

Faktor Risiko Sindrom Down Pada Anak: Literature Review

Endang Susilowati¹, Friska Realita², Ghina Rihadatul 'Aisy³

^{1,2,3} Program Studi Kebidanan Sarjana Kebidanan dan Pendidikan Profesi Bidan
Universitas Islam Sultan Agung Semarang
Jawa Tengah, 50112

e-mail: ¹esusilowati@unissula.ac.id, ²friskarealita@unissula.ac.id,
³ghinara0111@std.unissula.ac.id

Abstrak

Sindrom Down juga merupakan kelainan kromosom yang menyebabkan retardasi mental. Retardasi mental merupakan masalah global yang sangat penting, terutama bagi negara-negara berkembang. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2010 hingga 2018, kasus down syndrome di Indonesia cenderung meningkat dari 0,12% menjadi 0,21%. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor risiko terjadinya Sindrom Down pada anak berdasarkan hasil studi literatur penelitian terdahulu. Penelitian ini dilakukan dengan metode *literature review*, menggunakan beberapa media elektronik *databased* seperti *Google Scholar*, *Scopus*, *Springer Link databased*, *PubMed* terbatas pada publikasi 10 tahun terakhir yaitu tahun 2013-2023. Digunakan 16 artikel internasional yang membahas tentang faktor risiko Sindrom Down. Dari beberapa artikel yang telah diteliti didapatkan beberapa faktor yang meningkatkan risiko anak lahir dengan sindrom Down dengan faktor utama ada pada usia ibu ≥ 35 tahun. Lalu faktor risiko lainnya seperti usia ayah, suplementasi asam folat, konsumsi alkohol, obesitas, status social ekonomi rendah dan riwayat keluarga dengan sindrom Down.

Kata Kunci: Faktor risiko, Sindrom down, Anak

Abstract

Down syndrome is also a chromosomal disorder that causes mental retardation. Mental retardation is a very important global problem, especially for developing countries. Based on the results of Basic Health Research from 2010 to 2018, cases of Down syndrome in Indonesia tend to increase. This study aims to analyze the risk factors for Down Syndrome in children based on the results of previous research literature studies. This research was carried out using the literature review method, using several database media such as Google Scholar, Scopus, Springer Link database, PubMed, limited to publications from the last 10 years, namely 2013-2023. 16 international articles discussing risk factors for Down Syndrome were used. From several articles that have been researched, several factors have been found that increase the risk of a child being born with Down syndrome, with the main factor being the mother's age ≥ 35 years. Then there are other risk factors such as father's age, folic acid supplementation, alcohol consumption, obesity, low socioeconomic status and family history of Down syndrome.

Key Words: Risk factor, Down syndrome, Child

Pendahuluan

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan terdapat 8 juta orang dengan sindrom Down di seluruh dunia. Dengan perkiraan kejadian 1:1.000 per kelahiran atau sekitar 3000 hingga 5000 kelahiran di seluruh dunia mengidap penyakit ini. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2010, proporsi kasus sindrom Down pada anak usia 24-59 bulan meningkat sebesar 0,12 persen. Kasus Down Syndrome meningkat menjadi 0,21 persen pada tahun 2018.

Penelitian terbaru pada tahun 2018 menunjukkan angka cacat lahir pada anak usia 24 hingga 59 bulan adalah 0,41%. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, Down Syndrome menyumbang jumlah disabilitas terbesar yaitu sebesar 0,21% dari total 57.361 [1]. Berdasarkan Riskesdas 2018, Jawa Tengah termasuk ke dalam provinsi dengan penyandang disabilitas terbanyak dengan total 31.834 usia 5-17 tahun. Dengan kategori kedisabilitas seperti kesulitan dalam melihat, mendengar, berbicara juga kesulitan dalam mengurus diri atau cacat mental (down syndrome, imbisil, idiot, dan sebagainya) [2].

Down Syndrome merupakan kelainan genetik (bawaan) pada kromosom 21 yang mengakibatkan rendahnya kecerdasan dan kelainan fisik yang khas. Kelainan biologis berupa adanya jejak ketiga kromosom 21 membuat individu memiliki 47 kromosom. Oleh karena itu, sindrom ini disebut juga Sindrom Down karena jumlah kromosom 21 terlalu banyak sehingga menjadi 3, padahal normalnya hanya 2. Penderita Down Syndrome mempunyai ciri-ciri seperti perawakan yang pendek, mata sipit ke atas, lipatan kulit kelopak mata atas menutupi sudut bagian dalam mata (*epicanthal fold*), batang hidung lebar, posisi telinga rendah atau ukuran telinga kecil, dan leher yang pendek. memiliki tangan yang pendek dan berisi, terdapat satu garis lurus pada telapak tangan (*simian crease*), jarak yang lebar antara ibu jari kaki dengan jari telunjuk kaki, otot lunak [3].

Sementara ini, penyebab sindrom Down masih belum diketahui. Namun, beberapa faktor risiko telah diidentifikasi. Penelitian di seluruh dunia tentang Down Sindrom menunjukkan bahwa ibu usia lanjut (>30 tahun) saat pembuahan, status folat rendah dan/atau gangguan metabolisme folat, penambahan berat badan ibu selama kehamilan, kondisi status sosial ekonomi rendah, paparan radiasi, penggunaan kontrasepsi oral, dan merokok merupakan faktor risiko utama dari ibu yang melahirkan anak DS [4].

Sindrom Down juga merupakan kelainan kromosom yang menyebabkan retardasi mental. Retardasi mental merupakan masalah global yang sangat penting, terutama bagi negara-negara berkembang. Prevalensi retardasi mental berat diperkirakan sekitar 0,3% dari seluruh populasi, dan hampir 3% memiliki IQ di bawah 70%. Sebagai sumber daya manusia, mereka tentunya tidak dapat dimanfaatkan dikarenakan 0,1% dari anak-anak tersebut memerlukan perawatan, bimbingan dan pengawasan sepanjang hidupnya [5]. Memahami faktor-faktor risiko

ini sangatlah penting untuk deteksi dini, diagnosis dan penatalaksanaan yang tepat terkait kondisi sindrom Down. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini untuk menganalisis terkait faktor risiko yang menjadikan anak lahir dengan sindrom Down.

Metode

Penelitian ini dilakukan dengan metode *literature review*, yakni melakukan pengkajian secara menyeluruh pada literatur yang di dapatkan dari berbagai sumber dengan metode penelitian yang berbeda serta masih mempunyai keterikatan dengan pokok bahasan dalam penelitian.

Literature review dilakukan menggunakan beberapa media elektronik *database* seperti *Google Scholar*, *Scopus*, *Springer Link database*, *PubMed* terbatas pada publikasi 10 tahun terakhir yaitu tahun 2013-2023. Digunakan 16 artikel internasional yang selanjutnya dilakukan *review*.

Hasil

Tabel 1. Faktor Risiko Sindrom Down Pada Anak

Penulis	Tahun	Jurnal	Judul Artikel	Negara	Faktor Risiko DS
Aprigio J, et al.	2023	Journal of Community Genetics	Mothers of children with Down syndrome: a clinical and epidemiological study	Brazil	Usia ibu >35 tahun
Smith P	2023	Journal of Down Syndrome & Chromosome Abnormalities	Down Syndrome: Genetic Translocations and Risk Factors	USA	Usia ibu >35 tahun, Riwayat keluarga dengan DS
Asim A, et al.	2022	Pediatric Reports	Maternal Risk Factors Triggering Congenital Heart Defects in Down Syndrome: A Case-Control Study	India	Usia ibu >35 tahun, Konsumsi asam folat, Riwayat keguguran.
Song Y, et al.	2022	Frontiers in Genetics	Incidence of Down Syndrome by maternal age in Chinese population	China	Usia ibu >35 tahun
Nurunnabi S, Shaikh M, Nurunnabi M, et al.	2021	Journal of Clinical Images and Medical Case Reports	Demographic and biochemical risk factors of Down Syndrome in pregnant women: A pilot study in Sylhet division of Bangladesh Journal of Clinical Images and Medical Case Reports	Bangladesh	Status sosial ekonomi rendah, Obesitas, penggunaan pil kontrasepsi
Wulandari, Rini,	2021	Green Medical	Maternal Age	Indonesia	Usia ibu >35

Maddeppungeng , Martira, Musdalipa		Journal	Distribution of Down-Syndrome at Pediatric Growth and Development Clinic, 2015-2019		tahun
Rabello Laignier M, Carlos Lopes-Júnior L, Esperidon Santana R et al.	2021	International Journal of Environmental Research and Public Health	Down Syndrome in Brazil: Occurrence and Associated Factors	Brazil	Usia ibu >35 tahun
Regita Tyas, et al.	2020	International Journal of Pharmaceutical Research	Relationship between Maternal Age and the Incidence of Down Syndrome	Indonesia	Usia ibu >35 tahun
Kaur, Amandeep, Kaur, Anupam	2020	Journal of the Pediatrics Association of India	Assessment of risk factor associated with down syndrome	India	Usia ibu <30, konsumsi asam folat, konsumsi alkohol pada ayah
Corona-Rivera J, Martínez-Macías F, Bobadilla-Morales L et al.	2019	American Journal of Medical Genetics, Part A	Prevalence and risk factors for Down syndrome: A hospital-based single-center study in Western Mexico	Mexico	Usia ibu <19 tahun, usia ayah <19 tahun, Riwayat keluarga dengan DS, Riwayat keluarga dengan penyakit tiroid, Obesitas, Konsumsi alkohol
Sagireddy S, et al.	2019	International Journal of Research in Medical Sciences	Investigating risk factors for developing autism, cerebral palsy and down syndrome in a Trinidadian population	Kepulauan Karibia	Komplikasi selama kehamilan (Ibu dengan tingkat stress yang tinggi, Hipertensi selama kehamilan)
El-Attar, L.M, et al.	2019	<u>Egyptian Journal of Medical Human Genetics</u>	The demographic data and the high frequency of chromosome/chromatid breaks as biomarkers for genome integrity	Mesir	Ibu muda tinggal di desa, Status sosial ekonomi rendah

			have a role in predicting the susceptibility to have Down syndrome in a cohort of Egyptian young-aged mothers		
Coppede F	2016	Archives of Toxicology	Risk factors for Down syndrome	Italia	Usia ibu >35 tahun
Sotonica M, Mackic-Djurovic M, Hasic S, et al.	2016	Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)	Association of Parental Age and the Type of Down Syndrome on the Territory of Bosnia and Herzegovina	Bosnia dan Herzegovina	Usia ayah
Glivetic T, Rodin U, Milosevic M, et al.	2015	Italian Journal of Pediatrics	Prevalence, prenatal screening and neonatal features in children with Down syndrome: A registry-based national study	Kroasia	Usia ibu >35 tahun
Kallen B, et al.	2014	Prenatal Diagnosis	Maternal obesity and risk of Down syndrome in the offspring	Swedia	Obesitas

Berdasarkan tabel 1, didapatkan beberapa faktor risiko Sindrom Down yang telah diteliti dalam 10 tahun terakhir yaitu usia ibu >35 tahun, usia ibu <30 tahun atau <19 tahun dan usia ayah <19 tahun, konsumsi asam folat, alkohol, obesitas, status sosial ekonomi rendah, riwayat keluarga dengan sindrom Down, obesitas, hipertensi selama kehamilan dan tingkat stress yang tinggi pada ibu hamil, riwayat keguguran, penggunaan pil kontrasepsi.

Faktor risiko utama anak lahir dengan Sindrom Down ada pada usia ibu >35 tahun. Dibuktikan dengan penelitian dari artikel yang berjudul "*Incidence of Down Syndrome by maternal age in Chinese population*" ibu dengan usia >35 tahun berisiko 2 kali lebih besar melahirkan anak dengan Sindrom Down [6]. Adapun artikel penelitian yang berjudul "*Relationship between Maternal Age and the Incidence of Down Syndrome*" bahwa ibu yang berusia >35 tahun 10 kali lebih berisiko melahirkan anak dengan Sindrom Down [7]. Begitupula, dalam artikel yang berjudul "*Prevalence, prenatal screening and neonatal features in children with Down syndrome: A registry-based national study*" sebanyak 80 (66.7%) ibu hamil berusia ≥35 tahun melahirkan anak dengan Sindrom Down [8]. Namun, adapun beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa usia ibu <30 tahun meningkatkan risiko melahirkan anak dengan DS. Seperti dalam penelitian yang berjudul "*Assessment of risk factor associated with down syndrome*" bahwa 78% ibu berusia <30 tahun berisiko melahirkan anak dengan DS [9]. Serta dalam penelitian yang berjudul "*Prevalence and risk factors for Down syndrome: A hospital-based single-center study in Western Mexico*" menunjukkan usia ibu <19 tahun dan usia ayah <19 tahun berisiko 5.1 dan 3.5 kali melahirkan anak dengan DS [10].

Selain itu, terdapat juga faktor konsumsi asam folat yang dapat menurunkan risiko anak lahir dengan DS. Dibuktikan dalam penelitian yang berjudul "*Assessment of risk factor associated with down syndrome*" konsumsi asam folat terbukti dapat menurunkan risiko anak lahir dengan Sindrom Down [9]. Dalam penelitian yang berjudul "*Maternal Risk Factors Triggering Congenital Heart Defects in Down Syndrome: A Case-Control Study*" juga menyebutkan bahwa suplementasi asam folat dapat menurunkan risiko CHD (*Congenital Heart Disease*) atau kelainan jantung bawaan pada janin bayi dengan DS [11].

Terdapat juga faktor konsumsi alkohol berpengaruh terhadap faktor risiko Sindrom Down. Dibuktikan dengan penelitian yang berjudul "*Prevalence and risk factors for Down syndrome: A hospital-based single-center study in Western Mexico*" menunjukkan konsumsi alcohol sebelum hamil beresiko 1.8 kali lebih besar meningkatkan faktor risiko anak lahir dengan Sindrom Down [10]. Konsumsi alkohol pada ayah juga dapat meningkatkan risiko DS, seperti dalam penelitian yang berjudul "*Assessment of risk factor associated with down syndrome*" menunjukkan 1.5 kali lebih besar meningkatkan risiko anak dengan DS [9].

Obesitas juga dapat meningkatkan risiko anak lahir dengan DS dibuktikan oleh jurnal yang berjudul "*Prevalence and risk factors for Down syndrome: A hospital-based single-center study in Western Mexico*" menunjukkan ibu sebelum hamil mengalami obesitas ($BMI \geq 25$ (kg/m^2)) berisiko 1.3 kali melahirkan anak dengan Sindrom Down [10].

Faktor status sosial ekonomi yang rendah juga menunjukkan adanya hubungan dengan faktor risiko anak lahir dengan Sindrom Down, dibuktikan oleh jurnal yang berjudul "*The demographic data and the high frequency of chromosome/chromatid breaks as biomarkers for genome integrity have a role in predicting the susceptibility to have Down syndrome in a cohort of Egyptian young-aged mothers*" sebanyak 31 (62%) ibu muda dengan anak Sindrom Down dengan status sosial ekonomi yang rendah [12].

Adapula riwayat keluarga dengan Sindrom Down menjadi salah satu faktor risiko, dibuktikan oleh penelitian yang berjudul "*Prevalence and risk factors for Down syndrome: A hospital-based single-center study in Western Mexico*" sebanyak 44 responden dengan presentase 20.8% [10].

Faktor tingkat stress tinggi dan hipertensi selama kehamilan dapat meningkatkan faktor risiko DS pada anak, dibuktikan dalam penelitian berjudul "*Investigating risk factors for developing autism, cerebral palsy and down syndrome in a Trinidadian population*" sebanyak 36% kasus ibu hamil dengan tingkat stress yang tinggi dan 28% kasus ibu hamil dengan hipertensi selama kehamilan berhubungan dengan faktor risiko anak lahir dengan Sindrom Down [13].

Faktor lainnya yakni adanya Riwayat keguguran memiliki risiko tinggi melahirkan anak Sindrom Down dengan kelainan jantung bawaan (CHD), dibuktikan pada penelitian yang berjudul "*Maternal Risk Factors Triggering Congenital Heart Defects in Down Syndrome: A Case-Control Study*" sebanyak 21 (52%) responden dari total 40 responden [11].

Terdapat pula faktor yang tidak terbukti menjadi risiko terjadinya anak dengan sindrom Down yakni pada penelitian yang berjudul "*Demographic and biochemical risk factors of Down Syndrome in pregnant women: A pilot study in Sylhet division of Bangladesh Journal of Clinical Images and Medical Case Reports*" menunjukkan tidak ada keterkaitan dengan konsumsi pil kontrasepsi [4].

Pembahasan

Down syndrome (DS) adalah kelainan kromosom yang terjadi ketika seseorang memiliki salinan tambahan kromosom 21. Ini adalah penyebab genetik paling umum dari disabilitas intelektual [14]. Penyakit ini diberi nama "Sindrom Down" yang di ambil dari nama penemunya yakni John Langdon Down, dokter asal Inggris yang pertama kali menggambarkannya sebagai entitas klinis beberapa tahun kemudian. Sejak tahun 1959, fenotipe DS telah dikaitkan dengan trisomi kromosom 21 [15]. Sementara ini, penyebab sindrom Down masih belum diketahui. Namun, beberapa faktor risiko telah diidentifikasi. Memahami faktor-faktor risiko ini sangatlah penting untuk deteksi dini, diagnosis dan penatalaksanaan yang tepat terkait kondisi sindrom Down.

Maka dari itu penelitian ini dilakukan. Penelitian ini dilakukan dengan metode *scoping review* menggunakan media elektronik *Pubmed, Google Scholar, Scopus, Springer Link databased*, terbatas pada publikasi 10 tahun terakhir yaitu tahun 2013-2023. Digunakan 16 artikel yang membahas tentang faktor risiko sindrom Down pada anak. Dari hasil analisis terhadap 16 artikel diketahui faktor yang banyak berpengaruh terhadap kejadian sindrom Down pada anak yaitu usia ibu ≥ 35 tahun, suplementasi asam folat, konsumsi alkohol, obesitas, status sosial ekonomi rendah, Riwayat keluarga dengan DS, tingkat stress yang tinggi dan hipertensi selama kehamilan.

Usia ibu merupakan faktor risiko terbanyak terjadinya sindrom Down. Semakin bertambahnya usia seorang Wanita (≥ 35 tahun) menyebabkan penuaan materi genetik, yaitu ovum, sehingga kualitas ovum akan menurun. Spindel meiosis sangat sensitif terhadap pengaruh luar. Benang halus kromosom atau gelendong akan menjadi lebih rapuh semakin bertambahnya usia. Kerapuhan spindel ini menyebabkan terjadinya nondisjungsi atau kegagalan kromosom untuk berpisah. Hal ini dapat terjadi pada wanita yang menunda kehamilannya sehingga oosit sekunder akan mengalami fase istirahat yang lama, sehingga memungkinkan efek toksik mempengaruhi kualitas oosit. Sehingga dapat melahirkan anak dengan sindrom Down [7]. Sedangkan usia ibu < 19 tahun dapat meningkatkan risiko sindrom Down disebabkan oleh gaya hidup dikalangan orang tua muda dan adanya nondisjungsi meiosis I pada ibu muda. Pada ayah terjadi karena adanya kesalahan meiosis dan terjadi nondisjungsi pada sperma sehingga menyebabkan sekitar 10% kasus sindrom Down [10] [16].

Asam folat mempunyai peran yang sangat vital dalam pencegahan cacat bawaan. Para ibu yang mengonsumsi suplemen asam folat sebelum dan selama pembuahan dapat menurunkan risiko anak lahir dengan DS. Defisiensi asam folat tidak hanya berhubungan dengan segregasi abnormal tetapi juga dengan gangguan perkembangan seperti cacat tabung saraf (NTD) dan kelainan jantung bawaan (CHD) [11].

Disarankan bagi ibu untuk mendapat asupan asam folat dengan dosis 200 nM, karena secara signifikan dapat mengurangi kerusakan kromosom yang disebabkan oleh kekurangan asam folat dan iradiasi gamma masing-masing sebesar 55,5% dan 51,7%. Status folat memiliki peran penting dalam stabilitas kromosom sehingga apabila konsentrasi asam folat dalam tubuh mengalami penurunan maka, aneuploidi 21 akan mengalami peningkatan sehingga dapat meningkatkan risiko anak dengan sindrom Down [9].

Asupan alkohol pada ayah diamati secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko memiliki anak DS. Analisis multivariat juga menunjukkan adanya defisiensi asam folat bersamaan dengan konsumsi obat-obatan dan konsumsi alkohol secara signifikan meningkatkan risiko anak DS. Merokok dan minum alkohol sangat umum di kalangan keluarga penyandang sindrom Down. Merokok serta minum alkohol meningkat secara signifikan risikonya masing-masing sebesar 63% dan 38%.

Hal ini telah dibuktikan bahwa asupan alkohol secara teratur dikaitkan dengan usus malabsorpsi, penurunan asupan hati, dan peningkatan ekskresi asam folat dalam urin yang menyebabkan defisiensi folat jangka panjang yang disebabkan oleh penurunan aktivitas protein GCPII dan RFC yang mengatur penyerapan folat [9]. Ibu yang mengonsumsi alkohol selama kehamilan dapat mempengaruhi perkembangan otak janin dan memperparah defisit mikronutrien seperti asam folat, vitamin B12, zat besi dan vitamin A [17].

Obesitas pada ibu berhubungan dengan cacat lahir bawaan, termasuk peningkatan risiko cacat tabung saraf, bawaan cacat jantung, dan celah orofasial pada keturunannya. Studi kohort berbasis populasi besar ini didasarkan pada Data Catatan Kelahiran Medis Swedia menunjukkan bahwa risiko melahirkan bayi dengan sindrom Down adalah 28% lebih tinggi pada wanita obesitas dengan wanita dengan berat badan normal setelah penyesuaian usia ibu selama 1 tahun. Hal ini mungkin disebabkan oleh suatu peningkatan risiko terjadinya konsepsi trisomi 21 terkait dengan obesitas atau mungkin karena obesitas membuat deteksi trisomi 21 sebelum melahirkan menjadi lebih sulit [18].

Dalam sebuah penelitian menjelaskan bahwa ibu muda dengan anak penyandang DS lebih banyak berasal dari pedesaan daripada daerah perkotaan dan dengan status sosial ekonomi yang rendah daripada status sosial ekonomi yang tinggi. Faktor status sosial ekonomi yang rendah menyebabkan kurangnya asupan nutrisi seperti kurangnya asupan asam folat atau polusi dari pestisida. Kurangnya diagnosis prenatal yang tepat dan kurangnya akses layanan kesehatan yang memadai ditambah dengan rendahnya pendidikan tampaknya menjadi faktor lain

yang dapat menyebabkan angka kelahiran DS lebih tinggi di daerah pedesaan dibandingkan daerah perkotaan [12].

Sebagai suatu kelainan genetik, tentu saja adanya riwayat keluarga dengan kelainan tersebut menghasilkan beberapa hubungan, dan ditemukan menjadi faktor yang signifikan melahirkan anak dengan sindrom Down. Jika orang tua membawa translokasi (*Carrier*), yang melibatkan penataan ulang materi genetik antar kromosom, kemungkinan memiliki anak dengan sindrom Down lebih tinggi. Translokasi bisa saja terjadi diwarisi dari orang tua atau dapat terjadi secara spontan selama pembentukan sel reproduksi [13] [14].

Simpulan

Dari beberapa artikel yang telah diteliti didapatkan beberapa faktor yang meningkatkan risiko anak lahir dengan sindrom Down dengan faktor utama ada pada usia ibu ≥ 35 tahun. Lalu faktor risiko lainnya seperti usia ayah, suplementasi asam folat, konsumsi alcohol, obesitas, status social ekonomi rendah dan riwayat keluarga dengan sindrom Down.

Daftar Pustaka

- [1] "Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2019. Antara Fakta dan Harapan Sindrom Down".
- [2] "Laporan Riskesdas 2018 Nasional".
- [3] U. Negeri Padang, F. Sonia Putri, and Y. Atifah Jurusan, "Prosiding SEMNAS BIO 2021 Studi Kasus Anak Down Syndrome dengan Lingkungan Sosial".
- [4] S. M. Nurunnabi, M.; Shaikh, and M. Nurunnabi, "Demographic and biochemical risk factors of Down Syndrome in pregnant women: A pilot study in Sylhet division of Bangladesh Journal of Clinical Images and Medical Case Reports," *J Clin Images Med Case Rep*, vol. 2, no. 6, p. 1465, 2021, doi: 10.52768/2766-7820/1465.
- [5] K. Arsyad, "Distribusi Jumlah Anak Dengan Down Syndrome Pada Dua Kelompok Usia Ibu Di Yayasan Pembinaan Anak Cacat (YPAC) Palembang Tahun 2012," 2013.
- [6] Y. Song, S. Jieping, Z. Tianshu, Z. Zhijun, Z. Jingxuan, and W. Bo, "Incidence of Down Syndrome by maternal age in Chinese population," *Front Genet*, vol. 13, Aug. 2022, doi: 10.3389/fgene.2022.980627.
- [7] "Relationship between Maternal Age and the Incidence of Down Syndrome," *International Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 12, no. sp3, Dec. 2020, doi: 10.31838/ijpr/2020.sp3.105.
- [8] T. Glivetic, U. Rodin, M. Milosevic, D. Mayer, B. Filipovic-Grcic, and M. Seferovic Saric, "Prevalence, prenatal screening and neonatal features in children with Down syndrome: A registry- based national study," *Ital J Pediatr*, vol. 41, no. 1, Oct. 2015, doi: 10.1186/s13052-015-0192-9.

- [9] A. Kaur and A. Kaur, "Assessment of risk factor associated with down syndrome," *Journal of the Pediatrics Association of India*, vol. 9, no. 1, p. 24, 2020, doi: 10.4103/jpai.jpai_3_20.
- [10] J. R. Corona-Rivera *et al.*, "Prevalence and risk factors for Down syndrome: A hospital-based single-center study in Western Mexico," *Am J Med Genet A*, vol. 179, no. 3, pp. 435–441, Mar. 2019, doi: 10.1002/ajmg.a.61044.
- [11] A. Asim, S. Agarwal, and D. D. Dean, "Maternal Risk Factors Triggering Congenital Heart Defects in Down Syndrome: A Case-Control Study," *Pediatr Rep*, vol. 14, no. 1, pp. 99–105, Mar. 2022, doi: 10.3390/pediatric14010015.
- [12] L. M. El-Attar, N. M. Issa, and H. S. E. Mahrous, "The demographic data and the high frequency of chromosome/chromatid breaks as biomarkers for genome integrity have a role in predicting the susceptibility to have Down syndrome in a cohort of Egyptian young-aged mothers," *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, vol. 20, no. 1, Dec. 2019, doi: 10.1186/s43042-019-0020-7.
- [13] S. Sagireddy *et al.*, "Investigating risk factors for developing autism, cerebral palsy and down syndrome in a Trinidadian population," *Int J Res Med Sci*, vol. 7, no. 11, p. 4073, Oct. 2019, doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20194970.
- [14] P. Smith, "Down Syndrome: Genetic Translocations and Risk Factors," 2023, doi: 10.35248/2472-1115.23.09.230.
- [15] F. Coppedè, "Risk factors for Down syndrome," *Archives of Toxicology*, vol. 90, no. 12. Springer Verlag, pp. 2917–2929, Dec. 01, 2016. doi: 10.1007/s00204-016-1843-3.
- [16] R. Wulandari and M. Maddeppungeng, "Maternal Age Distribution of Down-Syndrome at Pediatric Growth and Development Clinic, 2015-2019," 2021.
- [17] J. Aprigio, C. M. L. de Castro, M. A. C. Lima, M. G. Ribeiro, I. M. Orioli, and M. R. Amorim, "Mothers of children with Down syndrome: a clinical and epidemiological study," *J Community Genet*, vol. 14, no. 2, pp. 189–195, Apr. 2023, doi: 10.1007/s12687-022-00627-7.
- [18] E. Hildebrand, B. Källén, A. Josefsson, T. Gottvall, and M. Blomberg, "Maternal obesity and risk of Down syndrome in the offspring," *Prenat Diagn*, vol. 34, no. 4, pp. 310–315, 2014, doi: 10.1002/pd.4294.