

Literature Review : Pengaruh Defisiensi Asam Folat dan Mutasi Genetik pada Anencephaly

Azzahra Noor Firanti ^{1*}, Anisa Syahrul Rahmi ¹, Yesiska Yulita ¹, Yusni Atifah¹

¹Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang, Sumatera Barat

*Corresponding author: zahranoona21@gmail.com

ABSTRACT

Spontaneous abortion and stillbirth in fetuses are often caused by congenital abnormalities, such as anencephaly, involving parts of the scalp, skull bones, and brain due to failure of Neural Tube Defect (NTD) closure. The main factors causing anencephaly are folic acid deficiency and genetic mutations. This research aims to explore the influence of these two factors through a literature review. The research method was conducted with a literature review that included online searches on Google Scholar, Google, and the National Institute of Health (NIH) in the span of 2014-2024 with related keywords: folic acid deficiency, genetic mutation, and anencephaly. The results showed that folic acid deficiency can cause neural tube defects and affect brain and spinal cord development. This deficiency may increase the risk of NTDs and anencephaly in the fetus. In addition to folic acid deficiency, genetic mutations also play a role in causing these malformations. Some of the genes identified in the literature as causing NTDs and anencephaly include NUA2, WPI1, MTHFD1, WDR34, and SHROOM3.

Keywords :*Folic Acid Deficiency, Genetic Mutation, Anencephaly.*

ABSTRAK

Abortus spontan dan lahir mati pada janin sering disebabkan oleh kelainan kongenital, seperti anensefali, yang melibatkan bagian kulit kepala, tulang tengkorak, dan otak akibat kegagalan penutupan Neural Tube Defect (NTD). Faktor utama penyebab anensefali adalah defisiensi asam folat dan mutasi genetik. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi pengaruh kedua faktor tersebut melalui studi literatur. Metode penelitian dilakukan dengan tinjauan pustaka yang mencakup pencarian online di Google Scholar, Google, dan National Institute of Health (NIH) dalam rentang tahun 2014-2024 dengan kata kunci terkait: defisiensi asam folat, mutasi genetik, dan anensefali. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kekurangan asam folat dapat menyebabkan cacat tabung saraf dan memengaruhi perkembangan otak serta sumsum tulang belakang. Kekurangan ini dapat meningkatkan risiko terjadinya NTD dan anensefali pada janin. Selain defisiensi asam folat, mutasi genetik juga berperan sebagai penyebab malformasi ini. Beberapa gen yang teridentifikasi dalam literatur sebagai penyebab NTD dan anensefali meliputi NUA2, WPI1, MTHFD1, WDR34, dan SHROOM3.

Kata kunci :Defisiensi Asam Folat, Mutasi Genetik, Anensefali.

PENDAHULUAN

Penyebab terjadinya abortus spontan atau lahir mati pada janin karena adanya kelainan kongenital. Namun, apabila bayi terlahir dengan kelainan kongenital maka dapat menyebabkan disabilitas seumur hidup dan menyebabkan pengaruh negatif bagi keluarga dan lingkungan. Fase embrio sangat rentan karena saat itu terjadi proses neurulasi dan organogenesis. Gangguan yang terjadi selama fase ini dapat berdampak pada bentuk tulang, sistem saraf, dan pembentukan organ tubuh. Bisa fatal dan menyebabkan kematian jika kerusakan cukup parah (Pratama, *et.al.*, 2021). WHO (*World Health Organization*) mengatakan bahwa kelainan kongenital menyumbang 7% kematian bayi di dunia. Kelainan kongenital dapat disebabkan oleh banyak hal, seperti mutasi genetik, virus, trauma, dll. (Purwoko, 2019).

Anensefali adalah salah satu kelainan kongenital yang dapat terjadi pada janin. Anensefali adalah kelainan kongenital di bagian kulit kepala, tulang tengkorak, dan otak yang disebabkan oleh kegagalan penutupan tabung saraf di bagian rostral selama masa kehamilan (Ghina & Atifah, 2023). Kegagalan penutupan tabung saraf yang dikenal sebagai NTD (*Neural Tube Defect*) menyebabkan anensefali (Erdiana, 2021). Anensefali adalah malformasi yang sangat berbahaya karena dapat menyebabkan abortus spontan pada berbagai usia kehamilan, lahir mati, atau lahir hidup, meskipun efeknya hanya berlangsung beberapa jam. Jumlah kasus anensefali berkisar antara 0,5 dan 2 per 1.000 kelahiran. Namun, jumlah ini tidak mencakup kasus anensefali yang mengalami abortus spontan atau terminasi elektif setelah diagnosis pasti. Anensefali lebih sering terjadi pada janin perempuan daripada laki-laki, dengan rasio 3:1. Janin kulit putih daripada kulit hitam juga lebih sering mengalami anensefali. Masyarakat kelas sosial ekonomi rendah memiliki lebih banyak anensefali. Baik defisiensi asam folat maupun usia ibu hamil yang sangat muda atau tua meningkatkan risiko (Simanjuntak, *et.al.*, 2021). Bayi yang lahir dengan anensefali biasanya memiliki kondisi yang sudah meninggal atau tidak hidup lebih dari satu hari. Dari 180 kasus anensefali yang meninggal di Australia, 72% meninggal saat janin masih hidup, 27% saat bayi baru lahir, 86% meninggal saat usia satu hari, dan 9% meninggal satu hari kemudian (Erdiana, 2021).

Faktor-faktor penyebab seperti kekurangan asam folat dan mutasi genetik dapat mengakibatkan malformasi anensefali.

Anensefali dapat disebabkan oleh faktor genetik, yaitu perubahan gen atau kromosom. Gen penyebab yang spesifik masih belum ditemukan. Salah satu gen yang dikenal sebagai metilen tetrahidrofolat reduktase dikaitkan dengan penyebab kerusakan saluran saraf yang dapat menyebabkan anensefali. Selain adanya faktor genetik, anensefali dapat disebabkan oleh beberapa faktor-faktor seperti lingkungan, status sosial, penggunaan obat-obatan, dan gizi ibu selama kehamilan. Asam folat adalah salah satu nutrisi yang harus dimiliki ibu untuk mencegah anensefali. Kekurangan asam folat diketahui meningkatkan kemungkinan anensefali.

Kadar asam folat di bawah normal dikenal sebagai defisiensi asam folat, di mana folat serum kurang dari 3 ng/ml dan folat eritrosit kurang dari 130 ng/mL. Asam folat adalah bentuk sintetis dari folat, yang merupakan salah satu bagian dari vitamin B, yaitu B9. Mengambil suplemen asam folat pada awal kehamilan dapat membantu mengurangi kemungkinan anensefali (Arisanti & Sari, 2022). Pada penelitian lain, dijelaskan bahwa kekurangan folat dapat menyebabkan *Neural Tube Defect* (NTD), hanya jika ada predisposisi genetik. Pada penelitian ini, tikus dengan genotip yang normal tidak akan berkembang menjadi NTD meskipun dalam kasus defisiensi folat yang berat. Selain itu, respons tikus terhadap asam folat dipengaruhi oleh genetik (Rodiani & Anggraini, 2019).

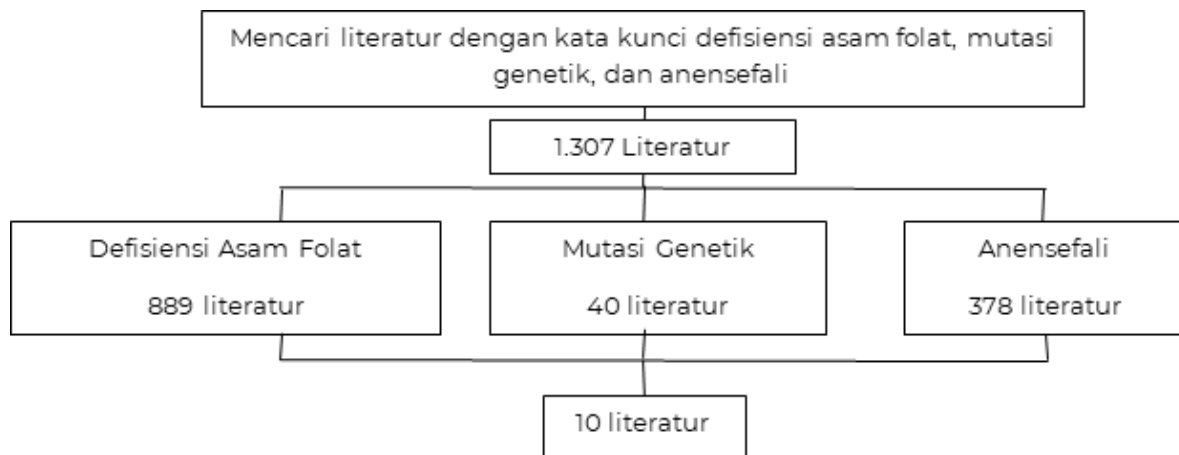
Berdasarkan pemaparan di atas, maka penulis ingin melakukan studi literatur yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh defisiensi asam folat dan mutasi genetik pada anensefali. Artikel ini dapat bermanfaat bagi masyarakat terutama ibu hamil dalam menambah informasi mengenai pentingnya asupan asam folat dan juga pengaruh mutasi genetik agar terhindar dari kejadian cacat lahir anensefali.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan melakukan studi literatur yang sesuai dengan topik penelitian yaitu pengaruh defisiensi asam folat dan mutasi genetik pada *anencephaly*. Studi

literatur merupakan serangkaian kegiatan yang berkaitan dengan pengumpulan data pustaka, membaca, mencatat dan mengolah data penelitian. Literatur yang digunakan dalam penelitian ini dicari melalui *Internet Searching* atau pencarian secara online dari *google scholar*, *google*, dan *National Institute of Health (NIH)* pada rentang tahun 2014-2024 dengan kata kunci defisiensi asam folat, mutasi genetik dan anensefali. Setelah literatur didapatkan, literatur disaring berdasarkan relevan atau tidaknya dengan permasalahan yang dikaji dalam penelitian ini. Literatur yang didapatkan berdasarkan kata kunci berkisar 1.307 dengan 889 literatur dengan kata kunci defisiensi asam folat, 40 literatur tentang mutasi genetik, dan 378 literatur tentang anensefali dimana literatur akan dipilah sesuai topik yang ingin dibahas dan kerelevanannya. Literatur yang relevan dengan topik penelitian berjumlah 10 literatur. Setelah menyaring literatur yang relevan dengan topik penelitian, peneliti akan menganalisis hasil penelitian dari literatur yang telah dikumpulkan dan mencatat bagian-bagian penting serta relevan dengan permasalahan penelitian.

Skema Pencarian Literatur



HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil kajian pustaka yang telah dilakukan dengan mengidentifikasi beberapa jurnal sebanyak 1.307 literatur jurnal yang telah diterbitkan dan diambil sebanyak 10 artikel yang relevan untuk mengidentifikasi artikel yang telah memenuhi syarat. Berdasarkan kajian literatur yang telah dilakukan diketahui bahwa ada dua faktor yang

menyebabkan terjadinya malformasi anensefali yaitu faktor genetik dan faktor lingkungan. Rangkuman bahan penelitian ada pada **Tabel 1** berikut.

Tabel 1. Hasil Studi Literatur Pengaruh Genetik dan Mutasi Genetik pada Anencephaly

| Judul | Pengarang | Metode | Hasil |
|---|---------------------------------|---|--|
| Literature Review: Pengaruh Defisiensi Asam Folat Terhadap Kejadian Neural Tube Defect | (Ghina, <i>et al.</i> , 2023) | <i>Systematic literature review</i> (SRL) | Defisiensi asam folat dapat menyebabkan terjadinya cacat lahir pada janin yaitu cacat tabung saraf atau <i>neural tube defect</i> (NTD). NTD yang paling banyak ditemukan adalah dalam bentuk anensefali dan spina bifida . |
| Defisiensi Asam Folat Defisiensi Asam Folat | Tangkilisan & Rumbajan, (2016) | <i>Literature review</i> | Defisiensi asam folat dapat menyebabkan kelainan yang mengenai jaringan non-hemopoietik. Folat tersedia sebagai asam folat dalam bentuk tablet 0,1, 0,4, 10, 20 dan dalam bentuk injeksi asam folat 5 mg/cc. Selain itu terdapat pula dalam berbagai sediaan multivitamin dan mineral. |
| <i>WDR34 Mutation From Anencephaly Patients Impaired Both SHH And PCP Signaling Pathways</i> | (Yin, <i>et al.</i> , 2020) | <i>Literature review</i> | Mutasi pada WDR34 dapat berkontribusi pada manusia NTD dengan memengaruhi tidak hanya SHH tetapi juga pensinyalan PCP. |
| <i>MTHFD1 is critical for the negative regulation of retinoic acid receptor signalling in anencephaly</i> | (Xie, <i>et al.</i> , 2023) | Penelitian eksperimen | metilenatetrahidrofolat dehidrogenase 1 (MTHFD1) diidentifikasi sebagai faktor penyebab <i>anencephaly</i> . |
| <i>A Homozygous Pathogenic Variant In SHROOM3 Associated With Anencephaly And Cleft Lip And Palate</i> | (Deshwar, <i>et al.</i> , 2020) | Penelitian eksperimen | Gen SHROOM3 ditemukan penting dalam penutupan tabung saraf. |
| Prinsip Diagnosis Anensefali : Laporan Kasus | (Simanjuntak 2021) | <i>Literature review</i> | Telah terbukti bahwa pada kasus potensial, kemungkinan terjadinya kelainan anensefali dapat ditekan hingga 70 % jika ibunya mengkonsumsi tambahan vitamin asam folat . |

| | | | |
|--|-------------------------|-----------------------|---|
| Anensefali Diduga Akibat Defisiensi Asam Folat | (Erdiana, 2021) | Literature review | Peningkatan konsumsi asupan asam folat pada wanita usia subur dapat membantu mencegah 150.000 sampai 210.000 dari 300.000 kasus NTD . |
| <i>A Loss-of-function NUA2 Mutation In Humans Causes Anencephaly Due To Impaired Hippo-yap Signaling</i> | (Bonnard, et.al., 2020) | Penelitian eksperimen | Penyisipan satu nukleotida pada gen NUA2 mengonfirmasi bahwa mutasi germline ini tersegregasi dengan anensefali. |
| <i>Whole-exome Sequencing Identifies Damaging De Novo Variants In Anencephalic Cases</i> | (Wang, et.al., 2019) | Penelitian eksperimen | <i>knockdown</i> gen WIPI1 memainkan peran penting dalam jalur autofagi yang dianggap penting untuk penutupan tabung saraf. |
| Asupan Zat Besi, Asam Folat, dan Vitamin C pada Remaja Putri di Daerah Jatinangor | (Mandiri, 2019) | Penelitian eksperimen | Jenis makanan yang dikonsumsi oleh salah satu responden dengan asupan folat yang tergolong terpenuhi lebih beragam dan lebih banyak mengandung sumber zat besi hewani maupun nabati seperti daging ayam, telur, tahu, tempe bacem, sayur sop, tumis kangkung, tumis sawi, dan jeruk |

Dari hasil tinjauan literatur dilakukan ada beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya malformasi Anensefali yaitu faktor genetik, lingkungan ,status sosial, dan pemenuhan nutrisi selama kehamilan. Salah satu peristiwa paling kompleks selama perkembangan embrio adalah saat proses pembentukan kepala. Proses ini dikoordinasikan oleh jaringan faktor transkripsi dan molekul pemberi sinyal, bersama dengan protein yang memberikan polaritas sel dan interaksi sel-sel (Afrilisia, et.al., 2023). Menurut penelitian Erdiana, et.al., (2021) mengatakan pemenuhan nutrisi ibu hamil seperti asam folat merupakan nutrisi penting yang dibutuhkan untuk pembelahan sel, pemeliharaan, dan memainkan peran kunci sebagai koenzim dalam produksi nukleotida yang diperlukan untuk pembentukan dan perbaikan DNA. Pada trimester pertama kehamilan, gangguan fusi sering terjadi yang dapat disebabkan oleh masalah gizi, terutama kekurangan asam folat (Afra & Atifah, 2021).

Selama kehamilan, asam folat dalam jumlah yang signifikan sangat penting karena dapat meningkatkan pertumbuhan sel dan jaringan, yang bermanfaat bagi perkembangan plasenta dan janin. Kadar asam folat yang tidak memadai dapat menghambat atau membahayakan sintesis DNA dan berbagai fungsi seluler, yang berdampak pada perkembangan janin (Erdiana, *et.al.*, 2021). Didukung dengan penelitian Ghina *et.al.*, (2023) ditemukan bahwa kekurangan asam folat berdampak pada terjadinya cacat tabung saraf dengan memengaruhi perkembangan dan pembentukan otak dan sumsum tulang belakang. Organ otak dan sumsum tulang belakang berasal dari lempeng saraf sekitar hari ke-15 pasca konsepsi. Pada hari ke-21-26 pasca konsepsi, bagian kranial akan menyelesaikan proses pembentukannya, sedangkan bagian kaudal akan selesai pada hari ke-23-28. Jika terjadi gangguan dalam proses tersebut, Cacat Tabung Saraf (NTD) dapat bermanifestasi sebagai anensefali dan spina bifida.

Anensefali terjadi ketika ujung kranial dari tabung saraf gagal menyatu, sehingga otak abnormal terlihat. Anensefali, mirip dengan jenis NTD lainnya, biasanya menunjukkan pola pewarisan yang kompleks yang melibatkan interaksi beberapa gen dan pengaruh lingkungan. Anensefali terkadang dapat terjadi karena kelainan kromosom, cacat gen tunggal, atau gangguan pada membran amnion. Gen yang terkait dengan metabolisme folat diduga terlibat dalam perkembangan anensefali. Salah satu contoh gen tersebut adalah metilen tetrahidrofolat reduktase (MTHFR), yang telah dikaitkan dengan kerentanan terhadap NTD (Simanjuntak, 2021). Mekanisme metabolisme folat ini merupakan proses biokimia yang melibatkan asam folat dalam bentuk poliglutamat. Penyerapan berlangsung di usus halus, terutama di duodenum dan jejunum bagian atas, sekitar 50-80% diangkut. Menuju hati dan sumsum tulang. Folat keluar dari tubuh melalui proses ekskresi. Cairan tubuh seperti empedu dan urine. Di dalam mukosa usus halus, Enzim pteroyl polyglutamatehidrolase akan memecah poliglutamat dari makanan. Monoglutamat kemudian direduksi/dimetilasi sepenuhnya untuk membentuk 5-metil tetrahidrofolat. 5-metil tetrahidrofolat. Metil THF masuk ke dalam sistem. Sel mengalami proses demetilasi dan konjugasi. Dibantu oleh enzim metil transferase, 5-metil THF diatur untuk melepaskan gugus metilnya. Tetrahidrofolat, juga

dikenal sebagai THF. Metilkobalamin bermanfaat. Mentransfer gugus metil ke homosistein untuk menghasilkan asam amino metionin (Tangkilisan & Rumbajan, 2016).

Banyak tumbuhan dan hewan yang mengandung folat, terutama dalam bentuk poliglutamat, metil atau formil tereduksi, seperti brokoli dan kubis, hadir dalam proporsi yang cukup dalam makanan yang berasal dari daging, ikan, dan susu, dan dalam jumlah yang sedikit dalam buah-buahan (Mandiri, 2019). 50% hingga sembilan 90% folat dalam makanan dapat hancur oleh panas. Di Indonesia, 3,1 mg/kg/hari sudah cukup untuk menyediakan tingkat kecukupan gizi yang diperlukan. Wanita yang sedang hamil atau menyusui disarankan untuk mengonsumsi 400 mg atau 0,4 mg setiap hari. Tubuh menyimpan 5–10 mg folat jika kebutuhannya terpenuhi. Hati menyimpan sekitar setengah dari jumlah ini. Tanpa mengonsumsi makanan apa pun yang mengandung folat, cadangan ini akan bertahan selama tiga hingga enam bulan. Kebutuhan akan asam folat pada ibu hamil juga dipengaruhi faktor sosial dan pendidikan. Pasien dengan pendidikan yang rendah, kurangnya kontrol terhadap anensefali, sehingga pengetahuan tentang asam folat pun tidak didapatkan sama sekali. Padahal rendahnya kadar asam folat selama 3-4 minggu usia kehamilan sangat mempengaruhi pembentukan neural tube. Salah satu kasus pasien mengetahui hamil saat usia kandungan 12 minggu. Pasien mengaku tidak mengonsumsi asam folat keterbatasan ekonomi juga berdampak terhadap pemenuhan nutrisi ibu hamil ataupun suplemen tambahan lainnya keterbatasan pengetahuan pasien juga tidak mengetahui efek asam folat untuk mencegah NTD.

Selain dari defisiensi asam folat yang dapat menyebabkan NTD dan anensefali pada janin ternyata mutasi genetik juga berpengaruh pada malformasi ini. Mutasi atau polimorfisme yang terjadi akan diwariskan dari satu generasi ke generasi berikutnya yang dimana faktor genetik digolongkan sebagai faktor yang tidak dapat dikendalikan (Ahda *et.al.*, 2015). Berdasarkan dari beberapa literatur yang didapatkan terdapat beberapa gen yang bermutasi dan dapat menyebabkan NTD dan anensefali yaitu diantaranya NUA2, WPI1, MTHFD1, WDR34, dan SHROOM3.

Dari hasil penelitian Bonard *et.al.*, (2020) menunjukkan bahwa terdapat penyisipan satu nukleotida pada gen NUA2 yang mengonfirmasi bahwa mutasi germline ini

tersegregasi dengan *anencephaly*. Mutasi kehilangan fungsi homozigot pada NUA2 menunjukkan bahwa mutasi biallelik privat pada NUA2 ini dapat bersifat patogenik. NUA2 mengodekan kinase terkait SNF1/AMPK (juga dikenal sebagai SNARK), yang sering kali diperkuat pada kanker manusia. Dalam studi hewan, ditunjukkan bahwa NUA2 diekspresikan secara spesifik dalam lipatan saraf kepala embrio ayam dan tikus yang baru lahir.

Seperti yang ditemukan sebelumnya oleh Wang *et al.*, (2019) bahwa *knockdown* gen WIPI1 pada ikan zebra menyebabkan cacat ekstensi konvergen, dan protein pengulangan WD (dikodekan oleh gen WIPI1) memainkan peran penting dalam jalur autofagi yang dianggap penting untuk penutupan tabung saraf. Wang menentukan lebih lanjut apakah varian gen WIPI1 meningkatkan risiko NTD dan mereka menemukan tiga varian lain dalam gen WIPI1. Varian T418M diidentifikasi dalam dua kasus, satu dengan *anencephaly* dan spina bifida, dan satu dengan hanya spina bifida. Tambahan dua kasus dengan *anencephaly* membawa varian G313R dan L406P, masing-masing. Sehingga varian yang hilang pada WIPI1 mungkin berperan dalam etiologi genetik *anencephaly*, dan Varian LoF di SPHKAP dan NCOR1 juga dapat berkontribusi pada *anencephaly*.

Pengamatan yang dilakukan oleh Xie *et al.*, (2023) menunjukkan bahwa MTHFD1 mungkin berkontribusi pada perkembangan tabung saraf dan otak. Kelainan MTHFD1 dapat menyebabkan sintesis timidilat berkurang dan cacat sintesis DNA meningkat. Dalam penelitian mereka, ekspresi MTHFD1 yang menurun pada tikus akan menyebabkan anensefali. Yang dimana MTHFD1 dapat menekan aktivitas transkripsi RAR γ melalui interaksinya, sehingga menekan pensinyalan RAR. Temuan mereka juga menunjukkan bahwa mekanisme aksi konsentrasi endogen dan farmakologis RA akan memediasi penurunan regulasi MTHFD1. Sehingga RA akan mengaktifkan pensinyalan RAR yang berlebihan pada gen penyebab *anencephaly* dengan mengurangi ekspresi MTHFD1 yang akan melemahkan Interaksi diantara RAR γ dan MTHFD1. Studi mereka memberikan bukti baru bahwa enzim metabolisme folat mengatur pensinyalan RA–RAR tertentu. Mekanisme pengaturan yang mengintegrasikan RA dan metabolisme folat dapat menjelaskan beberapa

kasus anensefali. Selain itu, menarik untuk dicatat bahwa asam folat dapat mencegah beberapa NTD yang disebabkan oleh pensinyalan RA yang berubah.

Berdasarkan literatur dari Yin *et.al.*, (2020) bahwa dilaporkan kasus mutasi gen WDR34 sebagian besar terdapat pada kelompok kasus NTD Cina yaitu pada kasus *anencephaly*. WDR34 dapat mengaktifkan pensinyalan PCP selain itu juga pensinyalan SHH dan G393S yang menyebabkan mutasi sehingga hal ini membuat kehilangan fungsi di kedua pensinyalan jalur. Seperti yang diketahui, SHH berperan penting untuk pola tabung saraf. Pada Tikus, gen WDR34 akan mengaktifkan SHH sehingga hilangnya penghambatan pensinyalan SHH dan hal ini menunjukkan *exencephaly*. Sehingga dapat disimpulkan bahwa hasil penelitian Yin menunjukkan fungsi baru WDR34 dalam mengaktifkan PCP pensinyalan. Mutasi pada WDR34 dapat berkontribusi pada manusia NTD dengan memengaruhi tidak hanya SHH tetapi juga pensinyalan PCP.

Penelitian yang dilakukan oleh Deshwar *et.al.*, (2020) yaitu gen SHROOM3 diketahui berperan penting dalam penutupan tabung saraf. Yang dimana pada penelitiannya dua model tikus yang terpisah dengan hilangnya alel fungsi di SHROOM3 atau gen SHROOM3 yang bermutasi menghasilkan embrio dengan *exencephaly/anencephaly* dan celah langit-langit (*clift palate*). Sehingga telah terbukti memungkinkan gen SHROOM3 untuk berinteraksi dan merekrut kinase Rho ROCK1 dan ROCK2 ke permukaan apikal. Perekrutan protein-protein ini kemudian mendorong apikal penyempitan sel epitel yang penting untuk penutupan tabung saraf.

KESIMPULAN

Berdasarkan *literature review* yang kami lakukan dapat disimpulkan bahwa kegagalan penutupan tabung saraf pada tahap awal perkembangan janin mengakibatkan kelainan kongenital yang disebut dengan anensefali. Menurut tinjauan pustaka yang menyeluruh, etiologi penyakit ini sebagian besar dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan genetik, khususnya defisiensi asam folat selama kehamilan. Dan terdapat pengaruh mutasi genetik, termasuk sejumlah gen NUA2, WPI1, FOXN1, WDR34, dan SHROOM3, terlibat dalam mekanisme molekuler yang dimana gen tersebut berkontribusi terhadap penutupan tabung saraf. Kerentanan anensefali pada ibu hamil itu merupakan hasil interaksi antara

faktor lingkungan dan faktor genetik.

DAFTAR PUSTAKA

- Afra, H.A. and Atifah, Y., 2021. Article Review: Analysis of Patients with Labioschisis or Cleft Lip Review Artikel: Analisis Penderita Labioschisis atau Bibir Sumbing. In *Prosiding Seminar Nasional Biologi* (Vol. 1, No. 2, pp. 1401-1407).
- Afrilia, L., Humulusna, R., Della Nuari, S. and Farma, S.A., 2023. Ekspresi BMP Family Pada Proses Pembentukan Wajah. In *Prosiding Seminar Nasional Biologi* (Vol. 3, No. 2, pp. 1051-1065).
- Ahda, Y., Sumarni, L., Melisa, M. and Yuniarti, E., 2015. Faktor genetik dan gaya hidup penderita penyakit jantung Koroner etnis minangkabau. *Eksakta Berkala Ilmiah Bidang MIPA*, 2, pp.13-18.
- Arisanti, A.Z. and Sari, M.L. 2022. Manfaat Asam Folat Bagi Ibu Hamil dan Janin. *Jurnal Sehat Masada*, 16(1), 9–17.
- Bonnard, C., Navaratnam, N., Ghosh, K., Chan, P.W., Tan, T.T., Pomp, O., Ng, A.Y.J., Tohari, S., Changede, R., Carling, D. and Venkatesh, B., 2020. A loss-of-function NUA2 mutation in humans causes anencephaly due to impaired Hippo-YAP signaling. *Journal of Experimental Medicine*, 217(12), p.e20191561.
- Deshwar, A.R., Martin, N., Shannon, P. and Chitayat, D., 2020. A homozygous pathogenic variant in SHROOM3 associated with anencephaly and cleft lip and palate. *Clinical Genetics*, 98(3), pp.299-302.
- Erdiana, G., 2021. Anensefali Diduga Akibat Defisiensi Asam Folat. *Cermin Dunia Kedokteran*, 48(7), pp.406-408.
- Ghina, M. and Atifah, Y., 2023, September. Literature Review: Pengaruh Defisiensi Asam Folat Terhadap Kejadian Neural Tube Defect. In *Prosiding Seminar Nasional Biologi* (Vol. 3, No. 1, pp. 1027-1032).

- Mandiri, A., 2019. Asupan Zat Besi, Asam Folat, dan Vitamin C pada Remaja Putri di Daerah Jatinangor. *Jurnal Kesehatan Vokasional*, 4(4).
- Pratama, S.F., Ana, I.D. and Retnoaji, B., 2021 June. The effect of Carbonate Hydroxyapatite (CHA) dental implant material on the early development of Zebrafish embryos (*Danio rerio*). In *3rd KOBICONGRESS, International and National Conferences (KOBICINC 2020)* (pp. 307-312). Atlantis Press.
- Purwoko, M., 2019. Faktor Risiko Timbulnya Kelainan Kongenital. *MAGNA MEDIKA: Berkala Ilmiah Kedokteran dan Kesehatan*, 6(1), pp.51-56.
- Rodiani, R. and Anggraini, D.I., 2019. Perbandingan Efek Pemberian Asam Folat Selama Kehamilan Terhadap Kejadian Neural Tube Defect (NTD) pada Fetus Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague dawley. *Jurnal Agromedicine*, 6(2), pp.265-269.
- Tangkilisan, H.A. and Rumbajan, D., 2016. Defisiensi asam folat. *Sari Pediatri*, 4(1), pp.21-5.
- Simanjuntak, V.U., Saranga, D. and Munir, M.A., 2021. Prinsip Diagnosis Anensefali: Laporan Kasus. *Jurnal Medical Profession (Medpro)*, 3(3).
- Wang, L., Ren, A., Tian, T., Li, N., Cao, X., Zhang, P., Jin, L., Li, Z., Shen, Y., Zhang, B. and Finnell, R.H., 2019. Whole-exome sequencing identifies damaging de novo variants in anencephalic cases. *Frontiers in Neuroscience*, 13, p.1285.
- Xie, X., Li, C., Yu, J., Chang, S., Cheng, X., Wang, F., Bao, Y., Zhang, T. and Wang, S., 2023. MTHFD1 is critical for the negative regulation of retinoic acid receptor signalling in anencephaly. *Brain*, 146(8), pp.3455-3469.
- Yin, H., Peng, R., Chen, Z., Wang, H., Zhang, T. and Zheng, Y., 2020. WDR34 mutation from anencephaly patients impaired both SHH and PCP signaling pathways. *Journal of Human Genetics*, 65(11), pp.985-993.