Psychomotor Development*. *Arch Dis Child*, 80(4): 334–338.

- Ansong-Assoku B, Shah SD, Adnan M, Ankola PA. (2022). *Neonatal Jaundice*. StatPearls (Internet). Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532930/> (Diakses pada 3 Juni 2022)
- Asim A, Kumar A, Muthuswarny S, Jain S, & Agarwal S. (2015). “Down Syndrome: An Insight of the Disease”. *Biomed Sci*, 22(41).
- Asim A, Agawal S, Panigrahi I, Sarangi AN, Muthuswamy, & Kapoor A. (2018). *CRELD1 Gene Variants and Atrioventricular Septal Defects in Down Syndrome*. *Gene*, 641:180-185.
- Atli EI. (2021). “What Causes Down Syndrome?”, in S. K. Dey (ed.), *Down Syndrome and Other Chromosome Abnormalities*, IntechOpen, London. 10.5772/intechopen.96685.
- Badan Pusat Statistik. (2017). *Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia 2017*. (Internet). Available from: <https://eprints.latbangdjogja.web.id/15/1/SDKI%20DIY%202017%20all.pdf> (Diakses pada 7 April 2022)
- Bahr TM, Henry E, Hulse W, Baer VL, Prchal JT, Bhutani VK, Christensen RD. (2020). *Early Hyperbilirubinemia in Neonates with Down Syndrome*. *J Pediatr*, 219:140-145.
- Bajwa & Basit. (2021). *Thalassemia*. StatPearls (Internet). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545151/> (Diakses pada 3 Juni 2022)
- Bannerjee P & Thapa R. (2008). *Beta-thalassemia major and Down’s syndrome*. *J Paediatr Child Health*, 44:467–473.
- Barros ALO, Barros AO, Barros GL, & Santos MT. (2017). *Burden of Caregivers of Children and Adolescents with Down Syndrome*. *Ciênc saúde colet*, 22(11).
- Beiguelman B, Krieger H, & da Silva LM. (1996). *Maternal age and Down Syndrome in Southeastern Brazil*. *Brazilian Journal of Genetics*, 19(4):637-640.
- Benhaourech S, Drighil A, & El HA. (2016). *Congenital Heart Disease and Down Syndrome: Various Aspects of a Confirmed Association*. *Cardiovasc J Afr*, 27(5):287-290.
- Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Holmgren N, & Sanchez I. (2003). *Airway Anomalies in Children with Down Syndrome: Endoscopic Findings*. *Pediatr Pulmonol*, 36(2):137-41.

- Bickley LS & Szilagy PG. (2017). *Bates' Guide to Physical Examination and History Taking 12th edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer. pp. 572; 951.
- Botham RA, Franco M, Reeder A, Lopukhin A, Shiota K, Yamada S, & Nichol PF. (2012). *Formation of Duodenal Atresias in Fibroblast Growth Factor Receptor 2IIIb-/- Mouse Embryos Occurs in the Absence of an Endodermal Plug*. *Journal of Pediatric Surgery*, 47(7): P1269-1379.
- BPS (Badan Pusat Statistik). (2022). *Angka Kelahiran Total (TFR)*. (Internet). Available from: <https://sirusa.bps.go.id/sirusa/index.php/indikator/49> (Diakses pada 14 April 2022)
- Bull ML. (2011). *Committee on Genetics, Health Supervision for Children with Down Syndrome*. *Pediatrics*, 128:393-406.
- Buchin PJ, Levy JS, & Schullinger JN. (1986). *Down's Syndrome and the Gastrointestinal Tract*. *J Clin Gastroenterol*, 8:111-14.
- Brook JD, Gosden RG, & Chandley AC. (1984). *Maternal Aging and Aneuploid Embryos: Evidence from The Mouse That Biological and Not Chronological Age Is the Important Influence*. *Hum Genet* 66:41-45.
- Bruijn M, van der Aa LB, van Rijn RR, Bos AP, & van Woensel JB. (2007). *High Incidence of Acute Lung Injury in Children with Down Syndrome*. *Intensive Care Med*, 33(12):2179-2182.
- Cantarutti A, Franchi M, Compagnoni M, Merlino L, & Corrao G. (2017). *Mother's Education and the Risk of Several Neonatal Outcomes: an Evidence From an Italian Population-Based Study*. *BMC Pregnancy Childbirth* 17, 221.
- CDC. (2018). *Differences in Hospital Costs and Length of Stay Among Children with Down Syndrome*. (Internet). Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome/features/hospital-cost-downsyndrome.html> (Diakses 10 Oktober 2021)
- CDC. (2020). *Data and Statistics on Down Syndrome*. (Internet). Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome/data.html> (Diakses pada 29 September 2021)
- CDC. (2020). *Birth Defects: Data and Statistics*. (Internet). Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome/data.html> (Diakses pada 1 Oktober 2021)
- CDC. (2021). *Facts about Down Syndrome*. (Internet). Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome.html> (Diakses pada 1 Oktober 2021)

- Chan, A, McCaul KA, Keane RJ, & Haan EA. (1998). *Effect of Parity, Gravidity, Previous Miscarriage, And Age on Risk of Down's Syndrome: Population Based Study*. *BMJ (Clinical research ed.)*, 317(7163): 923–924.
- Chan M, Park JJ, Shi T, Martinon-Torres F, Bont L, Nair H, & ReSViNET. (2017). *The Burden of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Associated Acute Lower Respiratory Infections in Children with Down Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *J Glob Health*, 7(2):020413.
- Cicuh, LHM. (2019). *Info Demografi: Masih Perlukah Menurunkan TFR? Telaah Hasil SDKI 2017*. Bkkbn. (Internet). Available from: https://www.bkkbn.go.id/po-content/uploads/INFO_DEMO_2019_02.pdf?TSPD_101_R0=08524756d1ab2000ea4cd4bfce8be562601fc8a243b67134e0e6016bc6239aebc9f969f52f28792b08a0f04d3c143000d7b595a58b8aa5a09d26f9c275eaa143bfeb3c689399c2bdeb468db63342bf5c4bdb174603b275cf6b1dd5a50eb281d8 (Diakses pada 26 September 2021)
- Chapman L & Durham RF. (2010). *Maternal-newborn Nursing: the Critical Components of Nursing Care*. Philadelphia: F.A. Davis Company. p. 53.
- Chapman RS & Hesketh LJ. (2000). *Behavioral Phenotypes of Individuals with Down Syndrome*. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6(2): 84–95.
- Chiang T, Duncan FE, Schindler K, Schultz RM, Lampson MA. (2010). *Evidence that Weakened Centromere Cohesion is a Leading Cause of Age-Related Aneuploidy in Oocytes*. *Curr Biol*, 20(17): 1522–1528.
- Choi TY, Lee HM, Park WK, Jeong SY, & Moon HS. (2014). *Spontaneous Abortion and Recurrent Miscarriage: A Comparison of Cytogenetic Diagnosis in 250 Cases*. *Obstet Gynecol Sci*, 57(6):518-525.
- Clementi M, Bianca S, Benedicenti F, & Tenconi R. (1999). *Down Syndrome and Parity*. *Community Genetics*, 2(1):18-22.
- Coleman W, Elias E, Feldman H, Carey WB, & Crocker AC. (2009). *Developmental-behavioral Pediatrics 4th edition*. Philadelphia: Elsevier Saunders. pp. 242.
- Cosden M. (2011). *Adolescent Mothers*. In: Goldstein S & Naglieri JA. (eds) *Encyclopedia of Child Behavior and Development*. Boston: Springer.
- Crane E & Morris J. (2006) *Changes in Maternal Age in England and Wales - Implications for Down Syndrome*. *Down Syndrome Research and Practice*, 10(1): 41-43.

- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. (2014). *Williams Obstetrics 24th edition*. New York: McGraw-Hill Education. pp. 170-171, 289; 297-301.
- Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardaji A, Chandrasekaran R, Lahariya C, Nisar MI, Tapia MD, et al. (2017). *Low Birth Weight: Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Maternal Immunization Safety Data*. *Vaccine*, 35(49PartA):6492-6500.
- Davis CP. (2021). *Definition of Maternal Age*. RxList (from WebMD). (Internet). Available from: https://www.rxlist.com/maternal_age/definition.htm (Diakses pada 1 Oktober 2021)
- De Kat AC, der Schouw YT, Eijkemans, Herber-Gast GC, Visser JA, Verschuren WMM, & Broekmans FJM. (2016). *Back to the Basics of Ovarian Aging: A Population-Based Study on Longitudinal Anti-Müllerian Hormone Decline*. *BMC Med*, 14:151.
- Del Hoyo Soriano L, Rosser T, Hamilton D, Wood T, Abbeduto L, & Sherman S. (2020). *Gestational Age is Related to Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Late-Preterm to Full-Term Children and Adolescents with Down Syndrome*. *Scientific Reports*, 10:20345.
- Dey SK & Ghosh S. (2011), '*Etiology of Down Syndrome: Risk of Advanced Maternal Age and Altered Meiotic Recombination for Chromosome 21 Nondisjunction*', in S. Dey (ed.), *Genetics and Etiology of Down Syndrome*. London: IntechOpen. 10.5772/18333.
- Dey SK, Bhaumik P, & Bhattacharya M. (2020). '*Impact of Biological Factors Related to Maternal Aging: Risk of Childbirth with Down Syndrome*', in T. A. Çelik, S. Dey (eds.), *Chromosomal Abnormalities*. London: IntechOpen. 10.5772/intechopen.90262
- Dingemann C, Sonne M, Ure B, Bohnhorst B, von Kaisenberg C, & Pirr S. (2019). *Impact of Maternal Education on The Outcome of Newborns Requiring Surgery for Congenital Malformations*. *PLoS ONE*, 14(4): e0214967.
- Doria-Rose VP, Kim HS, Augustine ET, & Edwards KL. (2003). *Parity and the Risk of Down's Syndrome*. *Am J Epidemiol*, 158(6): 503-508.
- Dorland M, van Montfrans JM, van Kooij RJ, Lambalk CB, & te Velde ER. (1998). *Normal Telomere Lengths in Young Mothers of Children with Down's Syndrome*. *Lancet*, 352: 961-962,
- Dzurova D & Pikhart H. (2005). *Down Syndrome, Paternal Age, and Education: Comparison of California and the Check Republic*. *BMC Public Health*, 5:69.

- Ekstein S, Glick B, Weill M, Kay B, & Berger I. (2011). *Down Syndrome and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. J Child Neurol, 26(10): 1290-5.
- El-Deen NA, Alwakeel AA, El-Gilany A, & Wahba Y. (2021). *Burden of Family Caregivers of Down Syndrome Children: A Cross-sectional Study*. Family Practice, 38(2): 159-164.
- El-Gilany AH, Yahia S, Shoker M, & El-Dahtory F. (2011). *Cytogenetic and Comorbidity Profile of Down Syndrome in Mansoura University Children's Hospital, Egypt*. Indian journal of human genetics, 17(3): 157–163.
- Erel CT & Ozcivit IB. (2021). *Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Aging*. Gynecological Endocrinology, 37(10):867-868.
- Fadista J, Oskolkov N, Hansson O, & Groop L. (2017). *LoFtool: a Gene Intolerance Score Based on Loss-of-function Variants in 60 706 Individuals*. Bioinformatics, 33(4):471-474.
- Festin MR, Laopaiboon M, Pattanittum P, Ewens MR, Henderson-Smart DJ, & Crowther CA. (2009). *Cesarean Section in Four South East Asian Countries: Reason for, Rates, Associated Care Practices, and Health Outcomes*. BMC Pregnancy Childbirth, 9:17.
- Fisch H, Hyun G, Golden R, Hensle TW, Olsson CA, & Liberson GL. (2003). *The Influence of Paternal Age on Down Syndrome*. The Journal of Urology, 169: 2275-2278.
- Fitzpatrick V, Rivelli A, Chaudhari S, Chicoine L, Jia G, Rzhetsky A, & Chicoine B. (2022). *Prevalence of Infectious Diseases among 6078 Individuals with Down Syndrome in the United States*. J Patient Cent Res Rev, 9: 64-9.
- Foley C & Kileen OG. (2019). *Musculoskeletal Anomalies in Children with Down Syndrome: An Observational Study*. Arch Dis Child, 104(5):482-487.
- Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, Richman R, Post EM, & Daavis R. (1984). *Abnormalities of Thyroid Function in Infants with Down Syndrome*. J Pediatr, 104: 545-549.
- Fredriksen LE, Ernst A, Brix N, Lauridsen LLB, Roos L, Ramlau-hansen CH, et al. (2018). *Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age*. American College of Obstetricians and Gynecologist, 131(3).
- Gatzoulis MA, Webb G, & Daubeney P. (2011). *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease 2nd edition*. Philadelphia: Elsevier Saunders. Fig 2-1A, 2-1B.

- Garg A, Singh A, Ramchandran M, & Kapoor S. (2014). *Down Syndrome with Transient Myeloproliferative Disorder and Beta-Thalassemia Major*. Indian J Hematol Blood Transfus, 30(Suppl 1): 205–207.
- Garrison MM, Jeffries H, & Christakis DA. (2005). *Risk of Death for Children with Down Syndrome and Sepsis*. J Pediatr, 147(6):748-52.
- Gillam-Krakauer M & Gowen Jr CW. (2021). *Birth Asphyxia*. StatPearls (Internet). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430782/> (Diakses pada 2 Juni 2022)
- Ghosh S, Feingold E, Chakraborty S, & Dey SK. (2010). *Telomere Length is Associated with Types of Chromosome 21 NDJ: A New Insight Into The Maternal Age Effect on Down Syndrome Birth*. Human Genetics, 127:403-409.
- Ghosh S & Dey SK. (2013). *'Risk Factors for Down Syndrome Birth: Understanding the Causes from Genetics and Epidemiology'*, in S. K. Dey (ed.), Down Syndrome, IntechOpen, London. 10.5772/52903.
- Graber E, Chacko E, Regelman M, Costin G, & Rapaport R. (2012). *Down Syndrome and Thyroid Function*. Endocrinol Metab Clin N Am, 41:735-745.
- Gurung A, Wrammert J, Sunny AK, Gurung R, Rana N, Basaula YN, Paudel P, Pokhrel A, Ashish KC. (2020). *Incidence, Risk Factors and Consequences of Preterm Birth – Findings from A Multi-Centric Observational Study For 14 Months in Nepal*. Arch Public Health, 78, 64.
- Haddow JE & Palomaki GE. (1994). *Multiparity and Down's Syndrome*. Lancet, 344: 956.
- Haig D. (1993). *Genetic Studies of Gestational Duration and Preterm Birth*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 52: 33-47.
- Hamilton J, Yaneza MM, Clement WA, & Kubba H. (2016). *The Prevalence of Airway Problems in Children with Down's Syndrome*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 81:1-4.
- Hariyanto D. (2018). *Hubungan Antara Usia Ibu Saat Hamil dengan Terjadinya Sindrom Down*. (Internet). Repositori Institusi Universitas Sumatera Utara. Available from: <http://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/3860> (Diakses pada 26 September 2021)
- Hasanah NU, Wibowo H, & Humaedi S. (2015). *Pola Pengasuhan Orang Tua dalam Upaya Pembentukan Kemandirian Anak Down Syndrome (Studi Deskriptif Pola Pengasuhan Orang Tua pada Anak Sindrom Down yang*

Bersekolah di Kelas C1 SD-LB Yayasan Pembina Pendidikan Luar Biasa Bina Asih Cianjur. Share Social Work Journal, 5(1).

Hindley D & Medakkar S. (2002). *Diagnosis of Down's Syndrome in Neonates*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 87(3): F220-F221.

Hoffmann PF, Jung AM, Stiekorb E, Monz D, Gortner L, & Rohrer TR. (2016). *Down Syndrome: Gestational Age-Related Neonatal Anthropometrics for Germany*. Neonatology, 109:195-202.

Holmes G. (2014). *Gastrointestinal Disorders in Down Syndrome*. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 7(1):6-8.

Illouz T, Biragyn A, Lulita MF, Flores-Aguilar L, Dierssen M, Toma ID, Antonaraksis SE, Yu E, et al. (2021). *Immune Dysregulation and the Increased Risk of Complications and Mortality Following Respiratory Tract Infections in Adults with Down Syndrome*. Front Immunol, 12:621440.

Ita MI & Rizvi MB. (2021). *Brachycephaly*. StatPearls (Internet). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567709/> (Diakses pada 17 Oktober 2021)

Irwanto, Wicaksono H, Ariefa A, & Samosir SM. (2019). *A-Z Sindrom Down*. Surabaya: Airlangga University Press. pp. 6-20; 23-26; 39-43; 61-86.

Izquierdo NJ. (2018). *Ophthalmologic Manifestation of Down Syndrome*. Medscape (Internet). Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1200824-overview#a1> (Diakses pada 17 Oktober 2021)

Jain S. (2017). *Antral Follicle Count as Predictor of Ovarian Reserve*. ARC Journal of Radiology and Medical Imaging, 2(1):1-3.

Jakarta open data. (2018). *Data Kelahiran Bayi Berdasarkan Usia Ibu*. (Internet). Available from: <https://data.jakarta.go.id/dataset/data-kelahiran-bayi-berdasarkan-usia-ibu-melahirkan-tahun-2017/resource/58c1f680-bae3-4a61-ab9d-88ccdbb22a99> (Diakses pada 1 Oktober 2021)

James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB, Yi P, Tafoya DL, Swenson DH, Wilson VL, Gaylor DW. (1999). *Abnormal Folate Metabolism and Mutation in The Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene May Be Maternal Risk Factors for Down Syndrome*. Am J Clin Nutr, 70(4):495-501.

Janniger CK. (2021). *Dermatologic Manifestations of Down Syndrome*. Medscape (Internet). Available from:

<https://emedicine.medscape.com/article/1113071-overview#a1> (Diakses 24 Oktober 2021)

Jannot A, Pelet A, Henrion-Caude A, Chaoui A, Masse-Morel M, Arnold S, Sanlaville D, Ceccherini I, et al. (2013). *Chromosome 21 Scan in Down Syndrome Reveals DSCAM as a Predisposing Locus in Hirschsprung Disease*. PLoS One, 8(5):e62519.

Jaramillo S, Moreno S, & Rodriguez V. (2016). *Emotional Burden in Patients of Children with Trisomy 21: Descriptive Study in a Colombian Population*. Univ Psychol, 15(1):29-38.

Jo-Ann K, Walsh JD, & Allen VM. (2021). *The Effect of Fetal Trisomy 21 on Adverse Perinatal Obstetrical Outcomes in Nova Scotia, 2000-2019*. Obstetrics, 43(5): P583-588.

Kageleiry A, Samuelson D, Duh MS, Lefebve P, Campbell JM, & Skotko BG. (2016). *Out-of-pocket Medical Costs and Third-Party Healthcare Costs for Children with Down Syndrome*. Am J Med Genet Part A, 9999A:1-11.

Kail RV & Cavanaugh JC. (2010). *Human Development: A Lifespan View 5th edition*. Cengage Learning. p. 296.

Kallen K. (1997). *Parity and Down Syndrome*. Am J Med Genet, 70(2):196-201.

Kazemi M, Salehi M, & Kheirollahi M. (2016). *Down Syndrome: Current Status, Challenges, and Future Perspectives*. International Journal of Molecular and Cellular Medicine, 5(3): 125-133.

KBBI Daring. (2016). *Ibu*. (Internet). Available from: <https://kbbi.kemdikbud.go.id/entri/Ibu> (Diakses pada 14 Oktober 2021)

Keen C, Hunter JE, Allen EG, Rocheleau C, Waters M, Sherman SL. (2020). *The Association Between Maternal Occupation and Down Syndrome: A Report from the National Down Syndrome Project*. Int J Hyg Environ Health, 223(1) :207-213.

Kemenkes RI. (2013). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013. (Internet). Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Risikesdas%202013.pdf> (Diakses pada 7 April 2022)

Kemenkes RI. (2015). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2015. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Kemenkes RI. (2019). *InfoDATIN: Antara Fakta dan Harapan Sindrom Down*. (Internet). Available from:

<https://pusdatin.kemkes.go.id/article/view/19080100002/infodatin-down-syndrom-2019.html> (Diakses pada 29 September 2021)

- Kemkes RI. (2022). *Profil Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta*. (Internet). Available from: https://sirs.kemkes.go.id/fo/home/profile_rs/3471063 (Diakses pada 2 Juni 2022)
- Keser I, Canatan D, Guzeloglu-Kayisli O, Cosan R, & Luleci G. (2001). *Beta-thalassemia Major Associated with Down Syndrome*. *Ann Genet*, 44:57–58.
- Kessling A & Sawtell M. (2002). *The Genetics of Down's Syndrome*. Intellectual Disability Health University of Herfordshire. (Internet). Available from: <http://www.intellectualdisability.info/diagnosis/articles/the-genetics-of-downs-syndrome> (Diakses pada 17 April 2022)
- Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme III J, & Behrman RE. (2011). *Nelson Textbook of Pediatric 19th ed*. Philadelphia: Elsevier Saunders. pp. 395, 400-402.
- Kovaleva NV. (2002). *Sex Ratio in Down Syndrome*. *Tsitol Genet*, 36(6): 54-69.
- Kovaleva NV & Korblein A. (2001). *Sex Ratio in Down Syndrome: Studies in Patients with Confirmed Trisomy 21*. *Tsitologiya I genetika*, 35(6): 43-49.
- Leignier MR, Lopes-Junior LC, Santana RE, Leite FMC, & Brancato CL. (2021). *Down Syndrome in Brazil: Occurrence and Associated Factors*. *Int. J. Environ. Res Public Health*, 18, 11954.
- Lott IT. (2013). *Neurological Phenotypes for Down Syndrome Across the Life Span*. *Prog Brain Res*, 197: 101-121.
- Lott IT & Head E. (2019). *Dementia in Down Syndrome: Unique Insights for Alzheimer Disease Research*. *Nat Rev Neurol*, 15(3): 135-147.
- Maheri M, Maeruf H, Robles CC, Woldemariam S, Adhena T, Mulugeta M, et al. (2020). *Advanced Maternal Age Pregnancy and Its Adverse Obstetrical and Perinatal Outcomes in Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Northern Ethiopia, 2017: A Comparative Cross-sectional Study*. *BMC Pregnancy Childbirth*, 20(60).
- Marcadante KJ & Kliegman RM. (2015). *Nelson Essentials of Pediatrics 7th ed*. Philadelphia: Elsevier Sauders. p.p 157, 438, 440, 467.
- Maritska Z, Abdurrahman F, Prananjaya A, Parisa N, Syifa, & Triwani. (2018). *Down Syndrome: Throught the Eyes of The Parents*. *JKK*, 5(3);138-142.
- Mary G, Motley WW, & Utz VM. (2017). *Down Syndrome (Trisomy 21)*. American Academy of Ophthalmologi (Internet). Available from:

<https://www.aa.org/disease-review/down-syndrome-trisomy-21> (Diakses pada 17 Oktober 2021)

- Mannan SE, Yousef E, & Hossain J. (2009). *Prevalence of Positive Skin Prick Test Result in Children with Down Syndrome: a Case-control Study*. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*, 102(3):205-209.
- McGee EA & Hsueh JW. (2000). *Initial and Cyclic Recruitment of Ovarian Follicles*. *Endocrine Reviews*, 21(2):200-214.
- Medan-Khetarpal S & Arnold G. (2018). *Genetic Disorders and Dysmorphic Conditions*. In *Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis 7th edition*. Philadelphia: Elsevier Saunders. pp. 1-43.
- Merriam-Webster. (2022). *Caregiver*. In Merriam-Webster.com dictionary. (Internet). Available from: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/caregiver> (Diakses pada 9 April 2022)
- Mgaya A H, Massawe SN, Kidanto HL, & Mgaya HN. (2013). *Grand Multiparity: Is It A Risk in Pregnancy?*. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 13: 241.
- Mitchell L. (2007). *An Introduction to Orthodontics 3th ed*. New York: Oxford University Press. p. 34.
- Molnar C & Gair J. (2015). *Error in Meiosis in Concepts of Biology – 1st Canadian Edition*. (Internet). Available from: <https://pressbooks.bccampus.ca/conceptsofbiologymolnarcamosun/chapter/7-3-errors-in-meiosis/> (Diakses pada 17 April 2022)
- Moreau M, Benhaddou S, Dard R, Tolu S, Hamze R, Vialard F, et al. (2021). *Metabolic Diseases and Down Syndrome: How Are They Linked Together?*. *Biomedicines*, 9: 221.
- Morris JK, Mutton DE, & Alberman E. (2002). *Revised Estimates of the Maternal Age Specific Live Birth Prevalence of Down's Syndrome*. *Journal of Medical Screening*, 9: 2-6.
- Morris JK, Cole TJ, Springett AL, & Dennis J. (2015). *Down Syndrome Birth Weight in England and Wales: Implications for Clinical Practice*. *Am J Med Genet A*, 167(12):3070-3075.
- Mundakel GT. (2020). *Down Syndrome Clinical Presentation*. Medscape (Internet). Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/943216-clinical#b1> (Diakses pada 21 Oktober 2021)

- Mundakel GT. 2020. *Down Syndrome*. Medscape (*Internet*). Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/943216-overview> (Diakses pada 21 Oktober 2021)
- Mundakel GT. 2020. *What is The Prognosis of Down Syndrome?*. Medscape (*Internet*). Available from: <https://www.medscape.com/answers/943216-181109/what-is-the-prognosis-of-down-syndrome> (Diakses pada 29 Oktober 2021)
- Murdoch JC. (1977). *Down's Syndrome: An Atheroma-free Model?*. Br Med J, 2(6081):226-228.
- Murphy MP. (2009). *How mitochondria produce reactive oxygen species*. Biochem J, 417(Pt 1):1-13.
- Murthy SK, Malhotra AK, Mani S, Shara ME, Al Rowaished EE, Naveed S, Alkhatat AI, & Alali MT. (2007). *Incidence of Down Syndrome in Dubai, UEA*. Med Princ Pract, 16(1): 25-8.
- Myerelid A. (2009). *Down Syndrome: Growth and Endocrine Impacts*. Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine. pp. 465-467. ISBN 978-91-554-7565-9.
- Mylonas I & Friese K. (2015). *Indications for and Risks of Elective Cesarean Section*. Arztebl Int, 112(29-30):489-95.
- Nagaoka SI, Hassold TJ, & Hunt PA. (2012). *Human Aneuploidy: Mechanisms and New Insights into an Age-Old Problem*. Nature Reviews Genetics, 13, 493–504
- NDSS (National Down Syndrome Society). (2021). *Ear, Nose & Throat Issues & Down Syndrome*. (*Internet*). Available from: <https://www.ndss.org/resources/ear-nose-throat-issues-syndrome/> (Diakses pada 17 Oktober 2021)
- Negrato CA & Gomes MB. (2013). *Low Birth Weight: Causes and Consequences*. Diabetology & Metabolic Syndrome, 5(49).
- Niazi MA, Al-Mazyad AS, Al-Husein MA, Al-Mofada, Al-Zamil FS, Khashoggi TY, & Al-Eissa YA. (1995). *Down's Syndrome in Saudi Arabia: Incidence and Cytogenetics*. Human Heredity, 5(2):65-69.
- NIH (National Institutes of Health). 2018. *Down Syndrome*. (*Internet*). Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10247/down-syndrome> (Diakses pada 15 Oktober 2021)

- Nisihara RM, Fagundes MDC, Bermudez B, Belleza M, Junior PCF, & Santos RVD. (2014). *1053 Allergies in Children and Teenagers with Down Syndrome*. (Internet). WAO International Scientific Conference 2014 and the XLI Annual Meeting of the Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI). Available from: <https://wao.confex.com/wao/wisc14/webprogram/Paper6776.html> (Diakses pada 21 April 2022)
- NSW (New South Wales) Health. (2020). *Fact Sheet 36: Trisomy 21 – Down Syndrome*. (Internet). Available from: <https://www.genetics.edu.au/publications-and-resources/facts-sheets/fact-sheet-36-trisomy-21-down-syndrome> (Diakses pada 17 Oktober 2021)
- OECD (The Organization for Economic Co-operation and Development). (2019). *Age of Mothers at Childbirth and Age-specific Fertility*. OECD Family Database, Directorate of Employment, Labour, and Social Affairs.
- Oliver TR, Feingold E, Yu K, Cheung V, Tinker S, Yadav-Shah M, Masse N, & Sherman SL. (2008). *New Insights into Human Nondisjunction of Chromosome 21 In Oocytes*. PLoS Genet 4: e1000033.
- Oxelgren UW, Myrelid A, Anneren G, Estam B, Goransson C, Holmbom A, Isaksson A, Aberg M, et al. (2017). *Prevalence of Autism and Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder in Down Syndrome: A Population-Based Study*. Dev Med Child Neurol, 59(3):276-283.
- Patkee PA, Baburamani AA, Kyriakopoulou V, Davidson A, Avini E, Dimitrova R, Allsop J, Hughes E, et al. (2020). *Early Alterations in Cortical and Cerebellar Regional Brain Growth in Down Syndrome: An In Vivo Fetal and Neonatal MRI Assessment*. NeuroImage Clin, 25, 102139.
- Patterson D. (2008). *Folate Metabolism and the Risk of Down Syndrome*. Downs Syndr Res Pract, 12(2):93-7.
- Pavlovic M, Berenji K, & Bukurov M. (2017). *Screening of Celiac Disease in Down Syndrome – Old and New Dilemmas*. World J Clin Cases, 15(7): 264-269.
- Permenkes. (2013). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 71 Tahun 2013 Tentang Pelayanan Kesehatan Pada Jaminan Kesehatan Nasional*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Powell-Hamilton NN. (2020). *Down Syndrome (Trisomy 21)*. MSD Manul (Internet). Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/chromosome-and-gene-anomalies/down-syndrome-trisomy-21> (Diakses pada 31 Oktober 2021)

- Pollack S, Rhodenhizer H, Rohrer PJ, Williams LM, Sampson S, & Monnig D. (2018). *Aging with A Disability: A Guide for Older Parents and Future Caregivers of Adults with Disabilities*. (Internet). The Arch of Northern Virginia. Available from: <https://thearcofnova.org/content/uploads/sites/6/2018/11/Aging-with-a-Disability-English-Final-2018.pdf>
- Ram G & Chinen J. (2011). *Infections and Immunodeficiency in Down Syndrome*. Clin Exp Immunol, 164(2):9-6.
- Reeder AL, Botham RA, Zarembo KM, & Nichol PF. (2012). *Haploinsufficiency of Retinaldehyde Dehydrogenase 2 Decreases the Severity and Incidence of Duodenal Atresia in the Fibroblast Growth Factor Receptor 2iiib-/- Mouse Model*. Surgery, 152(4): 768-75.
- Regita AT, Primarti RS, Riyanti E, & Achmad H. (2020). *Relationship between Maternal Age and the Incidence of Down Syndrome*. International Journal of Pharmaceutical Research, 12(3).
- Rinaldi SF & Mujianto B. (2017). *Metodologi Penelitian dan Statistik*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. pp. 86; 101.
- Rini M, Kusmiran E, & Bangun AV. (2007). *Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Sindroma Down di SLB-C Cipaganti Bandung*. Jurnal Stikes A. Yani.
- Russell DC, van Heerden R, van Vuuren S, Venter A, & Joubert G. (2016). *The Impact of the "Developmental Resource Stimulation Programme" (DRSP) on Children with Down Syndrome*. South African Journal of Occupational Therapy, 46(1): 33-40.
- Sastroasmoro S & Ismael S. (2016). *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi ke-5*. Jakarta: Sagung Seto. pp. 95-100;146-148; 156; 164; 361.
- Schieber M & Chandel NS. (2015). *ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress*. Curr Biol, 24(10): R453-R462.
- Schimmel MS, Eidelman AI, Zadka P, Kornbluth E, & Hammerman C. (1997). *Increased Parity and Risk of Trisomy 21: review of 37,110 live births*. BMJ, 314(7082): 720-1.
- Setiawan N. (2005). *Teknik Sampling*. (Internet). Diklat Metodologi Penelitian Sosial Parung Bogor, 25-28 Mei 2005, Insketorat Jenderal Departemen Pendidikan Nasional. Available from: https://pustaka.unpad.ac.id/wp-content/uploads/2009/03/teknik_sampling1.pdf (Diakses pada 20 April 2022)

- Shalaby, Hatem. (2011). *A Study of New Potential Risk Factor for Down Syndrome in Upper Egypt*. Egyptian Journal of Medical Human Genetic, 12(1):15-19.
- Sharav T, Landau H, Zadik Z, Einarson TR, & Guibourdenche J. (1991). *Thyroid Function in Foetuses with Down Syndrome*. Horm Res Paediatr, 78:88-93.
- Shawsky RM, Elsayed SM, Zaki ME, El-din SMN, & Kamal FM. (2013). *Consanguinity and Its Relevance to Clinical Genetics*. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 14(2):157-164.
- Sherman SL, Freeman SB, Allen EG, & Lamb NE. (2005). *Risk Factors for Nondisjunction of Trisomy 21*. CytogeneticGenome Res 111:273–280.
- Shim SH, Ha JI, Jung YW, Shim SS, Cho YK, Kim JY, Lee KJ, Cha DH, Kim SH, & Park HJ. (2015). *Maternal Antimullerian Hormone as A Predictor of Fetal Aneuploidy Occurring in An Early Pregnancy Loss*. Obstet Gynecol Sci. 58(6):494-500.
- Shott SR. (2006). *Down Syndrome: Common Otolaryngologic Manifestations*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 142C(3):131-140.
- Smith DK, McDermott AJ, Sullivan JF. (2018). *Croup: Diagnosis and Management*. Am Fam Physician, 97(9): 575-580.
- Stroom EMC, Konig TE, Broeder ED, Elzinga WS, Montfrans JM, Haadsma M, & Lambalk CB. (2011). *Early Menopause In Mothers Of Children With Down Syndrome?*. Fertil Steril, 96(4): 985-90.
- Tesarik J, Galan-Lazaro M, & Mendoza-Tesarik R. (2021). *Ovarian Aging: Molecular Mechanisms and Medical Management*. Int J Mol Sci, 22(3): 1371.
- Thompson JA. (2019). *Disentangling the Roles of Maternal and Paternal Age on Birth Prevalence of Down Syndrome and Other Chromosomal Disorders Using a Bayesian Modeling Approach*. BMC Medical Research Methodology, 19: 82.
- Tjendera M & Iqbalwanty S. (2021). *Factors Associated with Down Syndrome Incidence in Batam City State Special School*. Zona Kedokteran, 11(2).
- Tsutsumi M, Fujiwara R, Nishizawa H, Ito M, Kogo H, Inagaki H, Ohye T, Kato T, Fujii T, & Kurahashi H. (2014). *Age-Related Decrease of Meiotic Cohesins in Human Oocytes*. PLoS One, 9(5): e96710.
- Turner S, Sloper P, Cunningham C, & Knussen C. (1990). *Health Problem in Children with Down Syndrome*. Child: Care, Health, and Development, 16(2): 83-97.

- UNICEF. (t.t). *Childhood Disease. (Internet)*. Available from: <https://www.unicef.org/health/childhood-diseases> (Diakses pada 3 Juni 2022)
- Vadakedom S, Bindhu KP, & Krishnan DK. (2018). *Medical Problems in Children with Down Syndrome*. International Journal of Advances in Medicine, 5(5): 1290.
- Van Gameren-Oosterom HBM, Van Dommelen P, Oudesluys-Murphy AM, Buitendijk SE, Buuren SV, & Van Wouwe JP. (2012). *Healthy Growth in Children with Down Syndrome*. PLoS ONE, 7(2): e31079.
- van Montfrans JM, Dorland M, Oosterhuis GJ, van Vugt JM, Rekers-Mombarg LT, & Lambalk CB. (1999). *Increased Concentrations of Follicle-Stimulating Hormone in Mothers of Children with Down's Syndrome*. Lancet, 353(9167): 1853-1854
- Vania, Stella, Handayani, & Penny. (2018). *Decision Making Process of Working Resignation in Mothers with Down Syndrome Children*. Indonesian Journal of Disability Studies (IJDS), 2: 241-250.
- Verger P. (1997). *Down Syndrome and Ionizing Radiation*. Health Phys, 73(6):882-93.
- Verma R S & Huq A. (1987). *Sex Ratio of Children with Trisomy 21 or Down Syndrome*. Cytobios, 51(206-207): 145-8.
- Verstegen RH, van Hout RW, & de Vries E. (2014). *Epidemiology of Respiratory Symptoms in Children with Down Syndrome: A Nationwide Prospective Web-Based Parent-Reported Study*. BMC Pediatr, 14:103.
- Vietze PM, Arvedson JC, Bogin D, Doret W, Harris C, Hebert EB, et. al. (2006). *Clinical Practice Guideline Report of the Recommendations: Down Syndrome Assessment and Intervention for Young Children (Age 0-3 Years)*. New York State Department of Health.
- Wallace RA. (2007). *Clinical Audit of Gastrointestinal conditions Occurring Among Adults with Down Syndrome Attending a Specialist Clinic*. J Intellect Dev Disabil, 32(1): 45-50.
- Warburton D. (2005). *Biological Aging and The Etiology of Aneuploidy*. Cytogenet Genome Res, 111 266 272.
- WHO. (2012). *Perinatal Asphyxia. (Internet)*. Available from: <https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/newborn-health/perinatal-asphyxia> (Diakses pada 2 Juni 2022)

- WHO. (2020). *Adolescent Pregnancy*. (Internet). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy> (Diakses 10 Oktober 2021)
- Whooten R, Schmitt J, & Schwartz A. (2018). *Endocrine Manifestation of Down Syndrome*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 25(1):61-65.
- WorldData.info. (2019). *Average Height and Weight by Country*. (Internet). Available from: <https://www.worlddata.info/average-bodyheight.php> (Diakses pada 27 Oktober 2021)
- Yahya NHA, Indriyanti R, & Hartanto R. (2012). *Comparison of the Head Circumference Measurement between Down Syndrome and Normal Children*. *Padjajaran Journal of Dentistry*, 24(2).
- Yam WK-L, Tse PWT, Yu CM, Chow CB, But WM, & Li KY. (2008). *Medical Issues Among Children and Teenagers with Down Syndrome*. *Downs Syndr Res Pract*, 12:138–40.
- Yang L, Tao T, Zhao X, Tao H, Su J, Shen Y, Tang Y, Qian F, & Xiao J. (2020). *Association Between Fetal Chromosomal Abnormalities and the Frequency of Spontaneous Abortions*. *Exp Ther Med*, 19(4):2505-2510.
- Yang L, Chen Y, Liu Y, Xing Y, Miao C, Zhao Y, Chang X, & Zhang Q. (2021). *The Role of Oxidative Stress and Natural Antioxidants in Ovarian Aging*. *Front Pharmacol*, 14:11:617843.
- Yuksel & Ugur. (2021). *Analysis of Newborn Hearing Screening Test Results of Children with Down Syndrome*. *Turk Arch Pediatr*, 56(5): 458-462.
- Yun Y, Simon I, Lane R, & Jones KT. (2014). *Premature Dyad Separation in Meiosis II is the Major Segregation Error with Maternal Age in Mouse Oocytes*. *Development*, 141(1), 199–208.
- Zamel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, & Thorpe P. (2015). *Growth Charts for Children with Down Syndrome in the United States*. *Pediatrics*, 136(5):1204-1211.
- Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, Liu X, Muglia LM, Juodakis J, Miller DE, Litterman N, et al. (2017). *Genetic Assotiations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth*. *N Engl J Med*, 377:1156-1167.