Validasi Ultrasonografi Transabdominal pada Luaran Kelainan Kongenital Janin di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Tahun 2018

Yoga Paripurna, M. Rizkar Arev Sukarsa, Hanom Husni Syam, R. M. Sonny Sasotya
Adhi Pribadi, M. Alamsyah Aziz, Akhmad Yogi Pramatirta, Amillia Siddiq

Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Korepondensi: Yoga Paripurna, Email: yogaparipurna0@gmail.com

Abstrak

Tujuan: Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui validasi ultrasonografi transabdominal dalam mendeteksi luaran kelainan kongenital janin di RSHS Bandung.

Metode: Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan *cross-sectional retrospective*. Sampel diperoleh dari seluruh pemeriksaan ultrasonografi transabdominal dengan luaran bayi yang lahir di RSHS bulan 1 Januari–31 Desember 2018. Teknik sampling menggunakan *consecutive sampling*, didapatkan minimal sampel 196 kasus. Pengolahan data menggunakan SPSS dengan analisis uji Chi-kuadrat.

Hasil: Hasil yang didapatkan adalah kelainan kongenital Central Nervous System 18,9%, Abdominal wall defect 9,8%, Facial & Neck anomalies 7,6%, Skeletal system 6,8%, Hidrop Fetalis 5,3%, Genito-urinary, Congenital heart disease dan Gastrointestinal system masing-masing sebanyak 2,3%, Thorax anomalies sebanyak 0.8%.

Kesimpulan: Secara keseluruhan dapat disimpulkan seluruh ukuran pada analisis diagnostik menunjukkan kategori di atas cukup kuat, didapatkan validasi yang baik ultrasonografi transabdominal pada luaran kelainan kongenital janin.

Kata kunci: Ultrasonografi transabdominal, validasi, kelainan kongenital

Validation of Transabdominal Ultrasound for Fetal Congenital Abnormalities at Dr. Hasan Sadikin Bandung Hospital in 2018

Abstract

Objective: The purpose of this study was to determine transabdominal ultrasound validation in detecting fetal congenital abnormalities in RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung.

Methods: This was an observational analytic study with cross-sectional retrospective method. Samples obtained from all transabdominal ultrasonographic examinations with outcome of newborn in RSHS from January 1st-December 31st 2018. Sampling technique was consecutive sampling with minimum sample of 196 cases obtained. Data processing using SPSS with Chi-square analysis transabdominal ultrasonographic.

Result: The results obtained are congenital abnormalities of Central Nervous System type 18.9%, Abdominal wall defect 9.8%, Facial & Neck anomalies 7.6%, Skeletal system 6.8%, Fetal Hydrops 5.3%, Genito-urinary, Congenital heart disease and Gastrointestinal system respectively 2.3%, Thorax anomalies 0.8%.

Conclusion: All measures in the diagnostic analysis show all categories are quite strong, therefore good ultrasound validation is obtained in the outcome of fetal congenital abnormalities.

Keywords: Transabdominal ultrasonography, validation, congenital abnormalities

Pendahuluan

Kelainan kongenital merupakan kondisi yang umum terjadi, diperkirakan terjadi pada 2-3% fetus di dunia. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 303.000 kematian neonatus per tahun disebabkan oleh kelainan kongenital. Sementara di Indonesia angka kematian bayi yang disebabkan oleh kelainan kongenital mencapai 5,7% dan 4,9%. Kelainan kongenital berkontribusi terhadap disabilitas jangka panjang yang dapat berdampak pada individu, keluarga, sistem kesehatan dan masyarakat.¹⁻³

Menurut WHO, kelainan kongenital adalah kelainan struktural atau fungsional yang terjadi pada masa kehidupan intrauterin dan dapat diidentifikasi saat prenatal, kelahiran hingga dewasa. Kelainan kongenital terdiri dari bermacam-macam abnormalitas yang dapat muncul sebagai kelainan tunggal atau kelainan multipel (*multiple defect*). Beberapa kelainan kongenital dapat menyebabkan abortus spontan, *stillbirth*, atau kematian pada masa neonatus. Penelitian *Global Burden of Disease* yang dilakukan oleh Naghavi dkk. menjelaskan bahwa sub tipe kelainan kongenital yang paling banyak menyebabkan kematian diantaranya adalah kelainan jantung kongenital dengan jumlah kematian 323.400, *neural tube defect* dengan jumlah kematian 68.900, *syndrome down* dengan jumlah kematian 36.400 dan *chromosomal unbalanced rearrangements* dengan jumlah kematian 17.300.^{4,5}

Pada tahun 1970, diagnosis kelainan kongenital terfokus pada deteksi kelainan kromosom dengan amniosentesis tetapi pada dua dekade terakhir penggunaan ultrasonografi sangat membantu diagnosis dan skrining kelainan kongenital pada masa prenatal.⁶ Pemeriksaan ultrasonografi pada minggu ke-18 dan 22 telah menjadi standar pada deteksi kelainan struktural fetus selama beberapa dekade ini. Dilaporkan bahwa deteksi kelainan kongenital dengan

menggunakan ultrasonografi berkisar antara 15 – 85% dan dipengaruhi oleh banyak faktor diantaranya adalah usia kehamilan saat deteksi, keahlian sonografer, index massa tubuh ibu serta sistem organ yang diperiksa.⁷ Ultrasonografi dapat digunakan untuk skrining adanya abnormalitas struktural mayor pada trimester pertama dan untuk kelainan fetal berat pada trimester kedua.²

Sebuah *systematic review* yang dilakukan Rossi dkk., ultrasonografi dapat mendeteksi kelainan kongenital pada trimester pertama dan pertumbuhan fetus pada trimester kedua. Angka deteksi kelainan kongenital mayor pada trimester kedua dilaporkan sekitar 60% dengan angka deteksi yang tinggi didapatkan pada fasilitas kesehatan tersier dengan *relative detection rate* untuk kelainan kongenital 2,7 (95% *confidence interval*: 1,3-5,8).⁷

Berdasarkan penjelasan tersebut penulis tertarik untuk meneliti mengenai validasi ultrasonografi dalam mendeteksi kelainan kongenital di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada tahun 2018. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data mengenai validasi pemeriksaan ultrasonografi dalam mendeteksi luaran kelainan kongenital janin di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung sehingga dapat digunakan untuk penelitian lebih jauh.

Metode

Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian jenis *Cross-sectional retrospective* dengan uji diagnostik. Sumber data diperoleh dengan meneliti hasil pemeriksaan ultrasonografi abdominal dengan luaran bayi dengan kelainan kongenital di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada tahun 2018.

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 1 Januari 2018–31 Desember 2018. Metode atau teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah *non-probability* sampling dengan

consecutive sampling. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosa kelainan kongenital secara ultrasonografi abdominal di RSHS, dan bayi dengan kelainan kongenital yang lahir di RSHS. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang tidak terdiagnosa kelainan kongenital secara ultrasonografi transabdominal di RSHS, dan bayi dengan kelainan kongenital yang lahir di luar RSHS. Hasil pemeriksaan ultrasonografi transabdominal dengan luaran kelainan kongenital janin di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 1 Januari 2018 – 31 Desember 2018, yang kemudian dipilih berdasarkan kriteria inklusi. Pemilihan sampel diambil dari semua pemeriksaan hasil ultrasonografi transabdominal dengan luaran bayi yang lahir di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan 1 Januari 2018 sampai 31 Desember 2018. Data yang diperoleh kemudian disusun dan ditabulasi serta disajikan dalam bentuk tabel dan *chart*.

Sampel diambil dari subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penentuan besar sampel dilakukan berdasarkan perhitungan statistik dengan menetapkan taraf kepercayaan 95%. Penentuan besar sampel disesuaikan dengan tujuan penelitian dan tipe data pada penelitian. Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus penentuan besar sampel untuk penelitian uji diagnostik dengan keluaran sensitivitas dengan mempertimbangkan nilai sensitivitas pemeriksaan dari penelitian sebelumnya sebesar 95% dengan memilih taraf kepercayaan 95% dan presisi 5%. Angka kejadian atau prevalensi pada penelitian sebelumnya sebesar 10%. Dengan menggunakan Z_{α} yang diperoleh dari tabel distribusi normal standar, didapat nilainya sesuai untuk $Z_{\alpha} = 1,96$, maka menggunakan rumus besar sampel didapatkan jumlah sampel minimal. Dengan menggunakan rumus penentuan besar sampel untuk penelitian uji diagnostik dengan keluaran sensitivitas, maka digunakan rumus besar

sampel sebagai berikut, yaitu dengan :

$$N = \frac{(Z_{\alpha})^2 \cdot Sen \cdot (1 - Sen)}{d^2 \cdot P}$$

N = Jumlah sampel yang dibutuhkan

Z_{α} = Nilai Z dari tabel distribusi normal untuk taraf kepercayaan 95% ($Z = 1,96$)

Sen = Sensitivitas berdasarkan yang diharapkan ($95\% = 0,95$)

d = Presisi (5%)

P = Prevalensi kejadian ($10\% = 0,1$)

Berdasarkan rumus di atas diperoleh :

$$N = \frac{(Z_{\alpha})^2 \cdot Sen \cdot (1 - Sen)}{d^2 \cdot P}$$

$$N = \frac{(1,96)^2 \cdot 0,95 \cdot (1 - 0,95)}{0,05^2 \cdot 0,1}$$

$$N = 196$$

Berdasarkan perhitungan di atas, diperoleh jumlah total minimal sampel adalah 196 sampel penelitian. Setelah dilakukan permohonan perizinan ke rumah sakit tempat pengambilan data, pemilihan populasi subjek yang sesuai dengan kriteria inklusi. Dilakukan penilaian kemudian disajikan dalam bentuk tabel dan selanjutnya dilakukan pengolahan data dengan metode Uji Diagnostik.

Data yang diperoleh kemudian dilakukan dengan Uji Diagnostik yang dapat dipakai untuk membandingkan uji diagnostik dengan baku menggunakan tabel 2x2 dengan menilai sensitivitas dan spesifitas pada penelitian ini. Dalam menganalisis hasil suatu uji diagnostik, harus ditentukan sensitivitas, spesifitas, nilai prediktif positif, nilai prediktif negatif, dan rasio probabilitas.

Berikut ini adalah rumus nilai diagnostik dengan analisis diagnostik tabel 2x2 :

Sensitivitas = $a/(a+c)$

Spesifitas = $d/(b+d)$

Nilai duga positif = $a/(a+b)$

Nilai duga negatif = $d/(c+d)$

Rasio kemungkinan positif = sensitivitas/
(1-spesifisitas)

Rasio kemungkinan negatif = spesifisitas/
(1-sensitivitas)

Akurasi = $(a+d)/N$

$a = \text{true positive}$, $b = \text{false positive}$, $c = \text{false negative}$, $d = \text{true negative}$

Tabel 1 Pedoman untuk Memberikan Interpretasi Kategori Nilai Akurasi⁸

Kategori Nilai Akurasi	Tingkat interpretasi
50% – 60%	Sangat lemah
60% – 70%	Lemah
70% – 80%	Sedang
80% – 90%	Kuat
90% – 100%	Sangat kuat

Data disajikan dalam bentuk persentase (%) untuk variabel kategorik dan rata-rata $\pm$ standar deviasi (SD), median dan *range* untuk variabel numerik. Analisis statistik diawali dengan melakukan uji normalitas. Kemudian analisis statistik untuk data kategorik diuji dengan uji *Chi-kuadrat* apabila syarat *Chi-kuadrat* terpenuhi, apabila tidak terpenuhi maka digunakan uji *Exact Fisher* untuk tabel 2 x 2 dan *Kolmogorov Smirnov* untuk tabel selain 2 x 2. Syarat *Chi-kuadrat* adalah tidak ada nilai *expected value* yang kurang dari 5 sebanyak 20% dari tabel kontingensi.

Adapun kriteria kemaknaan yang digunakan adalah nilai p dengan ketentuan apabila $p \leq 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistika dan $p > 0,05$ artinya tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus kemudian diolah melalui program *statistical product and service solution* (SPSS) versi 24.0 for windows.

Kemudian analisis data bivariabel bertujuan untuk mengetahui perbandingan hasil pemeriksaan dengan melihat akurasi yang

dinilai melalui nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif (*positive predictive value/NDP*) dan nilai duga negatif (*negative predictive value/NDN*). Sedangkan Analisis statistik sesuai tujuan penelitian dan hipotesis. Analisis statistik untuk data kategorik dengan data kategorik diuji dengan uji *Chi-kuadrat* dengan alternatif uji *Exact Fisher* apabila syarat dari *Chi-kuadrat* tidak terpenuhi.

Kriteria kemaknaan hasil uji statistik yang digunakan adalah nilai p apabila $p \leq 0,05$ signifikan atau bermakna secara statistika dan $p > 0,05$ tidak signifikan atau tidak bermakna.

Hasil

Grafik 1 Jumlah Ultrasonografi Transabdominal Kelainan Kongenital

Berdasarkan grafik di atas, jumlah pasien Ultrasonografi Transabdominal kelainan kongenital terbanyak adalah pada bulan Februari 2018 yaitu sebanyak 26 pasien atau sebesar 19,7%, diikuti dengan bulan Januari 2018 yaitu sebanyak 20 pasien atau sebesar 15,2%, kemudian pada bulan September, Oktober, dan Desember 2018 masing masing sebanyak 13 pasien atau sebesar 9,8% selanjutnya pada bulan Juli 2018 sebanyak 11 pasien atau sebesar 8,3%, bulan November sebanyak 8 pasien atau sebesar 6,1%, selanjutnya bulan April dan Mei 2018 masing-masing sebanyak 4 pasien atau sebesar 3,0%, pada bulan Maret sebanyak 3 pasien atau sebesar 2,3% dan jumlah pasien ultrasonografi transabdominal kelainan kongenital paling sedikit adalah

pada bulan Juni 2018 yaitu sebanyak 2 atau sebesar 1,5%

Grafik 2 Distribusi Umur

Berdasarkan grafik di atas, Jumlah umur pasien dengan kelainan janin kongenital yang terdeteksi secara ultrasonografi transabdominal adalah pasien usia >30 tahun yaitu sebanyak 67 pasien atau sebesar 50,8%, kemudian pasien usia 25-30 tahun sebanyak 34 pasien atau sebesar 25,8%, pasien usia 20-25 tahun sebanyak 29 pasien atau sebesar 22,0% dan paling sedikit adalah pasien usia <20 tahun yaitu sebanyak 2 pasien atau sebesar 0,14%.

Grafik 3 Distribusi Wilayah

Berdasarkan grafik di atas, pasien yang tinggal di Kodya Bandung adalah pasien dengan kelainan janin kongenital yang terdeteksi secara ultrasonografi transabdominal terbanyak yaitu sebanyak 64 atau sebesar 48,5%, diikuti pasien yang tinggal di luar kota yaitu sebanyak 36 pasien atau sebesar 27,3% dan pasien yang tinggal

di Kabupaten Bandung adalah pasien dengan kelainan janin kongenital yang terdeteksi paling sedikit yaitu sebanyak 32 atau sebesar 24,2%.

Grafik 4 Kelainan Kongenital

Berdasarkan grafik di atas, pasien dengan kelainan kongenital terbanyak adalah jenis *Central Nervous System* yaitu sebanyak 25 pasien atau sebesar 18,9%, *Abdominal Wall Defect* sebanyak 13 pasien atau sebesar 9,8%, *Facial & Neck Anomalies* sebanyak 10 pasien atau sebesar 7,6%, *scletal system* sebanyak 9 pasien atau sebesar 6,8%, Hidrop fetalis sebanyak 7 pasien atau sebesar 5,3%. *genito-urinary system*, *congenital heart disease*, dan *gastrointestinal system* masing masing sebanyak 3 pasien atau sebesar 2,3% dan paling sedikit yaitu *thoract anomalies* sebanyak 1 pasien atau sebesar 0,8% sisanya adalah pasien yang tidak ada kelainan atau yang tidak di ketahui karena tidak melahirkan di RSHS yaitu sebanyak 58 atau sebesar 43,9%.

Tabel 2 menjelaskan perbandingan antara Ultrasonografi transabdominal dengan Luaran Bayi. Pada pasien dengan luaran bayi dengan kelainan kongenital, Pasien Ultrasonografi transabdominal dengan kelainan Kongenital sebanyak 64 atau sebesar 91,4% dan Ultrasonografi transabdominal tanpa kelainan Kongenital sebanyak 6 atau sebesar 8,6%. Pada pasien dengan luaran bayi tanpa kelainan kongenital, Pasien Ultrasonografi transabdominal dengan kelainan Kongenital sebanyak 24 atau sebesar

Tabel 2 Perbandingan antara Ultrasonografi transabdominal dengan Luaran Bayi

Variabel	Luaran Bayi		Nilai P
	Dengan Kelainan Kongenital N=70	Tanpa Kelainan Kongenital N=176	
Ultrasonografi			0.0001**
Dengan Kelainan Kongenital	64(91,4%)	24(13,6%)	
Tanpa Kelainan Kongenital	6(8,6%)	152(86,4%)	

Keterangan : Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square* dengan alternative uji *Kolmogorov Smirnov* dan *Exact Fisher* apabila syarat dari *Chi-Square* tidak terpenuhi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

13,6% dan Ultrasonografi transabdominal tanpa kelainan Kongenital sebanyak 152 atau sebesar 86,4%.

Sensitivitas = $a/(a+c) = 64/70 \times 100\% = 91,4\%$
 Spesifisitas = $d/(b+d) = 152/176 \times 100\% = 86,4\%$

Nilai Duga Positif = $a/(a+b) = 64/88 \times 100\% = 72,7\%$

Nilai Duga Negatif = $d/(c+d) = 152/158 \times 100\% = 96,2\%$

Akurasi = $(a+d)/N = 216/246 \times 100\% = 87,8\%$

Untuk analisis pada data kategorik pada tabel di atas diuji dengan menggunakan uji statistika *Chi-Square*, yaitu Ultrasonografi transabdominal serta alternative uji *Exact Fisher* apabila asumsi *Chi-Square* tidak terpenuhi. Hasil uji statistik pada kelompok penelitian di atas diperoleh informasi nilai P pada variabel Ultrasonografi transabdominal lebih kecil dari 0,05 (nilai $P < 0,05$) yang berarti signifikan atau bermakna secara statistik dengan demikian dapat dijelaskan bahwa terdapat perbedaan proporsi yang signifikan secara statistik antara variabel Ultrasonografi transabdominal pada kelompok pasien dengan Luaran bayi dengan kelainan kongenital dan tanpa kelainan kongenital.

Pembahasan

Pada penelitian ini ditemukan bahwa umur pasien dengan kelainan janin kongenital

yang terdeteksi secara ultrasonografi transabdominal terbanyak adalah pasien dengan usia >30 tahun yaitu sebanyak 67 pasien atau sebesar 50,8%. Temuan ini mendukung hubungan antara usia ibu lanjut dan risiko kelainan kromosom dan keguguran yang secara substansial lebih tinggi. Luaran kehamilan yang tidak diharapkan ini berpotensi disebabkan oleh peningkatan disfungsi uterus dan plasenta, eksposur lingkungan dan perilaku, dan komorbiditas, yang cenderung terakumulasi dengan bertambahnya usia ibu.^{10,11}

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Edward et al. dinyatakan bahwa tingkat deteksi penggunaan ultrasonografi transabdominal mencapai 100% untuk kelainan kongenital *central nervous system* seperti anencephaly dan encephalocele. Selain itu, tingkat deteksi penggunaan ultrasonografi transabdominal mencapai 50–99% untuk kelainan kongenital *central nervous system* seperti holoprosensefali dan hidrosepalus.⁷ Hal ini sejalan dengan temuan pada penelitian ini bahwa paling banyak ditemukan kelainan kongenital pada tipe sistem saraf pusat yaitu sebanyak 25 pasien atau sebesar 18,9%. Deteksi anomali pada sistem saraf pusat adalah prioritas tinggi dalam skrining prenatal karena relatif sering, dan memiliki hubungan yang kuat dengan kelainan kromosom, sindrom genetik, dan keterlambatan perkembangan

saraf.¹⁰ Kelainan kongenital lainnya pada *genitourinary system* seperti renal agenesis dan *gastrointestinal system* seperti *atresia duodenal* sulit dideteksi karena tidak ada data pemeriksaan penunjang yang tersedia setelah bayi lahir.⁷ Menurut Edward *et al.*, tingkat deteksi secara ultrasonografi pada kasus-kasus tersebut adalah 0%. Sedangkan kasus kedua paling banyak ditemukan lainnya berdasarkan tingkat deteksi oleh Edward *et al.* adalah pada kelainan kongenital *abdominal wall defect* seperti omfalokel didapatkan tingkat deteksi mencapai 99%.⁷ Pada penelitian ini kelainan kongenital *abdominal wall defect* didapatkan sebanyak 13 pasien atau sebesar 9,8%.

Berdasarkan Nilai Sensitivitas sebesar 91,4% menunjukkan nilai Sensitivitas yang sangat kuat secara statistik, sedangkan Nilai Spesifitas sebesar 86,4% menunjukkan nilai Spesifitas yang kuat secara statistik. Nilai Duga Positif (NDP) di atas yaitu sebesar 72,7% menunjukkan Nilai Duga Positif (NDP) yang sedang secara statistik sedangkan Nilai Duga Negatif (NDN) sangat kuat yaitu sebesar 96,2%. Nilai akurasi sebesar 87,8% menunjukkan tingkat nilai akurasi yang kuat secara statistik.

Dapat disimpulkan bahwa analisis diagnostik di atas menunjukkan kategori diatas secara keseluruhan cukup kuat. Berdasarkan Nilai Sensitivitas sebesar 91,4% menunjukkan Nilai Sensitivitas yang sangat kuat secara statistik, sedangkan Nilai Spesifitas sebesar 86,4% menunjukkan Nilai Spesifitas yang kuat secara statistik. Nilai Duga Positif (NDP) diatas yaitu sebesar 72,7% menunjukkan Nilai Duga Positif (NDP) yang sedang secara statistik sedangkan Nilai Duga Negatif (NDN) sangat kuat yaitu sebesar 96,2%. Nilai akurasi sebesar 87,8% menunjukkan tingkat nilai akurasi yang kuat secara statistik. Dapat disimpulkan bahwa validasi yang baik ultrasonografi transabdominal pada luaran kelainan kongenital janin di RSUP Dr. Hasan Sadikin

Bandung tahun 2018.

Daftar Pustaka

1. Renna MD, Pisani P, Conversano F, Perrone E, Casciaro E, Renzo GC, et al. Sonographic markers for early diagnosis of fetal malformations. *World journal of radiology*. 2013;5(10):356–71.
2. World Health Organization. Congenital Anomalies [21/11/2018]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>.
3. World Health Organization Regional Office for South-East Asia. Birth Defects in South-East Asia - A Public Health Challenge. 2013.
4. DeSilva M, Munoz FM, McMillan M, Kawai AT, Marshall H, Macartney KK, et al. Congenital anomalies: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016;34(49):6015–26.
5. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–71.
6. Todros T, Capuzzo E, Gaglioti P. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. *Images Paediatr Cardiol*. 2001;3(2):3–18.
7. Edwards L, Hui L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(2):102–11.
8. Dahlan, M. Sopiudin. *Penelitian Diagnostik: Dasar-Dasar Teoritis Dan Aplikasi Dengan Program SPSS Dan Stata, Seri Evidence Based Medicine 5 (CD Aplikasi)*. Salemba Medika, 2009.
9. Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of Ultrasonography at 11–14 Weeks of Gestation for Detection of Fetal Structural Anomalies: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2013;122(6):1160–7.

10. Frederiksen, Line Elmerdahl MSc; Ernst, Andreas MD; Brix, Nis MD; Braskhøj Lauridsen, Lea Lykke BSc; et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age. *Obstet Gynecol.* 2018;13(3):457–63.
11. Goetzinger, K. R., Shanks, A. L., Odibo, A. O., Macones, G. A., & Cahill, A. G. Advanced Maternal Age and the Risk of Major Congenital Anomalies. *American Journal of Perinatology.* 2016. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585410>