

## Faktor-Faktor yang Berperan Pada Kejadian Kelainan Kongenital Pada Neonatus Di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung

Leni Ervina Khottob<sup>1</sup> Agung Assirri<sup>2</sup> Dwi Wulan Noviyanti<sup>2</sup> Olivia Ekklesia Suli<sup>2</sup>  
Syinthia Wulan Perdana<sup>2</sup> Muhammad Syahrafi Ramadhan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bagian Ilmu Kesehatan Anak Subdivisi Neonatologi, RSUD Abdul Moeloek

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

### Abstrak

Kelainan kongenital merupakan perubahan fungsional atau struktural yang berasal dari prenatal yang menurunkan kualitas hidup secara signifikan. Oleh karena itu identifikasi faktor-faktor yang berperan terhadap kejadian CA perlu diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui serta mencari faktor-faktor yang berperan terhadap kejadian CA di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasi dengan pendekatan case control. Populasi penelitian adalah seluruh neonatus yang melahirkan dan dirawat di RSUD Abdul Moeloek dari bulan September-Desember 2022 dengan jumlah sampel case sebanyak 32 dan control sebanyak 130. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah total sampling. Faktor yang ditemukan berperan terhadap kejadian CA adalah usia maternal yang lebih tua ( $p=0,041$ , OR 2,359; CI 95% 1,036-5,642), berat badan lahir yang rendah ( $p=0,025$ , OR 2,650; CI 95%: 1,154-8,632) dan tingkat pendidikan ( $p=0,000$ , OR 0,109; CI 95%: 0,048-0,308). Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan didapatkan CA terbanyak adalah kelainan pada organ gastrointestinal dengan faktor resiko yang berpengaruh secara signifikan adalah usia maternal, tingkat pendidikan, dan berat badan lahir neonatus.

**Kata kunci :** Kelainan kongenital, malformasi kongenital, neonatus.

## Factors Contributing to The Incidence of Congenital Anomalies in Neonates at Abdul Moeloek General Hospital, Lampung

### Abstract

Congenital anomalies (CA) are functional or structural changes of prenatal origin that significantly reduce quality of life. Therefore, identification of factors that contribute to the incidence of CA needs to be known. This study aimed to determine and look for factors that play a role in the incidence of CA at Abdul Moeloek Hospital, Lampung Province. This study was an observational analytic study with case control approach. The study population was all neonates who gave birth and were treated at Abdul Moeloek Hospital from September to December 2022 with a total sample size of 32 cases and 130 controls. The sampling technique in this study was total sampling. Factors that were found to contribute to the incidence of CA were older maternal age ( $p=0.041$ , OR 2.359; CI 95% 1.036-5.642), low birth weight ( $p=0.025$ , OR 2.650; CI 95%: 1.154-8.632) and education level ( $p=0.000$ , OR 0.109; CI 95%: 0.048-0.308). Based on the research that has been conducted, it was found that the most common CA was abnormalities in the gastrointestinal organs with the risk factors that significantly influenced were maternal age, education level, and neonate birth weight.

**Keywords:** Congenital anomalies, congenital malformations, neonates,

Korespondensi : Agung Assirri. alamat Jl. Kopi no. 25c Rajabasa Bandar Lampung Provinsi Lampung. 082280900746. Agung assirri1@gmail.com

### Pendahuluan

Perkembangan janin dalam kandungan dapat berjalan dengan normal dan juga abnormal. Perkembangan abnormal terjadi karena adanya gangguan yang meliputi kelainan genetik, faktor lingkungan, dan kombinasi dari faktor genetik dan faktor genetik dan lingkungan selama periode kritis embriogenesis. Hal tersebut berujung pada perubahan proses sitogenesis, histogenesis, dan morfogenesis yang menyebabkan neonatus lahir dengan cacat yang dikenal sebagai kelainan kongenital/*congenital*

*anomalies* (CA).<sup>1</sup> *Congenital anomalies* (CA), juga dikenal sebagai cacat lahir, kelainan bawaan, atau cacat bawaan, atau kelainan bawaan, didefinisikan sebagai perubahan fungsional atau struktural, banyak di antaranya yang berasal dari prenatal, dan dapat diidentifikasi pada periode prenatal, perinatal, neonatal, atau bahkan bertahun-tahun setelah kelahiran.<sup>2</sup>

Diperkirakan sekitar 7,9 juta (6%) bayi baru lahir di seluruh dunia memiliki cacat bawaan cacat bawaan. Angka tersebut mungkin pada nyatanya lebih tinggi karena

kesulitan dalam mengidentifikasi kasus-kasus pada kelahiran mati atau pada kehamilan yang terganggu.<sup>2</sup> Kementerian Kesehatan Republik Indonesia melaporkan hasil surveilansnya di 28 Rumah Sakit dari 18 provinsi sejak September 2014 hingga Maret 2018. Dilaporkan sebanyak 1.085 bayi dengan kelainan kongenital.<sup>3</sup> Hasil survei SDKI 2017 menyebutkan dari total kematian bayi yaitu 72.000, sebanyak 14,8% disebabkan oleh kelainan kongenital.<sup>4</sup>

CA pada neonatus dapat disebabkan oleh berbagai faktor, diantaranya adalah faktor genetik, paparan zat teratogenik, penyakit yang diderita ibu.<sup>5</sup> Paparan zat teratogenik seperti obat-obatan, rokok, radiasi, dan bahan kimia lainnya seperti pestisida dapat menyebabkan perubahan pada tingkat selular hingga molekul.<sup>6</sup> Penyakit seperti toxoplasmosis, CMV, sifilis, dan diabetes melitus dapat menyebabkan hambatan pada perkembangan janin sehingga pembetukkan organ yang tidak sempurna.<sup>5</sup>

Deteksi faktor yang berperan terhadap CA adalah salah satu cara untuk meminimalkan kejadian CA yang parah dan meningkatkan proses pemulihan anak yang terlahir dengan kondisi tersebut. Dengan mendeteksi faktor yang berperan, dapat dilakukan persiapan berupa melakukan persalinan di fasilitas bedah anak, perinatologi, dan layanan kesehatan yang memiliki penunjang yang memadai. Anak yang menyandang CA dapat mengalami gangguan fisik, perilaku, sensorik, dan pendengaran seumur hidup jika tidak ditangani dengan baik, dan dapat berdampak buruk pada keberadaan pribadi dan ekonomi individu yang terkena dampak, serta keluarga dan masyarakat.<sup>7</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang berperan terhadap kejadian CA, dari aspek maternal maupun fetal, di RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## Metode

Penelitian ini merupakan *case control* dengan tujuan untuk mengidentifikasi faktor apa saja yang berperan terhadap kejadian kelainan kongenital yang dilakukan di RSUD Abdul Moeloek. Sampel yang disertakan dalam penelitian ini adalah seluruh neonatus yang melahirkan dan dirawat di RSUD Abdul Moeloek dari bulan September-Desember

2022. *Case* pada penelitian ini adalah seluruh neonatus yang terdiagnosis memiliki kelainan kongenital. Sedangkan *control* pada penelitian ini meliputi seluruh neonatus yang tidak memiliki kelainan kongenital.

Kriteria inklusi dari sampel adalah ibu serta neonatus yang melahirkan atau dirawat di RSUD Abdul Moeloek, dengan kondisi hidup yang terdiagnosis atau tidak terdiagnosis memiliki kelainan kongenital. Sedangkan kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah catatan rekam medis yang tidak lengkap.

Variabel faktor yang diteliti meliputi dua aspek, yaitu aspek riwayat obstetrik maternal dan aspek kehamilan serta persalinan neonatus. Aspek riwayat obstetrik meliputi usia maternal, tingkat pendidikan maternal, paritas, gravida, riwayat persalinan section caesaria (SC), dan riwayat abortus. Aspek kehamilan serta persalinan neonatus meliputi usia gestasi, kehamilan ganda, penyakit penyerta maternal seperti diabetes melitus; hipertensi; dan infeksi, jenis kelamin, dan berat badan lahir (BBL). Seluruh data tersebut diperoleh dari rekam medis. Data yang didapat dianalisis menggunakan SPSS versi 24.0 dengan uji bivariat *cross-tab*, dan *mann-whitney*. Apabila nilai *p* pada uji bivariat  $<0,25$  maka akan dilanjutkan dengan uji multivariat, yaitu uji regresi logistik untuk membandingkan pengaruh variabel faktor terhadap kejadian CA dengan melihat nilai *p* dan *odds ratio* (OR). Nilai  $p < 0,05$  diinterpretasikan bermakna secara statistik.

## Hasil

**Tabel 1.** Distribusi karakteristik neonatus

Karakteristik	F (%)
<b>Kelainan kongenital</b>	
Sistem saraf pusat	5 (15,6)
Hidrocephalus	3 (9,4)
Spina bifida	2 (6,2)
Muskuloskeletal	3 (9,4)
CTEV	3 (9,4)
Gastrointestinal	23 (75)
Hirschsprung	8(21)
Defek dinding abdomen	4(12)
Atresia & malformasi anorektal	12(37)
Total	32 (100)
<b>Tidak ada kelainan kongenital</b>	130 (100)
<b>Total sampel</b>	161 (100)

Sampel yang diperoleh pada penelitian ini berjumlah 161 neonatus dimana sebanyak 31 anak memiliki kelainan kongenital. Kelainan kongenital terbanyak melibatkan gastrointestinal (74,3%), diantaranya adalah hirsprung, malformasi atresia, dan defek dinding abdomen. Atresia yang ditemukan diantaranya meliputi atresia duodenum, jejunum, stenosis esofagus, dan atresia ani.

Berdasarkan tabel 2 didapatkan bahwa variabel yang memiliki nilai p bermakna ( $p < 0,05$ ) adalah tingkat pendidikan maternal. Hal tersebut diinterpretasikan terdapat hubungan determinan antara kedua variabel tersebut terhadap kejadian CA. Pada kelompok

case didapatkan sebagian besar maternal berpendidikan SD ataupun SMP. Berkebalikan dengan kelompok *control* yang didominasi oleh pendidikan terakhir SMA dan sarjana.

Variabel faktor dari kehamilan dan persalinan yang memberikan nilai p bermakna didapatkan pada variabel usia gestasi dan berat badan lahir. Persentase bayi preterm pada kelompok *case* lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok *control* (28,1% vs 25,4%). Hal serupa juga ditemukan pada variabel BBL dimana persentase bayi BBL <2500 pada kelompok *case* lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok *control* (37,5% vs 18,5%).

**Tabel 2.** Riwayat obstetrik maternal : karakteristik & uji bivariat

Karakteristik		Cases	Control	Total	Nilai p
		F (%)	F (%)	F (%)	
Usia Maternal	< 20 tahun	0	15 (11,5)	15 (9,3)	0,033*
	20 – 35 tahun	68,8 (66,8)	94 (72,3)	116 (71,6)	
	>35 tahun	10 (31,3)	21 (16,2)	31 (19,1)	
Tingkat Pendidikan Maternal	SD	7 (21,9)	6 (4,6)	13 (8)	0,000*
	SMP	17 (53,1)	26 (20)	43 (26,5)	
	SMA	5 (15,6)	69 (53,1)	74 (45,7)	
	Sarjana	3 (9,4)	29 (22,3)	32 (19,8)	
Gravida	1	10 (31,3)	40 (30,8)	50 (30,9)	0,720
	2-3	19 (59,4)	61 (46,9)	80 (49,4)	
	≥4	3 (9,4)	29 (22,3)	32 (19,8)	
Paritas	0-1	15 (46,9)	73 (56,2)	88 (54,3)	0,927
	2-3	17 (53,1)	53 (40,8)	70 (43,2)	
	≥ 4	0	4 (3,1)	4 (2,5)	
Riwayat SC	0	26 (81,6)	116 (89,2)	142 (87,7)	0,244
	≥ 1	6 (18,8)	14 (10,8)	22 (12,3)	
Riwayat Abortus	0	29 (90,6)	108 (83,1)	137 (84,6)	0,300
	≥ 1	3 (9,4)	22 (16,9)	25 (15,4)	

**Tabel 3.** Kehamilan dan Persalinan Neonatus : Karakteristik & Uji Bivariat

Karakteristik		Cases	Control	Total	Nilai p
		F (%)	F (%)	F (%)	
Usia Gestasi	Aterm (37-42)	23 (71,9)	97 (74,6)	120 (74,1)	0,822
	Preterm (<37)	9 (28,1)	33 (25,4)	42 (25,9)	
Kehamilan ganda	Tidak	31 (96,9)	122 (93,8)	153 (94,4)	0,690
	Ya	1 (3,1)	8 (6,2)	9 (5,6)	
Diabetes Melitus	Tidak	31 (96,9)	129 (99,2)	160 (98,8)	0,357
	Ya	1 (3,1)	1 (0,8)	2 (1,2)	
Penyakit Hipertensi	Tidak	28 (90,3)	109 (83,8)	137 (85,1)	0,574
	Ya	3 (9,7)	21 (16,2)	24 (14,9)	
Infeksi	Tidak	30 (93,8)	127 (97,7)	157 (96,9)	0,256
	Ya	2 (6,3)	3 (2,3)	5 (3,1)	
Jenis kelamin neonatus	Laki-laki	20 (62,5)	67 (51,5)	87 (53,7)	0,324
	Perempuan	12 (37,5)	63 (48,5)	75 (46,3)	
BBL (gram)	≥ 2500	20 (62,5)	106 (81,5)	126 (77,8)	0,019*
	< 2500	12 (37,5)	24 (18,5)	36 (22,6)	

Setelahnya dilakukan uji multivariat dengan menginkluskikan variabel yang memiliki nilai  $p < 0,25$ , diantaranya meliputi usia maternal, tingkat pendidikan, riwayat SC, dan BBL. Hasil uji multivariat dengan regresi logistik dapat dilihat di tabel 4. Didapatkan hasil berupa variabel usia maternal yang lebih tua ( $p=0,041$ , OR 2,359; CI 95% 1,036-5,642) dan variabel BBL yang rendah ( $p=0,025$ , OR 2,650; CI 95%: 1,154-8,632) dan meningkatkan resiko kejadian CA. Sebaliknya, variabel tingkat pendidikan yang lebih tinggi ( $p=0,000$ , OR 0,109; CI 95%: 0,048-0,308) memiliki efek proteksi terhadap kejadian CA. Pada variabel riwayat SC didapatkan nilai  $p$  yang tidak signifikan ( $>0,05$ ) sehingga OR tidak valid dan tidak perlu diinterpretasikan.

Tabel 4. Hasil Uji Multivariat

Karakteristik	OR	Nilai P	CI 95%	
			Lower	Upper
Usia Maternal	2,359	0,041	1,036	5,642
Tingkat Pendidikan	0,109	0,000	0,048	0,308
Riwayat SC	-	0,237	-	-
BBL	2,650	0,025	1,154	8,632

## Pembahasan

Pada penelitian ini CA terbanyak yang ditemukan adalah kelainan pada sistem gastrointestinal, dimana hirschsprung dan atresia merupakan angka kejadian terbanyak yaitu 7(21%) dan 12(37%) neonatus. Sebuah studi melaporkan obesitas pada maternal dan usia gestasi yang rendah berperan terhadap kejadian hirschsprung.<sup>8</sup> Pada penelitian ini 1 dari 8 anak yang menderita hirschsprung memiliki usia getasi preterm. Sebuah studi di China melaporkan faktor yang berperan terhadap kejadian atresia duodenum pada neonatus diantaranya meliputi jenis kelamin neonatus, emesis neonatus, mekonium neonatus, usia gestasi, jumlah empedu, pemberian asam folat secara oral, infeksi pada awal kehamilan, dan polihidramnion.<sup>9</sup> Ayah yang merokok, obesitas, dan diabetes pada maternal juga dilaporkan memiliki peran terhadap kejadian malformasi anorektal.<sup>10</sup> Pada penelitian ini 7 dari 12 anak yang memiliki CA gastrointestinal memiliki usia getasi preterm.

Penelitian ini menunjukkan hasil berupa usia maternal yang lebih tua berkontribusi

meningkatkan kejadian CA sebesar 2,359 kali lipat. Usia maternal yang tua dapat menimbulkan risiko bagi kesehatan ibu dan perkembangan janin. Selain peningkatan risiko aneuploid dan abortus, wanita yang lebih tua cenderung memiliki jumlah penyakit kronis yang lebih tinggi, seperti diabetes mellitus dan hipertensi.<sup>11,12</sup> Berbagai studi melaporkan bahwa semakin tinggi usia ibu, terutama di atas 35 tahun, semakin tinggi kejadian anak lahir dengan CA.<sup>13,14</sup>

Pendidikan ibu yang rendah secara konsisten dalam beberapa studi dilaporkan sebagai faktor risiko komplikasi kehamilan dan kepatuhan yang lebih rendah terhadap rekomendasi pengobatan, serta biasanya dikaitkan dengan kondisi sosial ekonomi yang lebih buruk.<sup>15,16</sup> Sebuah studi di Indonesia melaporkan hasil berupa pendidikan ibu merupakan faktor yang berhubungan dengan kepatuhan ANC di kota, namun tidak pada ibu yang tinggal di desa.<sup>17</sup> Pada penelitian ini tidak menyertakan data tempat tinggal. Namun berdasarkan pengalaman peneliti, proporsi pasien tinggal di desa maupun kota yang datang ke RSUD Abdul Moeloek tidak jauh berbeda.

Pada penelitian ini didapatkan BBL rendah berkontribusi terhadap kejadian CA, dengan peningkatan peluang sebesar 2,650 kali lipat. Beberapa studi melaporkan bahwa terdapat hubungan, serta peningkatan angka kejadian CA yang linear dengan rendahnya BBL.<sup>18,19</sup> BBL rendah dapat dipengaruhi oleh banyak faktor seperti ras, usia maternal, paparan asap rokok, nutrisi dan suplementasi maternal, penyakit penyerta pada maternal, dsb.<sup>20</sup>

Terdapat variabel faktor lain yang tidak menunjukkan hubungan pada penelitian ini, namun secara konsisten pada studi lain menunjukkan hubungan. Faktor jenis kelamin laki-laki, multipara, dan usia gestasi dilaporkan menjadi determinan dari kejadian CA.<sup>18,21</sup> Tidak sesuai dengan temuan pada penelitian ini, beberapa laporan dari studi lainnya menunjukkan bahwa diabetes pada maternal menjadi faktor risiko untuk CA dan hasil kelahiran yang buruk.<sup>22,23</sup> Selain itu, beberapa studi menjelaskan bahwa diabetes gestasional memiliki hubungan yang kuat dengan kelainan dalam proses pertumbuhan janin. Disamping itu, pra-gestasional diabetes ditemukan

sebagai faktor risiko penting untuk anomali struktural karena efek teratogenik akibat diabetes yang tidak terkontrol dengan baik dan dianggap sebagai faktor risiko yang paling penting selama periode awal kehamilan, terutama selama 8 minggu pertama, di mana diferensiasi aktif sistem organ dapat terjadi.<sup>22,24</sup> Perbedaan temuan pada penelitian ini dibandingkan dengan studi lainnya dapat disebabkan oleh jumlah sampel maternal dengan diabetes yang terlalu sedikit.

Penelitian ini memiliki keterbatasan berupa banyaknya faktor penyebab lain yang tidak diinklusi. Studi lainnya secara konsisten melaporkan faktor penyebab lain seperti riwayat keluarga, konsumsi asam folat, paparan zat teratogenik seperti asap rokok, pestisida, penggunaan obat-obatan dsb.<sup>x</sup> Selain itu jumlah sampel pada kelompok *case* masih sedikit.

### Simpulan

CA terbanyak adalah kelainan pada organ gastrointestinal dengan faktor resiko yang berpengaruh secara signifikan adalah usia maternal, tingkat pendidikan, dan berat badan lahir neonatus.

### Daftar Pustaka

1. Butt F, Shahzad R, Pasha I. Pattern and outcome of congenital anomalies and maternal risk factor association. *Biomedica*. 2013; 29: 234–240.
2. World Health Organization. Birth Defects Surveillance Training: Facilitator's Guide; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016.
3. Kemenkes RI. Kelainan bawaan [Internet]. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2018. p. 1–6. Tersedia di: <https://pusdatin.kemkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/infodatin-kelainan-bawaan.pdf>
4. Direktorat Jenderal Kesehatan Masyarakat (Kemenkes RI) [Internet]. 2019. Available from: [https://kesmas.kemkes.go.id/konten/133/0/021517-dirakesnas-2019\\_dirjen-kesmas-paparkan-strategi-penurunan-aki-danneonatal](https://kesmas.kemkes.go.id/konten/133/0/021517-dirakesnas-2019_dirjen-kesmas-paparkan-strategi-penurunan-aki-danneonatal).
5. Semih Demirtaş M. The Pathogenesis of Congenital Anomalies: Roles of Teratogens and Infections. *Congenital Anomalies in Newborn Infants - Clinical and Etiopathological Perspectives* [Internet]. 2021 Sep 15; Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.92580>
6. Gilbert-Barnes E. Teratogenic causes of malformations. *Ann Clin Lab Sci*. 2010. 40(2):99-114.
7. Ameen SK, Alalaf SK, and Shabila NP, Pattern of congenital anomalies at birth and their correlations with maternal characteristics in the maternity teaching hospital, Erbil city, Iraq. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018. 18(1): 1–8.
8. Löf Granström A, Svenningsson A, Hagel E, Oddsberg J, Nordenskjöld A, Wester T. Maternal Risk Factors and Perinatal Characteristics for Hirschsprung Disease. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1):e20154608.
9. Stallings, E.B.; Isenburg, J.L.; Short, T.D.; Heinke, D.; Kirby, R.S.; Romitti, P.A.; Canfield, M.A.; O'Leary, L.A.; Liberman, R.F.; Forestieri, N.E.; et al. Population-based birth defects data in the United States, 2012–2016: A focus on abdominal wall defects. *Birth Defects Res*. 2019. 111: 1436–1447.
10. Zwink N, Jenetzky E, Brenner H. Parental risk factors and anorectal malformations: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 May 17;6:25.
11. Mai, C.T.; Isenburg, J.L.; Canfield, M.A.; Meyer, R.E.; Correa, A.; Alverson, C.J.; Lupo, P.J.; Riehle-Colarusso, T.; Cho, S.J.; Aggarwal, D.; et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014. *Birth Defects Res*. 2019. 111: 1420–1435.
12. Tsehay, B.; Shitie, D.; Lake, A.; Abebaw, E.; Taye, A.; Essa, E. Determinants and seasonality of major structural birth defects among newborns delivered at primary and referral hospital of East and West Gojjam zones, Northwest Ethiopia 2017–2018: Case-control study. *BMC Res. Notes*. 2019. 12: 495.
13. Kishimba, R.S.; Mpembeni, R.; Mghamba, J. Factors associated with major structural birth defects among newborns delivered at Muhimbili National Hospital and Municipal Hospitals in Dar Es Salaam, Tanzania 2011–2012. *Pan Afr. Med. J*. 2015. 20: 153.

14. Koffi, AK, Maina, A, Yaroh, AG, Habu O, Bensaïd, K Kalter HD. Social determinants of child mortality in Niger: Results from the 2012 National Verbal and Social Autopsy Study. *J. Glob. Health* 2016. 6: 010603.
15. Mensch, BS, Chuang, EK, Melnikas AJ, Psaki RS. Evidence for causal links between education and maternal and child health: Systematic review. *Trop. Med. Int. Health*. 2019. 24: 504–522.
16. Mantao E, Suja MDD. Tingkat pendidikan ibu dengan kepatuhan antenatal care pada perdesaan dan perkotaan di Indonesia. *BKM Journal of Community Medicine and Public Health*. 2018. 34(5).
17. Mekonen HK, Nigatu B, Lamers WH. Birth weight by gestational age and congenital malformations in Northern Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015. 29:15-76.
18. Mili F, Edmonds LD, Khoury MJ, McClearn AB. Prevalence of birth defects among low-birth-weight infants. A population study. *Am J Dis Child*. 1991. 145(11):1313-8.
19. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 1987. 65(5):663-737.
20. Anele CR, Goldani MZ, Schüler-Faccini L, da Silva CH. Prevalence of Congenital Anomaly and Its Relationship with Maternal Education and Age According to Local Development in the Extreme South of Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2022. 1;19(13):8079.
21. McNeese ML, Selwyn BJ, Duong H, Canfield M, Waller DK. The association between maternal parity and birth defects. *Clinical and molecular teratology (birth defects research A)*. 2015. 103(2): 144–156.
22. Reece EA. Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do? *Curr Diab Rep*. 2012. 12:24–32.
23. Allen VM, Armson BA, Wilson RD, et al. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. *J ObstetGynaecol*. 2007. 29:927–944.
24. x Abebe S, Gebru G, Amenu D, Mekonnen Z, Dube L. Risk factors associated with congenital anomalies among newborns in southwestern Ethiopia: A case-control study. *PLoS One*. 2021.16(1):e0245915