

**KARAKTERISTIK PENDERITA KELAINAN KONGENITAL  
PADA SISTEM UROGENITAL DI RSUP DR. MOHAMMAD  
HOESIN PALEMBANG PERIODE  
1 JANUARI 2017-30 JUNI 2018**

**Skripsi**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:

**Reni Wahyu Novianti**

**04011181520069**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2018**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**KARAKTERISTIK PENDERITA KELAINAN KONGENITAL PADA  
SISTEM UROGENITAL DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN  
PALEMBANG PERIODE 1 JANUARI 2017-30 JUNI 2018**

Oleh:

**Reni Wahyu Novianti**  
04011181520069

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 28 Desember 2018

**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

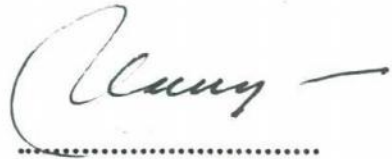
**Pembimbing I**

**dr. Triwani, M.Kes**  
NIP. 195403141983032002



**Pembimbing II**

**Drs. H. Eddy Roflin, M.Si**  
NIP. 19590418198503102




**Penguji I**

**dr. Ziske Maritska, M.Si.Med**  
NIP. 198403262010122004



**Penguji II**

**Dr. dr. Rizma Adlia Syakurah, MARS**  
NIP. 198601302015104201



**Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter**



**Dr. Susilawati, M.Kes.**  
NIP. 197802272010122001

**Mengetahui,  
Wakil Dekan I**



**Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes**  
NIP. 197207172008012007

## PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau dokter~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 28 Desember 2018  
Yang membuat pernyataan



Reni Wahyu Novianti  
NIM. 04011181520069

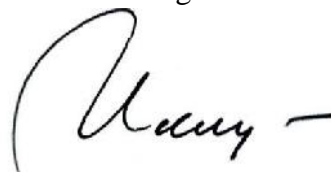
Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Triwani, M.Kes  
NIP. 195403141983032002

Pembimbing II



Drs. H. Eddy Roflin, M.Si  
NIP. 19590418198503102

## **HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Reni Wahyu Novianti  
NIM : 04011181520069  
Program Studi : Pendidikan Dokter  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

### **KARAKTERISTIK PENDERITA KELAINAN KONGENITAL PADA SISTEM UROGENITAL DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 1 JANUARI 2017- 30 JUNI 2018**

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Palembang  
Pada tanggal, 28 Desember 2018

Yang Menyatakan,



**Reni Wahyu Novianti**

## ABSTRAK

### KARAKTERISTIK PENDERITA KELAINAN KONGENITAL PADA SISTEM UROGENITAL DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 1 JANUARI 2017- 30 JUNI 2018

(Reni Wahyu Novianti, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 63 halaman)

**Latar belakang.** Penelitian terbaru menunjukkan peningkatan kejadian kelainan kongenital pada sistem urogenital yang menduduki urutan terbanyak kedua dalam suatu populasi. Penyebabnya bersifat multifaktorial. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik penderita kelainan kongenital pada sistem urogenital.

**Metode.** Merupakan penelitian deskriptif observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi penelitian adalah rekam medik dari pasien kelainan kongenital pada sistem urogenital.

**Hasil.** Distribusi karakteristik pasien terbanyak adalah kelompok usia 6-11 tahun (36%), laki-laki (90%), berat badan lahir normal (81%), usia gestasi normal (84%) dan tanpa riwayat keluarga dengan kelainan kongenital (99%). Distribusi karakteristik ibu terbanyak adalah usia hamil 25-35 tahun (50%), paritas 0 (54%), indeks massa tubuh pra-hamil normal (72%), tanpa riwayat *consanguinity* (100%), tidak ada riwayat penyakit sebelum dan atau selama kehamilan (95%), riwayat paparan rokok (98%), dan pekerjaan sebagai ibu rumah tangga (57%). Distribusi karakteristik ayah terbanyak adalah riwayat terpapar rokok (100%) dan pekerjaan petani (29%).

**Kesimpulan.** Karakteristik pasien terbanyak meliputi: usia pasien saat operasi adalah 6-11 tahun, laki-laki, berat badan lahir normal, usia gestasi normal dan tidak ada riwayat keluarga. Karakteristik ibu terbanyak meliputi: usia ibu hamil 25-35 tahun, nulipara, indeks massa tubuh pra-hamil normal, tidak ada riwayat *consanguinity*, tidak menderita penyakit sebelum dan atau selama kehamilan, terpapar rokok dan bekerja sebagai ibu rumah tangga. Karakteristik ayah terbanyak meliputi: pernah terpapar rokok dan bekerja sebagai petani.

**Kata kunci:** kelainan kongenital pada sistem urogenital, karakteristik pasien, karakteristik ibu, karakteristik ayah.

## ABSTRACT

### THE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CONGENITAL ABNORMALITIES IN UROGENITAL SYSTEM AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG FROM 1 JANUARY 2017-30 JUNE 2018

(Reni Wahyu Novianti, Faculty of Medicine Sriwijaya University, 63 pages)

**Background:** Recent studies show that there are increasing pattern of urogenital system congenital abnormalities, make it becoming the second most common disorder in the population. Etiology of this cases is multifactorial. Research was to knowing characteristics patient with urogenital system congenital abnormalities.

**Method:** Descriptive observational study with cross sectional design. Population of study is medical record of patient with urogenital system congenital abnormalities.

**Result:** Patient distribution most commonly at 6-11 years (36%), male (90%), normal birthweight (81%), normal gestational age (84%) and without family history of congenital abnormalities (99%). Mother characteristics mostly at 25-35 years of pregnancy (50%), nulliparous (54%), normal pre-pregnancy body mass index (72%), no history of consanguinity (100%), without any disease before and by the time of pregnancy (95%), have been exposed to cigarette (98%) and becoming housewife (57%). Father characteristics are in highest count at has been exposed with cigarette (100%) and working as farmer (29%).

**Conclusion:** Patient characteristic is most commonly at 6-11 years when undergoing operation, male, normal birthweight, normal gestational age and without family history of congenital abnormalities. Mother characteristic mostly 25-35 years of pregnancy, nulliparous, normal pre-pregnancy BMI, no history of consanguinity, no disease before and by the time of pregnancy, have been exposed by cigarette and working as housewife. Father characteristics are generally has been exposed with cigarette and working as farmer.

**Keywords:** urogenital system congenital abnormalities, patient characteristics, mother characteristics, father characteristics.

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmaanirrahiim, Alhamdulillahirabbil'alamin, puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT, atas berkat limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Karakteristik Penderita Kelainan Kongenital pada Sistem Urogenital di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2017- 30 Juni 2018”, sebagai salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Syarif Husin, M.S. selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dan kepada dr. Triwani, M.Kes dan Drs. H.Eddy Roflin, M.Si. yang telah meluangkan waktu dan memberikan bimbingan selama pengerjaan skripsi ini. Terimakasih juga kepada dr. Ziske Maritska, M.Si.Med dan Dr. dr. Rizma Adlia Syakurah, MARS, yang juga telah memberikan masukan dalam pengerjaan skripsi ini.

Hasil penulisan skripsi ini, penulis persembahkan untuk Ipiantoni dan Hinni Puryani sebagai orang tua, Rahmad Ferdiansyah Pratama sebagai kakak, Muhammad Tomi dan Ikhwan Apriansyah sebagai adik, keluarga besar Sukran, keluarga besar Anurno, serta para sahabat yang senantiasa memberikan dukungan, nasihat, do'a, dan semangat kepada penulis dalam proses pengerjaan skripsi ini.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat, dan penulis mohon maaf jika terdapat kekurangan baik dari segi isi maupun cara penulisan.

Palembang, 28 Desember 2018

Penulis



Reni Wahyu Novianti

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PERNYATAAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRAK.....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xiii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1 Manfaat teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat praktis.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 Sistem Urogenital .....	5
2.2 Embriogenesis .....	5
2.2.1 Embriogenesis Sistem Urinarius .....	5
2.2.2 Embriogenesis Sistem Genitalia.....	9
2.3 Patogenesis Kelainan Kongenital .....	13
2.4 Kelainan Kongenital Sistem Urogenital .....	14
2.5 Jenis Kelainan Kongenital Sistem Urogenital .....	16
2.5.1 Agenesis Ginjal .....	16
2.5.1.1 Agenesis Ginjal Unilateral .....	16
2.5.1.2 Agenesis Ginjal Bilateral .....	17
2.5.2 Displasia Ginjal Multikistik .....	17
2.5.3 Penyakit Ginjal Polikistik .....	18
2.5.3.1 Penyakit Ginjal Polikistik Autosomal Dominan .....	18
2.5.3.2 Penyakit Ginjal Polikistik Autosomal Resesif .....	18
2.5.4 Ekstrofi Kandung Kemih.....	18
2.5.5 Kelainan Obstruktif Pelvis Ginjal Kongenital.....	19
2.5.6 Ginjal Tapal Kuda .....	19
2.5.7 Hipospadia.....	20
2.5.8 Epispadia .....	21



2.5.9	<i>Undescended Testis</i> .....	21
2.5.10	Kelainan pada Uterus, Vagina, dan Servix .....	22
2.5.11	Ambiguous Genitalia.....	24
2.6	Faktor Risiko Kelainan Kongenital Sistem Urogenital .....	24
2.6.1	Faktor Genetik.....	24
2.6.2	Faktor Maternal .....	27
2.6.3	Faktor Fetus .....	28
2.6.4	Faktor Lingkungan .....	29
2.7	Kerangka Teori .....	31
<b>BAB III</b>	<b>METODE PENELITIAN</b> .....	<b>32</b>
3.1	Jenis Penelitian .....	32
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	32
3.3	Populasi dan Sampel .....	32
3.3.1	Populasi .....	32
3.3.2	Sampel .....	32
3.3.2.1	Besar Sampel .....	32
3.3.2.2	Cara Pengambilan Sampel .....	33
3.3.3	Kriteria Penelitian .....	33
3.3.3.1	Kriteria Inklusi .....	33
3.3.3.2	Kriteria Eksklusi .....	34
3.4	Variabel Penelitian.....	34
3.5	Definisi Operasional.....	34
3.6	Cara Pengumpulan Data .....	37
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	38
3.8	Kerangka Operasional .....	39
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>40</b>
4.1	Hasil .....	40
4.1.1	Distribusi frekuensi karakteristik pasien .....	40
4.1.2	Distribusi frekuensi karakteristik ibu .....	43
4.1.3	Distribusi frekuensi karakteristik ayah .....	47
4.2	Pembahasan .....	48
4.2.1	Pembahasan karakteristik pasien .....	48
4.2.2	Pembahasan karakteristik ibu .....	52
4.2.3	Pembahasan karakteristik ayah .....	57
<b>BAB V</b>	<b>PENUTUP</b> .....	<b>58</b>
5.1	Kesimpulan .....	58
5.2	Saran .....	58
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	.....	<b>59</b>
<b>LAMPIRAN</b>	.....	<b>64</b>
<b>BIODATA</b>	.....	<b>97</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
2.1. Tahapan perkembangan pembentukan tubulus renalis .....	6
2.2. A. Hubungan mesoderm intermediet pada sistem pronefros, mesonefros, dan metanefros. B. Tubulus eksretorik sistem pronefros dan mesonefros pada mudigah berusia 5 minggu.....	6
2.3. Perkembangan pelvis renalis, kaliks, dan tubulus kolektivus pada metanefros .....	7
2.4. Perkembangan unit ekskretorik metanefros .....	8
2.5. Pembagian kloaka menjadi sinus urogenitalis dan kanalis anorektalis .....	8
2.6. Naiknya ginjal .....	9
2.7. Potongan transversal melalui regio lumbal mudigah berusia 6 minggu yang menunjukkan gonad indiferen dengan korda seks primitif.....	10
2.8. A. Potongan transversal melalui testis di minggu ke-8. B. Testis dan duktus genitalis di bulan ke-4 .....	10
2.9. A. Duktus genitalis pria di bulan ke-4. B. Duktus genitalis sesudah turunnya testis.....	11
2.10. A. Potongan transversal ovarium pada minggu ke-7. B. Ovarium dan duktus genitalis di bulan ke-5 .....	12
2.11. A. Duktus genitalis pada wanita di akhir bulan kedua. B. Duktus genitalis sesudah turunnya ovarium.....	12
2.12. Klasifikasi hipospadia berdasarkan lokasinya.....	21
2.13. Klasifikasi anomali uterus kongenital menurut <i>American Fertility Society</i> (1988) .....	23
Kerangka teori .....	31
Kerangka Operasional .....	39

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
2.1. Klasifikasi kelainan duktus muller menurut <i>American Society of Reproduction Medicine</i> .....	23
2.2. Gen-gen yang berhubungan dengan kelainan kongenital pada sistem urogenital.....	25
4.1. Distribusi frekuensi jenis-jenis kelainan kongenital sistem urogenital ...	40
4.2. Distribusi frekuensi karakteristik pasien berdasarkan usia .....	41
4.3. Distribusi frekuensi karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin.....	41
4.4. Distribusi frekuensi karakteristik pasien berdasarkan berat badan lahir .	42
4.5. Distribusi frekuensi karakteristik pasien berdasarkan usia gestasi.....	42
4.6. Distribusi frekuensi berat badan lahir dan usia gestasi .....	43
4.7. Distribusi frekuensi karakteristik pasien berdasarkan riwayat keluarga dengan kelainan kongenital pada sistem urogenital .....	43
4.8. Distribusi frekuensi karakteristik ibu berdasarkan usia hamil .....	44
4.9. Distribusi frekuensi karakteristik ibu berdasarkan paritas .....	44
4.10. Distribusi frekuensi karakteristik ibu berdasarkan IMT pra-hamil .....	45
4.11. Distribusi frekuensi penambahan berat badan hamil berdasarkan IMT pra-hamil menurut rekomendasi IOM .....	45
4.12. Distribusi frekuensi karakteristik ibu berdasarkan <i>consanguinity</i> .....	45
4.13. Distribusi frekuensi karakteristik ibu berdasarkan riwayat penyakit sebelum dan atau selama kehamilan (hipertensi maupun diabetes melitus).....	46
4.14. Distribusi frekuensi karakteristik ibu berdasarkan riwayat paparan agen teratogenik selama kehamilan (rokok, alkohol, maupun obat-obatan)...	46
4.15. Distribusi frekuensi karakteristik ibu berdasarkan pekerjaan .....	47
4.16. Distribusi frekuensi karakteristik ayah berdasarkan riwayat paparan terhadap rokok.....	47
4.17. Distribusi frekuensi karakteristik ayah berdasarkan pekerjaan .....	48

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran</b>	<b>Halaman</b>
1. Tabel data karakteristik pasien .....	64
2. Tabel data karakteristik ayah .....	67
3. Tabel data karakteristik ibu .....	70
4. Hasil output SPSS .....	75
5. Lembar konsultasi skripsi.....	80
6. Surat izin penelitian .....	81
7. Surat keterangan bukti penelitian.....	83
8. Lembar sertifikat etik .....	85
9. Lembar persetujuan revisi skripsi .....	86
10. Artikel penelitian .....	87

## DAFTAR SINGKATAN

ACOG	: <i>American College of Obstetricians dan Gynecologists Committee</i>
BMP7	: <i>Bone Morphogenetic Protein 7</i>
CAKUT	: <i>Congenital Anomalies of The Kidney and The Urinary Tract</i>
CDC	: <i>Center for Disease Control and Prevention</i>
EUROCAT	: <i>European Surveillance of Congenital Anomalies</i>
FGF2	: <i>Fibroblast Growth Factor-2</i>
GDNF	: <i>Glial-Derived Neurotrophic Factor</i>
hCG	: <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
HNF1	: <i>Hepatocyte nuclear factor 1 beta</i>
HOXA10	: <i>Homeobox A10</i>
NIH	: <i>National Institutes of Health Opinion</i>
PAX2	: <i>Paired box 2</i>
PKD1	: <i>Polycystic Kidney Disease 1</i>
PKD2	: <i>Polycystic Kidney Disease 2</i>
PKHD1	: <i>Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1</i>
RET	: <i>Rearranged transfection</i>
ROBO2	: <i>Rondabout axon guidance receptor homolog 2</i>
RRT	: <i>Renal Replacement Therapy</i>
SOX9	: <i>Sex-determining Region Y Box 9</i>
SRY	: <i>Sex-determining Region Y</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WNT4	: <i>WNT Family Member 4</i>
WT1	: <i>Wilms Tumor 1</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Kelainan kongenital didefinisikan sebagai kelainan pada struktur ataupun fungsi yang terjadi selama kehidupan intrauterin. Kelainan ini dapat dideteksi sebelum lahir, saat lahir, atau setelah lahir (WHO, 2016). Kelainan kongenital merupakan penyebab utama kecacatan dan kematian bayi di negara maju maupun berkembang. Setiap tahunnya, lebih dari 303.000 bayi baru lahir mengalami kematian karena kelainan kongenital (WHO, 2016). Di Amerika Serikat, kelainan kongenital merupakan penyebab dari tingginya kematian bayi (CDC, 2018). Sementara di Indonesia, prevalensi kejadian kelainan kongenital diperkirakan sebesar 59,3 per 1000 kelahiran hidup pada 2006 silam (WHO, 2013). Menurut penelitian sebelumnya yang dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2015 s.d. Desember 2015, bayi yang didiagnosis mengalami kelainan kongenital sebanyak 366 pasien. Dari 366 pasien, sebanyak 3,3% didiagnosis mengalami kelainan kongenital sistem genitalia sementara pada sistem urinarius sebanyak 1,9% (Aswadi, 2015).

Kelainan kongenital pada sistem urogenital merupakan salah satu dari jenis kelainan kongenital. Sebanyak 10% dari bayi yang lahir menderita kelainan kongenital sistem urogenital (Cohen *dkk.*, 2004). Di Eropa, prevalensi dari kelainan ini adalah 3,1 per 1000 kelahiran hidup (Dolk, Loane dan Garne, 2010). Penelitian lainnya oleh Kouame *dkk.*, (2015) di Afrika Barat, mencatat bahwa kelainan kongenital sistem urogenital sebesar 9%. Sementara di India Utara, insiden kelainannya adalah 39,1 per 1000 kelahiran hidup (Bhat *dkk.*, 2016). Menurut studi yang dilakukan di Taiwan, kelainan kongenital ini merupakan kelainan

kongenital terbanyak kelima dalam suatu populasi. Keempat kelainan terseringnya meliputi sistem muskuloskeletal, mata dan wajah, kelainan kromosom, dan sistem kardiovaskular (Tain *dkk.*, 2016). Namun baru-baru ini, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Lamichhane *dkk.*, (2016), terjadi peningkatan pada angka kejadian kelainan kongenital pada sistem urogenital dan posisinya bergeser menempati kelainan terbanyak kedua setelah kelainan pada sistem kardiovaskuler. Selanjutnya, diikuti oleh kelainan pada sistem muskuloskeletal, sistem digestif, dan sistem persyarafan. Hal ini juga didukung oleh penelitian terbaru yang dilakukan oleh Ko *dkk.*, (2018) yang menyatakan bahwa terjadinya peningkatan kejadian kelainan kongenital di sistem urogenital dibandingkan dengan sistem lainnya yang cenderung mengalami penurunan seperti pada sistem persyarafan dan sistem kardiovaskuler. Perbedaan angka di tiap-tiap negara kemungkinan disebabkan oleh beragamnya faktor yang dapat menjadi penyebab. Tain *dkk.*, (2016) dalam studinya menyatakan bahwa etiologi dari kelainan ini bersifat multifaktorial melibatkan faktor genetik, faktor maternal, faktor fetus dan faktor lingkungan.

Kelainan kongenital pada sistem urogenital meliputi kelainan jumlah ginjal, kelainan bentuk dan ukuran, penyakit kistik ginjal, penyakit obstruksi ginjal, ekstrofi kandung kemih, hipospadia, epispadia, kelainan kongenital vagina, uterus, dan serviks, ambiguos genitalia, dan kelainan kongenital sistem urogenital lainnya (Purnomo, 2007; R Karambelkar *dkk.*, 2016). Kelainan kongenital ini banyak ditemukan pada laki-laki, merupakan kelainan yang dapat mengancam nyawa ataupun menyebabkan kecacatan bagi penderitanya. Sebagai contoh, kelainan kongenital pada ginjal dan traktus urinarius merupakan penyebab terjadinya gagal ginjal kronik pada anak dan merupakan predisposisi munculnya penyakit kardiovaskular yang berlangsung seumur hidup (Song dan Yosypiv, 2011). Contoh lainnya, seseorang dengan hipospadia, mengalami gangguan dalam proses berkemih hingga

masalah dalam aktivitas seksual (Ollivier *dkk.*, 2018). Bahkan dalam kasus terburuk ditemukan bahwa bayi dengan agenesis ginjal bilateral mengalami kematian dalam minggu pertama kehidupannya (Thomas *dkk.*, 2017).

Dengan makin meningkatnya kejadian kelainan kongenital sistem urogenital dan melihat kemungkinan dampak yang dapat terjadi ke depannya, maka penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi karakteristik penderita kelainan kongenital pada sistem urogenital di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat memberikan informasi dan manfaat dalam upaya program pencegahan kejadian kelainan kongenital pada sistem urogenital di Palembang.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana karakteristik penderita kelainan kongenital pada sistem urogenital di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2017 s.d 30 Juni 2018?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui karakteristik penderita kelainan kongenital pada sistem urogenital di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2017 s.d 30 Juni 2018.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui karakteristik pasien kelainan kongenital pada sistem urogenital meliputi: usia, jenis kelamin, berat badan lahir, usia gestasi, dan riwayat keluarga.
2. Mengetahui karakteristik ibu penderita kelainan kongenital pada sistem urogenital meliputi: usia ibu, paritas, indeks massa tubuh pra hamil, riwayat *consanguinity*, riwayat penyakit sebelum dan atau selama kehamilan, riwayat paparan agen teratogenik dan pekerjaan.



3. Mengetahui karakteristik ayah penderita kelainan kongenital pada sistem urogenital meliputi: riwayat paparan rokok dan pekerjaan.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan peneliti dan mendukung teori yang telah ada terkait karakteristik penderita kelainan kongenital pada sistem urogenital.

##### **1.4.2. Manfaat Praktis**

1. Hasil penelitian dapat menjadi *database* mengenai karakteristik penderita kelainan kongenital pada sistem urogenital di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi sumber informasi kesehatan bagi masyarakat dan instansi kesehatan dalam upaya pencegahan kejadian kelainan kongenital pada sistem urogenital.

## DAFTAR PUSTAKA

- ACOG. 2018. Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. Committee Opinion No. 728. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*;131:e35–42. (<https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Adolescent-Health-Care/Mullerian-Agenesis-Diagnosis-Management-and-Treatment>) diakses pada 15 Juli 2018
- Aswadi, Theofilus. 2015. *Faktor Risiko Kelainan Kongenital di RSUP Dr. Moehammad Hoesin Palembang*. Skripsi pada Jurusan Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Unsri yang tidak dipublikasikan, hal 31-32
- Baharestani, M. M. (2007) ‘An overview of neonatal and pediatric wound care knowledge and considerations.’, *Ostomy/wound management*, 53(6), pp. 34–36.
- Benowitz, N. L. and Hua, F. 2007. ‘Smoking and occupational health’, *Current Occupational & Environmental Medicine*, 4.
- Bhat, A. dkk. 2016. ‘The incidence of apparent congenital urogenital anomalies in North Indian newborns: A study of 20,432 pregnancies’, *African Journal of Urology*, 22(3), pp. 183–188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.afju.2015.05.007>.
- Capone, V. P. dkk. 2017. ‘Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play’, *International Journal of Molecular Sciences*. Edited by A. Parrish. MDPI, 18(4), p. 796. doi: 10.3390/ijms18040796.
- Carbone, P. dkk. 2006. ‘The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case–control study in rural Sicily’, *International Journal of Andrology*. Wiley/Blackwell (10.1111), 30(1), pp. 3–13. doi: 10.1111/j.1365-2605.2006.00703.x.
- Care, A. S. dkk. 2015. ‘Effect of advanced maternal age on pregnancy outcomes and vascular function in the rat’, *Hypertension*. Am Heart Assoc, 65(6), pp. 1324–1330.
- CDC. 2018. *Infant Mortality*. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (<https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/infantmortality.htm> diakses pada 15 Juli 2018)
- Cheng, Z. dkk. 2016. ‘Mutational analysis of HOXA10 gene in Chinese patients with cryptorchidism’, *Andrologia*. Wiley/Blackwell (10.1111), 49(1), p. e12592. doi: 10.1111/and.12592.
- Cohen, H. L. dkk. 2004 ‘Congenital abnormalities of the genitourinary system’, *Seminars in Roentgenology*, 39(2), pp. 282–303. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ro.2003.12.005>.
- Cosme, H. W., Lima, L. S. dan Barbosa, L. G. 2017. ‘Prevalence of congenital anomalies and their associated factors in newborns in the city of São Paulo from 2010 to 2014’, *Revista Paulista de Pediatria*. SciELO Brasil, 35(1), pp. 33–38.
- Craige, S. M., Kant, S. dan Keaney Jr, J. F. 2015. ‘Reactive Oxygen Species in Endothelial Function–From Disease to Adaptation–’, *Circulation Journal*. The Japanese Circulation Society, 79(6), pp. 1145–1155.
- Cunningham, F.G. dkk. 2017. *Obstetri Williams*. Jakarta: EGC
- DeSilva, M. dkk. 2016 ‘Congenital anomalies: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data’, *Vaccine*, 34(49), pp. 6015–6026. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.047>.
- Dharma, R., Wibowo, N. dan Raranta, H. P. T. 2005. ‘Disfungsi endotel pada preeklampsia’, *Makara Kesehatan*, 9(2), pp. 63–65.

- Dolk, H., Loane, M. dan Garne, E. 2010. *The Prevalence of Congenital Anomalies in Europe, Advances in experimental medicine and biology*. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8\_20.
- Duong, H. T. dkk. 2012. 'Is maternal parity an independent risk factor for birth defects?', *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. Wiley Online Library, 94(4), pp. 230–236.
- Eftekhar, M. dkk. 2016. 'Relation of second hand smoker and effect on pregnancy outcome and newborns parameters', *Womens Health Gynecol*, 6, p. 2.
- Fawzy, F. dkk. 2015. 'Cryptorchidism and Fertility', *Clinical Medicine Insights. Reproductive Health*. Libertas Academica, 9, pp. 39–43. doi: 10.4137/CMRH.S25056.
- Feldenberg, R. dan Beck, A. 2017. 'Congenital Diseases of the Kidneys: Prognosis and Treatments', *NeoReviews*, 18(6), p. e345 LP-e356. Available at: <http://neoreviews.aappublications.org/content/18/6/e345.abstract>.
- Fernandez, M. F. dkk. 2007. 'Human Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Prenatal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Nested Case–Control Study', *Environmental Health Perspectives*. National Institute of Environmental Health Sciences, 115(Suppl 1), pp. 8–14. doi: 10.1289/ehp.9351.
- Fontoura, F. C. dan Cardoso, M. V. L. M. L. 2014. 'Association between congenital malformation and neonatal and maternal variables in neonatal units of a Northeast Brazilian city', *Texto & Contexto - Enfermagem*. scielo, pp. 907–914.
- Francine, R., Salameh, P. dan Hamadé, A. 2014. *Congenital Anomalies: Prevalence and Risk Factors, Journal of Public Health*.
- Garnier, S. dkk. 2017. 'Late surgical correction of hypospadias increases the risk of complications: a series of 501 consecutive patients', *BJU International*. Wiley/Blackwell (10.1111), 119(6), pp. 942–947. doi: 10.1111/bju.13771.
- Gearhart, J. P. 2003. *Pediatric urology*. Springer Science & Business Media.
- Hadidi, A. 2013. *Hypospadias surgery: an illustrated guide*. Springer Science & Business Media.
- Hardiyanti, M. D. dan Pramono, B. A. 2014. 'Faktor-Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Luaran Maternal Dan Perinatal Pada Ibu Hamil Di Usia Tua: Studi Kasus di RS. Adhyatma Semarang selama Tahun 2012', *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 3(1).
- Institute of Medicine (IOM). 2009. *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*. Washington DC: National Academy of Science
- Isngadi, I. dkk. 2018. 'Pengaruh Diabetes Mellitus Gestasional Terhadap Sirkulasi Uteroplasenta', *Jurnal Anestesiologi Indonesia*, 7(1).
- Kail, Robert V. 2011. *Children and Their Development (6th Edition) (Mydevelopmentlab Series) Englewood Cliffs, N.J.: Prentice Hall*
- Kalfa, N., Philibert, P. dan Sultan, C. 2009. 'Is hypospadias a genetic, endocrine or environmental disease, or still an unexplained malformation?', *International journal of andrology*. Wiley Online Library, 32(3), pp. 187–197.
- Kashyap, S., Shanker, V. dan Sharma, N. 2015. 'Amniotic Band: A Rare Presentation', *Indian Journal of Dermatology*. India: Medknow Publications & Media Pvt Ltd, 60(2), pp. 200–202. doi: 10.4103/0019-5154.152536.
- Ko, J.-K. dkk. 2018. 'Trends in the Prevalences of Selected Birth Defects in Korea (2008–2014)', *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI, 15(5), p. 923. doi: 10.3390/ijerph15050923.
- Kouame, B. D. dkk. 2015. 'Epidemiology of congenital abnormalities in West Africa: Results of a descriptive study in teaching hospitals in Abidjan: Cote d'Ivoire', *African Journal of Paediatric Surgery: AJPS*. India: Medknow Publications &

- Media Pvt Ltd, 12(1), pp. 51–55. doi: 10.4103/0189-6725.150983.
- Krisna Maulana, D. M. A. 2017. 'Hipopadia: Bagaimana Karakteristiknya Di Indonesia?', *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*. Medical Faculty of Duta Wacana Christian University, (Vol 2, No 2 (2017): Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana), pp. 325–334.
- Lamichhane, D. K. *dkk.* 2016. 'Increased prevalence of some birth defects in Korea, 2009–2010', *BMC Pregnancy and Childbirth*. London: BioMed Central, 16, p. 61. doi: 10.1186/s12884-016-0841-z.
- Lamminpää, R. *dkk.* 2012. 'Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008', *BMC pregnancy and childbirth*. BioMed Central, 12(1), p. 47.
- Mahayana, S. A. S., Chundrayetti, E. dan Yulistini, Y. 2015. 'Faktor Risiko yang Berpengaruh terhadap Kejadian Berat Badan Lahir Rendah di RSUP Dr. M. Djamil Padang', *Jurnal Kesehatan Andalas*, 4(3).
- Manuaba, I. A. C. 2009. 'Buku Ajar Patologi Obstetri', in. EGC.
- Marcdante *dkk.* 2014. Nelson Ilmu Kesehatan Anak Esensial. Elsevier Health Sciences, hal 205
- Maritska, Z. *dkk.* 2015. 'Profile of Hypospadias Cases in Central Java, Indonesia', *Journal of Biomedicine and Translational Research*, 1(1), pp. 16–21.
- Markum, A. H. *dkk.* 2002 'Buku ajar ilmu kesehatan anak', *Jilid*, 1, pp. 122–184.
- Mufida, K., Juniarto, Z. dan Faradz, S. M. H. (2015) 'Analisis prevalensi dan faktor risiko pasien dengan isolated hypospadias di laboratorium cebior'. Faculty of Medicine.
- Nogueira, P. C. K. dan Paz, I. de P. 2016. 'Signs and symptoms of developmental abnormalities of the genitourinary tract', *Jornal de Pediatria*, 92(3, Supplement 1), pp. S57–S63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.01.006>.
- Nugrahaeni, 2012. Konsep Dasar Epidemiologi. Jakarta: EGC, hal 139
- Oksalina, r. A. 2016. 'Analisis Hubungan Berat Lahir Bayi Berdasarkan Penambahan Berat Badan Hamil di Wilayah Kerja Puskesmas Kendal Kerep Malang'. Universitas Airlangga.
- Ollivier, M. *dkk.* 2018. 'Family History is Underestimated in Children with Isolated Hypospadias: A French Multicenter Report of 88 Families', *The Journal of Urology*. Elsevier. doi: 10.1016/j.juro.2018.04.072.
- Onyambu, C. K. dan Tharamba, N. M. 2018. 'Screening for congenital fetal anomalies in low risk pregnancy: the Kenyatta National Hospital experience', *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1), p. 180. doi: 10.1186/s12884-018-1824-z.
- Pakniyat, A. *dkk.* 2016. 'Evaluation of External Genital Anomalies and the Underlying Factors in Male Newborns', *Iranian Journal of Neonatology IJN*, 7(1), pp. 52–57. doi: 10.22038/ijn.2016.6666.
- Pérez-Crespo, M. *dkk.* 2005. 'Differential sensitivity of male and female mouse embryos to oxidative induced heat-stress is mediated by glucose-6-phosphate dehydrogenase gene expression', *Molecular Reproduction and Development*. Wiley-Blackwell, 72(4), pp. 502–510. doi: 10.1002/mrd.20366.
- Persson, M. *dkk.* 2017. 'Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons', *bmj*. British Medical Journal Publishing Group, 357, p. j2563.
- Pierik, F. H. *dkk.* 2004. 'Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys', *Environmental health perspectives*. 2004/09/03. National Institute of Environmental Health Sciences, 112(15), pp. 1570–1576. doi: 10.1289/ehp.7243.
- Pompeo, Fabio Santanelli. 2015. *Penile Epispadias Reconstruction*. Medscape, diakses

- pada 15 Juli 2018 dengan link: <https://emedicine.medscape.com/article/1297912-overview#a5>
- Prawirohardjo, Sarwono. 2011. *Ilmu Kebidanan*. Jakarta: PT Bina Pustaka, hal 755
- Purnomo, Basuki B. 2007. *Dasar-dasar Urologi*. Jakarta: CV. Sagung Seto, hal 121-152
- R Karambelkar, G. *dkk.* 2016. *Congenital Renal And Urinary Tract Anomalies In Selected Neonates, Journal of evidence based medicineand healthcare*. doi: 10.18410/jebmh/2016/264.
- Ramanathan, S. *dkk.* 2016. 'Multi-modality imaging review of congenital abnormalities of kidney and upper urinary tract', *World Journal of Radiology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited, 8(2), pp. 132–141. doi: 10.4329/wjr.v8.i2.132.
- Rochmawati, D. A. N. 2016. 'Hubungan Perkawinan Endogami Dengan Kelainan Bawaan Lahir'.
- Rodriguez, M. M. 2014. 'Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT)', *Fetal and Pediatric Pathology*. Informa Healthcare, 33(5–6), pp. 293–320. doi: 10.3109/15513815.2014.959678.
- Sadler, T.W. 2012. *Langman's Medical Embriology*. Lippincott Williams & Wilkins, hal 232-259
- Sahay, M. 2013. 'Congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT)', *Clinical Queries: Nephrology*, 2(4), pp. 156–165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cqn.2013.11.005>.
- Saravelos, S. H., Cocksedge, K. A. dan Li, T.-C. 2008. 'Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal', *Human Reproduction Update*, 14(5), pp. 415–429. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmn018>.
- Sarkar, S. *dkk.* 2013. 'Prevalence of congenital anomalies in neonates and associated risk factors in a tertiary care hospital in eastern India YR - 2013/7/1', *Journal of Clinical Neonatology*, (3 UL-<http://www.jcnonweb.com/article.asp?issn=2249-4847;year=2013;volume=2;issue=3;spage=131;epage=134;aulast=Sarkar;t=5>), p. 131 OP-134 VO-2. doi: 10.4103/2249-4847.119998.
- Sarumpaet, S. M. 2013. 'Karakteristik Ibu yang Melahirkan Bayi dengan Kelainan Kongenital di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2007-2011', *Gizi, Kesehatan Reproduksi dan Epidemiologi*, 1(2).
- Schneuer, F. J. *dkk.* 2016. 'Maternal first trimester serum levels of free-beta human chorionic gonadotrophin and male genital anomalies', *Human Reproduction*, 31(8), pp. 1895–1903. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew150>.
- Shih, E. M. dan Graham, J. M. 2014. 'Review of genetic and environmental factors leading to hypospadias', *European Journal of Medical Genetics*, 57(8), pp. 453–463. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.03.003>.
- Slickers, J. E. *dkk.* 2008. 'Maternal body mass index and lifestyle exposures and the risk of bilateral renal agenesis or hypoplasia: the National Birth Defects Prevention Study', *American journal of epidemiology*. Oxford University Press, 168(11), pp. 1259–1267.
- Soetjningsih, D. 2013. 'Tumbuh kembang anak', *Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC*, 1, p. 995.
- Soliman, N. A. *dkk.* 2015. 'Pattern of clinical presentation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract among infants and children', *Nephrology*. Wiley/Blackwell (10.1111), 20(6), pp. 413–418. doi: 10.1111/nep.12414.
- Song, R. dan Yosypiv, I. V. 2011. 'Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract', *Pediatric Nephrology*, 26(3), pp. 353–364. doi: 10.1007/s00467-010-1629-4.

- Stein, R. 2012. 'Hypospadias', *European Urology Supplements*. Elsevier, 11(2), pp. 33–45. doi: 10.1016/j.eursup.2012.01.002.
- Stritzke, A. dkk. 2017. 'Renal consequences of preterm birth', *Molecular and Cellular Pediatrics*. Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 4, p. 2. doi: 10.1186/s40348-016-0068-0.
- Tain, Y.-L. dkk. 2016. 'Incidence and Risks of Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract in Newborns: A Population-Based Case–Control Study in Taiwan', *Medicine*. Edited by M. Mubarak. Wolters Kluwer Health, 95(5), p. e2659. doi: 10.1097/MD.0000000000002659.
- Thomas, A. N. dkk. 2017. 'Evidence-based, ethically justified counseling for fetal bilateral renal agenesis', *Journal of perinatal medicine*, 45(5), pp. 585–594. doi: 10.1515/jpm-2016-0367.
- Thorup, J. dkk. 2012. 'Bilateral Undescended Testes Classified According to Preoperative and Postoperative Status of Gonadotropins and Inhibin B in Relation to Testicular Histopathology at Bilateral Orchiopexy in Infant Boys', *The Journal of Urology*. Elsevier, 188(4), pp. 1436–1442. doi: 10.1016/j.juro.2012.02.2551.
- Toka, H. R. dkk. 2010. 'Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract', *Seminars in Nephrology*. Elsevier, 30(4), pp. 374–386. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.06.004.
- Triandhini, R. R., Mangimbulude, J. C. dan Karwur, F. F. 2013. 'Merokok dan oksidasi DNA', *Sains Medika*, 5(2), pp. 120–127.
- Uy, N. dan Reidy, K. 2016. 'Developmental Genetics and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract', *Journal of Pediatric Genetics*. Stuttgart · New York: Georg Thieme Verlag KG, 5(1), pp. 51–60. doi: 10.1055/s-0035-1558423.
- Westland, R. dkk. 2013. 'Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(7), pp. 1844–1855. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft012>.
- WHO. 2013. *Prevention and Control of Birth Defects in South-East Asia Region: Strategic Framework (2013-2017)*. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205644/1/B4941.pdf>. diunduh pada 15 Juli 2018)
- WHO. 2016. *Fact Sheet: Congenital Anomalies. Report by the Secretariat*. (<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies> diakses pada 15 Juli 2018)
- Widiastini, L. P. 2018. *Buku Ajar Asuhan Kebidanan Pada Ibu Bersalin dan Bayi Baru Lahir*. In Media.
- Widjajana, D. P. 2017. 'Hubungan Tipe Hipospadia, Usia, Dan Teknik Operasi Terhadap Komplikasi Fistula Uretrokutaneus Pada Kasus Hipospadia Anak'.
- Winyard, P. dan Chitty, L. S. 2008. 'Dysplastic kidneys', *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. Elsevier, 13(3), pp. 142–151. doi: 10.1016/j.siny.2007.10.009.
- Yinon, Y. dkk. 2009. 'Hypospadias in males with intrauterine growth restriction due to placental insufficiency: The placental role in the embryogenesis of male external genitalia', *American Journal of Medical Genetics Part A*. Wiley-Blackwell, 152A(1), pp. 75–83. doi: 10.1002/ajmg.a.33140.