

Literature Review

Patofisiologi kegagalan penutupan Neuroporus Anterior pada masa Embriogenesis sebagai penyebab malformasi anensefali

Dinda Musrifah Ulya^{1*}, Iffah Hanifa¹, Tsabita Nayla Hasna¹, Muhammad Refah Asy Syamil¹, Muhammad Athar Azkia Firdaus¹, Agatha Lovesa Arrahmaiani¹, Nurul Hidayah¹

1) Fakultas Kedokteran, Universitas Darussalam Gontor, Ponorogo, Indonesia

Article history:

Received date Agust 29, 2026

Received in revised form date

September 20, 2026

Accepted date September 28, 2026

KEYWORDS:

Anensefali

Kelainan Kongenital

Neural Tube Defects (NTDs)

*Corresponding Author:

nurulhi226@gmail.com

ABSTRACT

Anencephaly is a severe and potentially fatal congenital abnormality, resulting from the failure of the cranial neural tube to close during early embryonic development. This report aims to describe the structure of anencephaly based on observations of specimens from the Gadjah Mada University Anatomy Museum, while also exploring its relationship to embryological processes and potential risk factors. Direct macroscopic observation was performed on a formalin-preserved infant specimen with anencephaly. Direct observations revealed the absence of calvarial bone formation, leaving the top of the head exposed, with most of the brain tissue underdeveloped. However, the facial structure remained intact. These findings align with the understanding that anencephaly is a member of the neural tube defects (NTDs) group, which arise from the failure of the anterior neuropore to close during neurulation. Given that this condition has no cure, prevention is crucial, particularly through adequate folic acid intake and early prenatal screening can help detect anencephaly during pregnancy.

ABSTRAK

Anensefali adalah salah satu kelainan kongenital berat yang berakibat fatal, terjadi karena kegagalan penutupan tabung saraf bagian kranial pada fase awal perkembangan embrio. Laporan ini bertujuan untuk menggambarkan struktur anensefali berdasarkan hasil pengamatan spesimen di Museum Anatomi Universitas Gadjah Mada, sekaligus mendalami kaitannya dengan proses embriologi dan faktor risiko yang mungkin memengaruhi. Pengamatan dilakukan secara langsung pada spesimen bayi dengan anensefali yang telah diawetkan menggunakan formalin. Dari hasil pengamatan langsung, tampak tidak terbentuknya tulang kalvaria sehingga bagian atas kepala terlihat terbuka, disertai dengan tidak berkembangnya sebagian besar jaringan otak. Namun, struktur wajah masih tampak utuh. Temuan ini sejalan dengan pemahaman bahwa anensefali merupakan bagian dari kelompok neural tube defects (NTDs), yang muncul akibat kegagalan penutupan neuroporus anterior selama proses neurulasi. Mengingat kondisi ini tidak memiliki terapi penyembuhan, pencegahan menjadi hal yang sangat penting, terutama melalui asupan asam folat yang cukup serta pemeriksaan prenatal sejak dini dapat membantu mendeteksi anensefali secara dini selama kehamilan.

PENDAHULUAN

Anensefali merupakan kelainan kongenital berat pada sistem saraf pusat akibat kegagalan penutupan bagian kranial (*rostral*) tabung saraf pada awal perkembangan embrio. Kelainan ini termasuk *neural tube defects* (NTDs) dan mencakup sekitar 40% dari seluruh kasus NTD, dengan prevalensi lebih rendah di negara dengan fortifikasi asam folat. Etiologinya multifaktorial, meliputi defisiensi asam folat, kelainan kromosom, paparan teratogen, obat tertentu dan zat toksik. Kondisi ini bersifat fatal, berakhir pada keguguran, lahir mati, atau kematian neonatal dini. Karena tidak ada terapi kuratif, penatalaksanaan berfokus pada diagnosis prenatal melalui ultrasonografi sejak trimester pertama, disertai konseling, perawatan suportif, dan pertimbangan etis.¹

Sebagai bentuk spesifik NTD, anensefali ditandai tidak terbentuknya sebagian atau seluruh kalvaria serta tidak berkembangnya jaringan otak, meskipun batang otak, serebelum, dan diensefalon umumnya masih ada. Istilah ini berasal dari bahasa Yunani, yaitu "*an*" (tanpa) dan "*enkephalos*" (otak). Secara morfologis, anensefali diklasifikasikan menjadi meroakrania (tanpa keterlibatan *foramen magnum*), holoakrania (melibatkan *foramen magnum*), serta holoakrania dengan rakiskisis (disertai *spina bifida*). Kompleksitas pembentukan tabung saraf menunjukkan peran interaksi faktor genetik dan lingkungan.²

Secara epidemiologis, NTD merupakan kelainan kongenital yang sering pada sistem saraf pusat, dengan anensefali sebagai bentuk paling berat akibat kegagalan penutupan tabung saraf pada minggu ke-3 hingga ke-4 kehamilan. Faktor risiko meliputi defisiensi asam folat, diabetes melitus, obesitas, hipertermia, penggunaan asam valproat, dan kekurangan nutrisi tertentu. Insidensinya sekitar 1 per 1000 kelahiran hidup

dengan variasi geografis yang signifikan, serta mortalitas anensefali sangat tinggi dan sering berkaitan dengan kelainan kongenital tambahan. Suplementasi asam folat sebelum konsepsi hingga awal kehamilan terbukti menurunkan risiko hingga 50–70%, sehingga pencegahan menjadi kunci.³

DISKUSI

Anensefali atau yang dapat kita sebut sebagai NTD adalah kelainan kongenital berat yang dapat terjadi pada 21 hingga 28 hari setelah pembuahan. Ini adalah ketika neural folds atau lipatan saraf gagal menyatu untuk membuat tabung saraf atau neural tube. Kegagalan lipatan saraf ini akan menampakkan hasil perkembangan saraf yang tidak normal.⁴

Embrio terdiri dari tiga lapisan yang berbeda: ektoderm, mesoderm dan endoderm. Ektoderm akan berdiferensiasi menjadi sistem saraf dan epidermis. Mesoderm merupakan salah satu dari tiga germ layers yang terbentuk melalui gastrulasi dan membentuk sistem musculoskeletal, urogenital, pleura, dan lapisan peritoneum rongga tubuh. Endoderm akan membentuk lapisan saluran pencernaan dan saluran pernapasan. Ada juga notocord yang membantu sebagai induksi neural yang memulai proses neurulasi.⁴

NTD disebabkan oleh kegagalan pembentukan ektoderm. Yaitu pada proses neurulasi terjadi ketika lempeng saraf atau neural plate berubah menjadi neural tube atau tabung saraf yang membentuk sistem saraf primitive. Ektoderm saraf adalah precursor lempeng saraf. Lipatan saraf atau neural folds terbentuk sekitar akhir minggu ketiga pembuahan saat tepi lateral lempeng saraf terangkat. Akhirnya, lipatan saraf menyatu ke garis tengah dan memanjang ke arah kranial dan kaudal, menghasilkan pembentukan tabung

saraf. Bentuk tubular tertutup dari sistem saraf primordial dihasilkan dari penutupan neuropore kranial sekitar hari ke-25 dan neuropore kaudal sekitar hari ke- 28. Dan jika tidak terjadinya penutupan secara normal maka NTD akan terjadi.⁵

Teori penutupan ini sering dikenal sebagai teori penutupan ritsleting, teori penutupan banyak lokasi, dan model inisiasi penutupan kembali⁶. Teori penutupan seperti ritsleting (“penutupan satu lokasi”) menjelaskan terjadinya cacat tabung saraf tunggal, dan menyatakan bahwa penutupan tabung saraf dimulai di wilayah serviks tengah dan kemudian berlanjut untuk menutup neuropore kaudal dan kranial dengan cara seperti ritsleting. Menurut teori ini, ujung paling kaudal atau paling rostral seharusnya menjadi lokasi paling umum dari mielomeningiokel (MMC).⁶

Etiologi kelainan ini bersifat multifaktorial, yang melibatkan interaksi kompleks antara kerentanan genetik dan faktor lingkungan³. Banyak faktor yang dapat menjadi risiko terjadinya anensefali atau NTD ini termasuk terapi radiasi, obat-obatan, malnutrisi, bahan kimia, dan penentu genetik (mutasi pada folate-responsive pathways atau jalur yang bergantung folat) dapat mempengaruhi pertumbuhan SSP selama kehamilan dan menyebabkan cacat tabung saraf.³

Berdasarkan laporan kasus dan tinjauan pustaka oleh Alemayehu faktor-faktor seperti diabetes gestasional, obesitas ibu, hipertermia ibu pada awal kehamilan, dan gangguan pita amnion selama kehamilan diyakini meningkatkan risiko NTD.⁵

Salah satu etiologi yang dapat menyebabkan cacat parah adalah penurunan penyerapan asam folat selama kehamilan⁴. Folat adalah vitamin esensial alami yang terutama ditemukan dalam sayuran berdaun hijau dan

kacang-kacangan. Vitamin ini diperlukan untuk replikasi asam deoksiribonukleat (DNA) dan pembentukan serta pertumbuhan sel normal.⁷

Asam folat sangat penting dalam penutupan tabung saraf karena merupakan komponen vital dalam metilasi DNA. Metilasi DNA merupakan bagian dari kode epigenetik, yang mengatur ekspresi gen jalur PCP⁴. Oleh karena itu, defisiensi folat (FD) mengurangi asam timidilat dan meningkatkan homosistein dalam tubuh, sehingga menimbulkan beberapa risiko kesehatan.⁷

Analisis yang dilakukan pada tahun 2018 menemukan bahwa lebih dari 20% wanita usia reproduksi mengalami kekurangan asam folat di sebagian besar negara berpenghasilan rendah, sedangkan di negara berpenghasilan tinggi kurang dari 5%.⁵

Dari aspek preventif, suplementasi asam folat dapat menurunkan risiko NTD. Hannan dkk melaporkan bahwa secara konservatif fortifikasi asam folat berpotensi mencegah sekitar 46% kejadian dan kematian akibat NTD, yang setara dengan sekitar 13% kematian neonatal akibat malformasi kongenital yang terlihat.⁸

KESIMPULAN

Anensefali merupakan tantangan besar dalam dunia medis karena sifatnya yang fatal, di mana bayi lahir tanpa sebagian besar tempurung kepala dan jaringan otak akibat gagalnya penutupan tabung saraf di awal kehamilan. Melalui observasi terlihat jelas betapa seriusnya dampak kegagalan fusi lapisan embrio ini, yang membuat struktur kepala bagian atas tampak datar dan terbuka.

Meski penyebabnya sangat kompleks melibatkan faktor genetik hingga paparan lingkungan, kekurangan asam folat tetap menjadi hal yang paling disoroti karena peran

vitalnya dalam pembentukan sel bayi. Mengingat kondisi ini tidak dapat disembuhkan setelah terjadi, kunci utama dalam penanganan NTD terletak pada pencegahan dan deteksi dini. Pemberian suplementasi asam folat sebelum dan pada awal kehamilan berperan penting dalam menurunkan risiko terjadinya NTD, sedangkan pemeriksaan USG prenatal secara rutin berperan dalam mendeteksi adanya kelainan pada perkembangan janin, termasuk NTD, sehingga dapat dilakukan pemantauan dan penatalaksanaan yang sesuai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kimera CL, Tshimanga N, Silvanus F, Sinyinza F, Lukolo LN. Anencephaly : A Case Report of a Preventable Congenital Neural Tube Defect (NTD). 2025;14(12):667-671. doi:10.4236/crcm.2025.1412085
2. Embryol RJM. The etiopathogenic and morphological spectrum of anencephaly : a comprehensive review of literature. 2020;61(2):335-343. doi:10.47162/RJME.61.2.03
3. Salari N, Fatahi B, Fatahian R, Mohammadi P, Rahmani A, Darvishi N. Global prevalence of congenital anencephaly : a comprehensive systematic review and meta - analysis. *Reprod Health*. Published online 2022:1-18. doi:10.1186/s12978-022-01509-4
4. Embryology, Neural Tube Ranbir Singh; Sunil Munakomi. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542285/>
5. Lema AS. Case Report Lethal Neural Tube Defects: Reports of Anencephaly and Craniorachischisis Cases and Literature Review. 2023;2023:1-5.
6. Shiferaw MY, Awedew AF, Mariam TLT, Aklilu AT. Multiple site neural tube defects at Zewuditu Memorial Hospital , Addis Ababa , Ethiopia : a case report. *J Med Case Rep*. Published online 2021:1-5. doi:10.1186/s13256-021-02913-3
7. Id BG, Roba HS, Getachew A, Tesfaye D. Folate deficiency among women of reproductive age in Ethiopia : A systematic review and meta-analysis. Published online 2023:1-22. doi:10.1371/journal.pone.0285281
8. Blencowe H, Cousens AS, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. Published online 2010:110-121. doi:10.1093/ije/dyq028