

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Saraf Pusat

Sistem saraf adalah sistem koordinasi (pengaturan tubuh) berupa penghantaran impuls saraf ke susunan saraf pusat, pemrosesan impuls saraf dan perintah untuk memberi tanggapan rangsangan. Unit terkecil pelaksanaan kerja sistem saraf adalah sel saraf atau neuron¹⁰

Sistem persarafan dibagi 2, yaitu sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Sistem saraf pusat meliputi otak dan sumsum tulang belakang. Keduanya merupakan organ yang sangat lunak, dengan fungsi yang sangat penting maka perlu perlindungan. Selain tengkorak dan ruas-ruas tulang belakang, otak juga dilindungi 3 lapisan selaput *meninges*¹⁰, yaitu:

- 1) Piamater, lapisan terdalam yang mempunyai bentuk disesuaikan dengan lipatan-lipatan permukaan otak.
- 2) *Arachnoidea mater*, disebut demikian karena bentuknya seperti sarang laba-laba. Di dalamnya terdapat cairan yang disebut *liquor cerebrospinalis* (LCS); yang mengisi sela-sela membran araknoid. Fungsi selaput *arachnoidea* adalah sebagai bantalan untuk melindungi otak dari bahaya kerusakan mekanik.
- 3) Durameter, terdiri dari dua lapisan, yang terluar bersatu dengan tengkorak sebagai endostium, dan lapisan lain sebagai duramater yang mudah

dilepaskan dari tulang kepala. Di antara tulang kepala dengan duramater terdapat rongga epidural.

Kedua hemisfer otak terletak di atas struktur otak lainnya. Di bawah otak terletak batang otak, yang terdiri dari mesencephalon, pons dan medulla oblongata. Di bawah otak dan di belakang batang otak, terdapat serebellum atau otak kecil. Korteks serebri tersusun simetris dengan belahan otak kiri dan kanan. Anatomi konvensional membagi korteks serebri menjadi empat, yaitu: lobus frontal, lobus parietal, lobus temporal dan lobus oksipital.¹¹

Korteks serebri pada dasarnya adalah lembaran jaringan saraf, dilipat dengan cara yang memungkinkan area permukaan besar agar sesuai dalam batas-batas tengkorak. Setiap belahan otak memiliki luas permukaan sekitar 1,3 meter persegi.¹²

Sumsum tulang belakang merupakan lanjutan ke bawah dari medulla oblongata, yang berfungsi untuk menghantarkan informasi dari dan ke otak. Sumsum tulang belakang ini terletak memanjang dari ruas tulang leher sampai dengan *coccygea*. Fungsi sumsum tulang belakang adalah menghubungkan sistem saraf tepi ke otak. Informasi melalui neuron sensori ditransmisikan dengan bantuan interneuron. Selain itu juga berperan sebagai pusat dari gerak refleks, misalnya refleks menarik diri. Irisan melintang menunjukkan bagian luar berwarna putih (substansia alba) yang banyak mengandung dendrit dan akson, sedangkan bagian dalam berwarna abu-abu (substansia grisea). Pada substansia grisea juga terdapat LCS yang berhubungan dengan ventrikel. Bagian ini

mengandung badan saraf motorik yang mempunyai akson menuju ke efektor dan juga mengandung saraf sensorik.¹⁰

Di dalam sumsum tulang belakang terdapat badan putih yang mengandung serabut-serabut myelin (akson) yang menghantarkan informasi asenden dan desenden. Badan kelabu yang berisi badan sel berperan dalam integrasi stimulus yang masuk ke sumsum tulang belakang. Respon dapat terjadi secara transmisi asenden. Semua kegiatan motorik disalurkan melalui sumsum tulang belakang dan akson perifer.¹⁰

2.2 Embriologi Sistem Saraf Pusat

Perkembangan normal diklasifikasikan kedalam empat tingkat:

- 1) Proses Induktif Primer (Tahap Pertama) pada minggu ke-2 sampai ke-6.
- 2) Perkembangan Ventrikulosisternal (Tahap Kedua) pada minggu ke-7 dan 8
- 3) Proliferasi Sel (Tahap Ketiga)
- 4) Migrasi Neuronal (Tahap Keempat) pada minggu ke-7 sampai ke-36

Malformasi pada embriologi sistem saraf pusat mungkin terjadi pada setiap tahap, seperti yang tampak pada tabel 2.

Tabel 2: Perkembangan dan Anomali Sistem Saraf Pusat. ^{7,13}

Minggu	Normal	Anomali
	Proses Induktif Primer	
2	Pelat neuralis	Anensefalus
3	Tuba neuralis	Disrafia, encefalokel, mielomeningokel, malformasi Arnold-Chiari
4	3 gelembung sefalik	Prosensefali, metensefali, rombensefali
5	5 gelembung sefalik: prosensefalon, telensefalon, diensefalon	anomali fasial, holoprosensefali
6	Pelat komisural	Agenesis korpus kallosum, Perkembangan Ventrikulosisternal
7-8	Pleksus khoroideus, ventrikel keempat, rongga <i>subarachnoid</i>	Kista <i>arachnoid</i> , hidrosefalus komunikans, hidrosefalus akibat stenosis akuaduktus, hidrosefalus pada malformasi Arnold-Chiari
	Proliferasi Sel	
3-6	Proliferasi sel yang tidak berdeferensi asi pada zona endodimal primitif, Neuroblas Migrasi Neural	Hipoplasia serebeler atau kista Dandy-Walker, fakomatosis
6-7	Zona mantel (bentuk primitif ganglia basal); migrasi sekunder neuroblas, pelat kortikal (bentuk primitif substansia abu-abu)	Hidranensefali skhizensefali poreensefali heterotopia substansia grisea
20	Sulkus primer	Lissensefali, mikrogiria, makrogiria

2.3 Kelainan Kongenital Sistem Saraf Pusat

Kelainan kongenital menggambarkan defek morfogenesis pada organ maupun sistem organ pada kehidupan awal fetus. Istilah kelainan kongenital seharusnya mengikat pada defek struktural saat bayi dilahirkan. Kelainan kongenital dapat terjadi sejak awal pertumbuhan primordial (dipengaruhi oleh faktor-faktor

intrinsik) atau terjadi kemudian selama pertumbuhan (dipengaruhi oleh faktor-faktor ekstrinsik).¹⁴

Kelainan struktural yang berasal dari gangguan pada fase prenatal dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kelompok:

1) Malformasi, yaitu kelainan struktur yang timbul karena abnormalitas kromosom sejak periode embrional sebagai gangguan organogenesis, biasanya terjadi pada awal kehamilan hingga usia kehamilan 8 minggu. Kelainan-kelainan ini seringkali tidak akan terdiagnosis secara ultrasonografi (USG) pada awal-awal kehamilan.

2) Deformitas, yaitu kelainan posisi, ukuran, bentuk tubuh yang timbul pada fetus yang semula tumbuh normal akibat faktor-faktor mekanis. Kelainan ini terjadi bila janin yang normal secara genetik mengalami perubahan struktural karena lingkungan intrauteri yang abnormal. Misal: oligohidramnion.

3) Disrupsi, yaitu janin yang normal secara genetis, kemudian mengalami kelainan akibat gangguan perkembangan. Misal: ketuban pecah dini, *Amniotic Band Syndrome*.

Pembagian lain kelainan kongenital adalah: kelainan kongenital mayor didefinisikan sebagai cacat struktural pada organ yang mempunyai risiko kesakitan dan kematian tinggi dan memerlukan intervensi medis, dan kelainan kongenital minor merupakan gangguan perkembangan yang kurang memberikan dampak medis operatif maupun kosmetik dan biasanya kurang mempengaruhi kelangsungan hidup penderita.¹⁴

Kelainan kongenital sistem saraf pusat mencakup seluruh bentuk kelainan struktural yang terjadi pada janin baik oleh faktor genetik maupun lingkungan, yang terjadi pada suatu bagian pada otak dan/atau sumsum tulang belakang.¹⁵

2.4 Epidemiologi Kelainan Kongenital Sistem Saraf Pusat

Kelainan kongenital mayor terjadi pada 3 – 4% kelahiran hidup dan 70% dari kelainan tersebut tidak diketahui penyebabnya. Terdapat perkiraan bahwa 2 – 3% kelainan kongenital mayor disebabkan oleh obat dan 1% disebabkan oleh polusi lingkungan.³

Sebuah studi di Iran dengan subjek bayi baru lahir hingga anak berusia 8 tahun melaporkan prevalensi kelainan kongenital 29,4 tiap 1000 kelahiran hidup, yang meliputi kelainan fungsi dengan atau tanpa defek struktural. Kelainan kongenital sistem saraf pusat tercatat sebanyak 26 dari 220 bayi lahir hidup, dengan hidrosefalus 4,09%, meningomyelokel 3,18%, anensefalus 2,72%, dan mikrocefalus 1,8%.¹⁶

Sedangkan di Brazil, tercatat sejak Juli 1999 hingga Maret 2001 angka kelainan kongenital sekitar 1,7% dari seluruh kelahiran hidup, dengan malformasi minor sebanyak 66% dari seluruh kelainan kongenital. Defek tube neuralis paling sering terjadi, dengan 7 kasus spina bifida, 5 kasus hidrosefalus, 3 kasus ensefalokel, dan masing-masing 1 kasus untuk anensefalus dan mikrocefalus dari total 55 kasus.¹⁷

Tabel 3: Prevalensi Kelainan Kongenital di India pada Bayi yang Lahir antara 1 Januari 2005 hingga 31 Juli 2007.⁸

Sistem Saraf Pusat	per 1000 kelahiran	persentase
Mikrocefalus	3	0.32%

Dandy Walker <i>Malformation</i>	3	0.32%
Hidrosefalus	2	0.21%
Meningoensefalokel	1	0.1%
Meningomyelokel	2	0.21%
Spina Bifida	2	0.21%
Ensefalokel	1	0.1%
Meningokel	1	0.1%

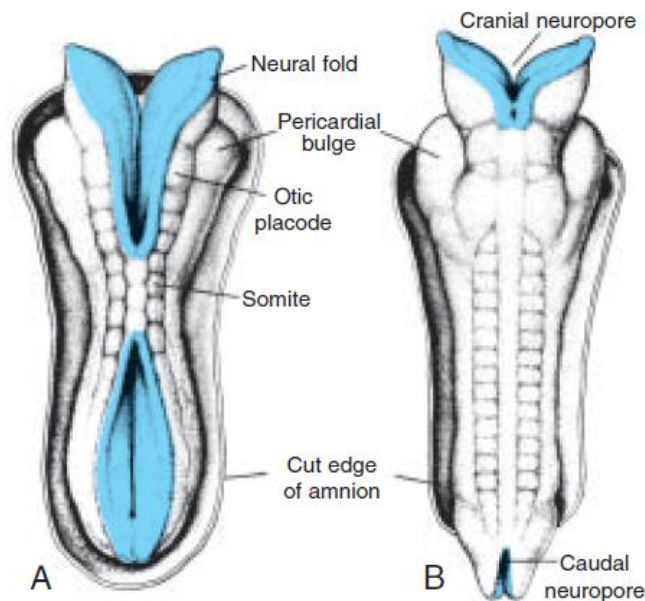
2.5 Klasifikasi Kelainan Kongenital Sistem Saraf Pusat

Menurut European Registration of Congenital Anomalies (2010), kelainan bawaan sistem saraf mayor didefinisikan sebagai berikut:

a. *Neural Tube Defects* (NTD)

Pada stadium dini pembentukan lempeng neural terbentuk celah neural yang kemudian membentuk tuba neuralis. Tuba neuralis inilah yang kemudian menjadi jaringan otak dan medula spinalis. Proses penutupan tuba neuralis ini berlangsung selama minggu ketiga hingga keempat kehidupan embrio dan biasanya sebelum wanita mengetahui kehamilannya¹⁸. Proses neuralisasi mulai pada garis tengah dorsal dan berlanjut ke arah sefal dan kaudal. Penutupan yang paling akhir terjadi pada ujung posterior yaitu pada hari ke-28.¹⁹

Tepi lateral pelat neural membentuk lipatan neural yang bersatu ke arah dorsal membentuk tuba neuralis, seperti tampak pada gambar 1. Kegagalan lipatan neural bersatu ke arah dorsal berakibat disrafisme dan menyebabkan anensefalus, ensefalomeningokel dan meningokel, malformasi Arnold-Chiari dengan rakhishkhis spinal, serta keadaan lain.



Gambar 1: A. Tampak belakang dari embrio manusia pada hari ke-22. *Seven distinct somites* tampak jelas pada masing-masing sisi tuba neuralis. B. Tampak belakang dari embrio manusia pada hari ke-23.¹¹

NTD terjadi karena kesalahan induksi oleh korda spinalis yang terletak dibawahnya atau karena pengaruh faktor-faktor lingkungan yang bersifat teratogen bagi sel-sel neuroepitel. Hipertermia, asam valproat, dan hipervitaminosis vitamin A juga merupakan faktor predisposisi terjadinya NTD. Sekitar 80% bayi yang lahir dengan bentuk defek ini masih dapat hidup selama periode baru dilahirkan, tetapi mayoritas terbesar (85%) dari bayi-bayi yang berhasil hidup akan memiliki kecacatan yang sedang atau berat seumur hidup mereka.²⁰

1) Anensefalus

Bayi yang lahir dengan anensefalus ditandai dengan tidak terbentuknya kubah tengkorak, sehingga otak yang mengalami malformasi menjadi terpapar. Kemudian, jaringan ini mengalami degenerasi dan meninggalkan

massa jaringan nekrotik. Namun batang otak pada bayi dengan anensefalus tetap utuh. Keadaan ini terjadi akibat gagalnya penutupan bagian sefalik dari tuba neuralis. Anensefalus merupakan cacat lethal yang menimbulkan kematian janin di dalam rahim atau kematian segera sesudah bayi dilahirkan.²¹

2) Ensefalokel

Ensefalokel merupakan defek pada kranium yang biasanya terjadi pada daerah oksipital. Pada daerah ini, meningen beserta bagian dari korteks serebri atau batang otak atau serebelum menonjol keluar dan ditutupi oleh kulit.

Gejala dari ensefalokel, antara lain berupa kelumpuhan keempat anggota gerak, gangguan perkembangan, gangguan penglihatan, keterbelakangan mental dan pertumbuhan, ataksia serta kejang. Ensefalokel seringkali disertai dengan kelainan kraniofasial atau kelainan otak lainnya.²¹

3) Spina bifida

Pada spina bifida dijumpai kegagalan pada penutupan arkus vertebra dan lamina posterior pada satu atau beberapa level. Adanya bagian yang terbuka pada vertebra, yang mengelilingi dan melindungi korda spinalis, terjadi akibat jaringan yang membentuk pipa neural tidak menutup atau tidak tertutup secara sempurna.²² Tidak ada kelainan medulla spinalis maupun meninges. Keadaan ini ditandai oleh tonjolan meningen saja (meningokel) atau tonjolan meningen bersama jaringan saraf (myelomeningokel).²¹

Meningokel terbentuk saat meninges berherniasi melalui defek pada lengkung vertebra posterior. Sebagian besar meningokel tertutup dengan baik dengan kulit dan tidak mengancam penderita. Myelomeningokel merupakan bentuk disrafisme spinal terberat. 75% kasus myelomeningokel terjadi pada daerah lumbosakral. Luas dan tingkat defisit neurologis tergantung pada lokasi myelomeningokel.¹⁸

Gejala spina bifida bervariasi, tergantung kepada beratnya kerusakan pada korda spinalis dan akar saraf yang terkena. Beberapa anak memiliki gejala ringan atau tanpa gejala, sedangkan yang lain mengalami kelumpuhan pada daerah yang dipersarafi oleh korda spinalis.²⁰

b. Kelainan lain

1) Hidrosefalus

Hidrosefalus ditandai dengan pengumpulan cairan otak abnormal di dalam susunan ventrikel. Hal ini merupakan akibat dari terganggunya sirkulasi dan absorpsi LCS, atau peningkatan produksi dari papiloma pleksus khoroides. Pada sebagian besar kasus, hidrosefalus pada bayi baru lahir disebabkan oleh penyumbatan pada akuaduktus Sylvii (stenosis akuaduktus). Hal ini menghalangi LCS yang ada dalam ventrikel lateral dan ventrikel ketiga mengalir memasuki ventrikel keempat menuju ruang subarakhnoid, untuk direabsorpsi. Akibatnya, cairan menumpuk pada ventrikel lateral dan memberikan tekanan pada otak dan tulang tengkorak. Karena sutura-sutura kranialis belum menyatu, ruang-ruang di antaranya melebar sehingga kepala membesar.⁴

Gejala pasien hidrosefalus kongenital pada neonatus adalah pembesaran abnormal yang progresif dari ukuran kepala lebih dari dua deviasi standar di atas ukuran normal. Lingkar kepala neonatus normal adalah 35-40 cm. Selain itu, terdapat gejala hipertensi intrakranial yaitu fontanel anterior yang sangat tegang. Sutura kranium tampak atau teraba melebar. Kulit kepala licin mengkilap dan tampak vena-vena superfisial menonjol. Pada saat dilakukan perkusi kepala akan dijumpai *cracked pot sign*. Fenomena matahari tenggelam, yaitu tampak kedua bola mata deviasi ke bawah dan kelopak mata atas tertarik.²³

2) Mikrosefalus

Mikrosefalus didefinisikan sebagai lingkar kepala yang berukuran lebih dari 3 standar deviasi di bawah *mean* menurut usia dan jenis kelamin. Penyebab mikrosefali adalah kelainan pada migrasi neuron selama perkembangan janin, termasuk heteropia sel neuron dan kekacauan arsitektur sel ditemukan banyak pada otak. Karena ukuran tengkorak tergantung pada pertumbuhan otak, cacar dasarnya adalah pada perkembangan otak.^{24,25}

Kelainan kongenital sistem saraf pusat dapat dibedakan menjadi lima sebagai berikut ini.¹⁵

1) *Neural tube defect* (NTD) dengan gangguan pada proses neurolasi:

- a. *Spina bifida occulta*
- b. *Meningocele/ Myelomeningocele*
- c. *Encephalocele*
- d. *Anencephaly*

- e. *Dermal sinus*
 - f. *Tethered cord*
 - g. *Syringomyelia*
 - h. *Diastematomyelia*
- 2) Defek Garis Tengah Anterior – gangguan pada fase *prosencephalic*
- a. *Holoprosencephaly*
- 3) Kelainan pada Migrasi Neuronal
- a. Lissensefalik
 - b. *Schizensefalik*
 - c. *Porensfalik*
 - d. *Agenesis Corpus Callosum*
 - e. *Agenesis Nervus Kranialis*
 - f. *Microcephaly*
- 4) Kelainan Proliferasi Neuronal
- a. Stenosis akuaduktus
 - b. Hidrosefalus
- 5) Lain-lain
- a. Kraniositosis

2.6 Faktor Risiko

Faktor-faktor yang menentukan kapasitas suatu agen dalam menentukan kelahiran cacat disebut dengan prinsip teratologi.

Prinsip teratologi adalah :

- 1) Kerentanan terhadap teratogenesis tergantung pada genotipe embrio dan bagaimana komposisi genetik tersebut berinteraksi dengan lingkungan.
- 2) Kerentanan terhadap teratogenesis bervariasi dengan tahap perkembangan pada waktu pajanan. Periode kritis yang sensitif untuk menginduksi cacat lahir adalah minggu ketiga sampai minggu kedelapan kehamilan. Setiap sistem organ dapat memiliki satu atau lebih tahapan kerentanan. Misalnya, pada tahap blastokista (hari keenam), selama gastrulasi (hari ke14), atau pada tahap awal kuncup ekstremitas (minggu kelima). Bahkan kebanyakan abnormalitas muncul selama embriogenesis, dapat diinduksi sebelum periode yang telah disebutkan tadi. Jadi tidak ada tahap perkembangan yang sepenuhnya aman dari teratogen.
- 3) Agen teratogenik berperan secara spesifik pada perkembangan sel dan jaringan untuk menginisiasi sekuens dari perkembangan yang abnormal.
- 4) Beberapa faktor mempengaruhi kemampuan teratogen untuk kontak dengan janin yang berkembang seperti sifat dari agen teratogen tersebut, tingkat pajanan pada sang ibu, komposisi genotip maternal dan embrionik.
- 5) Terdapat empat manifestasi pada perkembangan yang menyimpang (kematian, malformasi, retardasi pertumbuhan, dan defek fungsional)
- 6) Pada dosis dan tahap tertentu, radiasi juga merupakan agen mutagenik dan dapat menyebabkan perubahan genetik sel germinal yang berlanjut pada malformasi.²⁶

Penyebab kelainan kongenital sistem saraf pusat sangat bervariasi. Setiap agen atau faktor yang menyebabkan atau meningkatkan insidens anomali

kongenital pada embrio yang sedang berkembang disebut teratogen. Penyebab 40-60% dari anomali kongenital pada manusia masih belum diketahui dan dianggap sebagai kasus yang muncul secara random). Sekitar 20-25% kasus kelainan kongenital disebabkan oleh multifaktorial yaitu hasil interaksi kompleks antara berbagai anomali genetik minor dengan faktor risiko dari lingkungan. Sekitar 10-13% kasus anomali lainnya disebabkan murni oleh faktor lingkungan seperti infeksi, penyakit dan penyalahgunaan obat-obatan oleh sang ibu.²⁷

Berdasarkan hal ini, penulis mengelompokkan faktor risiko penyebab kelainan kongenital sistem saraf pusat menjadi faktor ibu dan faktor janin.

2.6.1 Faktor ibu

Faktor risiko yang berasal dari ibu meliputi seluruh kegiatan, paparan, maupun konsumsi zat-zat tertentu pada saat kehamilan dan sebelum kehamilan yang dapat mengakibatkan terjadinya perubahan struktural pada sistem saraf pusat janin.

1) Radiasi

Penggunaan senjata atomik di antara wanita hamil pada saat ledakan bom di Hiroshima dan Nagasaki menyebabkan korban 28% bayi abortus, 25% wanita hamil melahirkan anak-anak yang meninggal pada tahun pertama, dan 25% janin memiliki kecacatan berat pada sistem saraf pusat.²⁸

Pajanan radiasi pengion dosis tinggi pada permulaan kehamilan dapat merusak sel-sel embrionik dan mengakibatkan mutasi gen. Hal ini bisa mengarah menjadi retardasi pertumbuhan dan dapat menyebabkan kelainan kongenital pada bayi yang dilahirkannya. Radiasi untuk keperluan diagnostik atau terapeutik

sebaiknya dihindarkan dalam masa kehamilan, khususnya pada trimester pertama.²⁹

2) Infeksi intrauterin

Infeksi intrauterin merupakan infeksi pada cairan amnion, selaput korioamnion dan atau uterus yang timbul sebelum atau pada saat persalinan yang diakibatkan oleh bakteri maupun virus.³⁰ Infeksi intrauterin yang dapat menimbulkan kelainan kongenital ialah infeksi yang terjadi pada periode organogenesis yakni dalam trimester pertama kehamilan. Infeksi menyebabkan perlekatan *meninges*. Secara patologis terlihat penebalan jaringan piamater dan *arachnoid* di sekitar sisterna basalis dan daerah lain. Di samping mengganggu aliran LCS, infeksi dapat menyebabkan kerusakan parenkim otak. Proses lanjut dari lesi-lesi ini terjadi pada kehamilan trimester kedua.³¹ Beberapa infeksi selama kehamilan yang dapat menyebabkan sejumlah kelainan bawaan adalah:

a. *Cytomegalovirus*

Pada tahun 2002, M. Baris Petrikavslay, meneliti bahwa prevalensi *cytomegalovirus* terdeteksi dengan USG lebih tinggi dalam cairan ketuban dari janin dengan anomali kongenital.³¹ Serangan virus ini biasanya asimtomatis namun efeknya pada janin dapat menyebabkan meningocephalitis yang berakibat pada keterbelakangan mental.²⁸ Arakhnoiditis basalis juga dapat terjadi sebagai proses lanjut dari hidrosefalus kongenital.

b. Rubella

Virus rubella dapat menyebabkan *Congenital Rubella Syndrome* (CRS) pada bayi yang baru lahir yang ditandai dengan defek pada cerebral, ophthalmic, auditori, keterbelakangan mental dan cerebral palsy.³¹

c. Varicella

Sebuah penelitian di Turki menyebutkan bahwa virus Varicella dapat menyebabkan cacat lahir dengan persentase sebesar 20%. Sindroma varicella kongenital ditandai dengan mikrosefalus dan sindroma Down.³¹

d. Toxoplasmosis

Penyakit ini menular melalui konsumsi daging yang kurang matang dan mengandung kista dari parasit protozoa *Toxoplasma Gondii*. Infeksi toksoplasmosis sekunder dapat menyebabkan stenosis akuaduktus, kerusakan rongga *subarachnoid* dan parenkim otak.³² Ciri infeksi Toxoplasmosis adalah kalsifikasi serebral, gangguan pendengaran, ketidakmampuan belajar, sindroma Down dan cerebral palsy.²⁸ Perempuan yang sebelumnya pernah terinfeksi toksoplasma kemudian sembuh dan membentuk antibodi terhadap patogen tersebut, dapat diperkirakan bayinya tidak akan mengalami kecacatan saat lahir.³¹

e. Herpes genitalis

Infeksi virus ini jika ditularkan kepada bayinya sebelum atau selama proses persalinan berlangsung, bisa menyebabkan kerusakan otak, cerebral palsy, serta kematian bayi. Infeksi virus intrauterine juga dapat menghasilkan stenosis akuaduktus diikuti oleh hidrosefalus.¹⁷

Menurut Gibbs dkk, infeksi intrauterin dapat diketahui dengan melihat tanda-tanda sebagai berikut: takikardia ibu (>120 kali/menit), takikardia janin (>160 kali/menit), temperatur tubuh diatas 38°C, kedinginan, uterus teraba tegang, cairan vagina purulen dan berbau busuk, leukositosis ibu (15.000-18.000 sel/mm³).³⁰

3) Suplementasi asam folat kurang

Hasil studi dan penelitian dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) menyatakan bahwa diet dari ibu yang hamil, intake vitamin, dan kadar glukosa sebelum ovulasi dan konsepsi memiliki efek jangka panjang pada pertumbuhan janin. Status gizi ibu atau paparan radiasi sebelum konsepsi dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya kelainan kongenital sistem saraf pusat.¹⁷

Salah satu zat yang penting untuk pertumbuhan janin adalah asam folat. Asupan asam folat sebelum dan selama trimester pertama minimal 400µg per hari.³¹ Pencegahan NTD terutama dilakukan dengan penggunaan asam folat selama periode satu bulan sebelum konsepsi sampai akhir trimester pertama kehamilan. Strategi mengadopsi fortifikasi tepung terigu dengan asam folat telah terbukti efektif untuk mengurangi prevalensi NTD sebesar 50% di Kanada dan 31% di Chile.¹⁷

Folat juga terdapat pada sayuran seperti bayam, asparagus, selada; kacang-kacangan; dan hati. CDC menyarankan wanita agar selalu mencukupi kebutuhan folat, karena folat dibutuhkan untuk perkembangan embrio di masa awal, saat ibu belum menyadari dirinya hamil.³³

4) Sindrom metabolik

Sindrom metabolik merupakan kumpulan dari berbagai gangguan metabolisme penyebab penyakit degenerasi dan kardiovaskuler. Seseorang dikatakan mengalami sindrom metabolik jika memiliki setidaknya tiga kondisi sebagai berikut: dislipidemi (kadar trigliserid >150 mg/dl), hipertensi (tekanan darah 140/90 mmHg atau riwayat terapi anti hipertensif), gangguan toleransi glukosa (glukosa puasa >110 mg/dl) dan obesitas abdominal/sentral (Lingkar pinggang laki-laki > 102 cm dan wanita > 88 cm).³⁴

Beberapa literatur menyebutkan bahwa hipertermia dan obesitas ibu dapat mempengaruhi perkembangan normal dari sistem saraf pusat sejak saat pembuahan.⁷ Menurut Ordonez et al., diabetes mellitus, hipertensi, dan hipotiroidisme menunjukkan adanya korelasi positif dengan kejadian kelainan kongenital.¹⁷ Obesitas maternal dapat berhubungan dengan diabetes gestasional, hipertensi, kelainan tromboemboli, dan infeksi luka. Janin yang dilahirkan oleh ibu obesitas berisiko terjadi makrosomia, partus lama, dan kematian perinatal.^{33,35}

5) Teratogen

Teratogen adalah setiap faktor atau bahan yang bisa menyebabkan atau meningkatkan resiko suatu kelainan bawaan. Obat tertentu, rokok, alkohol dan racun merupakan teratogen.³⁶

Alkohol dapat menyebabkan berbagai kelainan yang digolongkan dalam *fetal alcohol spectrum disorder* (FASD).¹ Pada ibu peminum alkohol kronis pertumbuhan bayi yang lahir sangat terlambat, kepala kecil, kelainan fasial dan depresi neonatus. Waktu lahir hambatan pertumbuhan lebih besar pada panjang badan dibandingkan dengan pada bobot badan bayi, selanjutnya penambahan

bobot badan lebih terhambat daripada pertumbuhan linier.²⁹ Sindroma Alkohol pada janin yang ditandai dengan abnormalitas wajah (hipoplasia wajah bagian tengah), disfungsi sistem saraf pusat seperti mikrosefalus, retardasi mental dan hambatan pertumbuhan.²⁴ Ditekankan bahwa ibu hamil sama sekali tidak boleh mengkonsumsi alkohol. Tidak ada waktu ataupun dosis yang aman bagi ibu hamil untuk mengkonsumsi alcohol.³⁷

Tingginya kadar serum fenilalanin pada ibu dapat menyebabkan kerusakan otak janin, sedangkan bayi nonphenilketonuria dinyatakan normal. Perempuan dengan phenilketonuria yang tidak terkontrol akan meningkatkan risiko bayi lahir dengan mikrosefalus, *Intra Uterine Growth Retardation* (IUGR) dan retardasi mental.⁷

Hipervitaminosis A yang akut atau kronis dapat mengabatkan sekresi LCS dan permeabilitas sawar darah otak menjadi meningkat, yang dapat menyebabkan hidrosefalus. Selain itu, vitamin A dosis tinggi terbukti dapat mengakibatkan dismorfik kraniofasial.²⁴ Konsumsi ikan laut dalam juga tidak disarankan karena adanya kemungkinan tercemar logam berat merkuri, salah satu jenis teratogen.³³

Obat-obat tertentu yang diminum oleh ibu hamil seperti tetrasiklin, warfarin, trimetadion, thalidomide, kortikosteroid, agen antineoplasia juga bisa menyebabkan kelainan bawaan.¹⁷ Efek obat tersebut tergantung pada dosis, waktu dan lama paparan serta faktor genetik dan lingkungan. Resiko tertinggi janin mengalami cedera adalah selama periode embriogenesis, yaitu hari ke 17 – 45 pasca konsepsi.²⁹

Konsumsi kokain pada ibu hamil akan menginduksi terjadinya vasospasme yang terkait dengan pertumbuhan janin terhambat, infark serebral, kelainan kongenital seperti: defek ekstremitas, kista otak, mikrosefalus dan enterokolitis nekrotikan.³⁷

6) Usia ibu berisiko

Pada penelitian di India, insiden anomali kongenital pada secara signifikan lebih tinggi (6,1%) pada ibu berusia > 35 tahun dibandingkan dengan kelompok usia yang lebih muda. Semakin tua usia seorang wanita ketika hamil maka semakin besar kemungkinan terjadinya kelainan kromosom pada janin yang dikandungnya.³¹ Pada perempuan telah diketahui adanya hubungan antara penambahan usia dengan peningkatan abnormalitas kromosom. Suatu penelitian menunjukkan adanya efek peningkatan usia terhadap kualitas oosit dan *uterus senescence*.³⁸ Menurut Sloane dan Benedict pada 2009, umur yang ideal untuk menjadi ibu adalah antara umur 20 sampai 35 tahun karena dalam periode kehidupan wanita ini resiko komplikasi medis paling rendah.³⁹

Berdasarkan statistik, usia yang dianggap berisiko bagi kehamilan adalah dibawah 18 tahun dan usia diatas 35 tahun. Kehamilan pada usia 35 tahun seringkali disebut sebagai batas akhir dan sesudah usia tersebut kehamilan akan menimbulkan risiko yang lebih besar.^{38,39} Angka kematian ibu naik dari 9 per 100.000 pada usia 25-29 tahun menjadi 66 per 100.000 sesudah usia 40 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa resiko kematian ibu melahirkan meningkat pesat seiring dengan bertambahnya usia ibu saat hamil dan melahirkan. Ibu-ibu yang

atau lebih tua lebih mudah terserang diabetes dan tekanan darah tinggi, kemungkinan terjadinya cacat kromosom misalnya sindrom Down.¹⁷

Risiko terjadinya kelainan kongenital pada keturunan selanjutnya akan meningkat apabila ayah berusia tua, memiliki keturunan dengan ibu yang berusia tua pula (dihubungkan dengan fertilisasi dengan oosit tua). Namun, hal ini masih menjadi perdebatan.³⁸

7) Status ekonomi rendah

Status gizi ibu hamil mempengaruhi pertumbuhan janin yang sedang dikandung. Kehamilan menyebabkan meningkatnya metabolisme energi. Peningkatan energi dan zat gizi diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan janin, penambahan besar organ kandungan, sehingga kekurangan zat gizi saat kehamilan mengakibatkan pertumbuhan janin tidak sempurna.⁴¹

Status ekonomi berguna untuk memastikan apakah ibu berkemampuan membeli bahan makanan bergizi tinggi.⁴² Menurut Budiyanto pada tahun 2001, keterbatasan ekonomi yang berarti tidak mampu membeli makanan yang berkualitas baik, maka pemenuhan gizinya akan terganggu. Pemerintah Jawa Tengah dalam upaya peningkatan angka kebuthan hidup layak bagi masyarakat mengeluarkan keputusan dalam menetapkan Upah Minimum Kabupaten/Kota (UMK) Semarang untuk tahun 2013 sebesar Rp 1.209.000,00.⁴¹

Hubungan antara kemiskinan dan kesehatan anak-anak telah diketahui secara luas, peningkatan kemiskinan terbukti berkorelasi negatif terhadap status kesehatan, pertumbuhan fisik dan perkembangan, dan juga meningkatkan risiko kematian pada anak-anak.³⁸

8) Riwayat obstetri buruk

Riwayat obstetri buruk adalah ibu yang pernah mengalami abortus, perdarahan berulang, partus prematurus, pernah melahirkan janin yang sudah meninggal, mengalami pendarahan setelah melahirkan, atau lahir hidup kemudian meninggal dalam waktu kurang dari 7 hari.⁴³

Pada penelitian yang dilakukan di Bagian Obstetri dan Ginekologi BLU RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, kejadian kelainan kongenital lebih tinggi pada pasien primipara, riwayat abortus sebelumnya, dan demam ibu pada trimester pertama.⁴⁴

9) Status masa gestasi

Bayi prematur memiliki insiden empat kali lebih banyak cacat bawaan dibandingkan dengan bayi cukup bulan³¹. Bayi kurang bulan mempunyai kemungkinan menderita perdarahan otak lebih banyak dibandingkan bayi cukup bulan, karena pembuluh darah, enzim, faktor pembekuan darah dan lain-lain masih belum sempurna.³⁸

Pengentalan LCS sendiri tampaknya tidak mencukupi untuk menyebabkan terjadinya hidrosefalus. Perdarahan yang disebabkan oleh prematuritas akan menambah gangguan hidrodinamik likuor. Pada stadium akut, transformasi fibrinogen menjadi fibrin dan bekuan dapat menyebabkan sumbatan mekanis pada saluran likuor relatif sempit seperti: akuaduktus, sisterna rongga *arachnoid*, vili *arachnoid*. Pada stadium kronis, biasanya hidrosefalus terjadi akibat fibrosis leptomeningeal.²⁰

Bayi yang dilahirkan lewat waktu yaitu lebih dari 42 minggu lengkap, merupakan bayi postmatur. Pada peristiwa ini akan terjadi proses penuaan plasenta, sehingga pemasokan makanan dan oksigen akan menurun. Komplikasi yang dapat dialami oleh bayi yang lahir postmatur adalah kelainan pada penyempurnaan sistem saraf pusat.⁴⁵

10) Pemeriksaan antenatal

Pemeriksaan antenatal adalah pemeriksaan kehamilan untuk mengoptimalkan kesehatan mental dan fisik ibu hamil sehingga mampu menghadapi persalinan, kala nifas, persiapan pemberian ASI dan kembalinya kesehatan reproduksi secara wajar.⁴⁶ Kunjungan antenatal dilakukan sedini mungkin semenjak ia merasa dirinya hamil. Pelayanan antenatal dilakukan untuk mencegah adanya komplikasi obstetri bila mungkin dan memastikan bahwa komplikasi dideteksi sedini mungkin serta ditangani secara memadai.⁴⁷

Wanita hamil memerlukan sedikitnya empat kali kunjungan selama periode antenatal:

- 1) Satu kali kunjungan selama trimester satu (< 14 minggu).
- 2) Satu kali kunjungan selama trimester kedua (minggu 14 – 28).
- 3) Dua kali kunjungan selama trimester ketiga (minggu 28 – 36 dan > minggu ke 36).
- 4) Perlu segera memeriksakan kehamilan bila dilaksanakan ada gangguan atau bila janin tidak bergerak lebih dari 12 jam.⁴⁶

Sebuah penelitian di India menyebutkan bahwa insiden malformasi lebih tinggi pada ibu yang tidak melakukan perawatan antenatal. Sebanyak 49% dari

seluruh kasus anomali kongenital terdeteksi saat pemeriksaan dengan USG. 1,50% dari seluruh ibu hamil yang melahirkan bayi dengan kelainan kongenital tidak melakukan antenatal care, sedangkan hanya 0,36% yang merupakan janin dari ibu hamil yang melakukan antenatal care.⁸

2.6.2 Faktor janin

1) Riwayat trauma

Tekanan mekanik pada janin selama trimester pertama kehidupan intrauterin dapat menyebabkan kelainan hentuk organ tubuh hingga menimbulkan deformitas organ tersebut. Oklusi bilateral dari arteri karotis interna selama perkembangan awal janin menjelaskan sebagian besar kelainan patologis yang terjadi terutama hidransefali. Lesi pada fossa posterior menyebabkan hidrosefalus, termasuk Chiari malformasi, dan sindrom Dandy-Walker. Perdarahan intraventricular pada bayi prematur akan mengarah kepada perdarahan subarachnoid dan fibrosis leptomeningen terutama pada daerah basal otak, selain penyumbatan yang terjadi akibat organisasi dari darah itu sendiri, yang dapat menimbulkan hidrosefalus komunikans. Perkembangan abnormal dari dasar tengkorak menciptakan kekuatan berlebihan pada duramater yang mengganggu perkembangan jaringan kranial.⁷

2) Oligohidramnion

Di dalam rahim, bayi terendam oleh amnion yang juga merupakan pelindung terhadap cedera. Jumlah cairan ketuban yang abnormal bisa menyebabkan atau menunjukkan adanya kelainan bawaan. Oligohidramnion adalah suatu keadaan dimana air ketuban kurang dari normal, yaitu kurang dari 500 cc.⁴⁸

Ibu dengan oligohidramnion memiliki gejala seperti:

1. Uterus tampak lebih kecil dari usia kehamilan dan tidak ada ballotemen.
2. Ibu merasa nyeri di perut pada setiap pergerakan anak.
3. Bunyi jantung anak sudah terdengar mulai bulan kelima dan lebih jelas.
4. Persalinan lebih lama dari biasanya.
5. Sewaktu his akan sakit sekali.
6. Bila ketuban pecah, air ketuban sedikit sekali bahkan tidak ada yang keluar.

Bila terjadi pada permulaan kehamilan maka janin akan menderita cacat bawaan dan pertumbuhan janin dapat terganggu bahkan bisa terjadi partus prematurus. Penampakan janin menjadi seperti kertas kusut karena terkena tekanan dinding rahim.¹⁷ Kejadian oligohidramnion berhubungan dengan adanya kelainan otak yang berat misalnya anensefalus. Sebanyak 10% kasus dengan malformasi sistem saraf pusat memiliki oligohidramnion.³⁶

3) Faktor genetik dan kromosom

Genetik memegang peran penting dalam beberapa kelainan bawaan. Beberapa kelainan bawaan merupakan penyakit keturunan yang diwariskan melalui gen yang abnormal dari salah satu atau kedua orang tua. Gen adalah pembawa sifat individu yang terdapat di dalam kromosom setiap sel di dalam tubuh manusia. Jika 1 gen hilang atau cacat, bisa terjadi kelainan bawaan.²⁴

a. Autosom dominan

Jika suatu kelainan atau penyakit timbul meskipun hanya terdapat 1 gen yang cacat dari salah satu orang tuanya, maka keadaannya disebut autosom dominan.

b. Autosom resesif

Jika untuk terjadinya suatu kelainan bawaan diperlukan 2 gen yang masing-masing berasal dari kedua orang tua, maka keadaannya disebut autosom resesif. Contoh kasus: stenosis akuaduktus, spina bifida occulta

c. *X-linked*

Jika seorang anak laki-laki mendapatkan kelainan dari gen yang berasal dari ibunya, maka keadaannya disebut X-linked, karena gen tersebut dibawa oleh kromosom X. Laki-laki hanya memiliki 1 kromosom X yang diterima dari ibunya (perempuan memiliki 2 kromosom X, 1 berasal dari ibu dan 1 berasal dari ayah), karena itu gen cacat yang dibawa oleh kromosom X akan menimbulkan kelainan karena laki-laki tidak memiliki salinan yang normal dari gen tersebut. Misal: hidrosefalus familial. 7% dari kasus hidrosefalus laki-laki merupakan hidrosefalus *X-linked* (sindrom Briker Adam) yang diturunkan secara resesif. Kelainan ini dicirikan oleh stenosis akuaduktus dan retardasi mental.²⁴

Kelainan pada jumlah ataupun susunan kromosom juga bisa menyebabkan kelainan bawaan. Suatu kesalahan yang terjadi selama pembentukan sel telur atau sperma bisa menyebabkan bayi terlahir dengan kromosom yang terlalu banyak atau terlalu sedikit, atau bayi terlahir dengan kromosom yang telah mengalami kerusakan. Contoh dari kelainan bawaan akibat kelainan pada kromosom adalah sindroma Down. Hidrosefalus dapat pula dijumpai pada kasus-kasus dengan kelainan pada kromosom 8, 9, 13, 15, 18, atau 21.³⁸

Kelainan bawaan yang lainnya disebabkan oleh mutasi genetik (perubahan pada gen yang bersifat spontan dan tidak dapat dijelaskan). Namun suatu kelainan

bawaan bisa saja terjadi meskipun tidak ditemukan riwayat kelainan bawaan baik dalam keluarga ayah ataupun ibu, atau meskipun orang tua sebelumnya telah melahirkan anak-anak yang sehat.³⁶

2.7 Diagnosis Prenatal Kelainan Kongenital Sistem Saraf Pusat

Pada trimester pertama, wanita hamil menjalani pemeriksaan darah yang disebut *triple screen*. Tes ini merupakan tes penyaringan untuk spina bifida, sindrom dan kelainan bawaan lainnya. *Triple screen* merupakan tes yang terdiri atas pemeriksaan alfa fetoprotein (AFP), USG tulang belakang janin dan amniosentesis.¹⁴

Amniosentesis dapat dilakukan pada kehamilan 14-16 minggu dengan mengambil cairan amnion dengan cara menghisapnya langsung menembus dinding perut dan dinding rahim. Penentuan letak plasenta melalui USG sangat penting untuk mengurangi trauma pada plasenta saat jarum ditusukkan. Dari cairan amnion tersebut dapat dilakukan pemeriksaan sitogenetik ataupun pemeriksaan kandungan dari alfa fetoprotein untuk mengetahui adanya defek tuba neuralis. 85 % wanita yang mengandung bayi dengan spina bifida, akan memiliki kadar serum alfa fetoprotein yang tinggi. Dari cairan amnion ini juga dapat dilakukan pemeriksaan kromosom.¹⁴ Tes ini memiliki angka positif palsu yang karena itu jika hasilnya positif, perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan untuk menegakkan diagnosis.⁴

USG sebagai modalitas dalam deteksi dini kelainan kongenital mulai diperkenalkan pada akhir tahun 1950an. Penggunaan USG untuk diagnosis

prenatal dalam menemukan abnormalitas morfologi janin dilakukan setelah usia kehamilan 18 minggu. Beberapa kelainan seperti hidrosefalus, anensefalus, ensefalokel, meningokel, tampak jelas pada pemeriksaan mulai trimester dua kehamilan. Dengan penggunaan transduser transvaginal memungkinkan deteksi abnormalitas morfologi janin mulai kehamilan 13 minggu.⁴⁹

USG telah menjadi metode pencitraan terpilih untuk menegakkan diagnosis dan membantu pengelolaan cacat bawaan karena selain aman, tidak invasif, cukup akurat juga cukup sederhana dibandingkan dengan metode pencitraan lainnya. Namun akurasi pemeriksaan USG masih sangat tergantung pada kemampuan resolusi alat serta pengetahuan dan pengalaman operator.⁴⁹

Royal College of Obstetrician and Gynecologist (RCOG) merekomendasikan program pemeriksaan dua tahap: pertama pada saat ibu mendaftar dan pemeriksaan kedua pada sekitar atau saat kehamilan 20 minggu, minimal pada kehamilan 20 minggu. Bila ditemukan adanya kelainan maka harus dirujuk untuk diperiksa oleh tenaga yang terampil untuk pemeriksaan yang lebih rinci dan menentukan penanganan selanjutnya yang sesuai. Keputusan penanganan harus dilakukan dengan mendapat masukan dari tim dengan keahlian yang multidisplin.⁴⁹

Standar RCOG untuk pemeriksaan USG pada kehamilan 20 minggu adalah sebagai berikut :

- a. Umur kehamilan : dengan mengukur diameter biparietal (BPD), lingkaran kepala (HC) dan panjang femur (FL)
- b. Normalitas janin

- c. Bentuk kepala dan struktur di dalamnya : *midline echo*, kavum pellucidum, cerebellum, ukuran ventrikel dan atrium (< 10 mm)
- d. Spina : longitudinal dan transversal
- e. Bentuk abdomen dan isinya (setinggi lambung)
- f. Bentuk abdomen dan isinya (setinggi umbilikus)
- g. Pelvis ginjal (jarak anterior-posterior < 5 mm)
- h. Aksis longitudinal : tampak toraks – abdominal (diafragma atau buli-buli)
- i. Toraks (setinggi 4 *chamber view*)
- j. Lengan – 3 tulang dan tangan (tidak termasuk jari-jari)
- k. Tungkai – 3 tulang dan kaki (tidak termasuk jari-jari)
- l. Optional : pembuluh darah yang keluar dari jantung, muka dan bibir

Kelainan kongenital pada umumnya akan terdeteksi secara USG apabila ditemukan hal-hal sebagai berikut :

1. Hilangnya struktur anatomi yang normal, contoh : tidak ada kalvaria ditemukan pada kasus anensefalus atau acrania.
2. Terjadinya perubahan bentuk, tepi, lokasi atau ukuran dari struktur anatomi yang normal, contoh : adanya massa dalam tengkorak menunjukkan kemungkinan suatu ensefalokel.
3. Adanya struktur abnormal, contoh : *double bubble signs* merupakan tanda atresia duodeni.
4. Kelainan biometri janin, contoh : tulang-tulang anggota gerak yang lebih pendek dari ukuran yang normal menandakan adanya skeletal displasia.

5. Adanya gerakan janin yang abnormal, contoh : pada kasus arthrogriposis multipel congenital maka janin sama sekali tidak bergerak.

Dengan makin meluasnya indikasi untuk melakukan diagnosis prenatal maka metode yang tersedia untuk mendeteksi kelainan-kelainan genetik juga meningkat dengan cepat. Selain amniosintesis, metode diagnostik invasif yang lain meliputi pemeriksaan villi korialis, pemeriksaan darah janin dan biopsi janin untuk indikasi yang spesifik. Sampel yang diperoleh dengan metode ini digunakan untuk analisis sitogenetik, diagnosis DNA molekuler (deteksi mutasi langsung, linkage analysis) dan atau evaluasi biokimia, tergantung pada apa yang diinginkan. Tiap prosedur invasif ini mempunyai keuntungan dan kerugian yang perlu dipertimbangkan saat menawarkan pemeriksaan diagnosis prenatal. Pemeriksaan diagnostik yang invasif ini memerlukan bantuan USG, hal ini menyebabkan USG ditempatkan sedemikian rupa sehingga menjadi alat deteksi kelainan kongenital yang utama.⁴⁹

Sampai saat ini belum ada laporan mengenai efek fisik yang merugikan terhadap janin, ibu maupun pemeriksa sebagai akibat dari penggunaan USG, sehingga pemeriksaan USG untuk kelainan kongenital cukup aman dilakukan pada trimester I sampai trimester III dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi, masing-masing berkisar 90-95%.⁴⁹

