



LANGMAN'S

Medical Embryology

T W E L F T H E D I T I O N

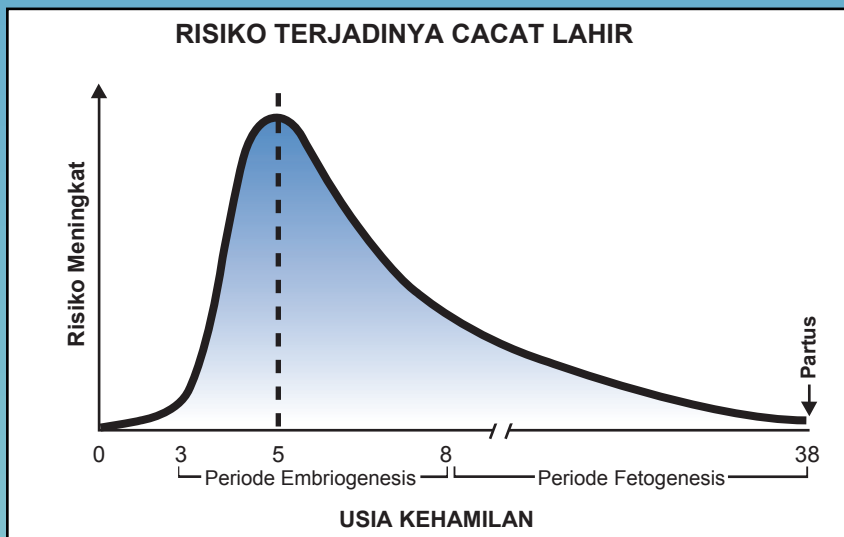
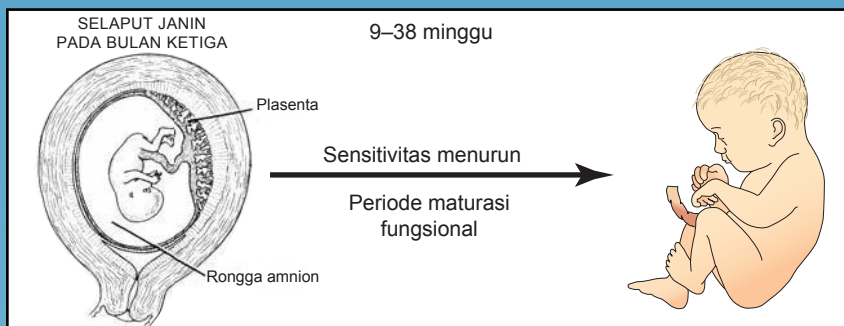
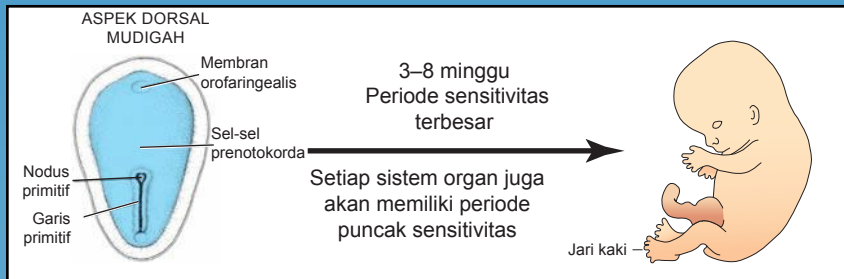
T.W. SADLER




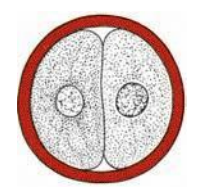
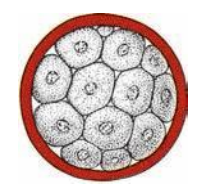

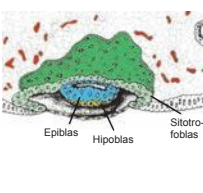
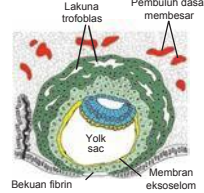
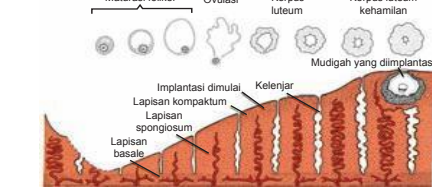
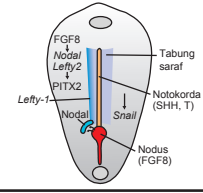
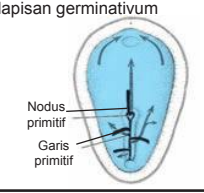
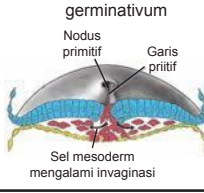
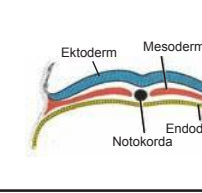
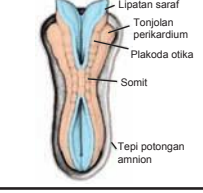
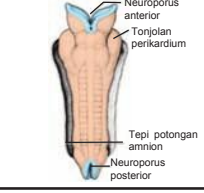
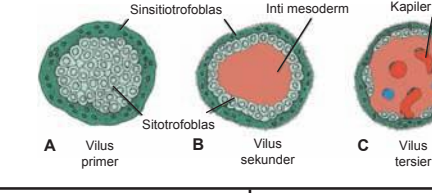
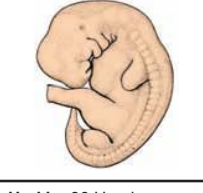
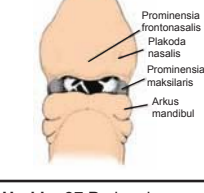
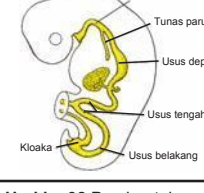
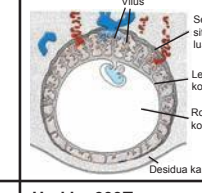

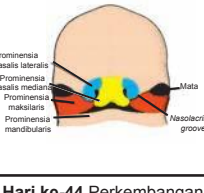
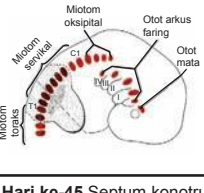
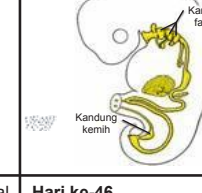
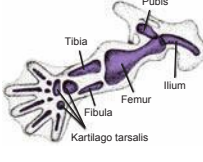
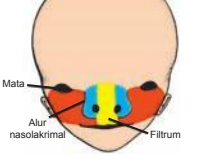
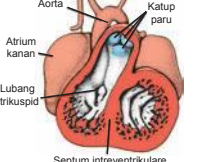
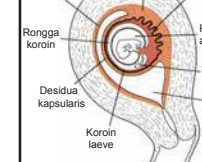
Wolters Kluwer
Health

Lippincott
Williams & Wilkins

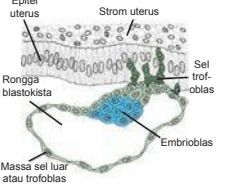
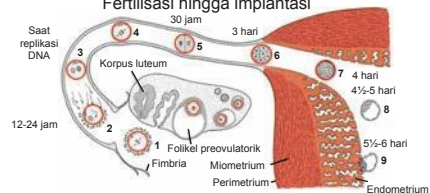
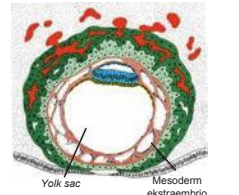
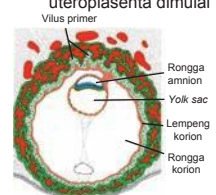

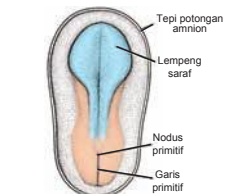

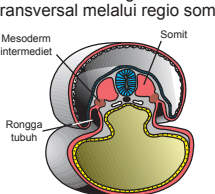
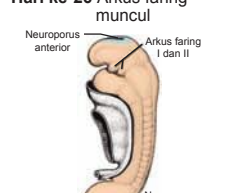
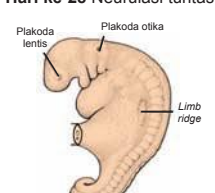

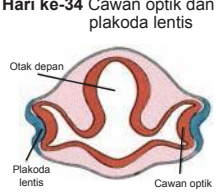


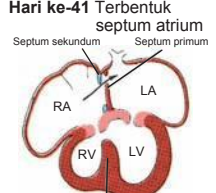




Periode Rentan Terhadap Teratogenesis



Perkembangan Embrio dalam Hari

Hari ke-1 Fertilisasi 	Hari ke-2 Tahap dua sel 	Hari-3 Morula 	Hari ke-44 Blastokista awal 
Hari ke-8 Fertilisasi 	Hari ke-9 Trofoblas dengan lakuna 	Hari ke-10-11 Mudigah di dalam uterus 10-11 hari sesudah ovulasi 	
Hari ke-15 Pembentukan lateralitas 	Hari-16 Gastrulasi: Pembentukan lapisan-lapisan germinativum 	Hari ke-17 Epiblas membentuk lapisan germinativum 	Hari ke-188 Diskus embrional trilaminar 
Hari ke-222 Penutupan tabung saraf dimulai 	Hari ke-23 Tabung saraf menutup 	Hari ke-24-25 Pembentukan vilus terus berlanjut di dalam 	
Hari ke-29 Tunas lengan dan kaki 	Hari ke-30 Pembentukan wajah 	Hari ke-31 Pembentukan usus 	Hari ke-322 Mudigah di dalam rongga korion 
Hari ke-36 Hernia umbilikalis fisiologis 	Hari ke-37 Perkembangan wajah 	Hari ke-38 Pembentukan otot 	Hari ke-399 Turunan endoderm 
Hari ke-43 Pancaran jari-jari dan kartilago ekstremitas 	Hari ke-44 Perkembangan wajah 	Hari ke-45 Septum konotrunkal dan ventrikel 	Hari ke-46 

Perkembangan Embrio dalam Hari

Hari ke-5 Blastokista akhir 	Hari ke-6-7 Proses yang terjadi selama minggu pertama: Fertilisasi hingga implantasi 	Perkembangan minggu ke-1																							
Hari ke-12 Fertilisasi 	Hari ke-13 Sikulasi uteroplasenta dimulai 	Hari ke-14 Diskus embrional: Dilihat dari dorsal 	Perkembangan minggu ke-2																						
Hari ke-19 Pembentukan SSP 	Hari ke-20 Neurulasi: Lipatan saraf meninggi 	Hari ke-21 Potongan transversal melalui regio somit 	Perkembangan minggu ke-3																						
Hari ke-26 Arkus faring muncul 	Hari ke-27 <table data-bbox="502 915 717 1108"><tr><th>Perkiraan usia (hari)</th><th>Jumlah somit</th></tr><tr><td>20</td><td>1-4</td></tr><tr><td>21</td><td>4-7</td></tr><tr><td>22</td><td>7-10</td></tr><tr><td>23</td><td>10-13</td></tr><tr><td>24</td><td>13-17</td></tr><tr><td>25</td><td>17-20</td></tr><tr><td>26</td><td>20-23</td></tr><tr><td>27</td><td>23-26</td></tr><tr><td>28</td><td>26-29</td></tr><tr><td>30</td><td>34-35</td></tr></table>	Perkiraan usia (hari)	Jumlah somit	20	1-4	21	4-7	22	7-10	23	10-13	24	13-17	25	17-20	26	20-23	27	23-26	28	26-29	30	34-35	Hari ke-28 Neurulasi tuntas 	Perkembangan minggu ke-4
Perkiraan usia (hari)	Jumlah somit																								
20	1-4																								
21	4-7																								
22	7-10																								
23	10-13																								
24	13-17																								
25	17-20																								
26	20-23																								
27	23-26																								
28	26-29																								
30	34-35																								
Hari ke-33 Cincin umbilikasi 	Hari ke-34 Cawan optik dan plakoda lentis 	Hari ke-35 Arkus dan celah brankial 	Perkembangan minggu ke-5																						
Hari ke-40 Tonjolan aurikula 	Hari ke-41 Terbentuk septum atrium 	Hari ke-42 Pembentukan jari 	Perkembangan minggu ke-6																						
Hari ke-47 Genitalia eksterna 	Hari ke-48 Penyatuan prominensia-prominensia wajah 	Hari ke-49 Tampak jari-jari dan terbentuknya kelopak mata 	Perkembangan minggu ke-7																						

L A N G M A N

Embriologi Kedokteran

Edisi 12

T.W. Sadler, Ph.D.

Consultant, Birth Defects Prevention
Twin Bridges

Madison County, Montana Adjunct

Professor of Pediatrics

University of Utah

Visiting Professor of Embryology

East Tennessee State University

Quillen School of Medicine

Original Illustrations by
Jill Leland

Computer Illustrations by
Susan L. Sadler-Redmond

Scanning Electron Micrographs by
Kathy Tosney

Ultrasound Images by
Nancy Chescheir
and Hytham Imseis



Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins
Health

Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

Acquisitions Editor: Crystal Taylor
Product Manager: Stacey Sebring
Marketing Manager: Joy Fisher-Williams
Designer: Holly Reid McLaughlin
Compositor: SPi Global

Copyright © 2012 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.

351 West Camden Street
Baltimore, MD 21201

Two Commerce Square
2001 Market Street
Philadelphia, PA 19103

Dicetak di China

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, including as photocopies or scanned-in or other electronic copies, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews. Materials appearing in this book prepared by individuals as part of their official duties as U.S. government employees are not covered by the above-mentioned copyright. To request permission, please contact Lippincott Williams & Wilkins at Two Commerce Square, 2001 Market Street, Philadelphia, PA 19103, via email at permissions@lww.com, or via website at lww.com (products and services).

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Sadler, T. W. (Thomas W.)

Langman's medical embryology. — 12th ed. / T.W. Sadler.

p. ; cm.

Medical embryology

Includes index.

ISBN 978-1-4511-1342-6

1. Embryology, Human—Textbooks. 2. Abnormalities, Human—Textbooks. I. Langman, Jan. Medical embryology. II. Title. III. Title: Medical embryology.

[DNLM: 1. Embryology. 2. Congenital Abnormalities. QS 604]

QM601.L35 2012

612.6'4—dc23

2011025451

DISCLAIMER

Perawatan telah diambil untuk mengkonfirmasi keakuratan hadir informasi dan untuk menggambarkan praktek yang berlaku umum. Namun, penulis, editor, dan penerbit tidak bertanggung jawab atas kesalahan atau kelalaian atau karena konsekuensi dari penerapan informasi dalam buku ini dan tidak membuat jaminan, tersurat maupun tersirat, sehubungan dengan mata uang, kelengkapan, atau ketepatan isi publikasi. Penerapan informasi ini dalam situasi tertentu tetap menjadi tanggung jawab profesional praktisi; perawatan klinis yang dijelaskan dan direkomendasikan tidak dapat dianggap rekomendasi mutlak dan universal.

Para penulis, editor, dan penerbit telah diberikan segala upaya untuk memastikan bahwa pemilihan obat dan dosis yang ditetapkan dalam teks ini sesuai dengan rekomendasi dan praktik pada saat publikasi. Namun, dalam pandangan penelitian yang sedang berlangsung, perubahan peraturan pemerintah, dan aliran konstan informasi yang berkaitan dengan reaksi terapi obat dan obat, pembaca didesak untuk memeriksa lembaran paket untuk setiap obat untuk setiap perubahan indikasi dan dosis dan peringatan menambahkan dan tindakan pencegahan. Hal ini sangat penting ketika agen direkomendasikan adalah obat baru atau jarang digunakan.

Beberapa obat-obatan dan peralatan medis yang disajikan dalam publikasi ini Food and Drug Administration (FDA) clearance untuk penggunaan yang terbatas dalam pengaturan penelitian dibatasi. Ini adalah tanggung jawab penyedia perawatan kesehatan untuk ascer-tain status FDA masing-masing obat atau perangkat direncanakan untuk digunakan dalam praktek klinis mereka.

Untuk membeli salinan tambahan dari buku ini, sebut departemen layanan pelanggan kami di (800) 638-3030 atau fax perintah untuk (301) 223-2320. pelanggan internasional harus memanggil (301) 223-2300.

Kunjungi Lippincott Williams & Wilkins di Internet: <http://www.lww.com>. perwakilan layanan pelanggan Lippincott Williams & Wilkins tersedia 8:30-18:00, EST.

9 8 7 6 5 4 3 2 1

*Didedikasikan
Untuk setiap anak
dan untuk
dr. Tom Kwasigroch atas keindahan persahabatannya, pengajarannya yang luar
biasa dan dedikasinyaterhadap murid-muridnya.*

*Ucapan terima kasih khusus: Untuk Drs. David Weaver dan Roger Stevenson
atas semua bantuannya dalam materi klinis, termasuk menyediakan berbagai
gambar klinis.*

*Untuk dr. Sonja Rasmussen atas bantuannya dalam mengulas semua korelasi
klinis dan atas bantuan editorialnya.*

Setiap mahasiswa akan dipengaruhi oleh kehamilan, baik melalui ibunya, atau melalui orang lain karena apa yang terjadi di dalam rahim tidak selalu selesai di dalam rahim. Sebagai tenaga medis, anda akan sering menjumpai wanita usia subur yang mungkin sedang hamil, atau mungkin anda memiliki anak anda sendiri, atau mungkin seorang teman yang sedang hamil. Apapun, kehamilan dan kelahiran berhubungan dengan kita semua dan sayangnya, proses ini sering berujung pada hasil yang negatif. Sebagai contoh, 50% dari seluruh embrio mengalami abortus spontan. Selain itu, prematuritas dan cacat lahir merupakan penyebab utama mortalitas janin dan banyak berperan dalam kecacatan. Untungnya, strategi-strategi baru dapat memperbaiki hasil kehamilan, dan tenaga medis memiliki peran penting dalam melaksanakan prakarsa tersebut. Namun, pengetahuan dasar mengenai embriologi sangat penting bagi keberhasilan strategi-strategi ini, dan dengan pengetahuan ini, setiap tenaga medis dapat berperan dalam kelahiran bayi yang lebih sehat.

Untuk mencapai tujuannya dalam memberikan pemahaman dasar mengenai embriologi dan keterkaitan klinisnya, *Embriologi Kedokteran Langman* mempertahankan pendekatan uniknya berupa kombinasi teks yang ekonomis dengan diagram dan gambar-gambar klinis yang sangat baik. Buku ini menekankan kepentingan klinis subyek dengan menyediakan berbagai contoh klinis yang disebabkan oleh kejadian embriologis abnormal. Pembaruan dan fitur pendidikan di dalam edisi 12 berikut ini membantu mempermudah pembelajaran mahasiswa.

Susunan Materi: *Embriologi Kedokteran Langman* tersusun dalam dua bagian. Bagian pertama menyajikan ikhtisar perkembangan awal dari gametogenesis melalui periode mudigah. Bab-bab mengenai perkembangan plasenta dan janin serta diagnosis pranatal dan cacat lahir juga tercakup di dalam bagian ini. Bagian kedua dari buku ini menyajikan deskripsi mengenai proses fundamental embriogenesis untuk setiap sistem organ.

Korelasi Klinis: Selain menjabarkan peristiwa normal, setiap bab berisi korelasi klinis yang

ditampilkan dalam kotak berwarna. Materi ini dirancang untuk menyajikan keterkaitan klinis embriologi dan pentingnya pemahaman peristiwa perkembangan penting sebagai langkah awal dalam memperbaiki hasil kelahiran dan mendapatkan bayi-bayi yang lebih sehat. Gambar klinis dan penjabaran kasus digunakan untuk memberikan informasi ini dan materi ini menjadi lebih banyak dan diperbarui dalam edisi ini.

Genetik: Karena semakin pentingnya peran genetik dan biologi molekular dalam embriologi dan studi terhadap cacat lahir, maka prinsip-prinsip genetik dan molekular dasar juga dibahas. Bab pertama menyajikan sebuah pengenalan terhadap jalur-jalur molekular dan menjelaskan istilah-istilah penting dalam genetika dan biologi molekular. Selanjutnya, jalur-jalur pembentuk sinyal utama dan gen-gen yang mengatur perkembangan embriologis dikenalkan dan dibahas sepanjang buku ini.

Program Seni Lanjut: Hampir 400 ilustrasi digunakan untuk meningkatkan pemahaman terhadap buku ini, termasuk gambar-gambar empat warna, mikrofotografi *scanning electron*, dan gambaran klinis. Gambar-gambar berwarna yang ditambahkan pada kasus-kasus klinis telah ditambahkan untuk memperjelas bagian korelasi klinis.

Ringkasan: Di akhir setiap bab, terdapat ringkasan yang menyajikan ulasan singkat poin-poin penting yang dijabarkan secara mendetil di sepanjang bab. Istilah-istilah penting disorot dan dijabarkan pada ringkasan ini.

Masalah untuk Dipecahkan: Masalah terkait elemen penting di setiap bab disajikan untuk membantu mahasiswa dalam menilai pemahaman mereka terhadap materi. Jawaban mendetil tersedia pada apendiks di bagian akhir buku ini.

Glosari: Glosari istilah-istilah penting terdapat di bagian akhir buku dan telah diperluas secara ekstensif.

T.W. Sadler
Twin Bridges, MT

D A F T A R I S I

Prakata viii
Pendahuluan/Embriologi: Keterkaitan Klinis dan Perspektif Sejarah xii

Bagian 1 Embriologi Umum 01

Bab 1 / Introduksi Kepada Regulasi dan Pembentukan Sinyal Molekular 3

Transkripsi Gen 3
Regulator Ekspresi Gen Lainnya 5
Induksi dan Pembentukan Organ 5
Pembentukan Sinyal Sel 6

Bab 2 / Gametogenesis: Perubahan Sel Germinativum Menjadi Gamet Pria dan Wanita 10

Sel Germinativum Primordial 10
Teori Pewarisan Kromosom 11
Perubahan Morfologi Selama Pematangan Gamet 21

Bab 3 / Minggu Pertama Perkembangan: Ovulasi Hingga Implantasi 29

Siklus ovarium 29
Fertilisasi 32
Pembelahan 37
Pembentukan Blastokista 37
Uterus Saat Implantasi 39

Bab 4 / Minggu Kedua Perkembangan: Diskus Germinativum Bilaminar 43

Hari-8 43
Hari-9 43
Hari-11 dan ke-12 44
Hari-13 46

Bab 5 / Minggu Ketiga Perkembangan: Diskus Germinativum Trilaminar 51

Gastrulasi: Pembentukan Mesoderm dan Endoderm 51
Pembentukan Notokorda 51
Pembentukan Sumbu Tubuh 52
"Peta Nasib" yang Terbentuk Selama Gastrulasi 57
Pertumbuhan Diskus Embrional 57
Perkembangan Trofoblas Lebih Lanjut 59

Bab 6 / Minggu Ketiga Hingga Kedelapan: Mudigah 63

Turunan Lapisan Germinativum Ektoderm 63
Turunan Lapisan Germinativum Mesoderm 70
Turunan Lapisan Germinativum Endoderm 78
Pembentukan Pola Sumbu Anteroposterior: Regulasi Homeobox 81
Penampakan Eksternal Selama Bulan Kedua 81

Bab 7 / Tabung Usus dan Rongga Tubuh 86

Tabung di Atas Tabung 86
Pembentukan Rongga Tubuh 87
Membran Serosa 88
Diafragma dan Rongga Toraks 90
Pembentukan Diafragma 92

Bab 8 / Bulan Ketiga Lahir: Janin dan Plasenta 96

Pembentukan Janin 96
Selaput Janin dan Plasenta 100
Korion Frondosum dan Desuda Basalis 102
Struktur Plasenta 103
Amnion dan Tali Pusat 107
Perubahan Plasenta di Akhir Kehamilan 108
Cairan amnion 109
Selaput Janin Bayi Kembar 110
Persalinan (Partus) 115

Bab 9 / Cacat Lahir dan Diagnosa Pranatal 117

Cacat Lahir 117
Diagnosis Pranatal 125
Terapi janin 128

Bagian 2 Embriologi Berbasis Sistem 131

Bab 10 / Tulang Rangka Aksial 133

Tengkorak 133
Vertebra dan Kolumna Vertebralis 142
Iga dan Sternum 144

Bab 11 / Sistem Otot 145

Muskulatur Rangka Otot Lurik 145
Persarafan Otot-Otot Rangka Aksial 146
Otot Rangka dan Tendon 148
Regulasi Molekular Perkembangan Otot 148
Pembentukan Pola Otot 148
Otot Kepala 148
Otot Ekstremitas 148
Otot Jantung 149
Otot Polos 149

Bab 12 / Ekstremitas 151

Pertumbuhan dan Perkembangan Ekstremitas 151
Otot-Otot Ekstremitas 152

Bab 13 / Sistem Kardiovaskular 162

Pembentukan dan Pembuatan Pola Medan Jantung
Primer 162
Pembentukan dan Posisi Tabung Jantung 164
Pembentukan Lengkung Jantung 166
Regulasi Molekular Perkembangan Jantung 169
Perkembangan Sinus Venosus 170
Pembentukan Septum Jantung 171
Pembentukan Sistem Konduksi Jantung 185
Pembentukan Vaskular 185
Sirkulasi Sebelum dan Sesudah Lahir 195

Bab 14 / Sistem Pernapasan 201

Pembentukan Tunas Paru 201
Laring 203
Trakea, Bronkus, dan Paru 203
Maturasi Paru 205

Bab 15 / Sistem Pencernaan 208

Pembagian Tabung Usus 208
Regulasi Molekular Perkembangan Tabung
Usus 209
Mesenterium 210
Usus Depan 211
Regulasi Molekular Pembentukan Hati 219
Pankreas 221
Usus Tengah 222
Usus Belakang 229

Bab 16 / Sistem Urogenital 232

Sistem Urinarium 232
Sistem Genitalia 243

Bab 17 / Kepala dan leher 260

Arkus Faring 262
Kantong Faring 266

Celah Faring 268
Regulasi Molekular Pembentukan Wajah 268
Lidah 273
Kelenjar Tiroid 274
Wajah 275
Segmen Antarmaksila 278
Palatum Sekunder 278
Rongga Hidung 282
Gigi 283
Regulasi Molekular Pembentukan Gigi 285

Bab 18 / Sistem Saraf Pusat 287

Korda Spinalis 288
Otak 297
Regulasi Molekular Pembentukan Otak 308
Saraf Kranial 313
Sistem Saraf Otonom 315

Bab 19 / Telinga 321

Telinga Dalam 321
Telinga Tengah 324
Telinga Luar 325

Bab 20 / Mata 329

Cawan Optik dan Vesikula Lentis 329
Retina, Iris dan Korpus Siliare 331
Lensa 333
Koroid, Sklera, dan Kornea 333
Korpus Vitreum 333
Nervus Optikus 334
Regulasi Molekular Pembentukan Mata 334

Bab 21 / Sistem Integumen 339

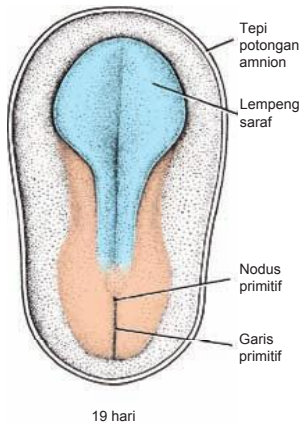
Kulit 339
Rambut 341
Kelenjar Keringat 342
Kelenjar Mamaria 342

Bagian 3 Apendiks 345

Jawaban Masalah 347
Daftar Gambar 357
Glosari Untuk Istilah Penting 361

Indeks 371

Plakoda: Penebalan lokal di lapisan ektoderm mudigah yang berkembang menjadi organ sensorik atau ganglion.



ODE TO A PLACODE

*There once was a fl at sheet of cells
That were stumpy and ugly as hell;
But one day they arose, stood tall on their toes,
and declared they were the best cells of all.*

*Presumptuously they cried that their lineage was high
and right proudly they bragged of their codes;
But soon it was clear, they weren't like the ear
and they were nixed in their dreams as placodes.*

*Semantics, they screamed, please maintain our dreams,
but their pleas were unheeded and late;
And now to this day in repast they must lay
as a misconstrued, fl at neural plate!*

*T. W. Sadler
Twin Bridges, MT*



Pendahuluan

Embriologi: Keterkaitan Klinis dan Perspektif Sejarah

KETERKAITAN KLINIS

Dari sebuah sel menjadi seorang bayi dalam waktu 9 bulan, suatu proses perkembangan yang mencerminkan suatu integrasi luar biasa dari fenomena yang semakin kompleks. Ilmu yang mempelajari tentang fenomena ini disebut **embriologi**, dan bidang ini meliputi kajian terhadap faktor-faktor molekular, selular dan struktural yang berperan dalam pembentukan suatu organisme. Ilmu ini sangat penting karena memberikan pengetahuan yang penting dalam menciptakan strategi layanan kesehatan untuk menghasilkan produk reproduksi yang lebih baik. Oleh sebab itu, pemahaman kita yang lebih baik mengenai embriologi telah menghasilkan teknik-teknik baru untuk diagnosis dan penatalaksanaan pranatal, prosedur terapeutik untuk mengatasi masalah infertilitas, dan mekanisme untuk mencegah cacat lahir, penyebab utama kematian bayi. Peningkatan pada layanan kesehatan pranatal dan reproduksi ini penting tidak hanya untuk perannya dalam perbaikan kelahiran namun juga untuk efek pascanatal dalam jangka panjang. Bahkan, baik kapasitas kognitif dan karakteristik perilaku kita dipengaruhi oleh pengalaman pranatal kita, dan faktor-faktor ibu seperti merokok, nutrisi, stress, diabetes, dsb, berperan dalam kesehatan pascanatal kita. Selanjutnya, pengalaman ini dikombinasikan dengan faktor molekular dan selular, menentukan potensi timbulnya penyakit tertentu pada masa dewasa, seperti kanker dan penyakit kardiovaskular. Oleh sebab itu, perkembangan pranatal kita menghasilkan banyak hal yang berpengaruh pada kesehatan kita baik untuk jangka pendek maupun jangka panjang, sehingga membuat ilmu embriologi dan perkembangan janin menjadi sebuah topik penting bagi seluruh profesi kesehatan. Juga, dengan pengecualian beberapa spesialisasi, kebanyakan dokter dan petugas kesehatan akan memiliki kesempatan berinteraksi dengan wanita usia subur, yang menciptakan kesempatan bagi para penyedia layanan kesehatan ini untuk memberikan dampak besar terhadap hasil akhir proses perkembangan ini dan berbagai hasil akhirnya.

SEJARAH SINGKAT EMBRIOLOGI

Proses perkembangan dari satu sel melalui periode pembentukan organ primordia (8 minggu

pertama perkembangan manusia) disebut periode **embriogenesis** (kadang disebut periode **organogenesis**); periode dari tahap tersebut sampai lahir disebut **periode janin**, suatu masa saat diferensiasi berlanjut sementara janin tumbuh dan bertambah beratnya. Pendekatan ilmiah untuk mempelajari embriologi telah berkembang selama ratusan tahun. Tidaklah mengherankan, jika pendekatan anatomis mendominasi penelitian-penelitian awal. Para peneliti melakukan pengamatan, dan pengalaman ini menjadi semakin canggih dengan kemajuan peralatan optik dan teknik diseksi. Studi perbandingan dan evolusi merupakan bagian dari pendekatan ini karena para peneliti membuat perbandingan di antara spesies sehingga mulai memahami perkembangan fenomena pembentukan. Keturunan dengan cacat lahir juga diteliti, dan diperbandingkan dengan organisme yang memiliki pola perkembangan normal. Ilmu yang mempelajari asal embriologi dan penyebab cacat lahir ini disebut **teratologi**.

Di abad ke-20, bidang embriologi eksperimental berkembang pesat. Sejumlah percobaan dirancang untuk melacak sel-sel selama perkembangan untuk menentukan turunan sel-sel tersebut. Pendekatan ini meliputi pengamatan terhadap mudigah transparan dari *tunicate* (sejenis hewan laut) yang mengandung sel-sel berpigmen yang dapat dilihat menggunakan mikroskop. Selanjutnya, digunakan zat warna untuk mewarnai sel-sel hidup untuk mengikuti perkembangan sel-sel tersebut. Kemudian pada tahun 1960an, digunakan teknik pemberian label radioaktif dan autoradiografik. Salah satu penanda genetik pertama juga berkembang pada sekitar waktu ini dengan diciptakannya *chickquail chimera* (penyatuan burung puyuh dan ayam). Pada pendekatan ini, sel burung puyuh, yang memiliki pola unik dalam distribusi heterokromatin di sekitar nukleolus, dicangkokkan ke dalam mudigah ayam pada tahap awal perkembangan. Selanjutnya, mudigah pejamu diperiksa secara histologis dan nasib sel burung puyuh ditentukan. Permutasi pada pendekatan ini meliputi pengembangan antibodi spesifik terhadap antigen sel burung puyuh yang sangat membantu dalam identifikasi sel-sel ini. Pemantauan nasib sel dengan teknik ini dan lainnya, memberikan informasi yang bermanfaat mengenai asal mula berbagai organ dan jaringan.

Percobaan pencangkakan juga memberikan pemahaman awal mengenai pembentukan sinyal antar jaringan. Contoh percobaan yang demikian mencakup pencangkakan nodus primitif dari posisi normalnya terhadap sumbu tubuh ke tempat lainnya dan menunjukkan bahwa struktur ini dapat menginduksi terbentuknya sumbu tubuh kedua. Pada contoh lainnya, yang menggunakan tunas ekstremitas yang baru tumbuh, menunjukkan bahwa jika sepotong jaringan dari tepi sumbu posterior salah satu ekstremitas dicangkakkan ke tepi anterior ekstremitas lainnya, jari-jari pada ekstremitas pejamu akan diduplikasi seperti bayangan cermin satu sama lain. Area pembentukan sinyal posterior ini disebut ***zone of polarizing activity (ZPA)***, dan saat ini telah diketahui bahwa molekul pembentuk sinyal adalah ***sonic hedgehog (SHH)***.

Pada saat yang sama (1961), ilmu teratologi menonjol karena obat ***thalidomid*** yang diberikan sebagai anti mual dan sedatif pada wanita hamil. Sayangnya, obat tersebut menyebabkan cacat lahir, termasuk abnormalitas unik pada ekstremitas yaitu tidak terbentuknya satu ekstremitas atau lebih (amelia) atau tidak adanya tulang panjang pada ekstremitas sehingga hanya tangan dan kaki yang melekat di badan (fokomelia). Hubungan antara obat dan cacat lahir dikenali secara independen

oleh dua klinisi, W. Lenz dan W. McBride dan memperlihatkan bahwa konseptus rentan terhadap faktor dari ibu yang dapat melewati plasenta. Tidak lama kemudian, sejumlah hewan percobaan menunjukkan kaitan antara faktor lingkungan, obat, dan gen-gen dalam memberikan pemahaman lebih lanjut tentang hubungan antara kejadian perkembangan dan asal mula cacat lahir.

Saat ini, pendekatan molekular telah ditambahkan dalam daftar paradigma eksperimen yang digunakan untuk mempelajari perkembangan normal dan abnormal. Sejumlah cara untuk mengidentifikasi sel-sel yang menggunakan gen-gen reporter, pelacak fluoresens, dan teknik penanda lainnya, telah mengembangkan kemampuan kita untuk memetakan nasib sel. Menggunakan teknik lainnya untuk mengubah ekspresi gen, seperti teknologi *knock out*, *knock-in* dan *antisense* yang telah menciptakan cara-cara baru untuk menghasilkan perkembangan abnormal dan memungkinkan kita meneliti fungsi sebuah gen dalam jaringan tertentu. Oleh sebab itu, kemajuan biologi molekular telah membawa bidang embriologi ke jenjang berikutnya, dan seiring dengan diketahuinya peran masing-masing gen dan interaksinya dengan faktor lingkungan, pemahaman kita mengenai proses perkembangan normal dan abnormal semakin meningkat.

1

P A R T

Embriologi Umum





BAB 1

Introduksi kepada Regulasi dan Pembentukan Sinyal Molekular

Biologi molekular telah membuka pintu menuju cara-cara baru dalam mempelajari embriologi dan meningkatkan pemahaman kita terhadap perkembangan normal dan abnormal. Penentuan urutan genom manusia, bersama dengan pengembangan teknik-teknik untuk meneliti regulasi gen di berbagai tingkat kompleksitas, telah membawa embriologi menuju ke tahap yang lebih tinggi. Oleh sebab itu, dari tingkat anatomis ke tingkat biokimiawi hingga ke tingkat molekular, studi embriologi terus mengalami kemajuan, dan setiap babnya telah menambah pengetahuan kita.

Terdapat sekitar 23.000 gen di dalam genom manusia yang menggambarkan hanya seperlima dari jumlah perkiraan sebelum selesainya *Human Genome Project*. Namun, karena adanya regulasi di berbagai tingkatan, jumlah protein yang berasal dari gen-gen ini mendekati jumlah perkiraan gen sebelumnya. Hipotesis satu-gen satu-protein telah terbantahkan. Oleh sebab itu, satu gen dapat menghasilkan banyak protein melalui berbagai mekanisme.

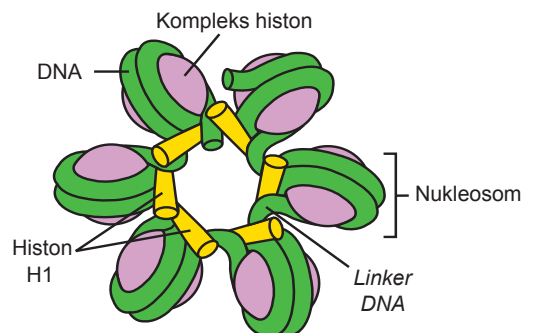
Ekspresi gen dapat diatur di beberapa tingkatan: (1) gen-gen yang berbeda dapat ditranskripsikan, (2) Asam deoksiribonukleat (DNA) nukleus yang ditranskripsikan dari satu gen dapat secara selektif diproses untuk mengatur RNA mana yang mencapai sitoplasma untuk kemudian menjadi RNA perantara (*messenger* RNA, mRNA), (3) mRNA dapat secara selektif ditranslasikan, dan (4) protein yang dihasilkan dari mRNA dapat dimodifikasi secara berbeda.

TRANSKRIPSI GEN

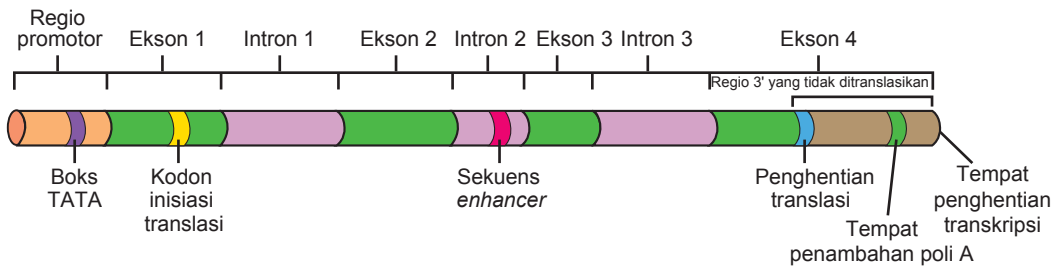
Gen terkandung di dalam suatu kompleks DNA dan protein (sebagian besar histon) yang disebut **kromatin**, dan unit struktur dasarnya adalah **nukleosom** (Gambar 1.1). Setiap nukleosom terdiri dari satu oktamer protein histon dan sekitar 140 pasangan basa DNA. Nukleosom-nukleosom itu sendiri bergabung membentuk kelompok-kelompok dengan mengikatkan DNA yang berada di antara nukleosom (**DNA penaut**) dengan protein histon lainnya (histon H1; Gambar 1.1). Nukleosom men-

jaga DNA tetap erat melingkar sedemikian rupa sehingga DNA tersebut tidak dapat ditranskripsikan. Pada keadaan inaktif ini, kromatin terlihat sebagai manik-manik nukleosom di seuntai DNA dan disebut sebagai **heterokromatin**. Agar terjadi transkripsi, DNA ini harus dilepaskan dari manik-manik tersebut. Dalam keadaan terlepas, kromatin ini disebut sebagai **eukromatin**.

Gen-gen yang terletak di dalam untai DNA dan mengandung regio-regio disebut **ekson**, yang dapat ditranslasikan menjadi protein, dan **intron**, yang terselip di antara ekson dan tidak ditranskripsikan menjadi protein (Gambar 1.2). Selain ekson dan intron, gen tipikal juga mengandung: **regio promotor** yang mengikat **RNA polimerase** untuk memulai **transkripsi**; **tempat permulaan transkripsi** (*transcription initiation site*); tempat permulaan translasi (*translation initiation site*) untuk menandai asam amino pertama di dalam protein; **kodon terminasi (penghentian) translasi**; dan regio **3'** yang tidak ditranslasikan yang mencakup satu sekuens (tempat penambahan poli A) yang membantu dengan menstabilkan mRNA, memungkinkannya untuk keluar dari nukleus, dan untuk ditranslasikan menjadi protein (Gambar 1.2). Berdasarkan kesepakatan regio 5' dan 3' pada gen ditentukan dalam kaitannya dengan RNA yang di-



Gambar 1.1 Gambar menunjukkan nukleosom yang membentuk unit dasar kromatin. Setiap nukleosom terdiri dari satu oktamer protein histon dan sekitar 140 pasangan basa DNA. Nukleosom bergabung membentuk kelompok-kelompok melalui penghubung DNA dan protein histon lainnya.



Gambar 1.2 Gambar sebuah gen "tipikal" menunjukkan regio promotor yang mengandung boks TATA; ekson yang mengandung sekuens DNA yang ditranslasikan menjadi protein; intron; tempat permulaan transkripsi; tempat permulaan translasi yang menandai kode untuk asam amino pertama di dalam suatu protein; dan regio 3' yang tidak ditranslasikan yang mencakup tempat penambahan poli A yang berperan dalam menstabilkan mRNA, memungkinkannya untuk keluar dari nukleus dan memungkinkan translasinya menjadi suatu protein.

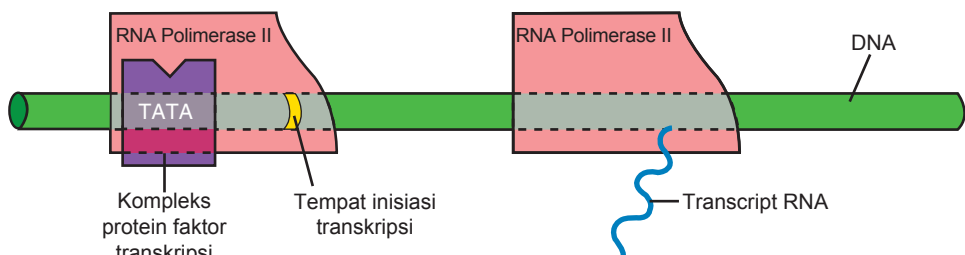
transkripsikan dari gen tersebut. Oleh sebab itu, DNA ditranskripsikan dari ujung 5' ke 3', dan regio promotor terletak di hulu dari tempat permulaan transkripsi (Gambar 1.2). Regio promotor tempat RNA polimerase berikatan, biasanya mengandung sekuens TATA, dan tempat ini disebut **TATA boks** (Gambar 1.2). Namun, untuk dapat berikatan dengan tempat ini, polimerase memerlukan protein tambahan yang disebut **faktor transkripsi** (Gambar 1.3). Faktor transkripsi juga memiliki **ranah pengikat DNA** (*DNA-binding domain*) yang spesifik dan suatu **ranah transaktivasi** (*transactivating domain*) yang mengaktifkan atau menghambat transkripsi gen yang promotornya atau penguatnya telah terikat. Dalam kombinasi dengan protein lain, faktor transkripsi mengaktifkan ekspresi gen dengan menguraikan kompleks nukleosom DNA melalui pelepasan polimerase sehingga dapat mentranskripsikan cetakan DNA (*DNA template*) dan melalui pencegahan pembentukan nukleosom baru.

Enhancer (penguat) adalah elemen regulatorik DNA yang mengaktifkan penggunaan promotor untuk mengendalikan efisiensinya dan kecepatan transkripsi dari promotor. *Enhancer* dapat terletak di mana saja di sepanjang untai DNA dan tidak harus terletak dekat dengan promotor. Seperti promotor, *enhancer* mengikat faktor transkripsi (melalui ranah

transaktivasi faktor transkripsi) dan digunakan untuk mengatur waktu ekspresi gen dan lokasi spesifiknya di sel. Sebagai contoh, *enhancer* yang berbeda di dalam satu gen dapat digunakan untuk mengarahkan gen yang sama agar diekspresikan di dalam jaringan yang berbeda. Faktor transkripsi PAX6, yang berperan dalam pembentukan pankreas, mata, dan tabung saraf, mengandung tiga *enhancer* yang terpisah, yang masing-masing mengatur ekspresi gen di dalam jaringan yang sesuai. *Enhancer* bekerja dengan mengubah kromatin agar menampilkan promotor atau dengan memfasilitasi pengikatan RNA polimerase. Kadang, *enhancer* dapat menghambat transkripsi dan disebut **peredam** (*silencer*). Fenomena ini memungkinkan satu faktor transkripsi mengaktifkan satu gen sambil meredam gen lainnya dengan berikatan pada *enhancer* yang berbeda. Dengan demikian, faktor transkripsi itu sendiri memiliki ranah pengikat DNA yang spesifik untuk satu regio DNA dan satu ranah transaktivasi yang berikatan dengan satu promotor atau satu *enhancer* dan mengaktifkan atau menghambat gen yang diatur oleh elemen-elemen ini.

Metilasi DNA Menekan Transkripsi

Metilasi basa sitosin di dalam regio promotor gen menekan transkripsi pada gen-gen tersebut. Sehingga, beberapa gen teredam melalui mekanisme



Gambar 1.3 Gambar menunjukkan pengikatan RNA polimerase II pada tempat boks TATA di regio promotor suatu gen. Pengikatan ini memerlukan satu kompleks protein ditambah satu protein tambahan yang disebut faktor transkripsi. Faktor transkripsi mempunyai ranah pengikat DNA spesifiknya sendiri dan berfungsi untuk mengatur ekspresi gen.

ini. Sebagai contoh, salah satu kromosom X di setiap sel seorang wanita mengalami inaktivasi (**inaktivasi kromosom X**) melalui mekanisme metilasi ini. Dengan cara yang sama, gen-gen di dalam sel-sel yang berbeda tipe ditekan oleh metilasi sedemikian sehingga sel-sel otot menghasilkan protein otot (DNA promotor protein ini kebanyakan tidak termetilasi), tetapi bukan protein darah (DNA protein ini sangat mudah termetilasi). Melalui cara ini, setiap sel dapat mempertahankan karakteristiknya yang berbeda-beda. Metilasi DNA juga bertanggung jawab untuk **pencetakan** genom yang di dalamnya hanya ada satu gen yang diwariskan dari ayah atau ibu yang diekspresikan, sementara gen-gen lainnya diredam. Sekitar 40 hingga 60 gen manusia dicetak dan pola metilasinya disusun selama spermatogenesis dan oogenesis. Metilasi meredam DNA dengan cara menghambat pengikatan faktor transkripsi atau dengan mengubah pengikatan histon sehingga menghasilkan stabilisasi nukleosom dan DNA yang erat melingkar yang tidak dapat ditranskripsikan.

REGULATOR EKSPRESI GEN LAINNYA

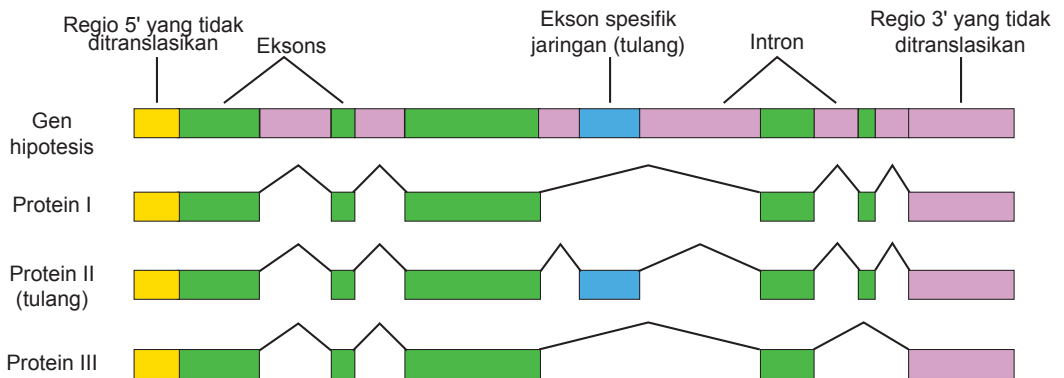
Transkrip awal suatu gen disebut **RNA nukleus (nRNA, nuclear RNA)** atau kadang *pre-messenger RNA*. nRNA lebih panjang dari mRNA karena mengandung intron yang dilepaskan (*spliced out*) saat nRNA bergerak dari nukleus ke sitoplasma. Pada kenyataannya, proses penggabungan (*splicing*) ini merupakan cara bagi sel-sel untuk menghasilkan protein yang berbeda-beda dari satu gen. Sebagai contoh, dengan melepaskan intron-intron yang berbeda, ekson-ekson "bergabung" dalam pola yang berbeda-beda, yang disebut *alternative splicing* (Gambar 1.4). Proses tersebut dilakukan oleh *spliceosome*, yang merupakan kompleks **RNA nukleus kecil (snRNA, small nucl-**

ear RNA) dan protein-protein yang mengenali tempat-tempat penggabungan spesifik di ujung 5' atau 3' nRNA. Protein yang dihasilkan oleh gen yang sama disebut *splicing isoform* (juga disebut *splice variant* atau *alternative splice form*), dan hal ini memungkinkan sel-sel yang berbeda untuk menggunakan gen yang sama untuk membuat protein yang spesifik untuk tipe selnya. Sebagai contoh, isoform gen WT1 memiliki fungsi yang berbeda dalam pembentukan gonad dan ginjal.

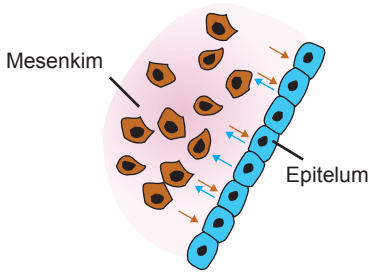
Bahkan setelah suatu protein dihasilkan (ditranslasikan), dapat terjadi **modifikasi pasca translasi** yang memengaruhi fungsi protein tersebut. Sebagai contoh, beberapa protein harus diuraikan agar menjadi aktif, atau mungkin harus difosforilasi. Lainnya memerlukan kombinasi dengan protein lain atau dilepaskan dari tempat-tempat ikatannya atau diarahkan ke regio sel yang spesifik. Sehingga terdapat banyak sekali tingkatan regulasi untuk menyintesis dan mengaktifkan protein sehingga walaupun hanya terdapat 23.000 gen, jumlah potensial protein yang dapat disintesis kemungkinan mendekati lima kali lipat dari jumlah gen.

INDUKSI DAN PEMBENTUKAN ORGAN

Organ dibentuk melalui interaksi antara sel dan jaringan. Sering kali, satu kelompok sel atau jaringan menyebabkan sekelompok sel atau jaringan lainnya mengubah nasib mereka, suatu proses yang disebut **induksi**. Di setiap interaksi tersebut, satu tipe sel atau jaringan menjadi **penginduksi (inducer)** yang menghasilkan sinyal, dan yang lainnya menjadi **responder** terhadap sinyal tersebut. Kapasitas untuk merespon terhadap sinyal tersebut disebut **kompetensi**, dan kompetensi memerlukan pengaktifan jaringan *responder* oleh **faktor kompetensi**.



Gambar 1.4 Gambar suatu gen hipotesis yang mengilustrasikan proses *alternative splicing* untuk membentuk protein yang berbeda-beda dari gen yang sama. *Spliceosome* mengenali tempat-tempat spesifik di transkrip awal nRNA dari satu gen. Berdasarkan tempat-tempat ini, intron-intron yang berbeda-beda "dilepaskan" (*spliced out*) untuk membuat lebih dari satu protein dari satu gen. Protein yang berasal dari gen yang sama disebut *splicing isoform*.



Gambar 1.5 Gambar menunjukkan ilustrasi suatu interaksi epitel-mesenkim. Setelah terbentuk suatu sinyal awal dari satu jaringan, jaringan kedua diinduksi untuk berdiferensiasi menjadi suatu struktur spesifik. Jaringan pertama merupakan penginduksi, dan kedua adalah responder. Sekali proses induksi dimulai, sinyal-sinyal (tanda panah) akan ditransmisikan ke kedua arah untuk menyelesaikan proses diferensiasi.

Banyak interaksi induktif terjadi di antara sel-sel epitel dan mesenkim yang disebut **interaksi epitel-mesenkim** (Gambar 1.5). Sel-sel epitel digabungkan dalam bentuk tabung atau lembaran, sedangkan sel mesenkim dalam bentuk fibroblastik dan tersebar dalam matriks ekstraselular (Gambar 1.5). Contoh interaksi epitel-mesenkim meliputi hal berikut: endoderm usus dan mesenkim di sekitarnya untuk menghasilkan organ-organ turunan usus, termasuk hati dan pankreas; mesenkim ekstremitas bersama dengan ektoderm (epitel) yang melapisinya menghasilkan tunas dan diferensiasi ekstremitas; dan endoderm tunas ureter dan mesenkim dari blastema metanefros menghasilkan nefron-nefron di dalam ginjal. Interaksi induktif juga dapat terjadi an-

tara dua jaringan epitel, seperti induksi lensa oleh epitel cawan optik (*optic cup*). Walaupun sinyal awal oleh penginduksi kepada *responder* memulai proses induksi, percakapan silang (*crosstalk*) antara kedua tipe jaringan atau sel sangat penting agar diferensiasi dapat terus berlanjut (Gambar 1.5, tanda panah).

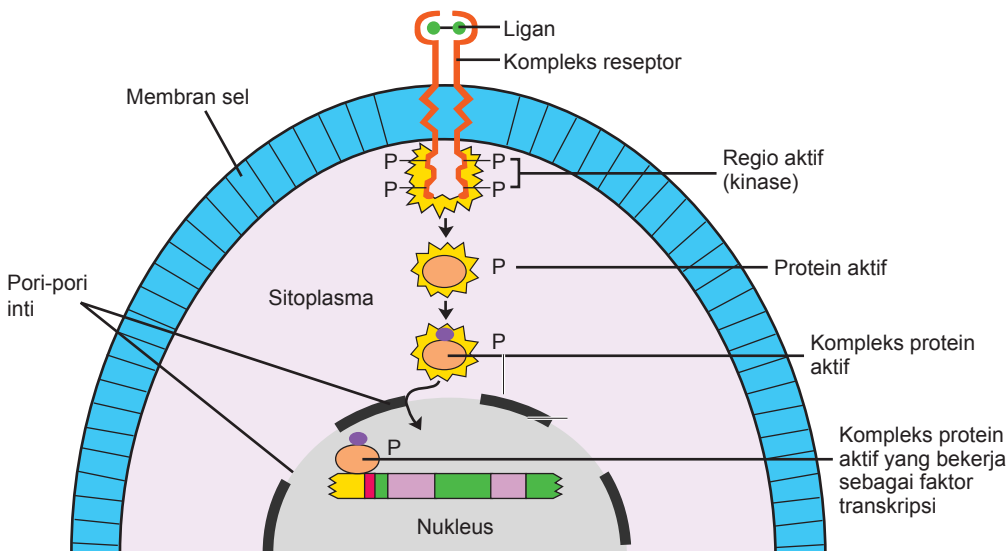
PEMBENTUKAN SINYAL SEL

Pembentukan sinyal dari sel ke sel lain penting untuk proses induksi, untuk menimbulkan kompetensi merespons, dan untuk membentuk suatu percakapan silang antara sel-sel penginduksi dan *responder*. Jalur komunikasi ini terjadi melalui **interaksi parakrin**, yang memungkinkan protein yang disintesis oleh satu sel yang berdifusi dalam jarak dekat untuk berinteraksi dengan sel lainnya, atau melalui **interaksi jukstakrin**, yang tidak melibatkan protein-protein yang dapat berdifusi. Protein-protein yang dapat berdifusi yang berperan dalam **pembentukan sinyal parakrin** disebut **faktor parakrin** atau **faktor pertumbuhan dan diferensiasi** (GDF, *growth and differentiation factor*).

Jalur Transduksi Sinyal

Pembentukan Sinyal Parakrin

Faktor parakrin bekerja melalui **jalur transduksi sinyal**, baik dengan mengaktifkan jalur tersebut secara langsung atau dengan menghambat aktivitas inhibitor jalur transduksi (menghambat suatu inhibi-



Gambar 1.6 Gambar jalur transduksi sinyal tipikal yang melibatkan satu ligan dan reseptornya. Pengaktifan reseptor dihasilkan dengan berikatan pada ligan. Khususnya, aktivasi ini bersifat enzimatik yang melibatkan suatu tirosin kinase, walaupun enzim lainnya dapat digunakan. Pada akhirnya, aktivitas kinase ini menghasilkan suatu rangkaian fosforilasi beberapa protein yang mengaktifkan suatu faktor transkripsi untuk mengatur ekspresi gen.

tor, seperti yang terjadi pada pembentukan sinyal *hedgehog*). Jalur transduksi sinyal mencakup satu **molekul pembentuk sinyal (ligan)** dan satu **reseptor** (Gambar 1.6). Reseptor terentang menembus membran sel dan mempunyai **ranah ekstraselular (regio pengikat ligan)**, **ranah transmembran** dan **ranah sitoplasma**. Ketika ligan berikatan dengan reseptornya, ligan memicu suatu perubahan konformasional di dalam reseptor yang mengaktifkan ranah sitoplasmanya. Biasanya, hasil dari pengaktifan ini adalah pemberian aktivitas enzimatis pada reseptor, dan seringnya aktivitas ini berupa **kinase** yang dapat **memfosforilasi** protein lain menggunakan ATP sebagai substrat. Pada gilirannya, fosforilasi mengaktifkan protein-protein ini untuk memfosforilasi protein-protein tambahan sehingga terbentuk rangkaian interaksi protein yang pada akhirnya akan mengaktifkan **faktor transkripsi**. Faktor transkripsi ini kemudian mengaktifkan atau menghambat ekspresi gen. Jalur ini sangat banyak dan rumit, dan pada beberapa keadaan, ditandai oleh adanya satu protein yang menghambat protein lainnya yang pada gilirannya mengaktifkan protein lainnya (hampir mirip seperti pembentukan sinyal *hedgehog*).

Pembentukan Sinyal Jukstakrin

Pembentukan sinyal jukstakrin juga diperantarai oleh jalur transduksi sinyal namun tidak melibatkan faktor-faktor yang dapat berdifusi. Justru, terdapat tiga cara pembentukan sinyal jukstakrin: (1) Protein di permukaan suatu sel berinteraksi dengan reseptor di sel yang berdekatan dalam suatu proses yang sejalan dengan pembentukan sinyal parakrin (Gambar 1.6). **Jalur Notch** adalah salah satu contoh tipe pembentukan sinyal ini. Protein reseptor Notch terentang menembus membran sel dan berikatan dengan sel-sel yang memiliki **protein Delta, Serrate**, atau **Jagged** di dalam membran selnya. Pengikatan salah satu protein ini dengan Notch menyebabkan perubahan konformasional di dalam protein Notch sedemikian rupa sehingga bagian dari protein yang berada di membran sisi sitoplasma terbelah. Bagian yang terbelah ini kemudian berikatan dengan faktor transkripsi untuk mengaktifkan ekspresi gen. Pembentukan sinyal Notch sangat penting dalam diferensiasi saraf, spesifikasi pembuluh darah, dan segmentasi somit. (2) Ligan di dalam matriks ekstraselular yang disekresikan oleh satu sel, yang berinteraksi dengan reseptornya di sel sekitar. Matriks ekstraselular adalah lingkungan tempat sel-sel berada. Lingkungan ini terdiri dari molekul-molekul besar yang disekresikan oleh sel-sel yang mencakup **kolagen, proteoglikan (kondroitin sulfat, asam hialuronat, dsb)**, dan **glikoprotein**, seperti **fibrone-**

ktin dan **laminin**. Molekul-molekul ini menyediakan substrat bagi sel-sel untuk dijadikan tambahan atau tempat untuk bermigrasi. Sebagai contoh, laminin dan kolagen tipe IV adalah komponen **lamina basalis** untuk perlekatan sel epitel, dan molekul-molekul fibronektin membentuk perancah (*scaffold*) untuk migrasi sel. Reseptor yang menautkan molekul-molekul ekstraselular seperti fibronektin dan laminin pada sel-sel disebut **integrin**. Reseptor-reseptor ini "mengintegrasikan" molekul matriks dengan **perangkat sitoskeleton** sel (misal, **mikrofilamen aktin**), sehingga menimbulkan kemampuan untuk bermigrasi di sepanjang matriks perancah dengan menggunakan protein kontraktil seperti **aktin**. Selain itu, integrin dapat menginduksi ekspresi gen dan mengatur diferensiasi seperti pada kondrosit yang harus ditautkan pada matriks untuk membentuk kartilago. (3) Terdapat transmisi sinyal secara langsung dari satu sel ke sel lainnya melalui **taut celah (gap junction)**. Taut ini muncul sebagai saluran di antara sel-sel yang dapat dilewati oleh ion-ion dan molekul-molekul kecil. Komunikasi yang demikian penting pada sel-sel yang berhubungan secara erat seperti epitel pada usus dan tabung saraf karena memungkinkan sel-sel ini bertindak terpadu. Taut itu sendiri terbuat dari **protein koneksin** yang membentuk suatu saluran, dan saluran ini saling "terhubung" dengan sel-sel yang berdekatan.

Harus diingat bahwa terdapat jumlah yang berlebihan dalam proses transduksi sinyal. Sebagai contoh, molekul pembentuk sinyal parakrin sering mempunyai banyak anggota famili sehingga gen lainnya dalam famili dapat mengompensasi atas hilangnya salah satu pasangannya. Oleh sebab itu, hilangnya fungsi dari suatu protein pembentuk sinyal melalui mutasi gen tidak selalu menyebabkan perkembangan abnormal atau kematian. Selain itu, terdapat percakapan silang antar jalur, sedemikian rupa sehingga jalur-jalur ini saling berhubungan erat satu sama lain. Hubungan-hubungan ini memberikan banyak tempat tambahan untuk mengatur pembentukan sinyal.

Faktor Pembentukan Sinyal Parakrin

Terdapat sejumlah besar **faktor pembentuk sinyal parakrin** yang bertindak sebagai ligan, yang juga disebut **GDF**. Sebagian besar dikelompokkan menjadi empat famili, dan anggota-anggota dari famili yang sama digunakan secara berulang untuk mengatur perkembangan dan diferensiasi sistem organ. Lebih lanjut, GDF yang sama mengatur perkembangan organ di seluruh kingdom hewan dari *Drosophila* hingga manusia. Keempat kelompok GDF meliputi famili fibroblast growth factor (FGF), WNT, *hedgehog*, dan *transforming growth factor-β*.

(TGF- β). Setiap famili GDF berinteraksi dengan famili reseptornya masing-masing, dan reseptor-reseptor ini sama pentingnya dengan molekul sinyal itu sendiri dalam menentukan keluaran suatu sinyal.

Fibroblast Growth Factors

Diberikan nama demikian karena dapat menstimulasi pertumbuhan fibroblas di dalam biakan. Saat ini terdapat sekitar dua lusin gen **FGF** yang telah diidentifikasi, dan gen-gen ini dapat menghasilkan ratusan isoform protein dengan mengubah *RNA splicing* atau kodon inisiasinya (kodon permulaan). Protein FGF yang diproduksi oleh gen-gen ini mengaktifkan sekelompok **reseptor tirosin kinase** yang disebut *fibroblast growth factor receptor (FGFR)*. Pada gilirannya, reseptor ini mengaktifkan berbagai jalur pembentukan sinyal. FGF terutama penting untuk angiogenesis, pertumbuhan akson, dan diferensiasi mesoderm. Meskipun terdapat banyak kelebihan di dalam famili yang membuat FGF terkadang dapat saling menggantikan satu sama lain, masing-masing FGF dapat berperan dalam proses perkembangan yang spesifik. Sebagai contoh, FGF8 penting untuk perkembangan ekstremitas dan bagian-bagian otak.

Hedgehog Proteins

Gen *hedgehog* diberikan nama demikian karena protein ini dikodekan untuk pola bulu di kaki *Drosophila* yang menyerupai bentuk seekor landak (*hedgehog*). Pada mamalia, terdapat tiga gen *hedgehog*, **Desert**, **Indian**, dan **sonic hedgehog**. *Sonic hedgehog* terlibat dalam sejumlah proses perkembangan termasuk pembentukan pola ekstremitas, induksi dan pembentukan pola tabung saraf, diferensiasi somit, regionalisasi usus dan lainnya. Reseptor untuk famili *hedgehog* adalah **Patched**, yang berikatan dengan suatu protein yang disebut **Smoothed**. Protein *Smoothed* menyebabkan **transduksi** sinyal *hedgehog*, namun dihambat oleh *Patched* hingga protein *hedgehog* berikatan dengan reseptor ini. Oleh sebab itu, peran faktor parakrin *hedgehog* dalam contoh ini adalah berikatan dengan reseptornya untuk menghilangkan inhibisi pada suatu transduser yang normalnya akan menjadi aktif, bukannya mengaktifkan transduser secara langsung.

Protein WNT

Setidaknya terdapat 15 gen **WNT** berbeda yang terkait dengan gen polaritas segmen, *wingless* pada *Drosophila*. Reseptornya adalah anggota protein **frizzled family**. Protein WNT berperan dalam me-

ngatur pembentukan pola ekstremitas, perkembangan otak tengah dan beberapa aspek dari diferensiasi somit dan urogenital, selain kerja lainnya.

Superfamili TGF- β

Superfamili TGF- β memiliki lebih dari 30 anggota dan mencakup **TGF- β** , **protein morfogenetik tulang** (*bone morphogenetic protein*), **famili aktivin**, **Müllerian inhibiting factor (MIF, hormon anti-Müllerian)**, dan lainnya. Anggota pertama famili, TGF- β 1, diisolasi dari sel-sel yang mengalami transformasi oleh virus. Anggota TGF- β penting untuk pembentukan matriks ekstraselular dan pencabangan epitel yang terjadi di dalam perkembangan paru, ginjal dan kelenjar ludah. Famili BMP memicu pembentukan tulang dan berperan dalam mengatur pembelahan sel, kematian sel (apoptosis) dan migrasi sel, selain fungsi lainnya.

Molekul Pembentuk Sinyal Parakrin Lainnya

Kelompok molekul pembentuk sinyal parakrin lainnya yang penting selama perkembangan adalah neuro-transmitter, mencakup serotonin dan norepinefrin, yang bekerja sebagai ligan dan berikatan dengan reseptor seperti yang dilakukan protein. Molekul-molekul ini tidak hanya merupakan transmitter bagi neuron, namun juga memberikan sinyal penting untuk perkembangan embriologis. Sebagai contoh, serotonin (5HT) bekerja sebagai ligan untuk sejumlah besar reseptor, yang sebagian besar adalah reseptor protein G berpasangan. Bekerja melalui reseptor-reseptor ini, 5HT mengatur sejumlah fungsi selular, mencakup proliferasi dan migrasi sel, dan berperan penting dalam membentuk lateralitas, gastrulasi, perkembangan jantung, dan proses lainnya selama tahap awal diferensiasi. Norepinefrin juga bekerja melalui reseptor dan tampaknya berperan dalam **apoptosis (kematian sel yang terprogram)** di ruang antar jari dan di tipe sel lainnya.

Ringkasan

Selama beberapa abad terakhir, embriologi telah berkembang dari ilmu observasional menjadi ilmu yang melibatkan teknologi canggih dan kemajuan dalam molekular. Bersama-sama, observasi dan teknik modern memberikan pemahaman yang lebih jelas mengenai asal mula perkembangan normal dan abnormal dan pada akhirnya, dapat memberikan saran mengenai cara-cara untuk mencegah dan mengobati cacat lahir. Dalam hal ini,

pengetahuan mengenai fungsi gen telah menciptakan pendekatan-pendekatan baru secara menyeluruh terhadap subjek ini.

Terdapat sekitar 23.000 gen di dalam genom manusia, namun gen ini mengkodekan sekitar 100.000 protein. Gen-gen yang terkandung di dalam suatu kompleks DNA dan protein, disebut **kromatin**, dan unit struktur dasarnya adalah **nukleosom**. Kromatin tampak melingkar erat sebagai manik-manik nukleosom pada untai dan disebut **heterokromatin**. Agar terjadi transkripsi, DNA harus dilepaskan dari manik-manik sebagai **eukromatin**. Gen terletak di dalam untai DNA dan mengandung regio-regio yang dapat ditranslasikan menjadi protein, disebut **ekson**, dan regio-regio yang tidak dapat ditranslasikan, disebut **intron**. Gen tipikal juga mengandung **regio promotor** yang mengikat **RNA polimerase** untuk memulai transkripsi; **tempat permulaan transkripsi**, untuk menandai asam amino pertama di dalam protein; **kodon terminasi translasi**; dan regio 3' yang tidak ditranslasikan yang mencakup satu sekuens (tempat penambahan poli A) yang membantu stabilisasi mRNA. RNA polimerase berikatan dengan regio promotor yang biasanya mengandung sekuens TATA, yang disebut **boks TATA**. Pengikatan ini membutuhkan protein tambahan yang disebut faktor **transkripsi**. Metilasi basa sitosin di dalam regio promotor meredam gen dan mencegah transkripsi. Proses ini berperan dalam **inaktivasi kromosom X** yang menyebabkan ekspresi gen terhadap salah satu kromosom X pada wanita diredam dan juga berperan dalam **pencetakan** genom yang menyebabkan penekanan ekspresi gen pada paternal atau maternal.

Protein yang berbeda dapat dihasilkan dari satu gen tunggal melalui proses **alternative splicing** yang melepaskan intron yang berbeda-beda menggunakan **spliceosom**. Protein yang berasal dari cara ini disebut **splicing isoform** atau **splice variant**. Juga, protein dapat diubah melalui **modifikasi pasca-translasi**, seperti fosforilasi atau pembelahan.

Induksi adalah proses yang terjadi ketika sekelompok sel atau jaringan (**penginduksi**) menyebabkan kelompok lainnya (**responder**) mengubah nasibnya. Kapasitas untuk berespons disebut kompetensi dan harus diberikan oleh **faktor**

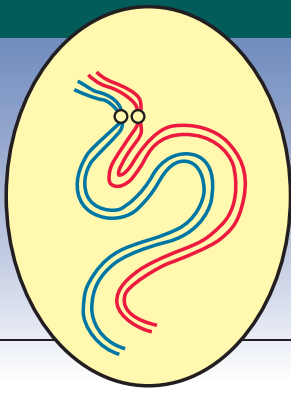
kompetensi. Banyak fenomena induktif melibatkan **interaksi epitel-mesenkim**.

Jalur transduksi sinyal mencakup suatu molekul pembentuk sinyal (**ligan**) dan suatu **reseptor**. Reseptor biasanya terentang menembus membran sel dan diaktifkan melalui pengikatannya dengan ligan yang spesifik. Pengaktifan ini biasanya melibatkan kapasitas untuk memfosforilase protein lainnya, paling sering sebagai suatu **kinase**. Pengaktifan ini membentuk suatu rangkaian aktivitas enzim antar protein yang pada akhirnya mengaktifkan suatu faktor transkripsi untuk memulai ekspresi gen.

Pembentukan sinyal dari sel ke sel lain dapat bersifat **parakrin**, yang melibatkan **faktor-faktor yang dapat berdifusi**, atau **jukstakrin**, yang melibatkan sejumlah **faktor yang tidak dapat berdifusi**. Protein yang berperan dalam pembentukan sinyal parakrin disebut **faktor parakrin** atau *growth and differentiation factor (GDF)*. Terdapat empat famili utama GDF: **FGF**, **WNT**, **hedgehog**, dan **TGF- β** . Selain protein, **neurotransmitter**, seperti **serotonin (5HT)** dan **norepinefrin**, juga bekerja melalui pembentukan sinyal parakrin, bertindak sebagai ligan dan berikatan dengan reseptor untuk menghasilkan respons selular spesifik. Faktor jukstakrin dapat mencakup produk-produk dari matriks ekstraselular, ligan yang berikatan dengan permukaan sel, dan komunikasi sel ke sel secara langsung.

Masalah untuk dipecahkan

1. Apa yang dimaksud dengan "kompetensi untuk merespon" sebagai bagian dari proses induksi? Jaringan apa yang paling sering terlibat di dalam induksi? Berikan dua contoh.
2. Dalam kondisi normal, FGF dan reseptornya (FGFR) berperan dalam pertumbuhan tengkorak dan perkembangan sutura kranialis. Bagaimana jalur-jalur pembentukan sinyal ini dapat terganggu? Apakah jalur-jalur ini melibatkan pembentukan sinyal para-krin atau jukstakrin? Dapatkah Anda memikirkan cara agar hilangnya ekspresi satu FGF dapat dielakkan?

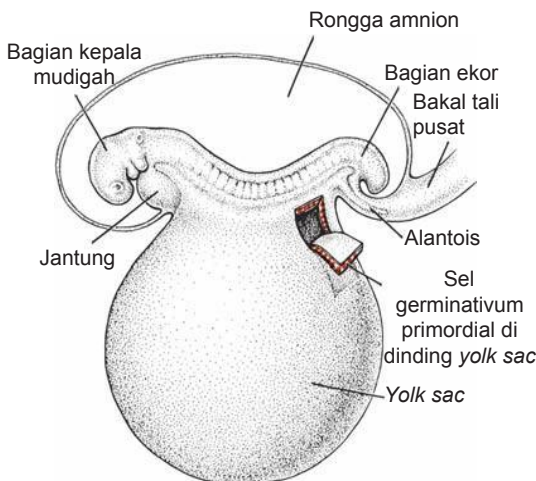


Bab 2

Gametogenesis: Perubahan Sel Germinativum Menjadi Gamet Pria dan Wanita

SEL GERMINATIVUM PRIMORDIAL

Perkembangan dimulai dengan fertilisasi (pembuahan) yaitu proses penyatuan gamet pria, **sperma**, dan gamet wanita, oosit, yang kemudian menjadi **zigot**. Gamet berasal dari **sel germinativum primordial (PGC, *primordial germ cell*)** yang dibentuk di epiblas selama minggu kedua dan bergerak ke dinding *yolk sac* (Gambar 2.1). Selama minggu keempat, sel-sel ini mulai bermigrasi dari *yolk sac* menuju ke gonad yang sedang terbentuk, tempat sel-sel ini sampai pada akhir minggu kelima. Pembelahan mitosis memperbanyak jumlah sel ini selama bermigrasi dan juga ketika sel-sel ini sampai ke gonad. Sebagai persiapan untuk fertilisasi, sel-sel germinativum menjalani **gametogenesis**, yang mencakup meiosis, untuk mengurangi jumlah kromosom dan **sitodiferensiasi** untuk menuntaskan maturasinya.



Gambar 2.1 Mudigah pada akhir minggu ketiga, menunjukkan posisi PGC di dalam dinding *yolk sac*, dekat dengan perlekatan bakal tali pusat. Dari lokasi ini, sel-sel ini bermigrasi ke gonad yang sedang terbentuk.

Korelasi Klinis

Sel Germinativum Primordial dan Teratoma

Teratoma adalah tumor yang asalnya masih diperdebatkan dan sering mengandung bermacam-macam jaringan, seperti tulang, rambut, otot, epitel usus, dan lainnya. Diduga bahwa tumor ini berasal dari sel punca (*stem cell*) pluripoten yang dapat berdiferensiasi menjadi ketiga lapisan germinativum atau turunan-turunannya. Beberapa bukti menunjukkan bahwa PGC yang telah menyimpang dari jalur migrasi normalnya mungkin menjadi penyebab timbulnya tumor ini (Gambar 2.2). Penyebab lainnya dapat berasal dari sel-sel epiblas yang turut membentuk ketiga lapisan germinativum selama gastrulasi (lihat Gambar 5.9, hal. 58).



Gambar 2.2 Teratoma orofaring. Tumor ini dapat berasal dari PGC atau dari sel-sel epiblas (lihat Bab 5), yang keduanya bersifat pluripoten. Jaringan di dalam tumor mencakup turunan dari ketiga lapisan germinativum dan dapat mencakup usus, tulang, kulit, gigi dan sebagainya.

TEORI PEWARISAN KROMOSOM

Sifat suatu individu baru ditentukan oleh gen-gen spesifik pada kromosom yang diwariskan dari ayah dan ibunya. Manusia memiliki sekitar 23.000 gen pada 46 kromosom. Gen-gen pada kromosom yang sama cenderung diwariskan secara bersama sehingga dikenal sebagai **gen tautan** (*linked gene*). Di dalam sel-sel somatik, kromosom tampak sebagai 23 pasangan **homolog** untuk membentuk jumlah **diploid**, yaitu 46. Terdapat 22 pasangan kromosom yang sepadan, yang disebut **autosom**, dan sepasang **kromosom seks**. Jika pasangan seks adalah XX, maka individu secara genetik adalah wanita; jika pasangannya adalah XY, maka individu tersebut secara genetik adalah pria. Satu kromosom dari setiap pasangan berasal dari gamet maternal, **oosit**, dan satu dari gamet paternal, **sperma**. Oleh sebab itu, setiap gamet mengandung jumlah **haploid**, yaitu 23 kromosom, dan penyatuan kedua gamet pada **fertilisasi** mengembalikan jumlah diploid yaitu 46.

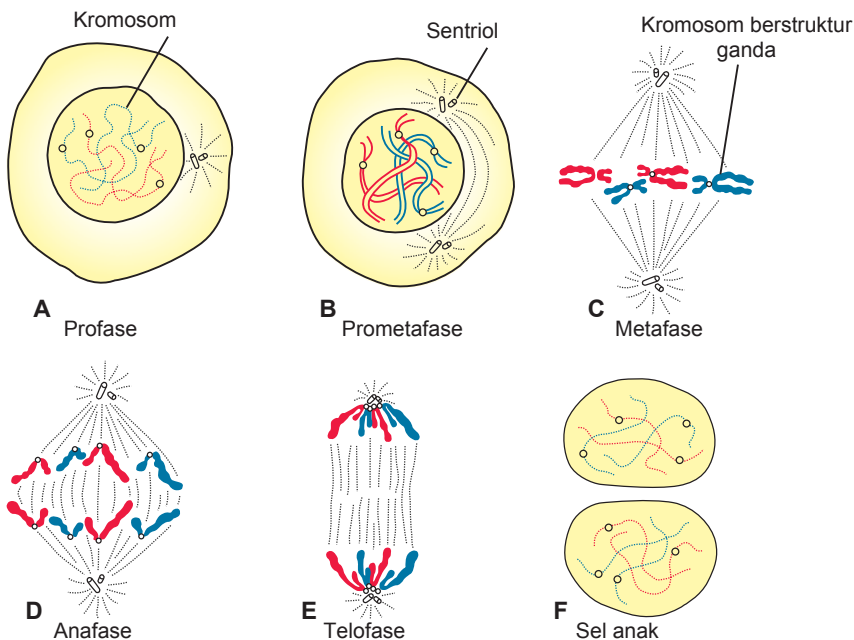
Mitosis

Mitosis adalah proses pembelahan satu sel untuk menghasilkan dua sel anak yang secara genetik identik dengan sel induk (Gambar 2.3). Setiap sel anak menerima komplemen lengkap 46 kromosom. Sebelum suatu sel memasuki proses mitosis, setiap kromosom mereplikasikan **asam deoksiribonukleatnya (DNA)**. Selama fase replikasi ini, kromosom berukuran sangat panjang,

tersebar difus di seluruh nukleus, dan tidak dapat dikenali dengan mikroskop cahaya. Saat mitosis dimulai, kromosom mulai membentuk kumparan, berkontraksi dan memadat; proses ini menandai dimulainya **profase**. Pada saat ini, setiap kromosom terdiri dari dua subunit paralel, **kromatid**, yang bersatu di area sempit disebut **sentromer**, yang terdapat di keduanya. Selama profase, kromosom terus memadat, memendek, dan menebal (Gambar 2.3A), namun hanya saat prometafase kromatid dapat dibedakan (Gambar 2.3B). Selama metafase, kromosom berbaris dalam bidang ekuator, dan struktur gandanya dapat terlihat jelas (Gambar 2.3C). Setiap kromosom diikat oleh **mikrotubulus** yang membentang dari sentromer hingga sentriol, membentuk **gelendong mitotik** (*mitotic spindle*). Tidak lama kemudian, sentromer dari masing-masing kromosom membelah, menandai dimulainya anafase, yang diikuti dengan migrasi kromatid ke kutub gelendong yang berlawanan. Akhirnya, selama telofase, kumparan kromosom terurai dan memanjang, selubung nukleus terbentuk kembali, dan sitoplasma membelah (Gambar 2.3D-F). Setiap sel anak menerima separuh dari seluruh materi kromosom ganda sehingga mempertahankan jumlah kromosom yang sama seperti sel induk.

Meiosis

Meiosis adalah pembelahan sel yang terjadi di dalam **sel germinativum** untuk menghasilkan gamet pria dan wanita yaitu masing-masing, sperma dan sel telur.



Gambar 2.3 Berbagai tahap mitosis. Pada profase, kromosom tampak seperti benang-benang halus. Kromatid ganda menjadi tampak jelas sebagai unit-unit individu selama metafase. Selama pembelahan, anggota dari suatu pasangan kromosom tidak pernah menyatu. Biru, kromosom paternal; merah, kromosom maternal.

Meiosis memerlukan dua pembelahan sel, **meiosis I** dan **meiosis II**, untuk mengurangi jumlah kromosom menjadi jumlah haploid yaitu 23 (Gambar 2.4). Seperti pada mitosis, sel-sel germinativum pria dan wanita (**spermatisit** dan **oosit primer**) saat meiosis I dimulai, mereplikasi DNANYa sehingga masing-masing dari 46 kromosom digandakan menjadi *sister chromatid*. Namun berbeda dengan mitosis, **kromosom-kromosom homolog** kemudian bergabung membentuk **pasangan-pasangan**, suatu proses yang disebut **sinapsis**. Pembentukan pasangan bersifat tepat sama dan titik-demi-titik kecuali kombinasi XY. Lalu pasangan homolog berpisah menjadi dua sel anak sehingga mengurangi jumlah kromosom dari diploid menjadi haploid. Segera sesudahnya, meiosis II memisahkan *sister chromatid* (kromosom ganda). Sehingga setiap gamet berisi 23 kromosom.

Pertukaran Silang

Pertukaran silang, suatu proses penting di dalam meiosis I, merupakan **pertukaran segmen kromatid**

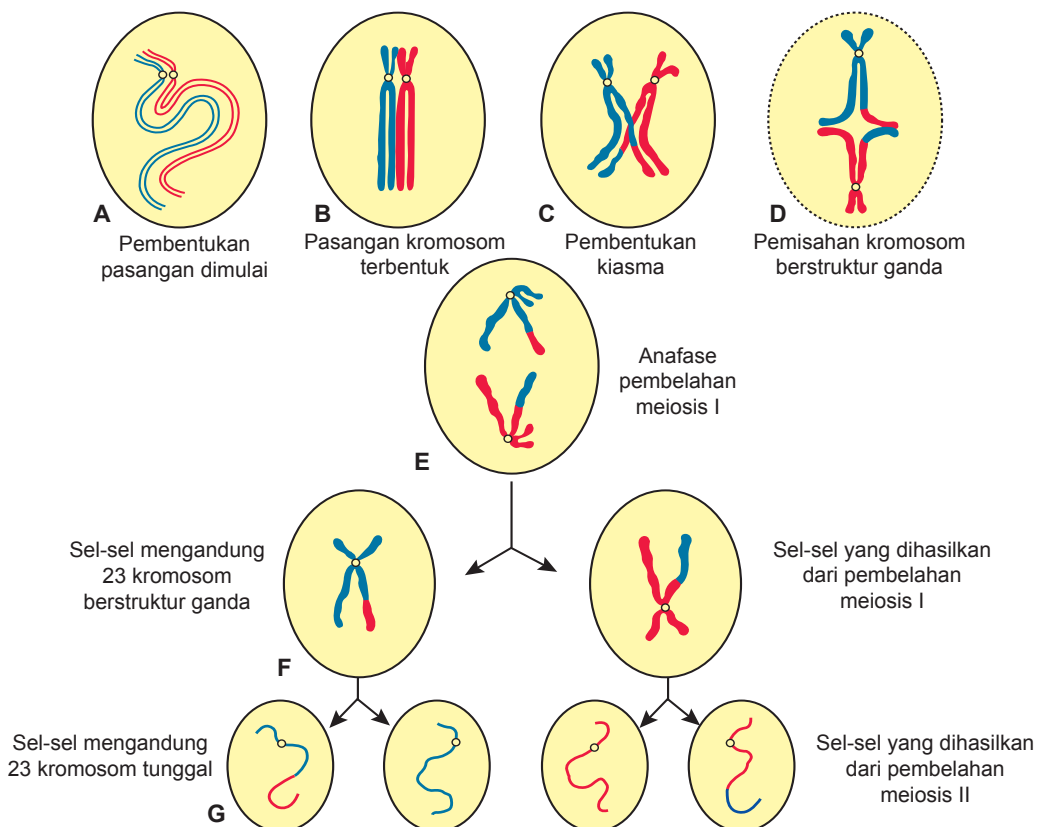
di antara pasangan kromosom homolog (Gambar 2.4C). Segmen-segmen kromatid terputus dan dipertukarkan ketika kromosom homolog terpisah. Saat terjadi pemisahan, titik pertukaran menyatu sementara dan membentuk struktur berbentuk seperti X, yang disebut **kiasma** (Gambar 2.4C). Pada setiap pembelahan meiosis I, sering terjadi sekitar 30 hingga 40 pertukaran silang (satu atau dua per kromosom) antar gen-gen yang terpisah jauh di satu kromosom.

Akibat pembelahan meiosis:

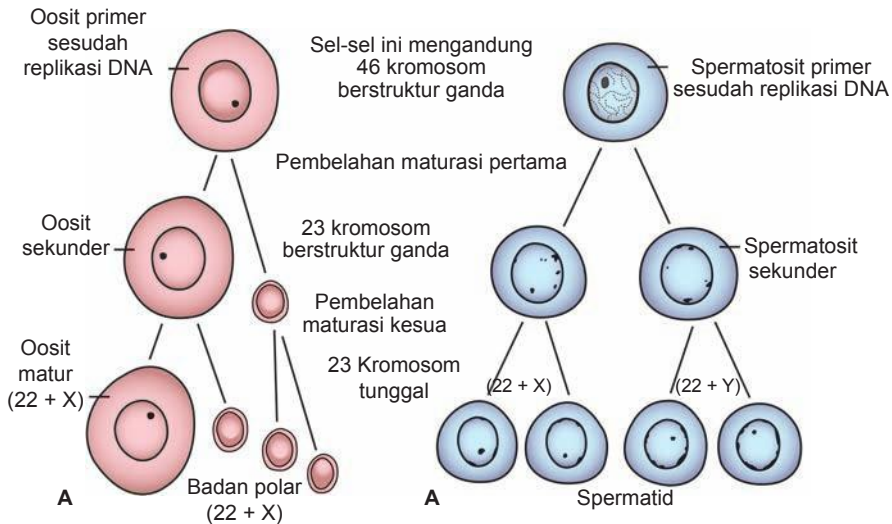
- **Variabilitas genetik** meningkat melalui
 - pertukaran silang, yang menyebabkan redistribusi materi genetik
 - distribusi acak kromosom homolog ke sel anak
- Setiap sel germinativum mengandung kromosom dalam jumlah haploid sehingga pada saat fertilisasi, jumlah diploid 46 kembali terpulihkan.

Badan Polar

Juga selama meiosis, satu oosit primer menghasilkan empat sel anak, masing-masing memiliki $22 + 1$ kromosom X (Gambar 2.5A).



Gambar 2.4 Pembelahan meiosis I dan II. **A.** Kromosom homolog saling mendekati. **B.** Pasangan kromosom homolog, dan setiap anggota pasangan terdiri dari dua kromatid. **C.** Kromosom homolog yang berpasangan secara erat saling bertukar fragmen kromatid (pertukaran silang). Perhatikan kiasma. **D.** Kromosom berstruktur ganda memisahkan diri. **E.** Anafase pembelahan meiosis I. **F, G.** Selama pembelahan meiosis II, kromosom berstruktur ganda berpisah di sentromer. Pada akhir pembelahan, kromosom di dalam keempat sel anak tersebut berbeda satu sama lain.



Gambar 2.5 Proses yang terjadi selama pembelahan maturasi pertama dan kedua. **A.** Sel germinativum primitif wanita (oosit primer) hanya menghasilkan satu gamet matur, yaitu oosit matur. **B.** Sel germinativum primitif pria (spermatosit primer) menghasilkan empat spermatid, yang keempatnya berkembang menjadi spermatozoa.

Namun hanya satu yang berkembang menjadi gamet matur, oosit; tiga lainnya, **badan polar**, hanya menerima sedikit sitoplasma dan mengalami degenerasi selama perkembangan selanjutnya. Demikian pula, satu spermatosit primer menghasilkan empat sel anak, dua sel anak memiliki

ki $22 + 1$ kromosom X dan dua lainnya memiliki $22 + 1$ kromosom Y (Gambar 2.5B). Namun, berbeda dengan pembentukan oosit, keempat sel anak berkembang menjadi gamet matur.

Korelasi Klinis

Cacat Lahir dan Abortus Spontan: Faktor Kromosom dan Genetik

Abnormalitas kromosom, yang dapat berupa abnormalitas **numerik** atau **struktural**, merupakan penyebab penting cacat lahir dan abortus spontan. Diperkirakan bahwa 50% konsepsi berakhir dengan abortus spontan dan 50% dari janin abortus spontan ini mengidap abnormalitas kromosom mayor. Oleh sebab itu, sekitar 25% konseptus menderita cacat kromosom mayor. Abnormalitas kromosom yang paling sering dijumpai pada abortus adalah **45, X** (sindrom Turner), triploidi, trisomi 16. Abnormalitas kromosom menjadi penyebab 10% cacat lahir mayor, dan **mutasi gen** menyebabkan 8% lainnya.

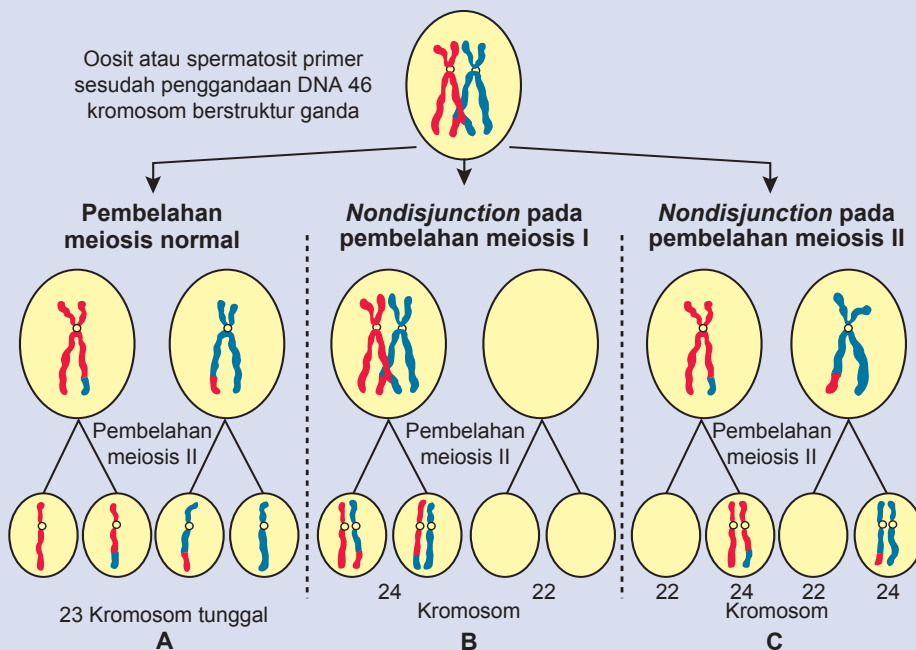
Abnormalitas Numerik (Jumlah)

Sel somatik manusia normal mengandung 46 kromosom; gamet normal mengandung 23 kromosom. Sel somatik normal berjumlah **diploid**, atau **2n**; gamet normal berjumlah **haploid**, atau **n**. **Euploid** merujuk pada semua

kelipatan bulat n (misal, diploid atau triploid). Aneuploid merujuk pada semua jumlah kromosom yang bukan euploid; biasanya digunakan bila terdapat satu kromosom tambahan (**trisomi**) atau bila satu kromosom hilang (**monosomi**). Abnormalitas dalam jumlah kromosom dapat dimulai sewaktu pembelahan meiosis atau mitosis. Pada **meiosis**, dua anggota dari sepasang kromosom homolog normalnya memisahkan diri selama pembelahan meiosis pertama sehingga setiap sel anak menerima satu anggota dari setiap pasangan (Gambar 2.6A). Namun, kadang-kadang tidak terjadi pemisahan (**nondisjunction**), dan kedua anggota dari sepasang kromosom bergerak ke satu sel (Gambar 2.6B,C). Akibat dari tidak berpisahnya kromosom, satu sel menerima 24 kromosom, dan lainnya menerima 22 bukan 23 yang merupakan jumlah normal. Saat fertilisasi, ketika satu gamet mempunyai 23 kromosom menyatu dengan gamet yang mempunyai 24 atau 22 kromosom, hasilnya adalah seorang individu dengan 47 kromosom (trisomi) atau 45 kromosom (monosomi). **Non-disjunction**, yang terjadi balk

(berlanjut)

(lanjutan)



Gambar 2.6 A. Pembelahan maturasi normal. B. Nondisjunction pada pembelahan meiosis pertama. C. Nondisjunction pada pembelahan meiosis kedua.

selama pembelahan meiosis pertama ataupun kedua pada sel germinativum, dapat mengenai autosom atau kromosom seks. Pada wanita, insidensi abnormalitas kromosom, termasuk *nondisjunction*, meningkat seiring bertambahnya usia, terutama pada usia 35 tahun atau lebih.

Kadang, *nondisjunction* terjadi sewaktu mitosis (*mitotic nondisjunction*) pada sel embrionik selama tahap pembelahan sel yang paling awal. headaan ini menyebabkan **mosaikisme**, dengan beberapa sel mempunyai jumlah kromosom abnormal dan lainnya normal. Individu yang mengidap kelainan ini dapat menunjukkan sedikit atau banyak ciri sindrom tertentu, tergantung pada jumlah sel yang terkena dan distribusinya.

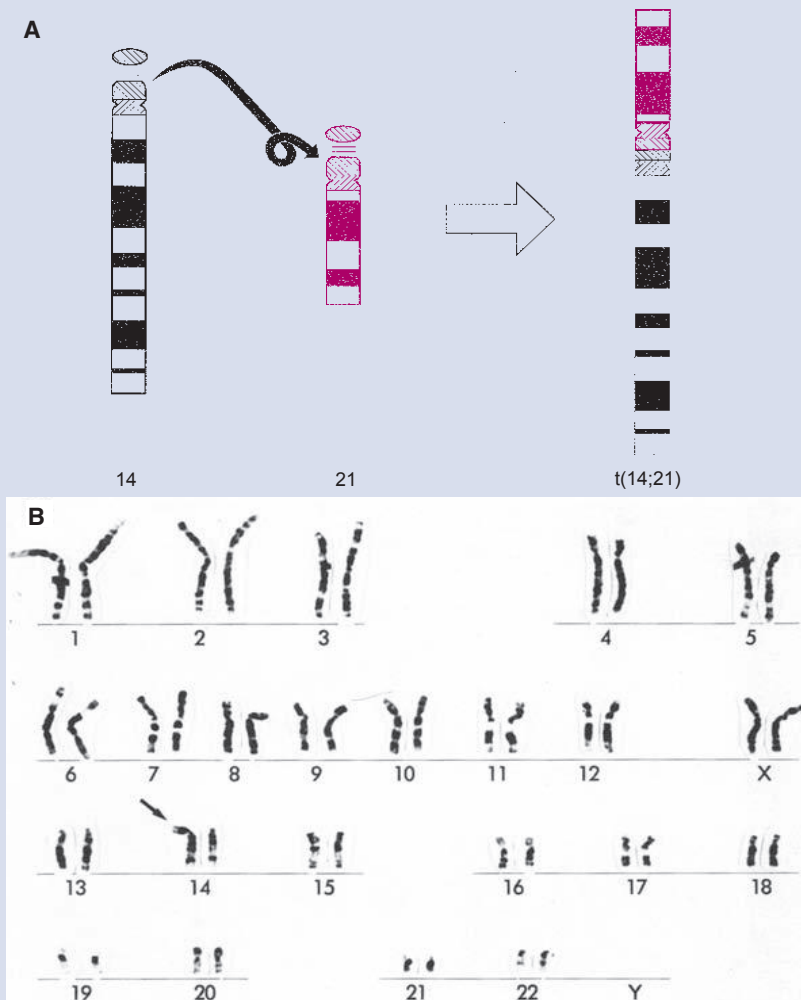
Ada kalanya kromosom putus dan bagian dari satu kromosom melekat pada kromosom lainnya. **Translokasi** yang demikian dapat menjadi **seimbang**, yaitu pemutusan dan penyambungan kembali terjadi di antara dua kromosom, tetapi tidak ada materi genetik penting yang hilang sehingga individu tersebut normal; atau dapat menjadi **tidak seimbang**, yaitu bagian dari satu kromosom hilang dan menyebabkan perubahan fenotipe. Sebagai contoh, translokasi yang tidak seimbang antara lengan panjang kromosom 14 dan 21 selama meiosis I atau II menghasilkan gamet dengan satu salinan tambahan kromosom 21, salah satu penyebab sindrom Down (Gambar 2.7). Translokasi khususnya sering terjadi

antara kromosom 13, 14, 15, 21, dan 22 karena mereka berkelompok selama meiosis.

TRISOMI 21 (SINDROM DOWN) Sindrom Down disebabkan oleh satu salinan tambahan **kromosom 21 (trisomi 21)** (Gambar 2.8). Ciri-ciri anak dengan sindrom Down meliputi retardasi pertumbuhan; berbagai tingkat disabilitas intelektual abnormalitas kraniofasial, termasuk kelopak mata sipit ke atas, lipatan epikantus (lipatan kulit tambahan di sudut medial mata), wajah datar dan telinga yang kecil; cacat jantung; dan hipotonia (Gambar 2.9). Individu ini juga memiliki risiko yang lebih besar untuk menderita leukemia, infeksi, disfungsi tiroid, dan penuaan dini. Selain itu, terdapat peningkatan frekuensi penyakit Alzheimer dengan onset yang lebih cepat pada penderita sindrom Down. Pada 95% kasus, sindrom ini disebabkan oleh trisomi 21 sebagai akibat dari kegagalan pemisahan pada fase meiosis, dan pada 75% dari kejadian ini, *nondisjunction* terjadi selama **pembentukan oosit**. Insidensi sindrom Down diperkirakan satu dari 2000 konseptus pada wanita berusia kurang dari 25 tahun. Risiko ini meningkat seiring dengan usia ibu yaitu 1 dari 300 konseptus pada ibu berusia 35 tahun dan 1 dari 100 pada usia 40 tahun.

Sekitar 4% kasus sindrom Down, terjadi transloka-

(lanjutan)



Gambar 2.7 A. Translokasi lengan panjang kromosom 14 dan 21 di sentromer. Hilangnya lengan pendek tidak memiliki makna signifikan secara klinis, dan individu ini secara klinis normal, walaupun mereka berisiko mempunyai keturunan dengan translokasi yang tidak seimbang. B. Kariotipe translokasi kromosom 21 ke 14, menyebabkan sindrom Down.

si tidak seimbang antara kromosom 21 dan kromosom 13, 14, 15 atau 21 (Gambar 2.7). 1% terakhir disebabkan oleh mosaikisme yang diakibatkan oleh kegagalan pemisahan pada fase mitosis. Individu ini memiliki beberapa sel dengan jumlah kromosom normal dan sebagian lainnya aneuploid. Individu ini dapat memperlihatkan beberapa atau banyak ciri sindrom Down.

TRISOMI 18 Pasien dengan **trisomi 18** menunjukkan gambaran berikut ini: disabilitas intelektual, cacat jantung kongenital, telinga letak rendah, dan fleksi jari tangan dan tangan (Gambar 2.10). Selain itu, pasien sering memper-

lihatkan mikrognatia, kelainan ginjal, sindaktili, dan malformasi sistem tulang rangka. Insidensi kelainan ini diperkirakan 1 dari 5000 neonatus. 85% meninggal pada usia kehamilan antara 10 minggu hingga aterm, sedangkan mereka yang dilahirkan hidup biasanya meninggal pada usia 2 bulan. Sekitar 5% dapat hidup lebih dari 1 tahun.

TRISOMI 13 Abnormalitas utama **trisomi 13** adalah disabilitas intelektual, holoprosensefalus, cacat jantung kongenital, tuli, bibir dan palatum sumbing, dan kecacatan mata seperti mikrofthalmia, anoftalmia, dan koloboma (Gambar 2.11). Insidensi abnormalitas

(lanjutan)



Gambar 2.8 Kariotipe trisomi 21, sindro Down.



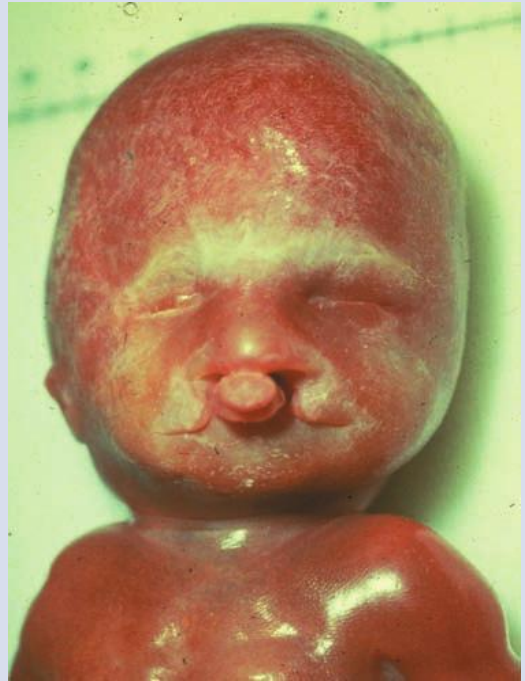
Gambar 2.9 **A.** Anak dengan sindrom Down. Perhatikan wajah datar dan lebar, fisura palpebra oblik, dan lidah yang terjulur. Anak dengan sindrom Down biasanya mempunyai disabilitas intelektual dalam berbagai derajat dan banyak yang mengidap cacat jantung. **B.** Ciri lainnya dari penderita ini adalah tangan yang lebar dengan satu alur yang transversal (simian).



Gambar 2.10 Anak dengan trisomi 18. Perhatikan telinga letak rendah, mulut kecil, mandibula yang kecil (mikrognatia), fleksi tangan, dan tidak adanya dan/atau hipoplasia tulang radius dan ulna.

ini sekitar 1 dari 20.000 kelahiran hidup, dan lebih dari 90% bayi meninggal pada bulan pertama kehidupannya. Sekitar 5% hidup lebih dari 1 tahun.

SINDROM KLINEFELTER Gambaran klinis **sindrom Klinefelter**, hanya ditemukan pada pria dan biasanya dideteksi dengan amniosentesis, berupa sterilitas, atrofi testis, hialinisasi tubulus seminiferus, dan biasanya ginekomastia. Sel-sel mempunyai 47 kromosom dengan satu komplemen kromosom sex tipe XXY, dan **badan kromatin seks (Barr)** ditemukan pada 80% kasus. (**Badan Barr**: dibentuk oleh pepadatan kromosom X yang mengalami inaktivasi; badan Barr juga terdapat pada wanita normal karena salah satu kromosom X normalnya mengalami inaktivasi). Insidensinya sekitar 1 dari 500 pria. Kegagalan pemisahan homolog XX merupakan penyebab tersering. Kadang-kadang, penderita sindrom Klinefelter mempunyai 48 kromosom: 44 autosom dan 4 kromosom seks (48, XXXY). Walaupun biasanya tidak terjadi disabilitas intelektual, semakin banyak kromosom X, semakin besar kemungk-



Gambar 2.11 Anak dengan trisomi 13. Perhatikan bibir sumbing bilateral, dahi yang landai dan anoftalmia.

inan terjadi gangguan kognitif dalam berbagai derajat.

SINDROM TURNER **Sindrom Turner**, dengan 45, kariotipe X, adalah satu-satunya monosomi yang masih memungkinkan kehidupan. Meskipun begitu, 98% janin dengan sindrom ini mengalami abortus spontan. Beberapa yang bertahan hidup memiliki penampilan wanita dengan sangat jelas (Gambar 2.12) dan ditandai dengan tidak adanya ovarium (**disgenesis gonad**) dan postur tubuh yang pendek. Abnormalitas lain yang sering dijumpai adalah leher bersayap, limfedema ekstremitas, deformitas tulang rangka, dan dada lebar dengan puting yang terpisah jauh. Sekitar 55% wanita yang terkena bersifat monosomik untuk X dan badan kromatin negatif yang disebabkan kegagalan pemisahan. Pada 80% dari wanita ini, penyebabnya adalah kegagalan pemisahan pada **gamet pria**. Pada wanita sisanya, penyebabnya adalah abnormalitas struktur kromosom X atau kegagalan pemisahan mitosis yang mengakibatkan mosaikisme.

SINDROM TRIPLE X Pasien dengan sindrom **triple X (47, XXX)** sering tidak terdiagnosa karena gambaran fisiknya yang ringan. Namun, para wanita ini sering

(lanjutan)



Gambar 2.12 Pasien dengan sindrom Turner. **A.** Saat lahir. Perhatikan kulit yang longgar di bagian belakang leher akibat sisa higroma kistik (kista berisi cairan), leher yang pendek, malformasi telinga dan pembengkakan tangan **B** dan kaki **C** akibat limfedema. **D.** Pada usia 6 tahun, leher yang bersayap tampak jelas dan puting terpisah jauh dengan dada yang lebar.

memiliki masalah dengan kemampuan bicara dan kepercayaan diri. Mereka memiliki dua badan kromatin seks di dalam selnya.

Abnormalitas Struktural

Abnormalitas struktur kromosom, yang mengenai satu kromosom atau lebih, biasanya disebabkan oleh pemutusan kromosom. Pemutusan ini diduga disebabkan oleh faktor lingkungan, seperti virus, radiasi dan obat-

obatan, namun buktinya kurang meyakinkan. Akibat pemutusan ini tergantung dari apa yang terjadi pada potongan kromosom tersebut. Pada beberapa kasus, potongan kromosom hilang dan bayi dengan **delesi** parsial suatu kromosom akan mengalami kelainan. Suatu sindrom yang terkenal, yang disebabkan oleh delesi parsial lengan pendek kromosom 5, adalah **sindrom cri-du-chat**. Bayi yang menderita sindrom ini memiliki tangisan seperti kucing, mikrosefalus (kepala yang kecil),

(lanjutan)

disabilitas intelektual, dan kelainan jantung kongenital. Banyak sindrom lainnya yang relatif jarang diketahui disebabkan oleh delesi parsial kromosom.

Mikrodelesi yang hanya mengenai beberapa **gen yang berdekatan**, dapat menyebabkan **sindrom mikrodelesi** atau **contiguous gene syndrome**. Tempat terjadinya delesi ini, disebut **contiguous gene complex**, biasanya diidentifikasi menggunakan **fluorescence in situ hybridization (FISH; lihat hal. 20)**. Contoh suatu mikrodelesi yang terjadi pada lengan panjang kromosom 15 (15q11-15q 13 [Catatan: kromosom memiliki lengan panjang, yang disebut "q", dan lengan pendek, yang disebut "p", berdasarkan posisi sentromer.]). Saat terjadi mikrodelesi pada kromosom maternal, hal ini menyebabkan **sindrom Angelman**, dan anak mengalami disabilitas intelektual, tidak dapat berbicara, mengalami perkembangan motorik yang buruk, dan rentan terhadap serangan tertawa spontan dan berkepanjangan (Gambar 2.13). Jika mikrodelesi terjadi pada kromosom paternal,

maka timbul **sindrom Prader-Willi**. Individu yang terkena mengalami hipotonia, obesitas, disabilitas intelektual, hipogonadisme dan kriptorkismus (Gambar 2.14). Karakteristik yang diekspresikan berbeda bergantung pada apakah materi genetik diwariskan dari ibu atau ayah, adalah contoh **pencetakan genom (genomic imprinting)**. **Contiguous gene syndrome** lain yang diwariskan dari kedua orang tua mencakup sindrom **Miller-Dieker** (lissensefalus, keterlambatan perkembangan, kejang dan kelainan jantung dan wajah akibat delesi di 17p13) dan sebagian besar kasus **sindrom 22q11** (cacat palatum, cacat jantung konotrunkal, keterlambatan bicara, gangguan belajar, dan gangguan mirip-skizofrenia akibat delesi di 22q11).

Bagian yang rapuh (fragile site) adalah daerah kromosom yang memperlihatkan kecenderungan untuk terpisah atau terputus di bawah manipulasi sel tertentu. Sebagai contoh, bagian yang rapuh dapat



Gambar 2.13 Penderita sindrom Angelman akibat mikrodelesi pada kromosom 15 maternal. Jika kecacatan diwariskan pada kromosom paternal, maka timbul sindrom Prader-Willi (Gambar 2.14).



Gambar 2.14 Penderita sindrom Prader-Willi akibat mikrodelesi pada kromosom 15 paternal. Jika kecacatan diwariskan pada kromosom maternal, maka timbul sindrom Angelman (Gambar 2.13).

(lanjutan)

diperlihatkan dengan mengkultur limfosit dari seorang pasien di dalam media kekurangan folat. Walaupun telah ditemukan banyak bagian yang rapuh dan mengandung **pengulangan CGG**, hanya yang berada di dalam gen **FMRI** pada lengan panjang kromosom X (Xq27) saja yang telah dikaitkan dengan perubahan fenotipe dan disebut **fragile X syndrome**. Lebih dari 200 pengulangan muncul di regio promotor gen pada individu yang terkena dibandingkan dengan 6 hingga 54 pengulangan pada subyek normal. *Fragile X syndrome* ditandai dengan disabilitas intelektual, telinga besar, rahang menonjol, dan testis besar. Sindrom ini terjadi pada 1 per 5.000 individu dan karena kondisi ini terkait kromosom X, hampir sepenuhnya memengaruhi pria, yang mungkin menjadi penyebab banyaknya jumlah pria di antara penderita yang mengalami gangguan kognitif. *Fragile X syndrome* adalah penyebab disabilitas intelektual kedua setelah sindrom Down akibat abnormalitas genetik.

Mutasi Gen

Banyak malformasi kongenital pada manusia bersifat menurun, dan beberapa menunjukkan pola pewarisan Mendel yang jelas. Banyak cacat lahir secara langsung disebabkan oleh perubahan pada struktur atau fungsi gen tunggal, oleh sebab itu dinamakan **mutasi gen tunggal**. Cacat tipe ini diperkirakan bertanggung jawab atas 8% dari seluruh malformasi manusia.

Dengan pengecualian kromosom X dan Y pada pria, gen terdapat dalam bentuk berpasangan, atau alel, sehingga terdapat dua dosis untuk setiap determinan genetik: satu dari ibu dan satu dari ayah. Jika satu gen mutan menyebabkan abnormalitas dengan satu dosis tunggal, meskipun terdapat alel normal, mutasi ini bersifat **mutasi dominan**. Jika kedua alel bersifat abnormal (dosis ganda) atau jika mutasi terkait X (terjadi pada kromosom X) pada pria, maka mutasi ini merupakan **mutasi resesif**. Variasi efek dari gen-gen mutan dapat disebabkan oleh **faktor pemodifikasi**.

Aplikasi teknik biologi molekular telah meningkatkan pengetahuan kita mengenai gen-gen yang bertanggung jawab untuk perkembangan normal. Sebaliknya, analisis genetik pada sindrom manusia telah menunjukkan bahwa mutasi pada banyak gen-gen yang sama ini menyebabkan beberapa abnormalitas kongenital dan penyakit anak. Oleh sebab itu, keterkaitan antara gen kunci dalam

perkembangan dan perannya dalam sindrom klinis menjadi semakin jelas.

Selain menyebabkan malformasi kongenital, mutasi dapat menyebabkan **kelainan bawaan metabolisme** (*inborn errors of metabolism*). Penyakit-penyakit ini, di antaranya yang paling sering dijumpai adalah **fenilketonuria**, **homosistinuria**, dan **galaktosemia**, dapat disertai dengan atau menyebabkan disabilitas intelektual dalam derajat bervariasi jika tidak diberikan pemberian diet dan perawatan medis yang sesuai.

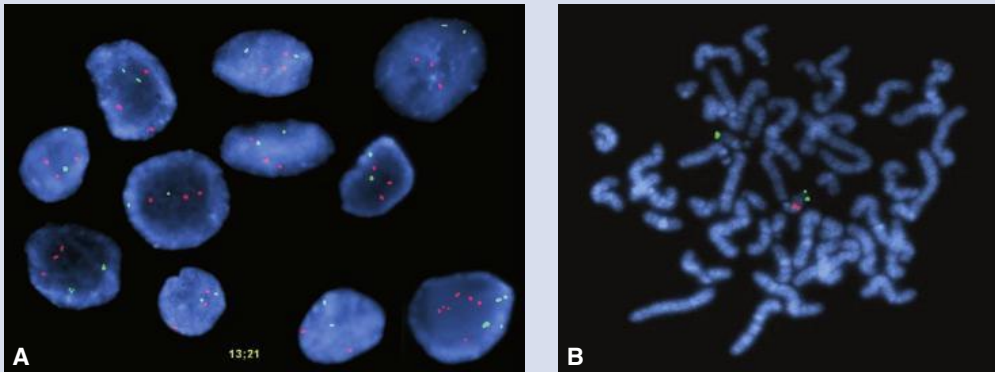
Teknik Diagnostik untuk Mengidentifikasi Abnormalitas Genetik

Analisis sitogenetik digunakan untuk menilai jumlah dan integritas kromosom. Teknik ini memerlukan sel-sel yang sedang membelah, yang biasanya berarti membuat biakan sel yang dihentikan pada tahap metafase melalui pemberian bahan kimia. Kromosom **diwarnai dengan Giemsa** untuk memperlihatkan pola pita terang dan gelap (pita-G; Gambar 2.7) yang khas untuk setiap kromosom. Setiap pita mewakili 5 hingga 10 x 10⁶ pasangan basa DNA, yang mungkin mencakup beberapa hingga ratusan gen. Baru-baru ini dikembangkan teknik **high-resolution metaphase banding** yang memperlihatkan lebih banyak pita yang mewakili potongan DNA yang lebih kecil sehingga memungkinkan diagnosis delesi kecil.

Teknik molekular, seperti **FISH**, menggunakan pelacak DNA spesifik untuk mengidentifikasi ploidi untuk beberapa kromosom tertentu dan untuk mendeteksi mikrodelesi. Pelacak berfluoresensi dihibridisasi ke kromosom atau lokus genetik menggunakan sel di kaca objek, dan hasilnya dilihat menggunakan mikroskop fluoresens (Gambar 2.15).

Microarray menggunakan titik-titik sekuens DNA spesifik (pelacak) yang dilekatkan pada permukaan padat, biasanya kaca atau silikon (*Affymetrix chip*). Pelacak ini dapat merupakan sekuens pendek dari satu gen atau elemen DNA lainnya yang digunakan untuk menghibridisasi sampel cDNA atau cRNA (sampel target). Hibridisasi sekuens target-pelacak dideteksi dan diukur menggunakan teknik fluoresens atau teknik pemeriksaan lainnya. Hasilnya dapat mendeteksi polimorfisme, mutasi dan perubahan pada tingkat ekspresi pada nukleotida tunggal. Saat ini, beberapa perusahaan menawarkan teknik demikian secara komersial bagi siapa saja yang menginginkan genomnya diuji atau disekuens.

(berlanjut)



Gambar 2.15 A. FISH, menggunakan sebuah pelacak untuk kromosom 21 (*titik merah*). Perhatikan bahwa terdapat tiga titik merah pada setiap sel, yang menunjukkan trisomi 21 (*sindrom Down*). *Titik hijau* menunjukkan pelacak kontrol untuk kromosom 13. Dua sel bertumpuk-tindih di kanan bawah, mengesankan adanya pelacak multipel. B. Analisis FISH pada sindrom delesi 22q11. Sinyal hijau mengidentifikasi kromosom 22; sinyal merah mewakili pelacak FISH N25, yang berada di dalam regio q11. Terdapat hanya pada salah satu pasangan kromosom 22 yang menunjukkan bahwa kromosom lainnya mengalami delesi 22q11.

PERUBAHAN MORFOLOGI SELAMA MATURASI GAMET

Oogenesis

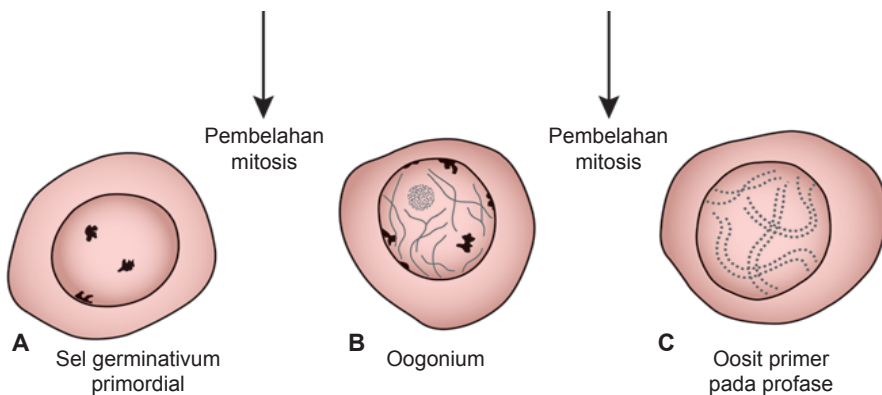
Oogenesis adalah proses terjadinya diferensiasi oogonia menjadi oosit matur.

Maturasi Oosit Dimulai Sebelum Lahir

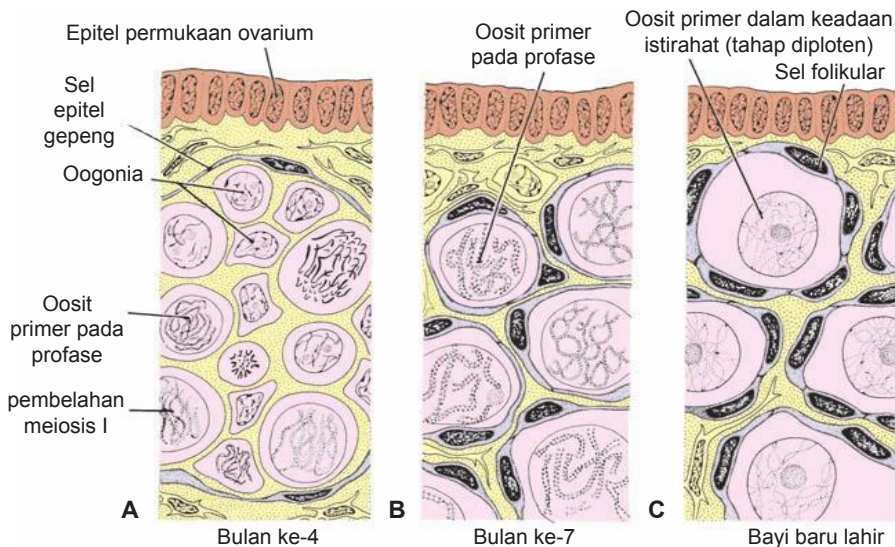
Setelah **PGC** (*Primordial Germ Cells*) sampai di dalam gonad seseorang yang secara genetik adalah perempuan, PGC berdiferensiasi menjadi **oogonia** (Gambar 2.16A,B). Sel-sel ini mengalami sejumlah pembelahan mitosis, dan di akhir bulan ketiga, tersusun dalam kelompok-kelompok yang dikelilingi oleh satu lapisan sel-sel epitel gepeng (Gambar 2.17 dan 2.18). Sementara semua oogonia dalam satu kelompok kemungkinan berasal dari satu sel tunggal, sel epitel gepeng, yang dikenal sebagai

sel folikular, berasal dari epitel permukaan yang melapisi ovarium.

Sebagian besar oogonia terus membelah melalui mitosis, namun beberapa menghentikan pembelahan selnya pada tahap profase meiosis I dan membentuk **oosit primer** (Gambar 2.16C dan 2.17A). Selama beberapa bulan kemudian, jumlah oogonia meningkat pesat dan pada bulan kelima perkembangan pranatal, jumlah total sel germinativum di dalam ovarium mencapai jumlah maksimalnya, yang diperkirakan berjumlah 7 juta. Pada saat ini, dimulailah kematian sel, dan banyak oogonia dan oosit primer berdegenerasi dan menjadi **atresia**. Pada bulan ketujuh, sebagian besar oogonia telah berdegenerasi kecuali beberapa yang berada di dekat permukaan. Semua oosit primer yang bertahan hidup telah memasuki tahap profase meiosis I dan, kebanyakan



Gambar 2.16 Diferensiasi PGC menjadi oogonia dimulai sesaat sesudah kedatangannya di dalam ovarium. Pada bulan ketiga perkembangan, beberapa oogonia menghasilkan oosit primer yang memasuki tahap profase pembelahan meiosis I. Profase ini dapat berlangsung selama 40 tahun atau lebih dan berakhir hanya saat sel-sel memulai maturasi akhirnya. Selama periode ini, sel-sel membawa 46 kromosom berstruktur ganda.



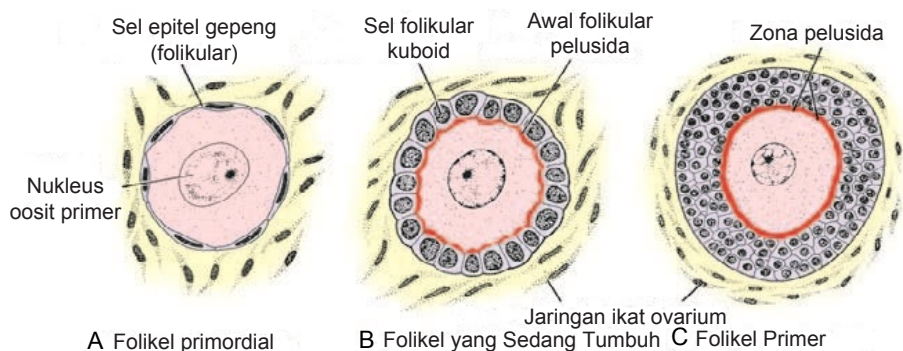
Gambar 2.17 Potongan ovarium pada berbagai tahapan perkembangan. **A.** Oogonia membentuk kelompok-kelompok di bagian korteks ovarium. Beberapa menunjukkan mitosis; lainnya telah berdiferensiasi menjadi oosit primer dan memasuki tahap profase pembelahan meiosis I. **B.** Hampir seluruh oogonia berubah menjadi oosit primer pada tahap profase pada pembelahan meiosis I. **C.** Tidak terdapat oogonia. Setiap oosit primer dikelilingi oleh sebuah lapisan sel folikular, membentuk folikel primordial. Oosit telah memasuki tahap diploten profase, yang pada tahap ini, oosit tetap demikian hingga sesaat sebelum ovulasi. Hanya pada saat itu, oosit memasuki metafase pembelahan meiosis I.

dari oosit tersebut, masing-masing dikelilingi oleh suatu lapisan sel epitel gepeng folikular (Gambar 2.17B). Satu oosit primer, bersama dengan sel-sel epitel gepeng yang mengelilinginya, disebut sebagai **folikel primordial** (Gambar 2.18A).

Maturasi Oosit Berlanjut Saat Pubertas

Menjelang kelahiran, seluruh oosit primer telah memulai tahap profase meiosis I, tetapi tidak berlanjut ke metafase, melainkan oosit ini memasuki **tahap diploten**, yaitu tahap istirahat selama profase yang ditandai oleh adanya jala-jala kromatin (Gambar 2.17C). *Oosit primer tetap tertahan pada tahap profase dan tidak menyelesaikan pembelahan meiosis I sebelum mencapai pubertas.* Keadaan tertahan ini ditimbulkan oleh **oocyte maturation inhibitor (OMI)**, peptida kecil

yang disekresikan oleh sel folikular. Jumlah total oosit primer saat lahir diperkirakan bervariasi dari 600.000 hingga 800.000. Selama masa kanak-kanak, sebagian besar oosit menjadi atresia, hanya sekitar 40.000 yang ada saat permulaan pubertas, dan kurang dari 500 yang akan diovasikan. Beberapa oosit yang mencapai maturitas pada tahap akhir kehidupannya lanjut telah berada dalam keadaan dorman pada tahap diploten pada pembelahan meiosis I selama 40 tahun atau lebih sebelum mengalami ovulasi. Tidak diketahui apakah tahap diploten merupakan fase yang paling tepat untuk melindungi oosit terhadap pengaruh lingkungan. Fakta bahwa meningkatnya risiko mempunyai anak dengan abnormalitas kromosom seiring bertambahnya usia ibu, menunjukkan bahwa oosit primer rentan terhadap kerusakan seiring dengan penuaan.



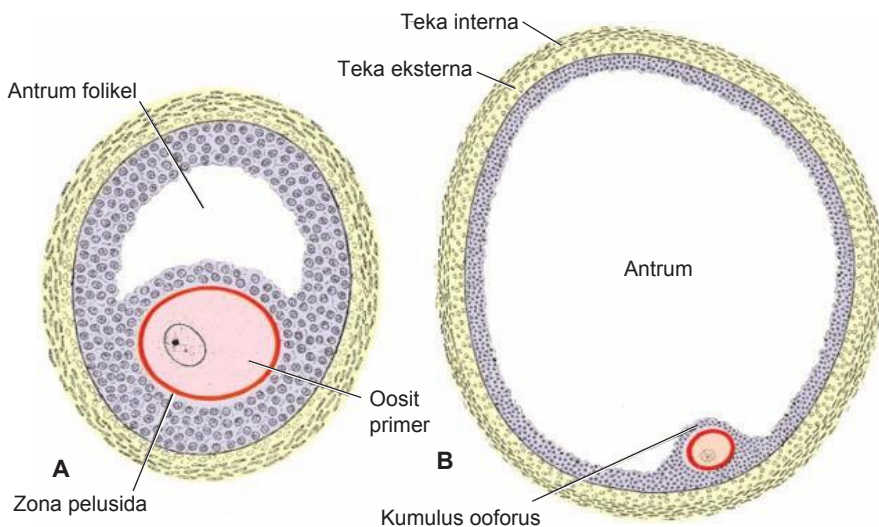
Gambar 2.18 **A.** Folikel primordial yang terdiri dari sebuah oosit primer dikelilingi oleh satu lapisan sel epitel gepeng. **B.** Folikel stadium pra-antral atau primer dini yang diambil dari cadangan folikel primordial. Seiring dengan pertumbuhan folikel, sel-sel folikular menjadi kuboid dan mulai menyekresikan zona pelusida, yang tampak sebagai bercak-bercak tidak teratur di permukaan oosit. **C.** Folikel primer matur (pra-antral) dengan sel-sel folikular membentuk lapisan-lapisan sel granulosa di sekitar oosit dan terdapat zona pelusida yang berbatas tegas.

Saat pubertas, terbentuk cadangan folikel yang sedang tumbuh dan terus dipertahankan oleh pasokan folikel primordial. Setiap bulan, 15 hingga 20 folikel yang dipilih dari cadangan ini menjadi matur. Beberapa kemudian mati, sementara lainnya mulai mengumpulkan cairan di dalam rongga yang disebut antrum, sehingga masuk pada **tahap antral** atau **vesikular** (Gambar 2.19A). Cairan terus berakumulasi sedemikian rupa, sehingga sesaat sebelum ovulasi, folikel cukup membesar dan disebut **folikel vesikular** matur atau **folikel Graaf** (Gambar 2.19B). Tahap antral adalah tahap terlama, sedangkan tahap vesikular matur berlangsung sekitar 37 jam sebelum ovulasi.

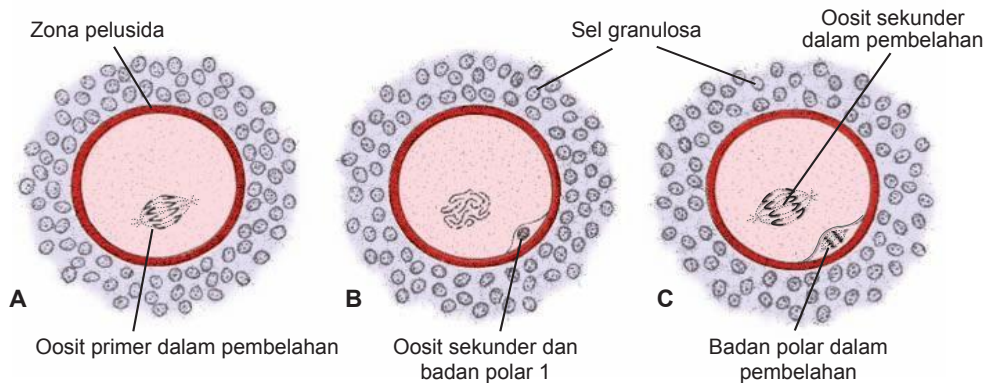
Ketika folikel primordial mulai tumbuh, sel-sel folikular di sekitarnya berubah dari gepeng menjadi kuboid dan berproliferasi menghasilkan epitel **sel granulosa** yang berlapis, dan unit yang terbentuk disebut **folikel primer** (Gambar 2.18B, C). Sel granulosa terletak di membrana basalis yang memisahkannya dari jaringan ikat ovarium (sel stroma) di sekitarnya yang membentuk **teka folikuli**. Sel-sel granulosa dan oosit juga menyekresikan lapisan glikoprotein di permukaan oosit, membentuk **zona pelusida** (Gambar 2.18C). Seiring dengan pertumbuhan folikel, sel-sel teka folikuli tersusun membentuk lapisan bagian dalam sel-sel sekretorik, disebut **teka interna**, dan kapsul fibrosa di bagian luar, disebut **teka eksterna**. Sel-sel folikular juga membentuk tonjolan kecil seperti jari yang menembus zona pelusida dan berjaln dengan mikrovilus membran plasma oosit. Penonjolan ini penting untuk transpor material dari sel folikular ke oosit.

Seiring dengan berlanjutnya perkembangan, muncul ruang berisi cairan di antara sel-sel granulosa. Penyatuan ruang-ruang ini membentuk **antrum**, dan folikelnya disebut **folikel vesikular** atau antral. Mula-mula, antrum berbentuk bulan sabit, namun seiring dengan waktu, antrum ini membesar (Gambar 2.19). Sel-sel granulosa yang mengelilingi oosit tetap utuh dan membentuk **kumulus ooforus**. Saat masa maturitas, **folikel vesikular matur (Graaf)** dapat berdiameter 25 mm atau lebih. Folikel ini dikelilingi oleh teka interna, yang terdiri dari sel-sel dengan ciri-ciri menyekresi steroid, kaya pembuluh darah, dan teka eksterna, yang secara bertahap menyatu dengan jaringan ikat ovarium (Gambar 2.19).

Pada setiap siklus ovarium, sejumlah folikel mulai berkembang, tetapi biasanya hanya satu yang mencapai maturitas sepenuhnya. Folikel lainnya berdegenerasi dan menjadi atresia. Ketika folikel sekunder menjadi matur, lonjakan **luteinizing hormone (LH)** memicu fase pertumbuhan praovulasi. Meiosis I tertuntaskan, menghasilkan pembentukan dua sel anak dengan ukuran yang berbeda, masing-masing memiliki 23 kromosom berstruktur ganda (Gambar 2.20A,B). Satu sel, **oosit sekunder**, menerima sitoplasma paling banyak; lainnya, badan **polar pertama**, nyaris tidak mendapatkan sama sekali. Badan polar pertama terletak di antara zona pelusida dan membran sel oosit sekunder di dalam ruang perivitellina (Gambar 2.20B). Kemudian sel memasuki meiosis II tetapi terhenti pada tahap metafase sekitar 3 jam sebelum ovulasi. Meiosis II tertuntaskan hanya jika oosit mengalami fertilisasi; bila tidak, sel berdegenerasi dalam waktu 24 jam sesudah ovulasi. Badan polar pertama dapat mengalami pembelahan kedua (Gambar 2.20C).



Gambar 2.19 **A.** Folikel tahap vesikular (antral). Oosit, dikelilingi oleh zona pelusida, kosong di tengahnya; antrum berkembang melalui akumulasi cairan di antara ruang interselular. Perhatikan susunan sel-sel teka interna dan teka eksterna. **B.** Folikel vesikular matur (Graaf). Antrum telah sangat membesar, diisi dengan cairan folikular, dan dikelilingi oleh lapisan-lapisan sel granulosa. Oosit terbenam di dalam tumpukan sel granulosa, kumulus ooforus.



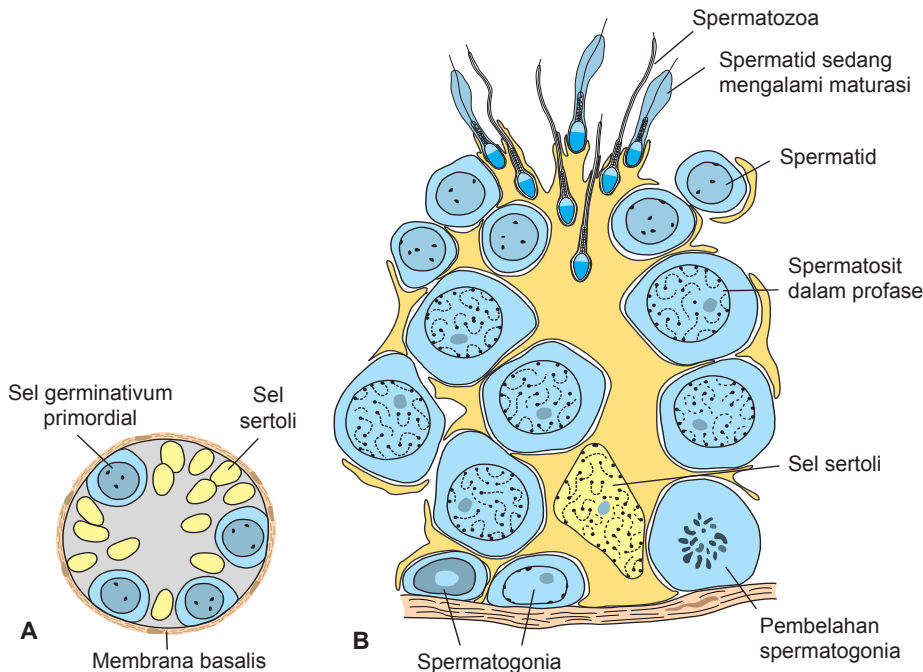
Gambar 2.20 Maturasi oosit. **A.** Oosit primer menunjukkan gelendong pembelahan meiosis I. **B.** Oosit sekunder dan badan polar pertama. Tidak terdapat membran nukleus. **C.** Oosit sekunder menunjukkan gelendong pembelahan meiosis II. Badan polar pertama juga membelah.

Spermatogenesis

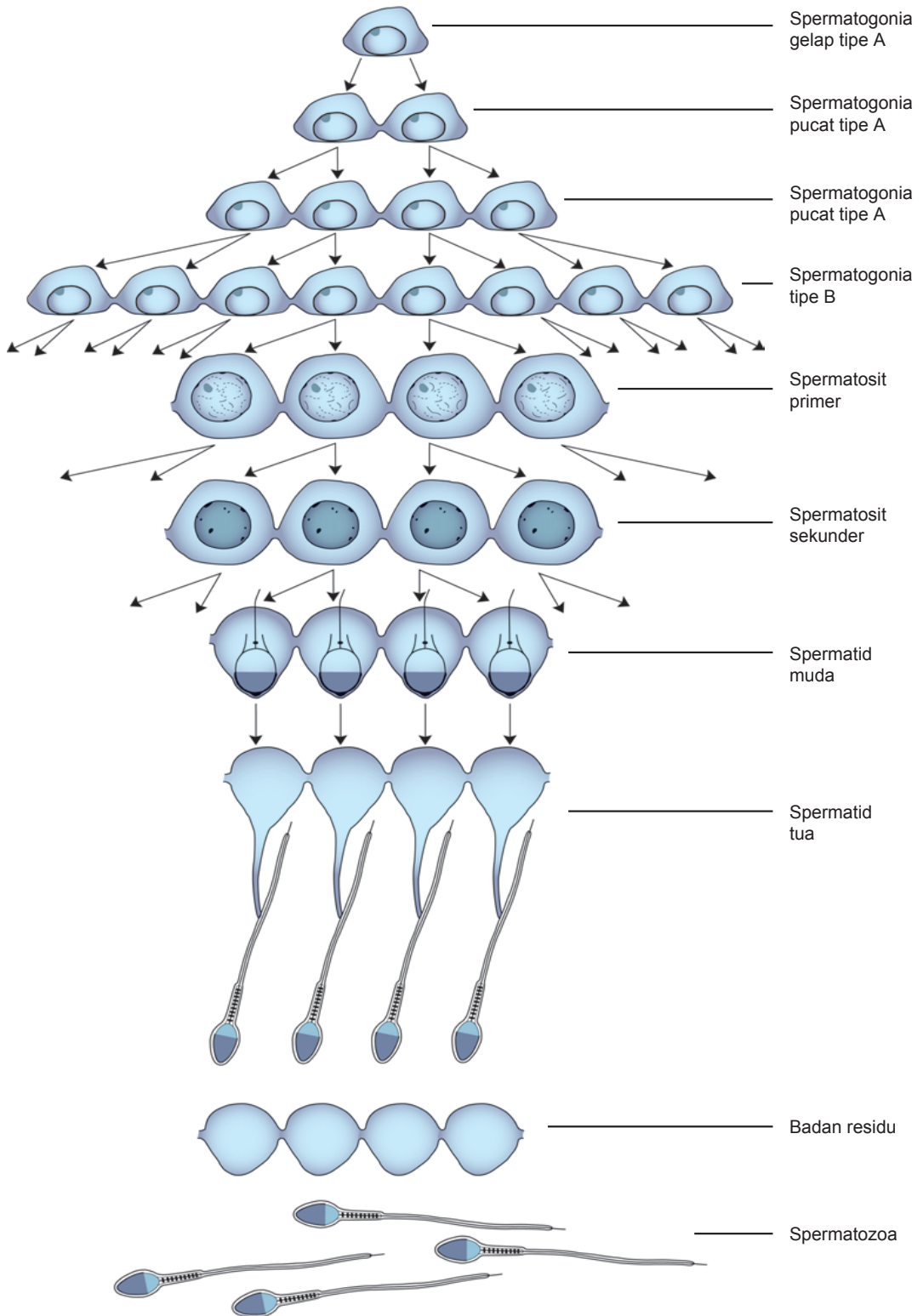
Maturasi Sperma Dirnulai Saat Pubertas

Spermatogenesis, yang dimulai saat pubertas, mencakup seluruh proses yang mengubah **spermatogonia** menjadi **spermatozoa**. Saat lahir, sel germinativum pada bayi laki-laki dapat dikenali di dalam korda seks testis sebagai sel-sel pucat besar yang dikelilingi oleh sel penunjang (Gambar 2.21A). Sel-sel penunjang, yang berasal dari epitel permukaan testis dengan cara yang sama seperti sel folikular, menjadi **sel sustentakular**, atau **sel Sertoli** (Gambar 2.21B).

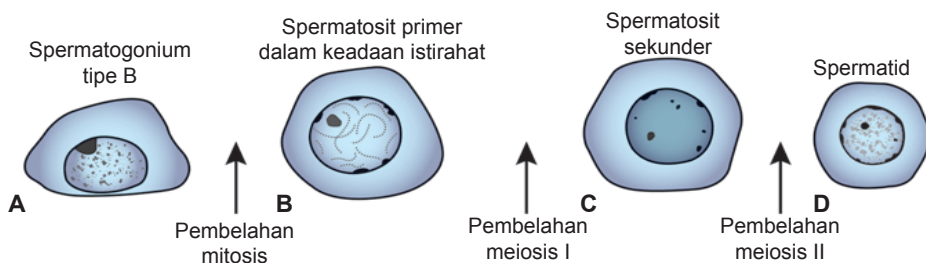
Sesaat sebelum pubertas, korda seks membentuk lumen dan menjadi **tubulus seminiferus**. Hampir pada saat yang bersamaan, PGC membentuk sel punca spermatogonia. Dalam interval yang teratur, sel-sel bermunculan dari populasi sel punca ini, membentuk **spermatogonia tipe A**, dan produksinya menandai permulaan spermatogenesis. Sel-sel tipe A mengalami sejumlah pembelahan mitosis terbatas untuk membentuk klon sel. Pembelahan sel terakhir membentuk **spermatogonia tipe B**, yang kemudian membelah membentuk spermatosit primer (Gambar 2.21B dan 2.22). Kemudian spermatosit primer



Gambar 2.21 **A.** Potongan melintang korda seks primitif seorang bayi baru lahir laki-laki yang menunjukkan PGC dan sel-sel penunjang. **B.** Potongan melintang sebuah tubulus seminiferus saat pubertas. Perhatikan berbagai tahapan spermatogenesis dan sel-sel sperma yang berkembang terbenam di dalam penonjolan sitoplasma sebuah sel Sertoli penunjang.



Gambar 2.22 Spermatogonia tipe A, berasal dari populasi sel punca spermatogonia, menunjukkan set-set pertama dalam proses spermatogenesis. Terbentuk klon set dan jembatan sitoplasma menyatukan sel-sel di setiap pembelahan berikutnya sampai masing-masing sperma terpisah dari badan residu. Bahkan, jumlah set-set yang sating berhubungan satu sama lain jauh lebih banyak daripada yang ditampilkan pada gambar ini.



Gambar 2.23 Produk meiosis selama spermatogenesis pada manusia.

memasuki tahap profase berkepanjangan (22 hari) yang diikuti oleh penuntasan meiosis I secara cepat dan pembentukan **spermatosit sekunder**. Selama pembelahan meiosis II, sel-sel ini segera mulai membentuk **spermatid haploid** (Gambar 2.21B hingga 2.23). Melalui serangkaian proses ini, sejak sel tipe A meninggalkan populasi sel punca hingga pembentukan spermatid, sitokinesis tidak berlangsung sempurna, sehingga generasi sel-sel berikutnya disatukan melalui jembatan sitoplasma. Oleh sebab itu, turunan satu spermatogonia tipe A membentuk sebuah klon sel germinativum yang mempertahankan kontak selama diferensiasi (Gambar 2.22). Selanjutnya, spermatogonia dan spermatid tetap terbenam di dalam resesus (ceruk) sel Sertoli selama perkembangannya (Gambar 2.21B). Dengan cara ini, sel Sertoli menunjang dan melindungi sel germinativum, ikut serta dalam pemberian nutrisinya, dan membantu dalam pelepasan spermatozoa matur.

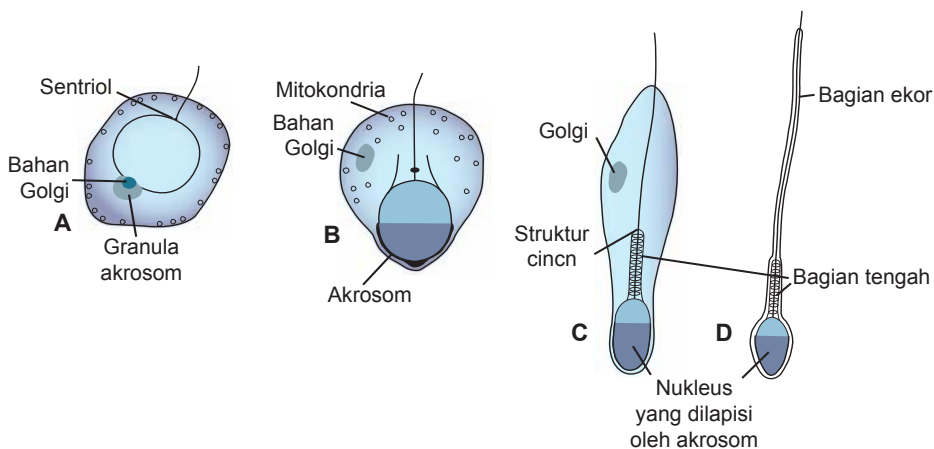
Spermatogenesis diatur oleh produksi LH oleh kelenjar hipofisis. LH berikatan dengan reseptor pada sel-sel Leydig dan merangsang produksi testosteron, yang kemudian berikatan dengan sel-sel Sertoli untuk mendorong spermatogenesis. **Follicle-stimulating hormone (FSH)** juga penting karena ikatannya dengan

sel-sel Sertoli merangsang produksi cairan testis dan menyintesis protein reseptor androgen intraselular.

Spermiogenesis

Serangkaian perubahan yang menyebabkan transformasi spermatid menjadi spermatozoa disebut **spermiogenesis**. Perubahan-perubahan ini meliputi (1) pembentukan **akrosom**, yang menutupi separuh permukaan nukleus dan mengandung enzim-enzim untuk membantu penetrasi pada telur dan lapisan-lapisan yang melapisinya selama fertilisasi (Gambar 2.24); (2) kondensasi (pemadatan) nukleus; (3) pembentukan leher, bagian tengah dan ekor; dan (4) pengelupasan sebagian besar sitoplasma sebagai badan residu yang difagositosis oleh sel-sel Sertoli. Pada manusia, waktu yang dibutuhkan untuk satu spermatogonium berkembang menjadi spermatozoa matur diperkirakan 74 hari, dan sekitar 300 juta sel sperma diproduksi setiap harinya.

Ketika telah terbentuk sempurna, spermatozoa memasuki lumen tubulus seminiferus. Dari sini, spermatozoa didorong ke arah epididimis oleh elemen kontraktile di dinding tubulus seminiferus. Walaupun pada awalnya hanya sedikit bergerak, spermatozoa memperoleh motilitas sepenuhnya di dalam epididimis.

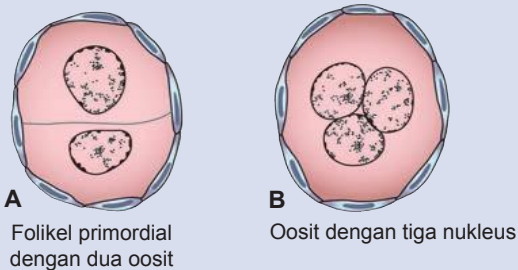


Gambar 2.24 Tahap-tahap penting dalam transformasi spermatid manusia menjadi spermatozoa.

Korelasi Klinis

Gamet Abnormal

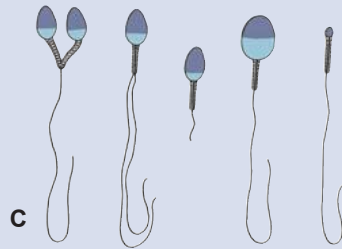
Pada manusia dan pada sebagian besar mamalia, satu folikel ovarium kadang mengandung dua atau tiga oosit primer yang dapat jelas dibedakan (Gambar 2.25A). Walaupun oosit ini dapat menghasilkan kembar dua atau tiga, oosit ini biasanya mengalami degenerasi sebelum mencapai maturitas. Pada kasus jarang, satu oosit primer mengandung dua atau bahkan tiga nukleus (Gambar 2.25B). Oosit dengan dua atau tiga nukleus tersebut mati sebelum mencapai maturitas.



A
Folikel primordial
dengan dua oosit

B
Oosit dengan tiga nukleus

Berbeda dengan oosit atipikal, spermatozoa abnormal sering dijumpai, dan hingga 10% dari seluruh spermatozoa menunjukkan kecacatan. Kepala atau ekornya dapat abnormal, spermatozoa dapat berukuran raksasa atau kerdil, dan kadang spermatozoa menyatu (Gambar 2.25C). Sperma dengan abnormalitas morfologi tidak memiliki motilitas yang normal dan kemungkinan tidak dapat membuahi oosit.



C

Gambar 2.25 Sel germinativum abnormal. **A.** Folikel primordial dengan dua oosit. **B.** Oosit dengan tiga nukleus. **C.** Berbagai tipe spermatozoa abnormal.

Ringkasan

PGC muncul di dinding *yolk sac* pada minggu keempat dan bermigrasi ke gonad indifferen (Gambar 2.1), tempat sel-sel ini tiba pada akhir minggu kelima. Sebagai persiapan fertilisasi, kedua sel germinativum pria dan wanita mengalami **gametogenesis**, yang mencakup **meiosis** dan **sitodiferensiasi**. Selama meiosis I, **kromosom homolog berpasangan** dan **bertukar materi genetik**; selama meiosis II, sel-sel gagal mereplikasikan DNA sehingga masing-masing sel memiliki jumlah kromosom **haploid** dan separuh jumlah DNA sel somatik normal (Gambar 2.4). Oleh sebab itu, gamet pria dan wanita matur masing-masing mempunyai 22 kromosom plus kromosom X atau 22 kromosom plus kromosom Y.

Cacat lahir dapat terjadi akibat abnormalitas pada **jumlah kromosom** atau **struktur kromosom** dan akibat **mutasi gen tunggal**. Sekitar 10% dari cacat lahir mayor disebabkan oleh abnormalitas kromosom, dan 8% disebabkan oleh mutasi gen. **Trisomi** (kromosom tambahan) dan **monosomi** (hilangnya satu kromosom) terjadi selama mitosis atau meiosis. Selama meiosis, kromosom homolog normalnya berpasangan dan kemudian memisah. Namun, jika pemisahan gagal terjadi (**nondisjunction**) maka satu sel menerima kromosom berlebih dan satu sel lainnya kekurangan kromosom

(Gambar 2.6). Angka kejadian abnormalitas jumlah kromosom meningkat seiring bertambahnya usia ibu, khususnya pada ibu berusia 35 tahun ke atas. Abnormalitas struktur kromosom mencakup delesi besar (**sindrom cri-du-chat**) dan **mikrodelesi**. Mikrodelesi melibatkan **gen-gen yang berdekatan** yang dapat menyebabkan kecacatan seperti **sindrom Angelman** (delesi maternal, kromosom 15q11-15q13), atau **sindrom Prader-Willi** (delesi paternal, 15q11-15q13). Karena sindrom ini bergantung pada apakah materi genetik yang terkena diwariskan dari ibu atau ayah, sindrom ini dapat menjadi contoh **imprinting**. Mutasi gen dapat bersifat **dominan** (hanya satu gen dari sepasang alel yang perlu terkena untuk menimbulkan perubahan) atau **resesif** (kedua pasangan gen alel harus mengalami mutasi). Mutasi menyebabkan banyak cacat lahir yang mengenai gen-gen yang berperan dalam perkembangan embriologi normal.

Pada wanita, maturasi dari sel germinativum primitif menjadi gamet matur, yang disebut **oogenesis**, **dimulai sebelum lahir**; pada pria, prosesnya disebut **spermatogenesis**, dan **dimulai saat pubertas**. Pada wanita, PGC membentuk **oogonia**. Sesudah pembelahan mitosis berulang, beberapa oogonia tertahan dalam tahap profase meiosis I untuk membentuk

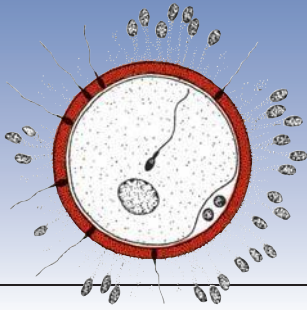
oosit primer. Pada bulan ketujuh, banyak oogonia mengalami atresia, dan hanya oosit primer yang tetap dikelilingi oleh satu lapisan sel folikular yang berasal dari epitel permukaan ovarium (Gambar 2.17). Bersama-sama, keduanya membentuk **folikel primordial**. Saat pubertas, terjadi perekrutan cadangan folikel yang sedang tumbuh yang diambil dari cadangan terbatas folikel primordial. Oleh sebab itu, setiap bulan, 15 hingga 20 folikel mulai berkembang, dan ketika matur, folikel-folikel ini melewati tiga tahapan: (1) **primer atau pra-antral**, (2) **vesikular atau antral**, dan (3) **vesikular matur atau folikel Graaf**. Oosit primer tertahan di tahap profase pembelahan meiosis I hingga folikel sekunder menjadi matur. Pada saat ini, lonjakan **LH** merangsang perkembangan praovulatorik: Meiosis I tertuntaskan, dan terbentuk oosit sekunder dan badan polar. Kemudian, oosit sekunder tertahan pada tahap metafase meiosis II yaitu sekitar 3 jam sebelum ovulasi dan tidak akan menuntaskan pembelahan sel ini hingga terjadi fertilisasi.

Pada pria, sel-sel primordial tetap dorman hingga pubertas, dan hanya pada saat pubertas, sel-sel ini berdiferensiasi menjadi spermatogonia. Sel-sel

punca ini membentuk spermatosit primer, yang melalui dua pembelahan meiosis berturut-turut menghasilkan empat **spermatid** (Gambar 2.5). Spermatid melalui serangkaian perubahan (**spermiogenesis**) (Gambar 2.24), mencakup (1) pembentukan akrosom; (2) kondensasi nukleus; (3) pembentukan bagian leher, bagian tengah dan ekor; dan (4) pengelupasan sebagian besar sitoplasma. Waktu yang diperlukan untuk satu spermatogonium menjadi spermatozoa matur sekitar 74 hari.

Masalah untuk Dipecahkan

1. Apa penyebab tersering terjadinya abnormalitas jumlah kromosom? Berikan contoh sindrom klinis yang melibatkan abnormalitas jumlah kromosom.
2. Selain abnormalitas jumlah, perubahan kromosom tipe apa yang terjadi?
3. Apa yang dimaksud dengan mosaikisme dan bagaimana terjadinya?



BAB 3

Minggu Pertama Perkembangan: Ovulasi Hingga Implantasi

SIKLUS OVARIUM

Saat pubertas, wanita mulai mengalami siklus bulanan secara teratur. **Siklus seksual** di atur oleh hipotalamus. **Gonadotropin releasing hormone (GnRH)**, yang dihasilkan oleh hipotalamus, bekerja terhadap sel-sel lobus anterior (adenohipofisis) kelenjar hipofisis, yang nantinya akan menyekresi **gonadotropin**. Hormon-hormon ini, **follicle-stimulating hormone (FSH)** dan **luteinizing hormone (LH)**, merangsang dan mengatur perubahan siklus di dalam ovarium.

Di permulaan setiap siklus ovarium, 15 hingga 20 folikel tahap primer (pra-antral) dirangsang untuk tum-buh di bawah pengaruh FSH. (Hormon ini tidak diperlukan untuk mendorong perkembangan folikel primordial ke tahap folikel primer, tetapi tanpa hormon ini, folikel-folikel primer ini akan mati dan menjadi atresia). Oleh sebab itu, FSH menyelamatkan 15 hingga 20 sel ini dari cadangan folikel primer yang secara terus menerus terbentuk (Gambar 3.1 dan 3.2). Dalam keadaan normal, hanya satu dari folikel ini yang menjadi matur secara sempurna, dan hanya satu oosit yang dikeluarkan; lainnya mengalami degenerasi dan menjadi atresia. Di siklus berikutnya, kelompok folikel primer lainnya direkrut dan lagi, hanya satu folikel yang menjadi matur. Akibatnya, sebagian besar folikel mengalami degenerasi tanpa pernah menjadi matur sepenuhnya. Ketika satu folikel menjadi atresia, oosit dan sel-sel folikular di sekelilingnya mengalami degenerasi dan digantikan oleh jaringan

ikat, yang membentuk **korpus atretikum**. FSH juga merangsang maturasi sel **folikular (granulosa)** di sekeliling oosit. Pada gilirannya, proliferasi sel-sel ini diperantarai oleh *growth differentiation factor 9*, anggota dari famili *transforming growth factor-β* (TGFβ). Secara bersama-sama, teka interna dan sel-sel granulosa menghasilkan estrogen: sel-sel teka interna menghasilkan androstenedion dan testosteron dan sel-sel granulosa mengubah hormon-hormon ini menjadi estron dan 17 β-estradiol. Sebagai akibat dari produksi estrogen ini,

- Endometrium uterus memasuki **fase proliferaatif** atau folikular;
 - Terjadi penipisan mukus serviks untuk memudahkan lewatnya sperma; dan
 - Lobus anterior kelenjar hipofisis dirangsang untuk menyekresi LH.
- Di pertengahan siklus, terdapat **lonjakan LH** yang:
- Meningkatkan konsentrasi *maturation-promoting factor*, yang menyebabkan oosit menuntaskan meiosis I dan memulai meiosis II;
 - Merangsang produksi progesteron oleh sel-sel folikular stroma (**luteinisasi**); dan
 - Menyebabkan ruptur folikel dan ovulasi.

Ovulasi

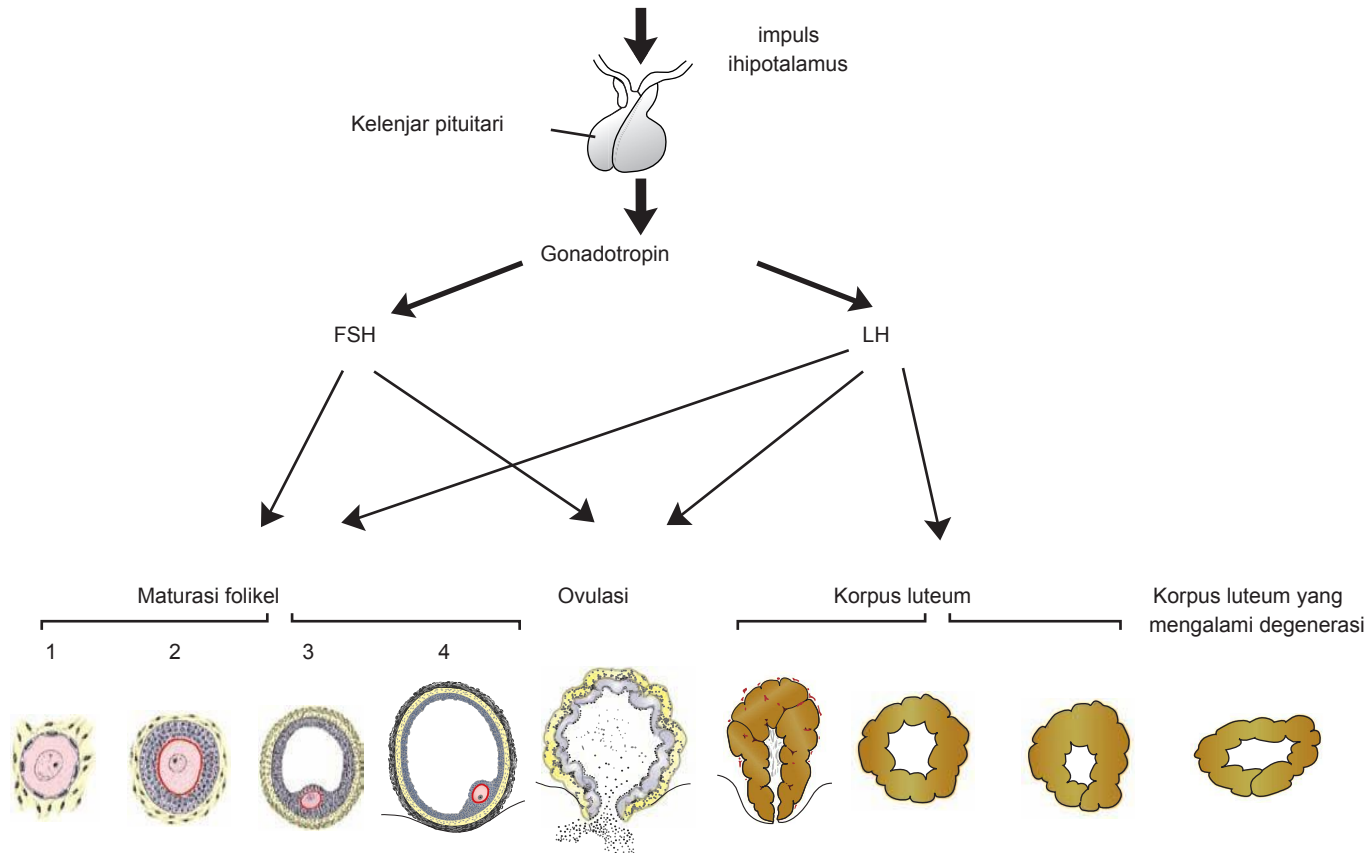
Pada hari-hari menjelang ovulasi, di bawah pengaruh FSH dan LH, folikel vesikular berkembang cepat menjadi folikel berdiameter 25 mm untuk menjadi folikel

Korelasi Klinis

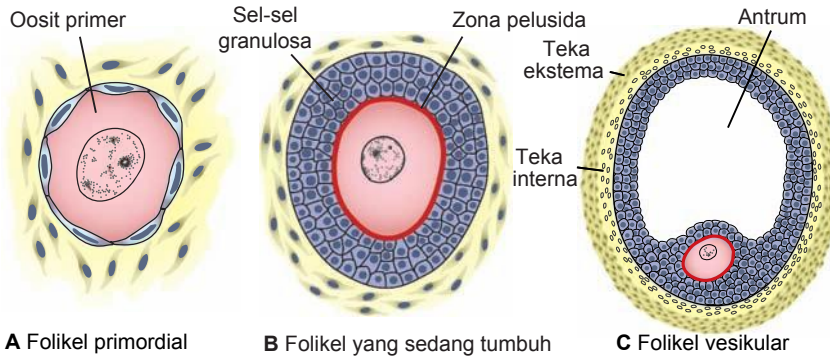
Ovulasi

Selama ovulasi, beberapa wanita merasa sedikit nyeri, yang disebut **mittelschmerz** (bahasa Jerman untuk "nyeri pertengahan") karena normalnya timbul mendekati pertengahan siklus haid. Ovulasi juga biasanya disertai dengan peningkatan **suhu basal**, yang dapat dipantau untuk membantu sepasang suami istri agar menjadi hamil atau mencegah kehamilan.

Beberapa wanita gagal berovulasi karena konsentrasi gonadotropin yang rendah. Pada kasus yang demikian, dapat diberikan agen untuk merangsang pelepasan gonadotropin sehingga dapat terjadi ovulasi. Walaupun obat-obatan ini efektif, obat-obatan ini sering menghasilkan ovulasi multipel sehingga kemungkinan kehamilan multipel 10 kali lebih tinggi pada wanita-wanita ini dibandingkan populasi umum.



Gambar 3.1 Gambar menunjukkan peran kelenjar hipotalamus dan hipofisis dalam mengatur siklus ovarium. Di bawah pengaruh GnRH dari hipotalamus, hipofisis FSH dan LH. Folikel untuk tubuh oleh FSH dan untuk matur oleh FSH dan LH. Ovulasi terjadi ketika konsentrasi LH melonjak ke kadar yang tinggi. LH juga mendorong perkembangan gonadotropin korpus luteum. 1, folikel primordial; 2, folikel yang sedang tumbuh; 3, folikel vesikular; 4, folikel vesikular matur (Graaf).



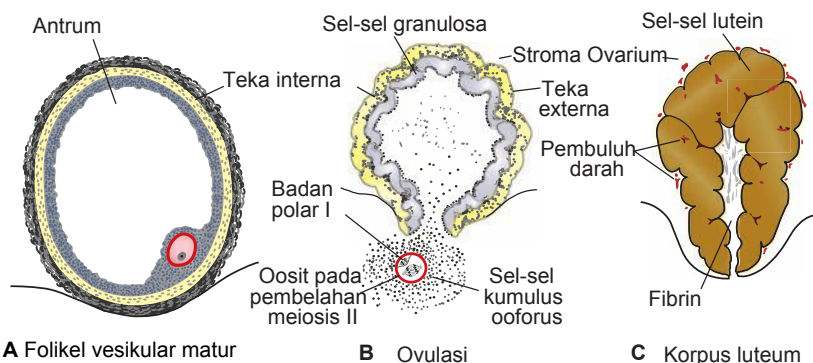
Gambar 3.2 A. Folikel primordial. B. Folikel yang sedang tumbuh. C. Folikel vesikular. Setiap hari dari cadangan folikel primordial A, beberapa folikel berkembang menjadi folikel yang sedang tumbuh B, dan perkembangan ini tidak bergantung pada FSH. Kemudian, seiring dengan berjalannya siklus, sekresi FSH merekrut folikel yang sedang tumbuh untuk mulai berkembang menjadi folikel vesikular (antral). C. Selama beberapa hari terakhir maturasi folikel vesikular, estrogen, yang diproduksi oleh sel-sel folikular dan teka, merangsang peningkatan produksi LH oleh hipofisis (Gambar 3.1), dan hormon ini menyebabkan folikel memasuki tahap vesikular matur (Graaf), menuntaskan meiosis I dan masuk ke meiosis II, proses yang tertahan pada metafase sekitar 3 jam sebelum ovulasi.

vesikular matur (Graaf). Bersamaan dengan perkembangan akhir folikel vesikular, terjadi peningkatan LH secara tiba-tiba yang menyebabkan oosit primer menyelesaikan meiosis I dan folikel memasuki tahap vesikular matur praovulatorik. Meiosis II juga dimulai, tetapi oosit tertahan dalam metafase sekitar 3 jam sebelum ovulasi. Sementara itu, permukaan ovarium mulai menonjol secara lokal, dan di apeks, muncul sebuah bercak avaskular, **stigma**. Konsentrasi LH yang tinggi meningkatkan aktivitas kolagenase, yang menyebabkan tercernanya serabut-serabut kolagen di sekeliling folikel. Kadar prostaglandin juga meningkat sebagai respons terhadap lonjakan LH dan mengakibatkan kontraksi otot lokal di dalam dinding ovarium. Kontraksi ini mendorong oosit, yang bersama dengan sel-sel granulosa di sekelilingnya dari area kumulus ooforus, terlepas

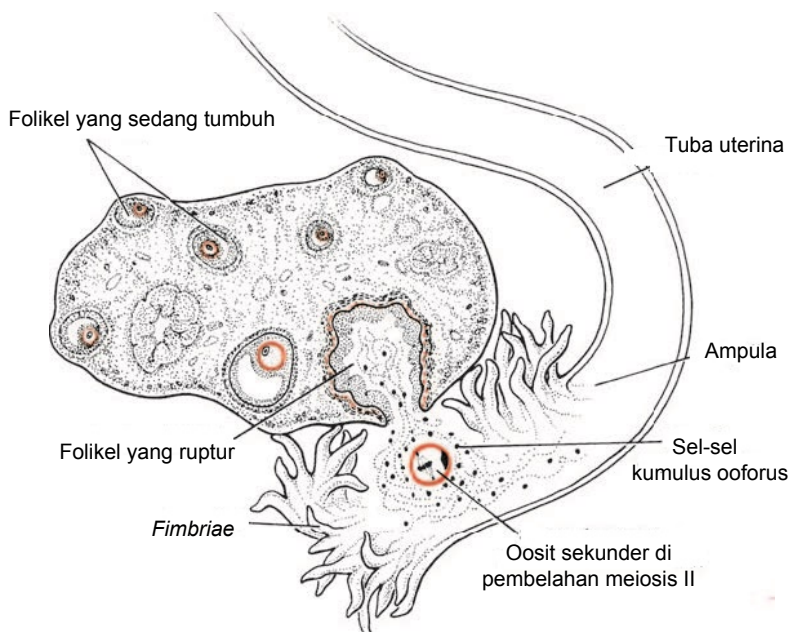
(**ovulasi**) dan mengalir keluar dari ovarium (Gambar 3.3). Beberapa sel kumulus ooforus kemudian menyusun ulang dirinya sendiri di sekitar zona pelusida untuk membentuk **korona radiata** (Gambar 3.2B hingga 3.6).

Korpus Luteum

Sesudah ovulasi, sel-sel granulosa yang tetap berada di dalam dinding folikel yang ruptur, bersama dengan sel-sel dari teka interna, mendapatkan vaskularisasi dari pembuluh darah di sekitarnya. Di bawah pengaruh LH, sel-sel ini membentuk pigmen kekuningan dan berubah menjadi **sel-sel lutein**, yang membentuk korpus **luteum** dan menyekresikan estrogen dan **progesteron** (Gambar 3.3C). Progesteron, bersama dengan beberapa estrogen, menyebabkan mukosa uterus masuk ke dalam fase progestasional atau sekretorik sebagai persiapan untuk implantasi mudigah.



Gambar 3.3 A. Folikel vesikular matur menonjol di permukaan ovarium. B. Ovulasi. Oosit, dalam metafase meiosis II, dikeluarkan dari ovarium bersama-sama dengan sejumlah besar sel kumulus ooforus. Sel-sel folikular yang berada di dalam folikel yang kolaps berdiferensiasi menjadi sel-sel lutein. C. Korpus luteum. Perhatikan ukuran korpus luteum yang besar, yang disebabkan oleh hipertrofi dan akumulasi lipid di dalam sel-sel granulosa dan teka interna. Rongga yang tersisa di dalam folikel terisi oleh fibrin.



Gambar 3.4 Hubungan fimbriae dan ovarium. Fimbriae mengambil oosit dan menyapukannya ke dalam tuba uterina.

Transpor Oosit

Sesaat sebelum ovulasi, fimbriae tuba uterina menyapu bagian permukaan ovarium, dan tuba sendiri mulai berkontraksi secara ritmis. Diduga bahwa oosit, yang dikelilingi oleh beberapa sel granulosa (Gambar 3.3B dan 3.4), dibawa ke dalam tuba oleh gerakan menyapu fimbriae ini dan oleh gerakan silia di lapisan epitel. Saat sudah berada di dalam tuba, sel-sel kumulus menarik proses sitoplasmanya dari zona pelusida dan terputus dari oosit.

Ketika oosit berada di dalam tuba uterina, oosit didorong oleh kontraksi otot peristaltik tuba dan oleh silia di mukosa tuba dengan kecepatan transpor diatur oleh status endokrin selama dan sesudah ovulasi. Pada manusia, oosit yang telah difertilisasi mencapai lumen uterus dalam waktu sekitar 3-4 hari.

Korpus Albicans

Jika tidak terjadi fertilisasi, korpus luteum mencapai perkembangan maksimalnya sekitar 9 hari sesudah ovulasi. Korpus luteum dapat dengan mudah dikenali sebagai penonjolan berwarna kekuningan di permukaan ovarium. Kemudian, korpus luteum menciut akibat degenerasi sel-sel lutein (**luteolisis**) dan membentuk massa jaringan parut fibrotik, **korpus albicans**. Secara bersamaan, produksi progesteron menurun, yang memicu perdarahan haid. Jika oosit mengalami fertilisasi, degenerasi korpus luteum dicegah oleh **human chorionic gonadotropin**, suatu hormon yang disekresikan oleh sinsitiotrofoblas mudigah yang

sedang berkembang. Korpus luteum terus berkembang dan membentuk **korpus luteum kehamilan (korpus luteum graviditatis)**. Pada akhir bulan ketiga, struktur ini dapat berkembang menjadi sepertiga hingga setengah ukuran total ovarium. Sel-sel lutein yang berwarna kekuningan terus menyekresikan progesteron hingga akhir bulan keempat; setelah itu, sel-sel tersebut secara perlahan mengalami regresi karena sekresi progesteron oleh komponen trofoblastik plasenta telah adekuat untuk mempertahankan kehamilan. Pengangkatan korpus luteum kehamilan sebelum bulan keempat biasanya menyebabkan abortus.

FERTILISASI

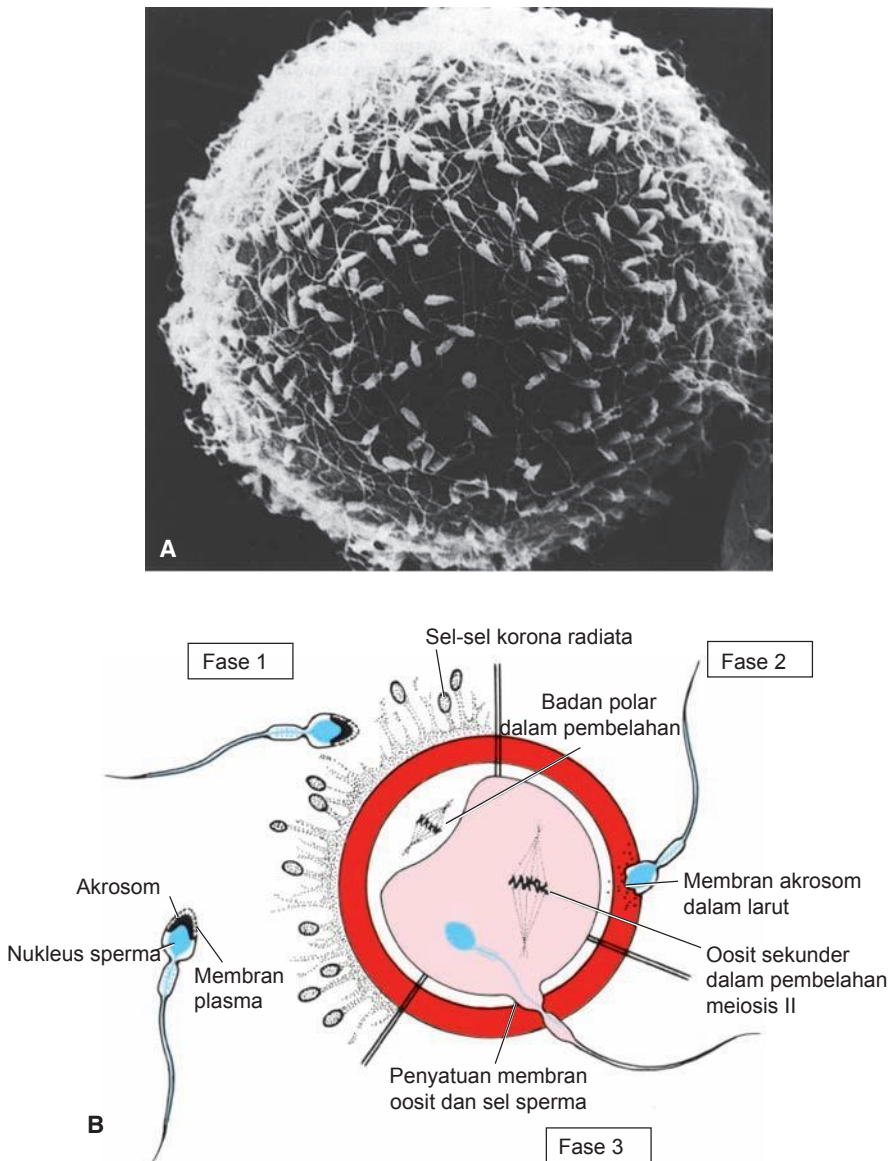
Fertilisasi (pembuahan), proses penyatuan gamet pria dan wanita, terjadi di **daerah ampula tuba uterina**. Daerah ini merupakan tempat terluas tuba dan dekat dengan ovarium (Gambar 3.4). Spermatozoa dapat tetap hidup di dalam saluran reproduksi wanita selama beberapa hari.

Hanya 1% sperma yang mengendap di dalam vagina yang memasuki serviks, tempat sperma ini bertahan hidup selama berjam-jam. Pergerakan sperma dari serviks ke tuba uterina terjadi akibat kontraksi otot uterus dan tuba uterina dan sangat sedikit dibantu oleh dorongan sperma itu sendiri. Perjalanan dari serviks ke tuba uterina dapat terjadi paling cepat 30 menit atau paling lambat 6 hari. Setelah mencapai istmus, sperma menjadi kurang motil dan berhenti bermigrasi. Saat ovulasi, sperma kembali menjadi motil, kemungkinan disebabkan

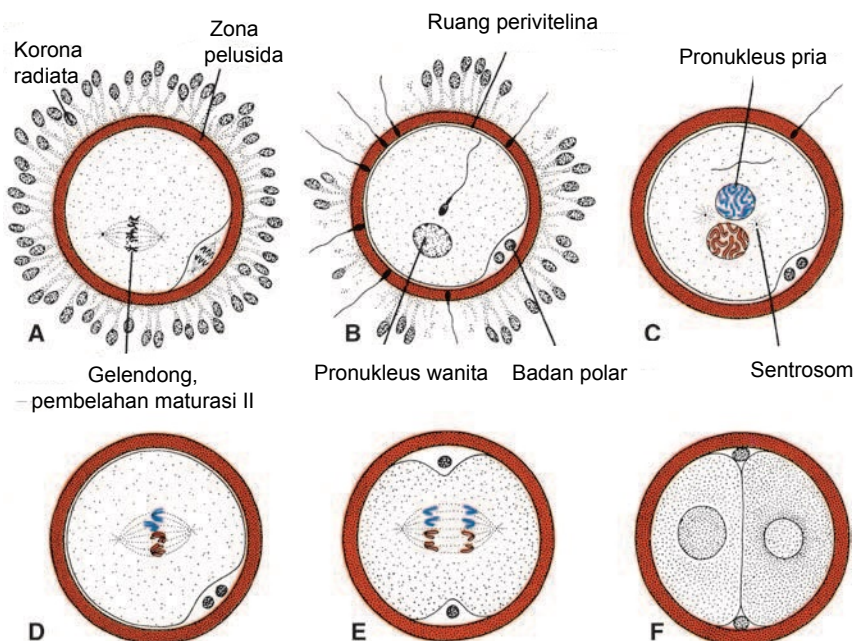
oleh kemoatraktan yang dihasilkan oleh sel-sel kumulus yang mengelilingi sel telur, dan berenang menuju ampula, tempat fertilisasi biasanya terjadi. Spermatozoa tidak dapat memfertilisasi oosit segera sesudah kedatangannya di dalam saluran genitalia wanita namun menjalani (1) **kapasitasi** dan (2) **reaksi akrosom** untuk memperoleh kemampuan ini.

Kapasitasi adalah periode pengondisian di dalam saluran reproduksi wanita yang berlangsung sekitar 7 jam pada manusia. Oleh sebab itu, percepatan ke

ampula tidaklah bermanfaat, karena kapasitasi belum terjadi dan sperma yang demikian tidak mampu membuahi telur. Sebagian besar pengondisian selama kapasitasi terjadi di dalam tuba uterina dan melibatkan interaksi epitel antara sperma dan permukaan mukosa tuba. Selama periode ini, suatu selubung glikoprotein dan protein plasma semen disingkirkan dari membran plasma yang melapisi bagian akrosom spermatozoa. Hanya sperma yang terkapasitasi yang dapat menembus sel-sel korona dan mengalami reaksi akrosom.



Gambar 3.5 A. Mikrograf elektron *scanning* sperma yang berikatan pada zona pelusida. **B.** Tiga fase penetrasi oosit. Pada fase ke-I, spermatozoa menembus sawar korona radiata; pada fase ke-2, satu spermatozoa atau lebih menembus zona pelusida; pada fase ke-3, satu spermatozoon menembus membran oosit sambil kehilangan membran plasmanya sendiri. Inset menunjukkan spermatosit normal dengan tudung kepala akrosom.



Gambar 3.6 A. Oosit segera sesudah ovulasi, menunjukkan gelendong pembelahan meiosis II. B. Sebuah spermatozoa telah menembus oosit, yang telah menuntaskan pembelahan meiosis keduanya. Kromosom oosit tersusun di dalam nukleus vesikular, pronukleus wanita. Kepala beberapa sperma tertahan di dalam zona pelusida. C. Pronukleus pria dan wanita. D, E. Kromosom tersusun di dalam gelendong, berpisah secara longitudinal dan bergerak ke kutub yang berlawanan. F. Tahap dua sel.

Reaksi akrosom, yang terjadi sesudah pengikatan pada zona pelusida, dipicu oleh protein zona. Reaksi ini memuncak pada pelepasan enzim-enzim yang dibutuhkan untuk menembus zona pelusida, meliputi substansi mirip-akrosin dan mirip-tripsin (Gambar 3.5).

Fase fertilisasi meliputi:

- Fase 1, penetrasi korona radiata
- Fase 2, penetrasi zona pelusida
- Fase 3, penyatuan membran sel oosit dan sperma

Fase 1: Penetrasi Korona Radiata

Dari 200 hingga 300 juta spermatozoa yang normalnya diletakkan di dalam saluran genitalia wanita, hanya 300 hingga 500 yang mencapai tempat fertilisasi. Hanya satu dari spermatozoa ini yang membuahi sel telur. Diduga bahwa spermatozoa lainnya membantu sperma yang membuahi dalam penetrasi sawar yang melindungi gamet wanita. Sperma yang terkapasitasi bebas menembus sel-sel korona (Gambar 3.5).

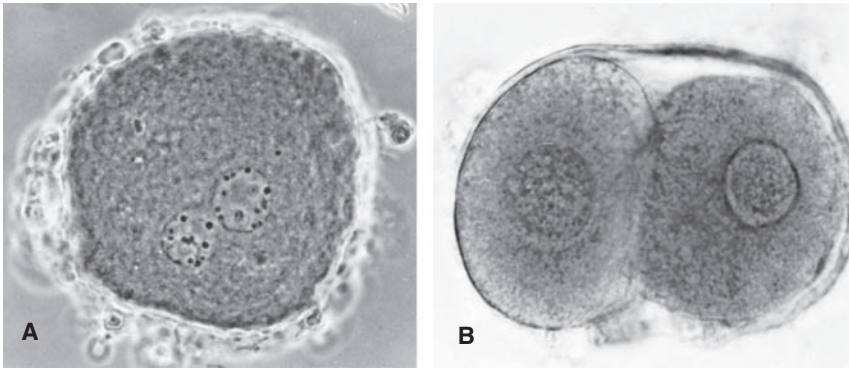
Fase 2: Penetrasi Zona Pelusida

Zona ini merupakan selubung glikoprotein yang mengelilingi sel telur yang mempermudah dan mempertahankan pengikatan sperma dan memicu reaksi akrosom. Baik pengikatan maupun reaksi akrosom ini diperantarai oleh ligan ZP3, suatu protein zona. Pelepasan enzim akrosom (akrosin) memungkinkan

sperma menembus zona sehingga berkontak dengan membran plasma oosit (Gambar 3.5). Permeabilitas zona pelusida berubah ketika kepala sperma berkontak dengan permukaan oosit. Kontak ini menyebabkan pelepasan enzim lisosom dari **granula korteks** yang melapisi membran plasma oosit. Pada gilirannya, enzim-enzim ini mengubah sifat zona pelusida (**reaksi zona**) untuk mencegah penetrasi sperma dan menginaktifkan tempat-tempat reseptor spesifik-spesies untuk spermatozoa di permukaan zona. Spermatozoa lainnya telah ditemukan terbenam di dalam zona pelusida, namun hanya satu yang tampaknya dapat menembus oosit. (Gambar 3.6).

Fase 3: Penyatuan Membran Sel Oosit dan Sperma

Perlekatan awal sperma pada oosit diperantarai sebagian oleh interaksi integrin di oosit dan ligannya, disintegrin, di sperma. Sesudah perlekatan, membran plasma sperma dan sel telur menyatu (Gambar 3.5). Oleh karena membran plasma yang menutupi tudung kepala akrosom menghilang selama reaksi akrosom, penyatuan sebenarnya terjadi antara membran oosit dan membran yang menutupi bagian posterior kepala sperma (Gambar 3.5). Pada manusia, baik kepala maupun ekor spermatozoa masuk ke dalam sitoplasma oosit, tapi



Gambar 3.7 A. Foto *phase contrast* tahap pronukleus suatu oosit manusia yang telah difertilisasi dengan pronukleus pria dan wanita. B. Tahap dua-sel zigot manusia.

membran plasma ditinggalkan pada permukaan oosit. Segera setelah spermatozoa masuk ke oosit, sel telur merespons dalam tiga cara:

1 Reaksi korteks dan zona. Akibat pelepasan granula oosit korteks, yang mengandung enzim lisosom, (1) membran oosit menjadi tidak dapat ditembus oleh spermatozoa lainnya, dan (2) zona pelusida mengubah struktur dan komposisinya untuk mencegah pengikatan dan penetrasi sperma. Reaksi ini mencegah polispermi (penetrasi lebih dari satu spermatozoa ke dalam oosit).

2 Melanjutkan pembelahan meiosis kedua. Oosit menuntaskan pembelahan meiosis keduanya segera sesudah masuknya spermatozoa. Salah satu sel anak, yang hampir tidak mendapat sitoplasma, dikenal sebagai **badan polar kedua**; sel anak lainnya adalah **oosit definitif**. Kromosomnya (22 plus X) menyusun dirinya sendiri di dalam nukleus vesikular yang dikenal sebagai **pronukleus wanita** (Gambar 3.6 dan 3.7).

3 Pengaktifan metabolik sel telur. Faktor yang mengaktifkan ini kemungkinan dibawa oleh spermatozoa. Pengaktifan meliputi proses selular dan molekular awal yang berkaitan dengan embriogenesis dini.

Sementara itu, spermatozoa bergerak maju hingga terletak dekat dengan pronukleus wanita. Nukleus spermatozoa membengkak dan membentuk **pronukleus pria** (Gambar 3.6); ekornya lepas dan mengalami degenerasi. Secara morfologis, pronukleus pria dan wanita tidak dapat dibedakan, dan pada akhirnya, keduanya berkontak erat dan kehilangan selubung nukleusnya (Gambar 3.7A). Selama pertumbuhan pro-nukleus pria dan wanita (keduanya haploid), masing-masing pronukleus harus mereplikasi DNANYa. Jika tidak, masing-masing sel dari zigot dua-sel hanya mempunyai separuh dari jumlah DNA yang normal. Segera sesudah sintesis DNA, kromosom tersusun pada gelendong sebagai persiapan untuk pembelahan mitosis normal. Dua puluh tiga kromosom ibu dan 23 kromosom ayah (ganda) terpisah secara longitudinal di sentromer, dan kromatid-kromatid berpasangan tersebut bergerak ke kutub yang berlawanan, sehingga masing-masing sel zigot memiliki jumlah DNA dan kromosom diploid yang normal (Gambar 3.6D,E). Sewaktu kromatid berpasangan bergerak ke kutub yang berlawanan, terbentuk suatu alur dalam di permukaan sel, yang secara bertahap membelah sitoplasma menjadi dua bagian (Gambar 3.6F dan 3.7B).

Korelasi Klinis

Metode Kontrasepsi

Metode sawar pada kontrasepsi meliputi kondom pria, yang terbuat dari lateks dan sering mengandung bahan kimia spermisida, yang dipasang menutupi penis; dan kondom wanita, terbuat dari poliuretan yang melapisi vagina. Sawar lainnya yang diletakkan di dalam vagina mencakup diafragma, *cervical cap*, dan spons kontrasepsi.

Metode hormonal adalah bentuk kontrasepsi lainnya yang sering digunakan. Pendekatan ini memberikan hormon wanita estrogen dan/atau progestin. Hormon-hormon ini menghasilkan efek dengan menghambat ovulasi (dengan mencegah pelepasan FSH dan LH dari kelenjar hipofisis), mengubah lapisan uterus dan mempertebal mukus serviks, yang membuat sperma sulit masuk ke dalam uterus. Kontrasepsi hormon dapat diberikan melalui

pil pengendali kehamilan (pil keluarga berencana), plester kulit (*skin patch*), cincin vagina, injeksi, atau implan. Terdapat dua tipe pil kontrasepsi: Pertama adalah kombinasi estrogen dan analog progesteron progestin; yang kedua hanya berisi progestin saja. Kedua pil efektif, namun yang satu mungkin lebih cocok pada beberapa wanita dibandingkan wanita lainnya karena alasan-alasan terkait kesehatan

"Pil" pria telah dikembangkan dan diuji di percobaan klinis. Pil ini berisi androgen sintetis yang mencegah sekresi LH dan FSH serta menghentikan produksi sperma (70-90% pria) atau menurunkannya hingga ke tingkat infertilitas.

Alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR; intrauterine device, IUD) adalah suatu unit kecil berbentuk T dan terdapat dua jenis: hormonal dan tembaga (*copper*). AKDR hormonal melepaskan progestin yang menyebabkan penebalan mukus serviks untuk mencegah sperma masuk ke dalam uterus. Juga, dapat membuat sperma menjadi kurang aktif dan baik sel telur maupun sperma menjadi sulit bertahan hidup. AKDR tipe tembaga melepaskan tembaga ke dalam uterus yang mencegah fertilisasi atau menghambat perlekatan telur yang difertilisasi ke dinding uterus. Juga membantu mencegah sperma masuk ke dalam tuba uterina.

Pil kontrasepsi darurat (emergency contraceptive pill, ECP) digunakan sebagai alat pengendali kelahiran yang dapat mencegah kehamilan jika diminum 120 jam sesudah hubungan seksual. Pil ini dapat diberikan sebagai progestin dosis tinggi atau dalam kombinasi dengan estrogen (Plan B). Tipe ECP lainnya (*mifepriston* [RU-486] dan *ulipristal asetat* [ella]) bekerja sebagai agen antihormonal. *Mifepriston* juga efektif menimbulkan abortus jika diminum sesudah masa implantasi.

Sterilisasi adalah bentuk pengendalian kelahiran lainnya. Metode untuk pria adalah vasektomi, yang mencegah pelepasan sperma dengan menghambat duktus deferens, saluran yang mentranspor sperma dari testis ke penis. Metode sterilisasi untuk wanita adalah sterilisasi tuba, yaitu dengan menghambat atau mengikat tuba uterina. Prosedur untuk pria dan wanita ini dapat bersifat reversibel pada beberapa kasus.

Infertilitas

Infertilitas adalah masalah pada 15% hingga 30% pasangan. Infertilitas pria dapat disebabkan oleh kurangnya jumlah sperma dan/atau buruknya motilitas sperma. Normalnya, ejakulat memiliki volume 2-6 ml, dengan sekitar 100 juta sperma per milimeter. Pria dengan 20 juta sperma per ml atau 50 juta sperma per ejakulat total biasanya fertil (subur). Infertilitas pada wanita dapat diakibatkan oleh sejumlah penyebab, meliputi oklusi tuba uterina (paling sering akibat penyakit radang panggul), mukus serviks yang "tidak bersahabat", imunitas terhadap spermatozoa, tidak terjadinya ovulasi, dan lainnya.

Satu persen dari seluruh kehamilan di Amerika Serikat terjadi menggunakan **assisted reproductive**

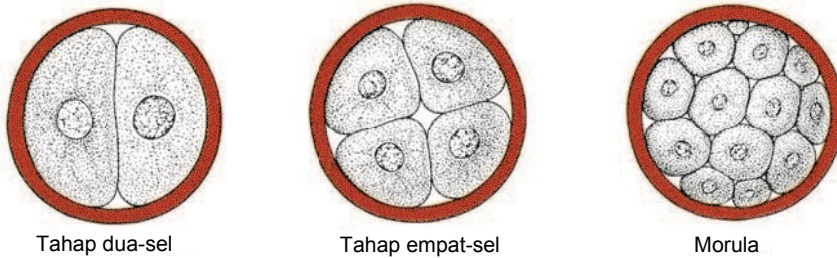
technology (ART). Anak dari konsepsi cara ini menunjukkan peningkatan angka prematuritas (kehamilan <37 minggu), berat badan lahir rendah (<2.500 gr), berat badan lahir sangat rendah (<1.500 gr), dan beberapa jenis cacat lahir. Sebagian besar efek samping ini terjadi akibat meningkatnya angka kelahiran multipel (kembar dua, kembar tiga, dan sebagainya), yang terjadi lebih sering pada kehamilan ART. Namun, studi terakhir menunjukkan bahwa bahkan di antara kehamilan tunggal dengan ART, terdapat peningkatan angka kelahiran preterm dan malformasi bayi. Beberapa pendekatan yang digunakan untuk ART adalah sebagai berikut:

Fertilisasi in vitro (in vitro fertilization, IVF) ovum manusia dan pemindahan mudigah adalah prosedur standar yang digunakan oleh laboratorium di seluruh dunia. Pertumbuhan folikel di dalam ovarium dirangsang dengan pemberian gonadotropin. Oosit diambil dari folikel ovarium dengan laparoskopi menggunakan suatu aspirator tepat sebelum ovulasi ketika oosit berada dalam tahap lanjut pembelahan meiosis I. Sel telur diletakkan di dalam media biakan sederhana, dan sperma segera ditambahkan. Sel telur yang dibuahi dipantau hingga tahap delapan-sel dan kemudian diletakkan di dalam uterus untuk berkembang hingga aterm.

Angka keberhasilan IVF bergantung pada usia ibu. Sekitar 30% pasangan akan hamil sesudah satu kali usaha jika sang wanita berusia kurang dari 35 tahun. Angka keberhasilan turun menjadi 25% pada wanita berusia 35-37 tahun, 17% pada wanita berusia 38-40 tahun, dan menjadi <5% pada mereka yang berusia lebih dari 40 tahun. Selain angka keberhasilannya yang relatif rendah, teknik ini juga terkait dengan tingginya angka malformasi kongenital. Untuk meningkatkan kemungkinan keberhasilan terjadinya kehamilan, diambil empat hingga lima ovum, dibuahi, dan diletakkan di dalam uterus. Pendekatan ini kadang menyebabkan kelahiran multipel.

Frekuensi kelahiran multipel bergantung pada usia ibu (dengan angka kejadian yang lebih tinggi pada wanita muda) dan jumlah mudigah yang dipindahkan. Untuk wanita berusia 20-29 tahun dengan tiga mudigah yang dipindahkan, risikonya adalah 46%. Kelahiran multipel bersifat merugikan karena memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi.

Infertilitas pria berat, yaitu ejakulat berisi sangat sedikit sperma hidup (**oligozoospermia**) atau bahkan tidak ada sperma hidup (**azoospermia**), dapat diatasi menggunakan **intracytoplasmic sperm injection**. Dengan teknik ini, satu sperma, yang dapat diperoleh dari tempat manapun di saluran reproduksi pria, diinjeksikan ke dalam sitoplasma sel telur untuk menimbulkan fertilisasi. Pendekatan ini memberikan alternatif pada pasangan untuk menggunakan sperma donor untuk IVF. Teknik ini memiliki peningkatan risiko bagi janin untuk mengalami delesi kromosom Y tapi tanpa abnormalitas kromosom lainnya.



Gambar 3.8 Perkembangan zigot dari tahap dua-sel hingga menjadi tahap morula lanjut. Tahap dua-sel dicapai sekitar 30 jam sesudah fertilisasi; tahap empat-sel dicapai sekitar 40 jam; tahap 12 hingga 16 sel dicapai sekitar 3 hari; dan tahap morula lanjut dicapai sekitar 4 hari. Selama periode ini, blastomer dikelilingi oleh zona pelusida, yang menghilang di akhir hari keempat.

Hasil utama fertilisasi adalah sebagai berikut:

- **Pengembalian jumlah diploid kromosom**, separuh dari ayah dan separuh dari ibu. Oleh sebab itu, zigot mengandung kombinasi baru kromosom yang berbeda dari kedua orang tuanya.
- **Penentuan jenis kelamin individu baru.** Sperma pembawa kromosom X menghasilkan mudigah wanita (XX), dan sperma pembawa kromosom Y menghasilkan mudigah pria (XY). Oleh sebab itu, jenis kelamin kromosom mudigah ditentukan saat fertilisasi.
- **Inisiasi pembelahan.** Tanpa fertilisasi, oosit biasanya mengalami degenerasi 24 jam sesudah ovulasi.

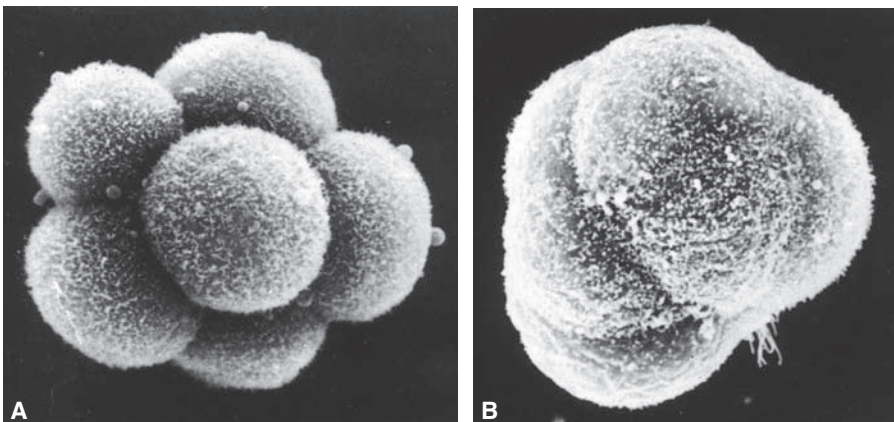
PEMBELAHAN

Ketika zigot mencapai tahap dua-sel, zigot akan mengalami serangkaian pembelahan mitosis, yang meningkatkan jumlah sel. Sel-sel ini, yang menjadi lebih kecil setiap kali pembelahan, dikenal sebagai blastomer (Gambar 3.8). Hingga tahap delapan-sel, blastomer membentuk gumpalan yang tersusun

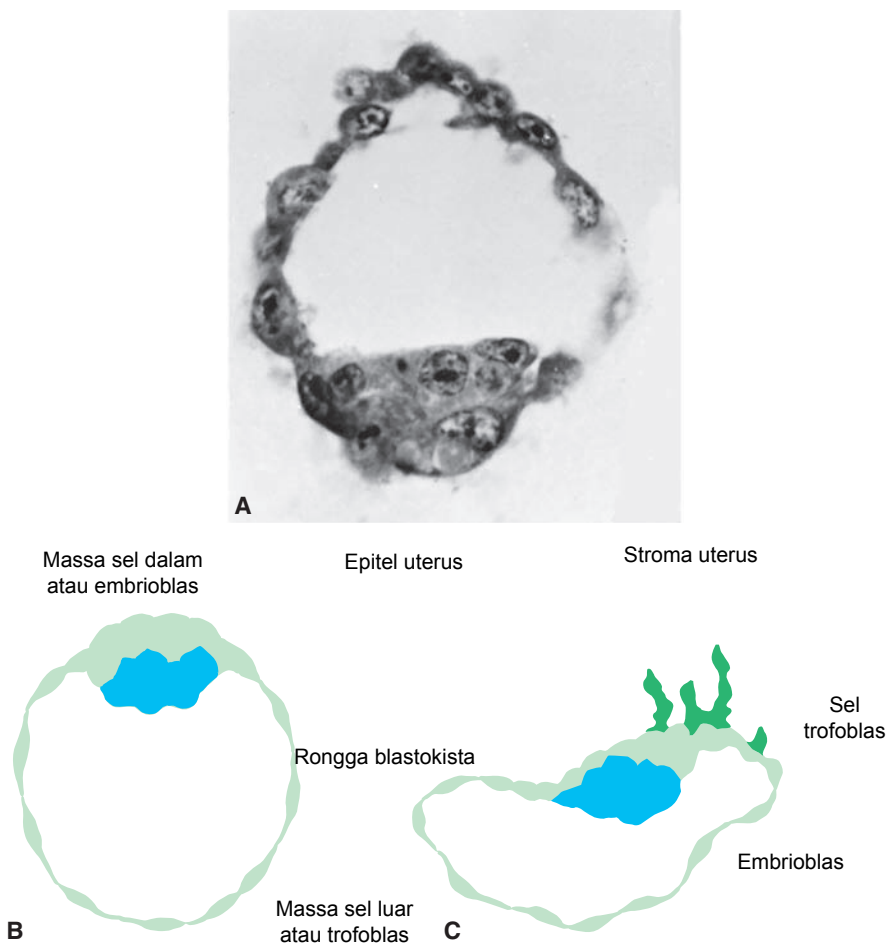
secara longgar (Gambar 3.9A). Namun, sesudah pembelahan ketiga, blastomer memaksimalkan kontakannya dengan satu sama lain, membentuk sebuah gulungan sel padat yang disatukan dengan ikatan yang erat (Gambar 3.9B). Proses ini, **pemadatan**, memisahkan sel-sel bagian dalam, yang berkomunikasi secara ekstensif melalui taut celah (*gap junction*), dari sel-sel di bagian luar. Sekitar 3 hari sesudah fertilisasi, sel-sel mudigah yang dipadatkan membelah lagi membentuk **morula** 16 sel (murbei). Sel-sel bagian dalam dalam morula membentuk **massa sel dalam** (*inner cell mass*), dan sel-sel di sekelilingnya membentuk **massa sel luar** (*outer cell mass*). Massa sel dalam menghasilkan jaringan **mudigah yang sebenarnya**, dan massa sel luar membentuk **trofoblas**, yang kemudian berkembang menjadi **plasenta**.

PEMBENTUKAN BLASTOKISTA

Saat morula masuk ke rongga uterus, cairan mulai menembus zona pelusida masuk ke dalam ruang interselular massa sel dalam. Secara bertahap, ruang interselular menjadi konfluen, dan pada akhirnya,



Gambar 3.9 Mikrograf *scanning electron* mudigah delapan sel menci yang belum memadat (A), dan telah memadat (B). Pada tahapan yang belum memadat, tepi masing-masing blastomer tampak jelas, sedangkan sesudah pemadatan, kontak antar sel terjadi secara maksimal dan tepi sel tampak tidak jelas.



Gambar 3.10 A. Potongan blastokista I 07-sel manusia yang menunjukkan massa sel dalam dan sel-sel trofoblas. B. Gambaran skematik blastokista manusia yang diambil dari rongga uterus pada sekitar 4,5 hari. Biru, massa sel dalam atau embrioblas; hijau, trofoblas. C. Gambaran skematik blastokista pada hari keenam perkembangan yang menunjukkan sel-sel trofoblas di kutub embrionik blastokista yang menembus mukosa uterus. Blastokista manusia mulai menembus mukosa uterus pada hari keenam perkembangan

terbentuk sebuah rongga, **blastokel** (Gambar 3.10A,B). Pada saat ini, mudigah disebut **blastokista**. Sel-sel massa sel dalam, yang sekarang disebut **embrioblas**, berada di satu kutub, dan sel-sel massa sel luar, atau **trofoblas**, memipih dan membentuk dinding epitel blastokista (Gambar 3.10A,B). Zona pelusida telah menghilang, memungkinkan dimulainya implantasi. Pada manusia, sel-sel trofoblastik di atas kutub embrioblas mulai menembus di antara sel-sel epitel mukosa uterus sekitar hari keenam (Gambar 3.10C). Studi terbaru menunjukkan bahwa **L-selektin** pada sel-sel trofoblas dan **reseptor karbohidratnya** di epitel uterus memerantarai perlekatan awal blastokista pada uterus. Selektin adalah protein pengikat karbohidrat

yang terlibat di dalam interaksi antara leukosit dan sel-sel endotel yang memungkinkan leukosit "tertangkap" dalam aliran darah. Mekanisme serupa diduga terjadi untuk "penangkapan" blastokista dari rongga uterus oleh epitel uterus. Sesudah penangkapan oleh selektin, perlekatan dan invasi selanjutnya oleh trofoblas melibatkan integrin, diekspresikan oleh trofoblas dan molekul matriks ekstraselular laminin dan fibronektin. Reseptor integrin untuk laminin mendorong perlekatan, sementara reseptor untuk fibronektin merangsang migrasi. Molekul-molekul ini juga berinteraksi di sepanjang jalur transduksi sinyal untuk mengatur diferensiasi trofoblas, sehingga implantasi adalah hasil dari kerja sama trofoblas dan endometrium. Oleh sebab itu, pada akhir minggu pertama

Korelasi Klinis

Sel Punca Embrionik

Sel punca embrionik (sel PE, *embryonic stem cell*) berasal dari massa sel dalam mudigah. Karena sel-sel ini bersifat **pluripoten** dan dapat membentuk hampir semua jenis sel dan jaringan, sel-sel ini memiliki potensi untuk menyembuhkan berbagai penyakit, termasuk diabetes, penyakit Alzheimer dan Parkinson, anemia, cedera korda spinalis dan banyak lainnya. Berbagai penelitian terhadap sel punca yang menggunakan hewan telah banyak dilakukan. Sebagai contoh, sel PE mencit di dalam biakan telah dipicu untuk membentuk sel-sel penyekresi insulin, sel-sel punca otot dan saraf, dan sel glia. Pada hewan yang utuh, sel PE telah digunakan untuk menghilangkan gejala penyakit Parkinson dan memperbaiki kemampuan motorik pada tikus dengan cedera korda spinalis.

Sel PE dapat diperoleh dari mudigah sesudah IVF, suatu proses yang disebut **pengklonaan reproduktif** (*reproductive cloning*). Pendekatan ini memiliki kekurangan yaitu sel-sel ini dapat menyebabkan penolakan imun, karena sel-sel ini tidak identik secara genetis dengan pejamunya. Namun, sel-sel ini dapat dimodifikasi untuk mengatasi masalah ini. Masalah lain pada pendekatan ini adalah masalah etis, karena sel-sel berasal dari mudigah yang dapat hidup.

Seiring dengan berkembangnya bidang penelitian sel punca, kemajuan ilmu akan dapat memberikan lebih banyak sel yang secara genetis cocok, dan dengan pendekatan yang tidak terlalu kontroversial. Baru-baru ini, berbagai teknik telah dirancang untuk mengambil nukleus dari sel-sel dewasa (misal, kulit) dan memasukkannya ke dalam oosit yang telah dihilangkan nukleusnya. Pendekatan ini disebut **pengklonaan terapeutik** atau **pemindahan nukleus somatik** (*somatic nuclear transfer*). Oosit dirangsang untuk berdiferensiasi menjadi blastokista, dan sel-sel PEnya dipanen. Karena sel-sel berasal dari pejamu, sel-sel ini cocok secara genetis dan karena tidak melibatkan fertilisasi, teknik ini tidak terlalu kontroversial.

Sel Punca Dewasa

Jaringan dewasa mengandung sel punca yang juga terbukti bermanfaat dalam mengobati penyakit. Sel-sel ini terbatas kemampuannya untuk membentuk berbagai jenis sel yang berbeda sehingga bersifat **multipoten**, bukan pluripoten, namun para ilmuwan sedang mencari metode untuk mengatasi kekurangan ini. Sel punca dewasa yang diisolasi dari otak tikus, telah digunakan untuk menyembuhkan penyakit Parkinson pada tikus, yang menunjukkan bahwa pendekatan ini menjanjikan. Kekurangan pada pendekatan ini adalah lambatnya laju pembelahan sel yang khas untuk sel ini, dan sedikitnya sel-sel ini yang menyebabkan sulit untuk diisolasi dalam jumlah yang cukup untuk dilakukan percobaan.

Zigot Normal

Jumlah tepatnya **zigot abnormal** yang terbentuk tidak diketahui karena biasanya hilang dalam waktu 2-3 minggu sesudah fertilisasi, sebelum wanita yang bersangkutan menyadari bahwa dirinya hamil sehingga tidak dapat terdeteksi. Diperkirakan bahwa **50% dari kehamilan berakhir dengan abortus spontan** dan bahwa separuh dari abortus tersebut disebabkan oleh abnormalitas kromosom. Abortus ini adalah cara alami untuk menyaring mudigah yang cacat, menurunkan kejadian malformasi kongenital. Tanpa fenomena ini, akan terdapat sekitar 12%, bukannya 2 hingga 3%, bayi yang memiliki cacat lahir.

Melalui penggunaan kombinasi IVF dan **reaksi rantai polimerase** (*polymerase chain reaction*), dapat dilakukan pemeriksaan penapisan molekular terhadap mudigah untuk mencari adanya kecacatan genetis. Blastomer tunggal dari mudigah tahap awal dapat diambil dan DNANYA dapat diamplifikasi untuk dianalisis. Prosedur semacam ini akan sering dilakukan seiring dengan bertambahnya informasi dari *Human Genome Project* tentang sekuens dan gen spesifik yang berkaitan dengan berbagai sindrom.

perkembangan, zigot manusia telah melalui tahapan morula dan blastokista dan telah memulai implantasi di dalam mukosa uterus.

UTERUS SAAT IMPLANTASI

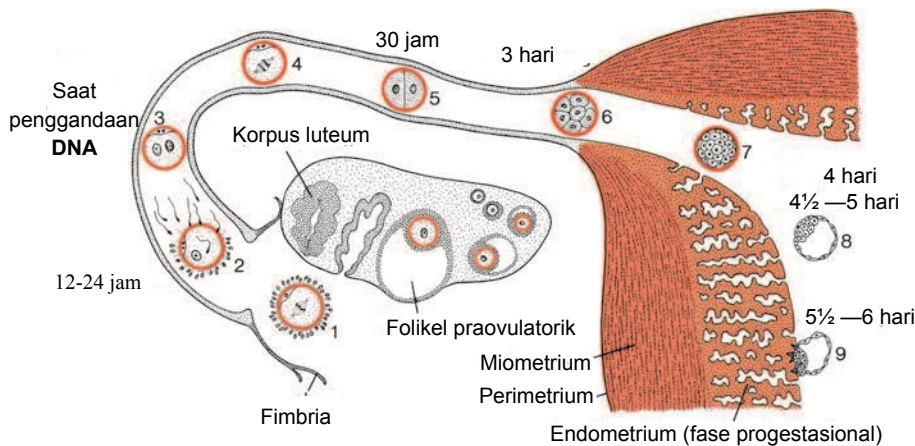
Dinding uterus terdiri dari tiga lapisan:

- 1 **Endometrium** atau mukosa yang melapisi dinding sebelah dalam
- 2 **Miometrium**, lapisan otot polos yang tebal

3 **Perimetrium**, peritoneum yang menutupi lapisan di dinding sebelah luar (Gambar 3.11)

Sejak pubertas (11-13 tahun) hingga menopause (45-50 tahun), endometrium mengalami perubahan dalam suatu siklus sekitar 28 hari di bawah kendali hormon oleh ovarium. Selama siklus haid ini, endometrium uterus melewati tiga tahap,

- 1 **Fase folikular** atau **proliferasi**
- 2 **Fase sekretorik** atau **progesteronal**
- 3 **Fase haid** (Gambar 3.12 dan 3.13)

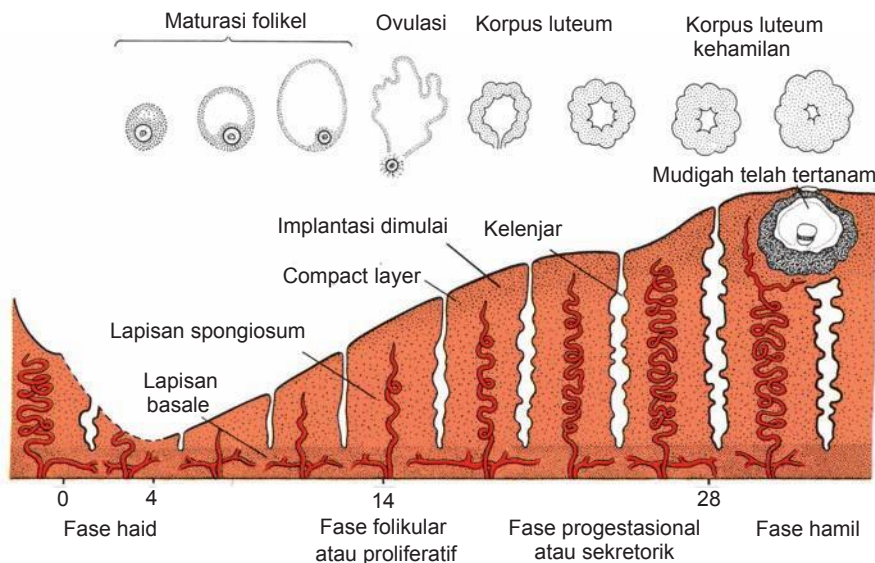


Gambar 3.11 Proses-proses selama minggu pertama perkembangan manusia. 1, oosit segera sesudah ovulasi; 2, fertilisasi, sekitar 12-24 jam sesudah ovulasi; 3, tahap pronukleus pria dan wanita; 4, gelendong pembelahan mitosis pertama; 5, tahap dua-sel (sekitar usia 30 jam); 6, morula mengandung 12-16 blastomer (sekitar usia 3 hari); 7, tahap morula lanjut yang mencapai lumen uterus (sekitar usia 4 hari); 8, tahap blastokista awal (sekitar usia 4,5 hari; zona pelusida telah menghilang); dan 9, stadium awal implantasi (blastokista sekitar usia 6 hari). Ovarium menunjukkan tahapan-tahapan perubahan antara folikel primer dan folikel praovulatorik serta korpus luteum. Endometrium uterus ditunjukkan berada dalam fase progestasional.

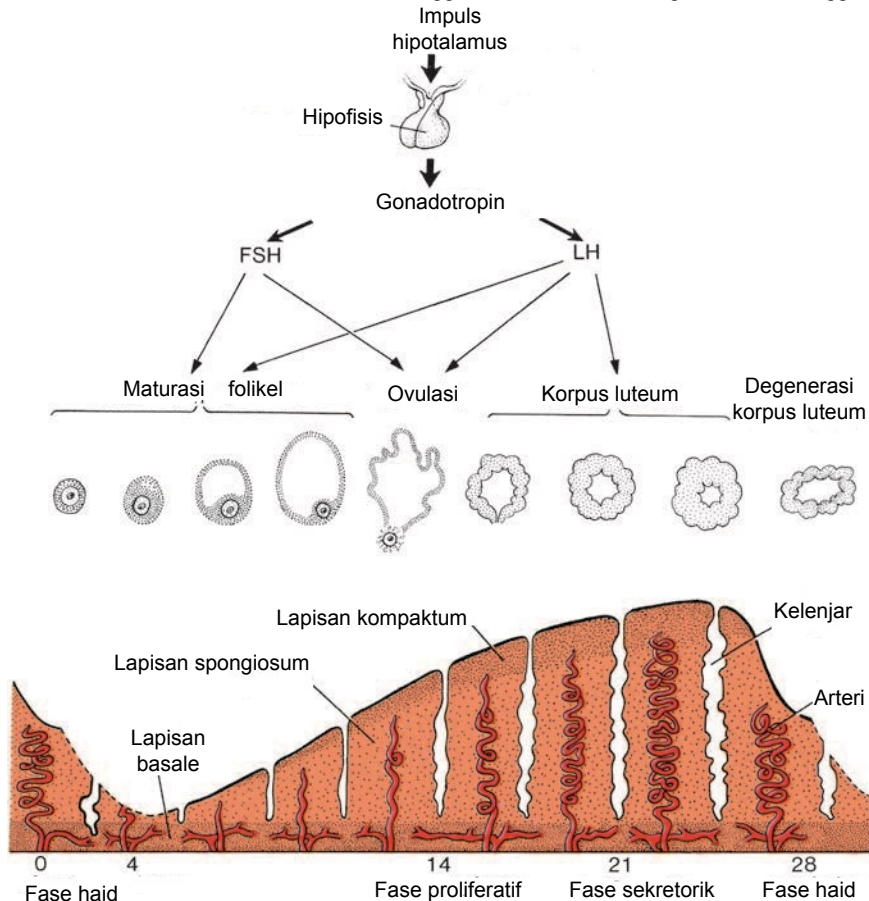
Fase proliferasi dimulai di akhir fase haid, di bawah pengaruh estrogen dan sejalan dengan perkembangan folikel ovarium. Fase sekretorik dimulai sekitar 2-3 hari sesudah ovulasi sebagai respons terhadap progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum. Jika fertilisasi tidak terjadi, peluruhan endometrium (lapisan kompak dan spongiosum) menandai awal fase haid. Jika terjadi fertilisasi,

endometrium membantu dalam implantasi dan berperan dalam pembentukan plasenta. Selanjutnya pada kehamilan, plasenta mengambil alih peran produksi hormon, dan korpus luteum mengalami degenerasi.

Pada saat implantasi, mukosa uterus berada pada fase sekretorik (Gambar 3.12), selama fase ini kelenjar dan arteri uterus bergelung-gelung dan jaringan menjadi 'tebal-basah'. Akibatnya,



Gambar 3.12 Perubahan di dalam mukosa uterus yang berhubungan dengan perubahan di ovarium. Implantasi blastokista telah menyebabkan perkembangan korpus luteum kehamilan yang besar. Aktivitas sekretorik endometrium meningkat secara bertahap sebagai akibat dari banyaknya jumlah progesteron yang dihasilkan oleh korpus luteum kehamilan.



Gambar 3.13 Perubahan di dalam mukosa uterus (endometrium) dan perubahan setara di dalam ovarium selama siklus haid yang teratur tanpa fertilisasi.

dapat dikenali adanya tiga lapisan di endometrium: **lapisan kompakum** di bagian superfisial, **lapisan spongiosum** di bagian tengah, dan **lapisan basale** yang tipis (Gambar 3.12). Normalnya, blastokista manusia tertanam di dalam endometrium di sepanjang dinding anterior atau posterior korpus uteri, tempat blastokista itu terbenam di antara lubang-lubang kelenjar (Gambar 3.12).

Jika oosit tidak mengalami fertilisasi, vena dan ruang sinusoid secara perlahan menjadi dipenuhi oleh sel-sel darah, dan tampak diapedesis darah yang ekstensif ke dalam jaringan. Ketika **fase haid** dimulai, darah keluar dari arteri-arteri superfisial dan kepingan-kepingan kecil stroma dan kelenjar terlepas. Selama 3-4 hari berikutnya, lapisan kompakum dan spongiosum dikeluarkan dari uterus dan lapisan basale adalah satu-satunya bagian endometrium yang dipertahankan (Gambar 3.13). Lapisan ini, yang disuplai oleh arterinya sendiri, **arteri basalis**, berfungsi sebagai lapisan regeneratif dalam pembentukan ulang kelenjar dan arteri pada **fase proliferaif** (Gambar 3.13).

Ringkasan

Pada setiap siklus ovarium, sejumlah folikel primer mulai tumbuh, tapi biasanya hanya satu yang mencapai maturitas sepenuhnya, dan hanya satu oosit yang dikeluarkan saat **ovulasi**. Pada saat ovulasi, oosit berada pada tahap metafase **pembelahan meiosis kedua** dan dikelilingi oleh zona pelusida dan beberapa sel granulosa (Gambar 3.4). Gerakan menyapu dari fimbriae tuba membawa oosit masuk ke dalam tuba uterina..

Sebelum spermatozoa dapat membuahi oosit, spermatozoa harus mengalami

1 Kapasitasi, yaitu saat selubung glikoprotein dan protein plasma semen dikeluarkan dari kepala spermatozoa

2 Reaksi akrosom, yaitu saat substansi mirip-akrosin dan mirip-tripsin dilepaskan guna menembus zona pelusida

Selama fertilisasi, spermatozoa harus menembus

1 Korona radiata**2 Zona pelusida****3 Membran sel oosit** (Gambar 3.5)

Segera sesudah spermatosit memasuki oosit,

1 Oosit menuntaskan pembelahan meiosis keduanya dan membentuk **pronukleus wanita**

2 Zona pelusida menjadi tidak dapat ditembus oleh spermatozoa lainnya

3 Bagian kepala sperma terpisah dari bagian ekornya, membengkak dan membentuk **pronukleus pria** (Gambar 3.6 dan 3.7).

Sesudah kedua pronukleus mereplikasi DNANYa, kromosom ayah dan ibu saling bercampur, memisah secara longitudinal, dan mengalami pembelahan mitosis, yang menghasilkan tahap dua-sel. **Hasil dari fertilisasi** adalah

1 Pemulihan jumlah diploid kromosom

2 Penentuan jenis kelamin kromosom

3 Inisiasi pembelahan

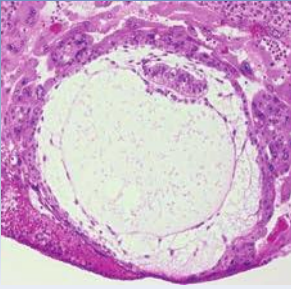
Pembelahan adalah serangkaian pembelahan mitosis yang menimbulkan penambahan jumlah sel, **blastomer**, yang menjadi lebih kecil dengan setiap pembelahan. Sesudah tiga kali pembelahan, blastomer mengalami **pemadatan** sehingga menjadi gulungan sel yang terkemas padat, dengan lapisan dalam dan luar. Blastomer yang memadat terbelah untuk **membentuk** morula 16-sel. Sesudah morula masuk ke dalam uterus pada

hari ketiga atau keempat sesudah fertilisasi, mulai muncul sebuah rongga, dan terbentuklah blastokista. **Massa sel dalam**, yang dibentuk pada saat pemadatan dan akan berkembang menjadi mudigah yang sebenarnya, berada di satu kutub blastokista. **Massa sel luar**, yang mengelilingi sel dalam dan rongga blastokista, akan membentuk trofoblas.

Uterus saat implantasi berada pada fase sekretorik dan blastokista tertanam di dalam endometrium di sepanjang dinding anterior atau posterior (Gambar 3.12). Jika fertilisasi tidak terjadi, maka dimulailah fase haid, dan lapisan spongiosum dan kompakturnya endometrium mengalami peluruhan. Lapisan basale tetap dipertahankan guna regenerasi lapisan lainnya pada siklus berikutnya (Gambar 3.13).

Masalah untuk Dipecahkan

1. Apa peran korpus luteum dan dari manakah asal-nya?
2. Apa saja tiga fase fertilisasi dan reaksi apa yang muncul saat terjadinya penyatuan membran sperma dan oosit?
3. Apa penyebab primer infertilitas pada pria dan wanita?
4. Seorang wanita telah mengalami beberapa kali penyakit radang panggul dan kini ingin memiliki anak; namun, ia mengalami kesulitan untuk hamil. Apa kemungkinan besar masalahnya, dan apa yang akan Anda anjurkan?



Bab 4

Minggu Kedua Perkembangan: Diskus Germinativum Bilaminar

Bab ini menyajikan proses-proses utama dari hari ke hari selama minggu kedua perkembangan; namun, mudigah dengan usia fertilisasi yang sama tidak selalu berkembang dengan laju yang sama. Memang, terdapat perbedaan laju pertumbuhan yang cukup bermakna bahkan pada tahap perkembangan sedini ini.

HARI KE-8

Pada hari kedelapan perkembangan, blastokista sebagian tertanam di dalam stroma endometrium. Di daerah di atas embrioblas, trofoblas telah berdiferensiasi menjadi dua lapisan: (1) lapisan dalam berupa sel mononukleus, **sitotrofoblas**, dan (2) lapisan luar berupa zona multinukleus tanpa batas-batas sel yang jelas, **sinsitiotrofoblas** (Gambar 4.1 dan 4.2). Gambaran mitosis ditemukan di dalam sitotrofoblas tapi tidak di dalam sinsitiotrofoblas. Oleh sebab itu, sel-sel di dalam sitotrofoblas membelah dan bermigrasi masuk ke dalam sinsitiotrofoblas, tempat sel-sel ini menyatu dan kehilangan membran sel masing-masing.

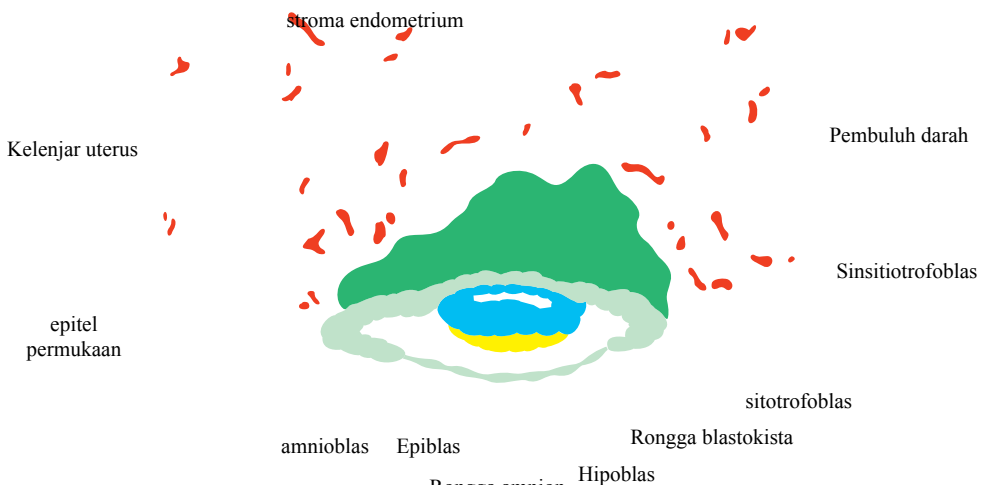
Sel-sel massa sel dalam atau embrioblas juga berdiferensiasi menjadi dua lapisan: (1) lapisan sel-sel

kuboid kecil di samping rongga blastokista, dikenal sebagai **lapisan hipoblas**, dan (2) lapisan sel-sel silindris tinggi di samping rongga amnion, yang dikenal sebagai **lapisan epiblas** (Gambar 4.1 dan 4.2).

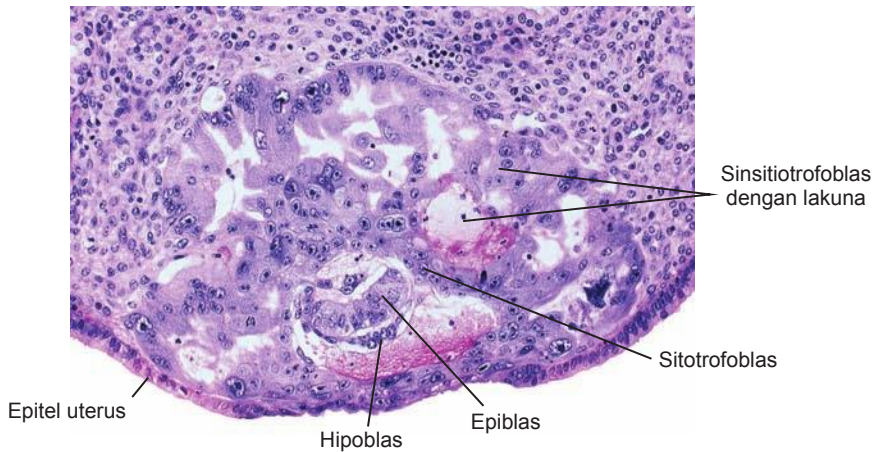
Bersama-sama, lapisan-lapisan tersebut membentuk suatu cakram (diskus) gepeng. Pada saat yang sama, rongga kecil muncul di dalam epiblas. Rongga ini membesar menjadi **rongga amnion**. Sel-sel epiblas yang berdekatan dengan sitotrofoblas disebut **amnioblas**; bersama-sama dengan epiblas lainnya, sel-sel ini melapisi rongga amnion (Gambar 4.1 dan 4.3). Stroma endometrium di dekat tempat implantasi tampak edema dan sangat vaskular. Kelenjar-kelenjar yang besar dan melengkung-lengkung menyekresikan banyak glikogen dan mukus.

HARI KE-9

Blastokista tertanam lebih dalam di dalam endometrium, dan defek penetrasi di epitel permukaan ditutup oleh bekuan fibrin (Gambar 4.3). Trofoblas menunjukkan kemajuan perkembangannya, khususnya di kutub embrional, tempat vakuola muncul di dalam sinsitium. Ketika vakuola-vakuola ini menyatu, vakuola-vakuola ini



Gambar 4.1 Blastokista manusia berusia 7,5 hari, sebagian tertanam di dalam stroma endometrium. Trofoblas terdiri dari lapisan dalam dengan sel-sel mononukleus, sitotrofoblas dan lapisan luar tanpa batas-batas sel yang jelas, sinsitiotrofoblas. Embrioblas dibentuk oleh lapisan epiblas dan hipoblas. Rongga amnion tampak sebagai suatu celah sempit.



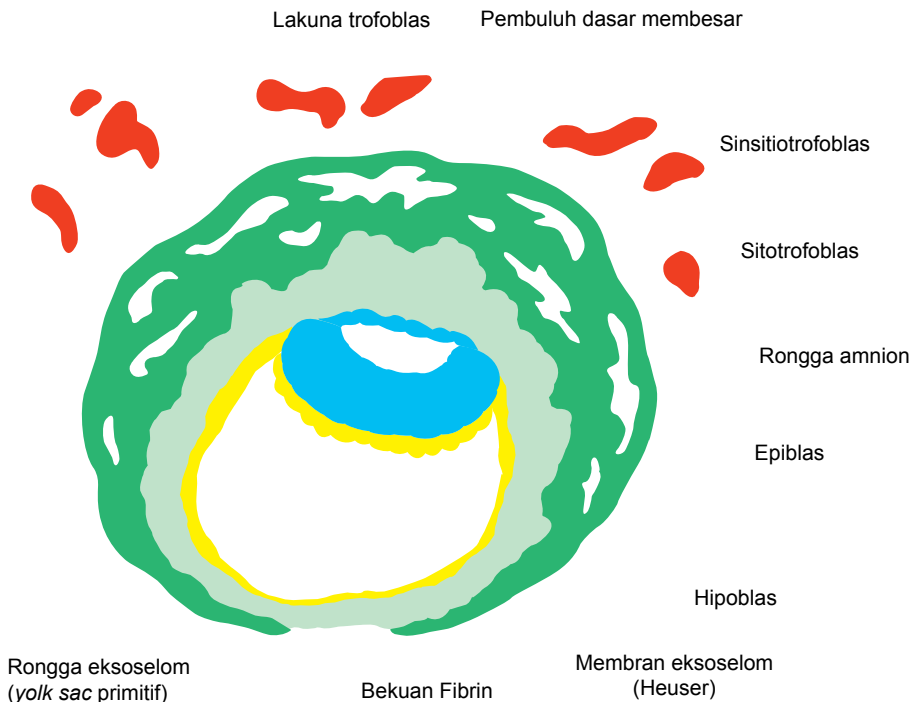
Gambar 4.2 Potongan blastokista manusia berusia 7,5 hari (x 100). Perhatikan penampakan sinsitiotrofoblas yang multinukleus, sel-sel besar sitotrofoblas, dan rongga amnion yang mirip celah.

membentuk lakuna besar, sehingga fase perkembangan trofoblas ini dikenal sebagai **stadium lakunar** (Gambar 4.3).

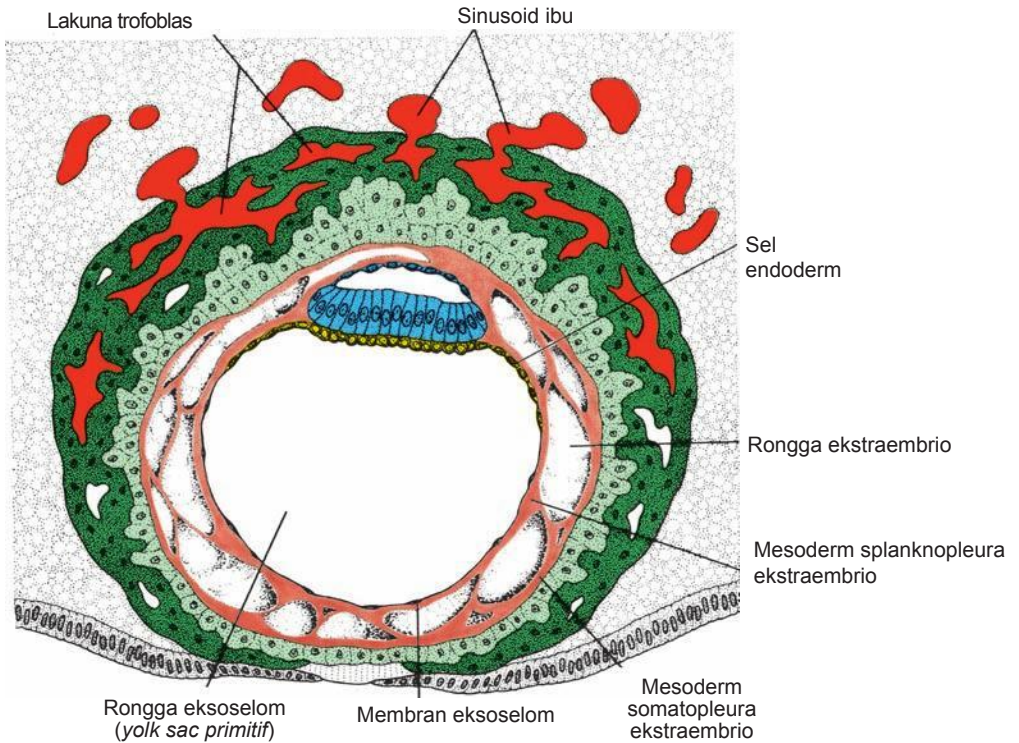
Sementara itu, di kutub abembrional, sel-sel gepeng yang kemungkinan berasal dari hipoblas membentuk membran tipis, membran eksoselom (Heuser) yang melapisi permukaan bagian dalam sitotrofoblas (gambar 4.3). Membran ini, bersama dengan hipoblas, membentuk lapisan **rongga eksoselom**, atau **yolk sac primitif**.

HARI KE-11 DAN KE-12

Pada hari ke-11 dan ke-12 perkembangan, blastokista telah sepenuhnya tertanam di dalam stroma endometrium, dan epitel permukaan hampir seluruhnya menutupi defek awal di dinding uterus (Gambar 4.4 dan 4.5). Blastokista kini menghasilkan sedikit penonjolan ke dalam lumen uterus. Trofoblas ditandai oleh ruang-ruang lakuna di dalam sinsitium yang membentuk suatu jaringan



Gambar 4.3 Blastokista manusia berusia 9 hari. Sinsitiotrofoblas menunjukkan banyak lakuna. Sel-sel gepeng membentuk membran eksoselom. Diskus bilaminar terdiri dari lapisan sel-sel epiblas silindris dan lapisan sel-sel hipoblas kuboid. Defek permukaan awal ditutupi oleh bekuan fibrin.

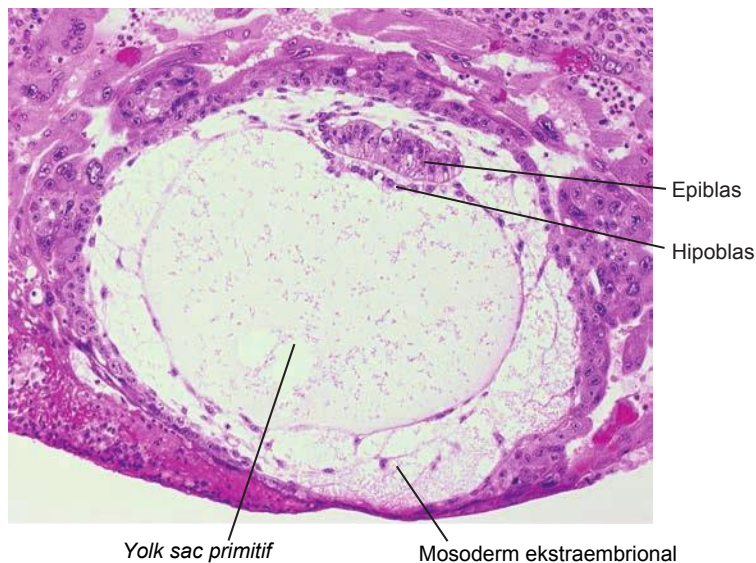


Gambar 4.4 Blastokista manusia berusia sekitar 12 hari. Lakuna trofoblas di kutub embrional berhubungan langsung dengan sinusoid ibu di dalam stroma endometrium. Mesoderm ekstraembrional berproliferasi dan mengisi ruang di antara membran eksoselom dan bagian dalam trofoblas.

yang saling berhubungan. Jaringan ini terutama tampak di kutub embrional; di kutub abembrional, trofoblas tetap mengandung terutama sitotrofoblas (Gambar 4.4 dan 4.5).

Secara bersamaan, sel-sel sinsitiotrofoblas menembus stroma lebih dalam dan mengikis lapisan

endotel yang melapisi kapiler ibu. Kapiler-kapiler ini, yang kemudian mengalami kongesti dan melebar, dikenal sebagai **sinusoid**. Lakuna sinsitium lalu terhubung dengan sinusoid, dan darah ibu masuk ke dalam sistem lakuna (Gambar 4.4). Karena trofoblas terus menerus mengikis lebih



Gambar 4.5 Blastokista manusia berusia 12 hari yang sepenuhnya telah tertanam (x100). Perhatikan sel-sel darah ibu di dalam lakuna, membran eksoselom melapisi yolk sac primitif, hipoblas dan epiblas.

banyak sinusoid, darah ibu mulai mengalir ke dalam sistem trofoblas, menciptakan **sirkulasi uteroplasenta**.

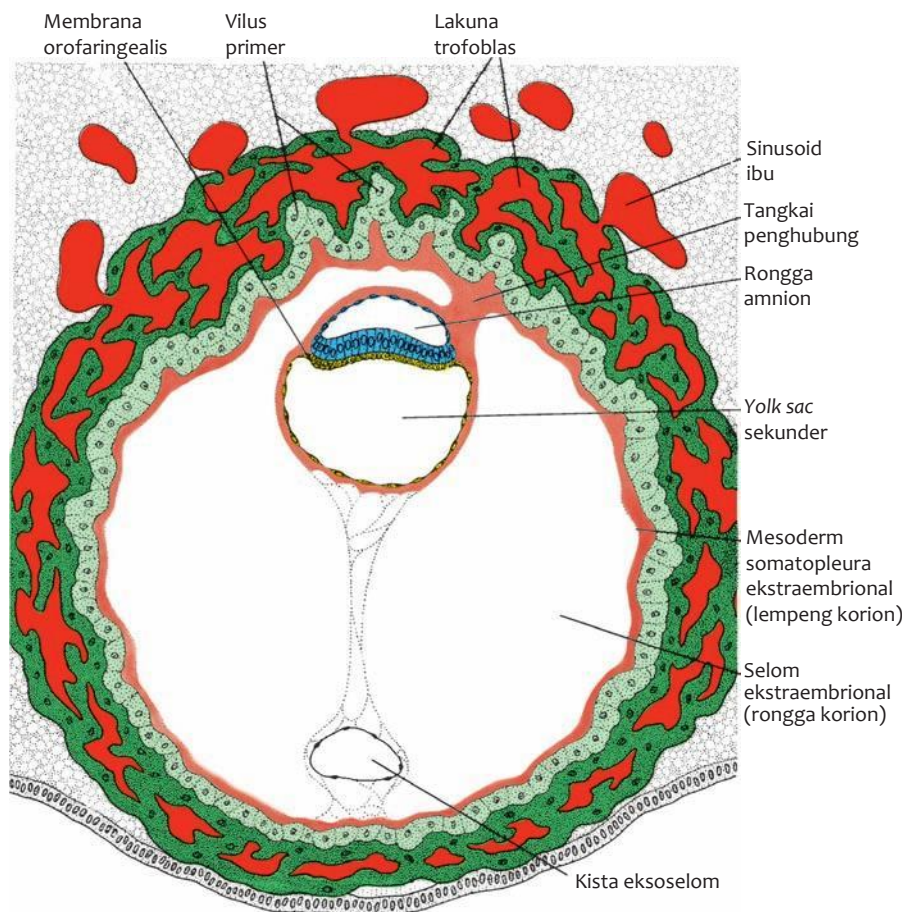
Sementara itu, populasi baru sel muncul di antara permukaan bagian dalam sitotrofoblas dan permukaan bagian luar rongga eksoselom. Sel-sel ini, berasal dari sel-sel *yolk sac*, membentuk jaringan ikat longgar halus, **mesoderm ekstraembrional**, yang pada akhirnya mengisi seluruh ruang di antara trofoblas di bagian luar serta amnion dan membran eksoselom di bagian dalam (Gambar 4.4 dan 4.5). Tidak lama kemudian, terbentuk rongga-rongga besar di dalam mesoderm ekstraembrional, dan ketika rongga-rongga ini menyatu, terbentuklah suatu rongga baru, yang dikenal sebagai **rongga ekstraembrional**, atau **rongga korion** (Gambar 4.4). Rongga ini mengelilingi *yolk sac* primitif dan rongga amnion, kecuali di tempat diskus germinativum terhubung dengan trofoblas melalui tangkai penghubung (Gambar 4.6). Mesoderm ekstraembrional yang melapisi sitotrofoblas dan amnion disebut **mesoderm somatopleura ekstraembrional**; lapisan

yang menutupi *yolk sac* dikenal sebagai **mesoderm splanknopleura ekstraembrional** (Gambar 4.4).

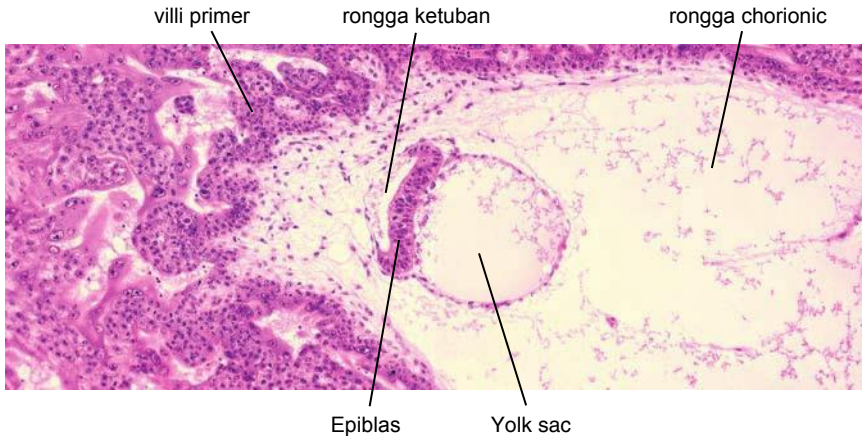
Pertumbuhan diskus bilaminar relatif lambat dibandingkan dengan pertumbuhan trofoblas; akibatnya, diskus tetap berukuran sangat kecil (0,1-0,2 mm). Sementara sel-sel endometrium, menjadi polihedral dan dimuati oleh glikogen dan lipid; ruang interselular terisi oleh cairan ekstrasvasi, dan jaringan mengalami edema. Perubahan-perubahan ini, dikenal sebagai **reaksi desidua**, mula-mula terbatas tepat di daerah sekitar tempat implantasi tapi kemudian terjadi di seluruh endometrium.

HARI KE- 13

Pada hari ke-13 perkembangan, defek permukaan di endometrium biasanya telah pulih. Meskipun demikian, kadang, terjadi perdarahan di tempat implantasi akibat peningkatan aliran darah ke dalam ruang lakuna. Karena perdarahan ini muncul mendekati hari ke-28 siklus haid, perdarahan ini dapat disangka perdarahan haid normal sehingga



Gambar 4.6 Blastokista manusia berusia 13 hari. Lakuna trofoblas terdapat di kutub embrional maupun kutub abembrional, dan sirkulasi uteroplasenta telah dimulai. Perhatikan vilus primer dan selom ekstraembrional atau **rongga korion**. *Yolk sac* sekunder seluruhnya dilapisi oleh endoderm.



Gambar 4-7 Potongan melalui tempat implantasi pada mudigah berusia 13 hari. Perhatikan rongga amnion, yolk sac dan rongga korion. Sebagian besar lakuna terisi oleh darah.

dapat menyebabkan kesalahan perkiraan tanggal persalinan.

Trofoblas ditandai oleh struktur berbentuk vilus. Sel-sel sitotrofoblas berproliferasi secara lokal dan menembus ke dalam sinsitiotrofoblas, membentuk kolom-kolom sel yang dikelilingi oleh sinsitium. Kolom-kolom sel dengan selubung sinsitium dikenal sebagai **vilus primer** (Gambar 4.6 dan 4.7) (lihat Bab 5, hal. 59).

Sementara itu, hipoblas menghasilkan sel-sel tambahan yang bermigrasi di sepanjang bagian dalam membran eksoselom (Gambar 4.4). Sel-sel ini berproliferasi dan secara bertahap membentuk suatu rongga baru di dalam rongga eksoselom. Rongga baru ini dikenal sebagai **yolk sac sekunder** atau **yolk sac definitif** (Gambar 4.6 dan 4.7). *Yolk*

sac ini jauh lebih kecil dari-pada rongga eksoselom semula, atau *yolk sac* primitif. Selama pembentukannya, sebagian besar rongga eksoselom terlepas. Bagian ini ditunjukkan oleh **kista eksoselom**, yang sering ditemukan di dalam selom ekstraembrional atau **rongga korion** (Gambar 4.6).

Sementara itu, selom ekstraembrional meluas dan membentuk suatu rongga besar, **rongga korion**. Mesoderm ekstraembrional yang melapisi bagian dalam sitotrofoblas kemudian dikenal sebagai **lempeng korion**. Satu-satunya tempat mesoderm ekstraembrional melintasi rongga korion adalah di dalam **tangkai penghubung** (Gambar 4.6). Dengan terbentuknya pembuluh darah, tangkai menjadi **korda umbilikal** (tali pusat).

Korelasi Klinis

Implantasi Abnormal

Sinsitiotrofoblas berperan dalam produksi hormon (lihat Bab 8, hal. 105), termasuk **gonadotropin korion manusia (human chorionic gonadotropin, hCG)**. Pada akhir minggu kedua, jumlah hormon ini cukup untuk dideteksi oleh *radio immunoassay*, yang menjadi dasar uji kehamilan.

Karena 50% dari genom mudigah yang diimplantasi berasal dari ayah, mudigah ini adalah **benda asing** yang berpotensi ditolak oleh sistem ibu, yang serupa dengan penolakan pada organ transplantasi. Sistem imun wanita hamil perlu berubah agar dapat menoleransi kehamilan. Bagaimana hal ini dapat terjadi, belum dipahami secara jelas, tetapi tampaknya terjadi perubahan dari imunitas diperantarai sel menjadi imunitas humoral (diperantarai antibodi) dan

perubahan ini akan melindungi mudigah dari penolakan. Meskipun demikian, perubahan sistem imun menyebabkan wanita hamil berisiko tinggi terhadap infeksi-infeksi tertentu, seperti influenza, yang menjelaskan peningkatan risiko kematian akibat infeksi-infeksi ini pada wanita hamil. Selain itu, manifestasi penyakit autoimun dapat berubah selama kehamilan. Sebagai contoh, sklerosis multipel dan artritis reumatoid, kondisi-kondisi yang terutama diperantarai sel, menunjukkan perbaikan selama kehamilan, sedangkan wanita dengan lupus eritematosus sistemik (kelainan imun di perantarai antibodi predominan) menjadi lebih berat ketika hamil.

Kadang, tempat implantasi abnormal bahkan dapat terjadi di dalam uterus. Normalnya, blastokista manusia diimplantasi di sepanjang dinding anterior atau posterior korpus uteri. Terkadang, blastokista di-

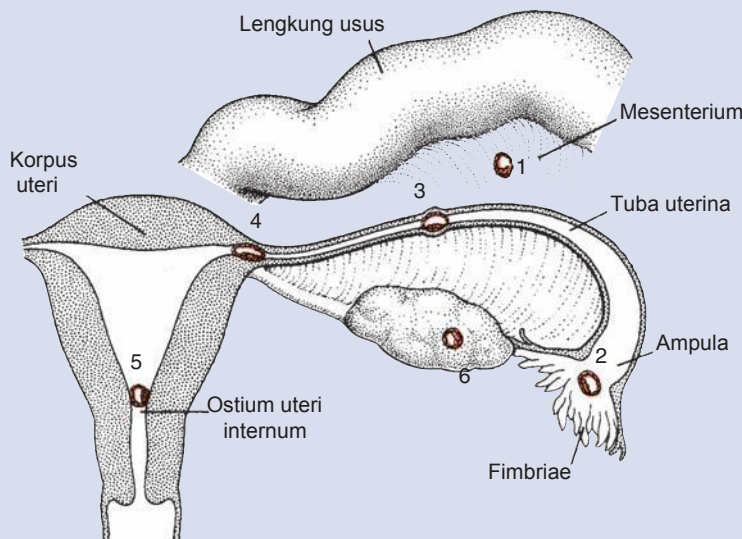
(berlanjut)

(lanjutan)

implantasi dekat dengan muara ostium interna (Gambar 4.8) serviks (mulut rahim), sehingga pada perkembangan selanjutnya, plasenta menutupi mulut rahim tersebut (**plasenta previa**) dan menyebabkan perdarahan berat yang dapat mengancam nyawa pada trimester kedua dan selama persalinan.

Kadang, tempat implantasi terjadi di luar uterus, menyebabkan **kehamilan ektrauterus**, atau **kehamilan ektopik**. Kehamilan ektopik dapat terjadi di mana saja di dalam rongga abdomen, ovarium, atau

tuba uterina (Gambar 4.8). Meskipun demikian, 95% kehamilan ektopik terjadi di dalam tuba uterina, dan sebagian besar dari kehamilan ini terjadi di dalam ampula (80%; Gambar 4.9). Di dalam rongga abdomen, blastokista sering melekatkan dirinya ke lapisan peritoneum **rongga rektouterus**, atau **kavum Douglas** (Gambar 4.10). Blastokista juga mungkin melekatkan dirinya ke peritoneum yang melapisi saluran cerna atau ke omentum. Kadang, blastokista berkembang di dalam ovarium, yang menyebabkan



Gambar 4.8 Tempat implantasi blastokista yang abnormal. 1, implantasi di dalam rongga abdomen (1,4%; ovum sering tertanam di dalam rongga rektouterus [kavum Douglas; Gambar 4.10] namun dapat tertanam di mana saja yang dilapisi oleh peritoneum); 2, implantasi di daerah ampula tuba (80%); 3, implantasi tuba (12%); 4, implantasi interstisial (0,2%; misalnya di bagian sempit tuba uterina); 5, implantasi di daerah ostium uteri internum, seringnya menyebabkan plasenta previa (0,2%); dan 6, implantasi di ovarium (0,2%).

kehamilan ovarium primer. Kehamilan ektopik terjadi pada 2% dari seluruh kehamilan dan penyebab 9% dari seluruh kematian ibu akibat kehamilan. Pada sebagian besar kehamilan ektopik, mudigah meninggal pada sekitar bulan kedua kehamilan dan dapat menyebabkan perdarahan berat pada ibu.

Blastokista abnormal sering terjadi. Sebagai contoh, dari 26 blastokista yang telah tertanam dengan usia bervariasi dari 7,5 hingga 17 hari, yang diambil dari pasien dengan kesuburan normal, 9 (34,6%) diantaranya abnormal. Beberapa hanya mengandung sinsitium saja; lainnya menunjukkan hipoplasia trofoblas dengan derajat bervariasi. Pada dua blastokista, tidak terdapat embrioblas, dan pada beberapa, diskus germinativum menunjukkan suatu kelainan abnormal.

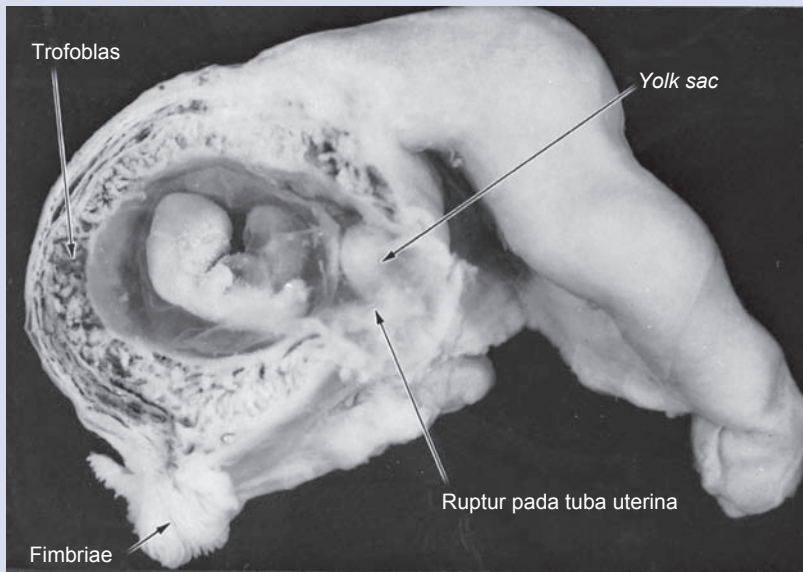
Kemungkinan besar kebanyakan blastokista abnormal tidak akan menghasilkan tanda-tanda kehamilan karena trofoblasnya sedemikian buruknya

korpus luteum tidak dapat dipertahankan. Mudigah semacam ini mungkin akan mengalami abortus bersamaan darah haid berikutnya, sehingga kehamilan tersebut tidak terdeteksi. Namun, pada beberapa kasus, trofoblas tetap berkembang dan membentuk membran plasenta, walaupun jaringan mudigah hanya sedikit atau tidak ada sama sekali. Kondisi yang demikian dikenal sebagai **mola hidatidosa**. Mola menyekresikan hCG dalam jumlah besar dan dapat menyebabkan tumor jinak atau ganas (**mola invasif**, **koriokarsinoma**).

Analisis genetika terhadap mola hidatidosa menunjukkan bahwa walaupun pronukleus pria dan wanita dapat ekuivalen secara genetis, keduanya mungkin secara fungsional dapat berbeda. Bukti ini berasal dari fakta bahwa walaupun sel-sel dari mola berjumlah diploid, genom keseluruhannya berasal dari ayah. Oleh sebab itu, sebagian besar mola timbul dari fertilisasi

(berlanjut)

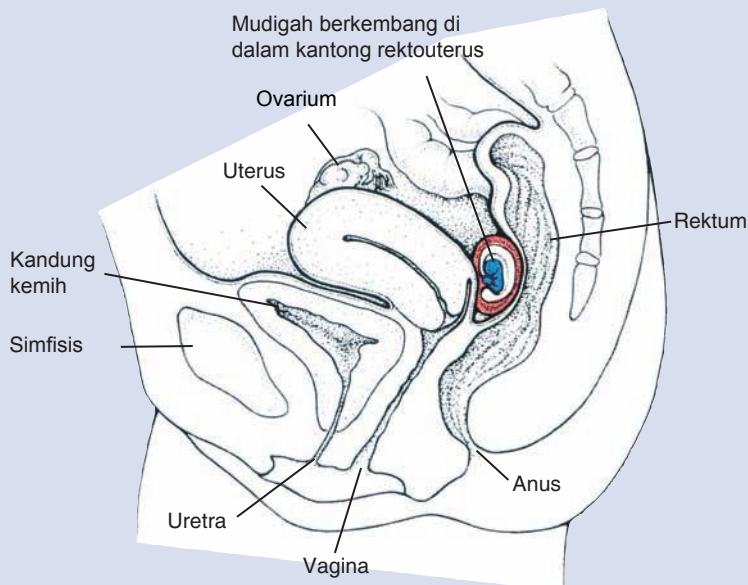
(lanjutan)



Gambar 4.9 Kehamilan tuba. Mudigah diperirakan berusia 2 bulan dan hampir keluar melalui ruptur dinding tuba.

suatu oosit yang tidak memiliki nukleus yang diikuti dengan duplikasi kromosom pria untuk memulihkan jumlah diploid. Hasil ini juga menunjukkan bahwa gen ayah mengatur sebagian besar perkembangan trofoblas, karena di dalam mola jaringan ini tetap berdiferensiasi meskipun tidak ada pronukleus wanita.

Contoh lainnya mengenai perbedaan fungsional pada gen-gen ibu dan ayah diperoleh dari pengamatan bahwa penyakit genetik tertentu bergantung pada apakah gen yang cacat atau hilang diwariskan dari ayah atau ibu. Sebagai contoh, mikrodelsi pada kromosom 15 yang diwariskan dari ayah, menyebabkan sindrom Prader-Willi (suatu kon-



Gambar 4.10 Potongan di linea mediana terhadap kandung kemih, uterus dan rektum menunjukkan kehamilan abdomen di dalam rangkai rektouterus (Douglas)

(berlanjut)

(lanjutan)

disi yang ditandai dengan hipotonia, disabilitas intelektual, hipogonadisme, dan obesitas), sedangkan pewarisan delesi yang sama dari ibu menyebabkan sindrom Angelman (suatu kondisi yang ditandai dengan kejang, sedikit hingga tidak bisa bicara, serangan tawa secara mendadak, dan disabilitas intelektual yang berat). Fenomena ini, yang menimbulkan perbedaan modifikasi dan atau ekspresi alel-alel homolog atau regio kromosom bergantung pada orang tua mana yang telah mewariskan materi genetik tersebut, dikenal sebagai **pencetakan genom (genomic imprinting)**. Kurang dari 1% gen manusia diyakini mengalami pencetakan ini. (lihat Bab 2, hal. 17).

Kegagalan reproduksi pra implantasi dan pasca implantasi sering terjadi. Bahkan pada beberapa wanita subur dalam kondisi optimal untuk hamil, 15% oosit tidak terbuahi, dan 10-15% memulai pembelahan namun gagal diimplantasi. Dari 70-75% yang diimplantasi, hanya 58% yang bertahan hingga minggu kedua, dan 16% di antaranya abnormal. Oleh sebab itu, keterlambatan haid pertama kali, hanya 42% telur yang terpajan pada sperma yang bertahan. Dari persentase ini, beberapa akan mengalami abortus dalam minggu-minggu selanjutnya, dan beberapa akan abnormal pada saat lahir.

Ringkasan

Di permulaan minggu kedua, blastokista sebagian tertanam di dalam stroma endometrium. **Trofoblas** berdiferensiasi menjadi (1) suatu lapisan dalam yang aktif berproliferasi, **sitotrofoblas**, dan (2) lapisan luar, **sinsitiotrofoblas**, yang mengikis jaringan ibu (Gambar 4.1). Pada hari ke-9, lakuna berkembang dalam sinsitiotrofoblas. Kemudian, sinusoid ibu dikikis oleh sinsitiotrofoblas, darah ibu masuk ke jaringan lakuna, dan pada akhir minggu kedua, dimulailah **sirkulasi uteroplasenta** primitif (Gambar 4.6). Sementara itu, sitotrofoblas, membentuk kolom-kolom sel yang menembus ke dalam dan dikelilingi oleh sinsitium. Kolom-kolom ini adalah **vilus primer**. Pada akhir minggu kedua, blastokista telah sepenuhnya tertanam, dan defek permukaan di mukosa telah pulih (Gambar 4.6).

Sementara itu, **massa sel dalam** atau **embrioblas**, berdiferensiasi menjadi (1) **epiblas** dan (2) **hipoblas**, bersama-sama membentuk **diskus bilaminar** (Gambar 4.6). Sel-sel epiblas menghasilkan **amnioblas** yang melapisi **rongga amnion** yang terletak di superior lapisan epiblas. Sel-sel hipoblas berhubungan dengan **membran eksoselom**, dan bersama-sama, keduanya mengelilingi **yolk sac primitif** (Gambar 4.4). Pada akhir minggu ke dua, mesoderm ekstraembrional mengisi ruang di antara trofoblas dan amnion dan membran eksoselom di bagian dalam. Ketika vakuola-vakuola berkembang di dalam jaringan ini, terbentuk **selom ekstraembrional** atau **rongga korion** (Gambar 4.6). **Mesoderm ekstraembrional** yang melapisi sitotrofoblas dan amnion disebut **mesoderm somatopleura** ekstraembrional; lapisan di sekeliling **yolk sac** disebut **mesoderm splanknopleura** ekstraembrional (Gambar 4.6).

Minggu kedua perkembangan dikenal sebagai **minggu dua**:

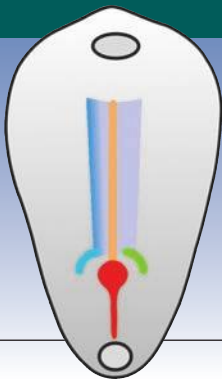
- 1 Trofoblas berdiferensiasi menjadi 2 lapisan; sitotrofoblas dan sinsitiotrofoblas

- 2 Embrioblas membentuk 2 lapisan; epiblas dan hipoblas
- 3 Mesoderm ekstraembrional terbelah menjadi 2 lapisan; lapisan somatopleura dan splanknopleura
- 4 Terbentuk 2 rongga; rongga amnion dan yolk sac.

Implantasi terjadi di akhir minggu pertama. Sel-sel trofoblas menginvasi epitel dan stroma endometrium di bawahnya dengan bantuan enzim proteolitik. Implantasi juga dapat terjadi di luar uterus, seperti di rongga rektouterus, di mesenterium, di tuba uterina, atau di ovarium (**kehamilan ektopik**).

Masalah untuk Dipecahkan

1. Minggu kedua perkembangan dikenal sebagai minggu dua. Pembentukan struktur apa saja yang mendukung pernyataan ini?
2. Selama implantasi, trofoblas menginvasi jaringan ibu, dan karena sebagian darinya mengandung sekitar 50% gen ayah, maka trofoblas adalah benda asing. Mengapa konseptus tidak ditolak oleh respon imunologi dari sistem ibu?
3. Wanita yang meyakini dirinya hamil mengeluh edema dan perdarahan per vaginam. Pemeriksaan menemukan adanya konsentrasi hCG plasma yang tinggi dan jaringan plasenta tapi tidak terdapat tanda-tanda mudigah. Bagaimana anda menjelaskan kondisi ini?
4. Wanita muda yang terlambat haid sebanyak dua periode mengeluh nyeri perut hebat. Apakah diagnosis awal dari kondisi ini, dan bagaimana Anda memastikannya?



BAB 5

Minggu Ketiga Perkembangan: Diskus Germinativum Trilaminar

GASTRULASI: PEMBENTUKAN MESODERM DAN ENDODERM EMBRIONAL

Proses paling khas yang terjadi selama minggu ketiga kehamilan adalah **gastrulasi**, yaitu proses yang membentuk **ketiga lapisan germinativum (ektoderm, mesoderm, dan endoderm)** pada mudigah. Gastrulasi dimulai dengan pembentukan **garis primitif (primitive streak)** di permukaan epiblas (Gambar 5.1 dan 5.2A). Mula-mula, garis ini tidak terlalu jelas (Gambar 5.1), namun pada mudigah berusia 15 hingga 16 hari, garis ini jelas terlihat sebagai alur sempit dengan bagian yang agak menonjol di kedua sisinya. Ujung sefalik garis ini, **nodus primitif (primitive node)**, terdiri dari daerah yang sedikit meninggi yang mengelilingi **lubang primitif (primitive pit)** kecil (Gambar 5.2). Sel-sel epiblas bermigrasi ke arah garis primitif (Gambar 5.2). Setelah tiba di daerah garis primitif, sel-sel menjadi berbentuk botol, terlepas dari epiblas, dan terselip di bawahnya (Gambar 5.2B,C). Gerakan ke arah dalam ini dikenal sebagai **invaginasi**. Migrasi dan spesifikasi sel dikendalikan oleh **faktor pertumbuhan fibroblas 8 (fibroblast growth factor 8 [FGF8])**, yang disintesis oleh sel-sel garis itu sendiri. Faktor pertumbuhan ini mengendalikan gerakan sel dengan menekan ekspresi Ekaderin, suatu protein yang normalnya menyatukan sel-sel epiblas bersama-sama. Kemudian FGF8 mengendalikan spesifikasi sel ke dalam mesoderm dengan mengatur ekspresi *Brachyury (T)*. Setelah mengalami invaginasi, sebagian sel menggeser hipoblas, menciptakan **endoderm embrional**, dan lainnya menjadi terletak di antara epiblas dan endoderm yang baru saja terbentuk untuk membentuk **mesoderm**. Sel-sel yang tetap berada di dalam epiblas kemudian membentuk **ektoderm**. Oleh sebab itu, epiblas, melalui proses gastrulasi, adalah sumber dari seluruh lapisan germinativum (Gambar 5.2B), dan sel-sel di dalam lapisan ini akan membentuk seluruh jaringan dan organ mudigah.

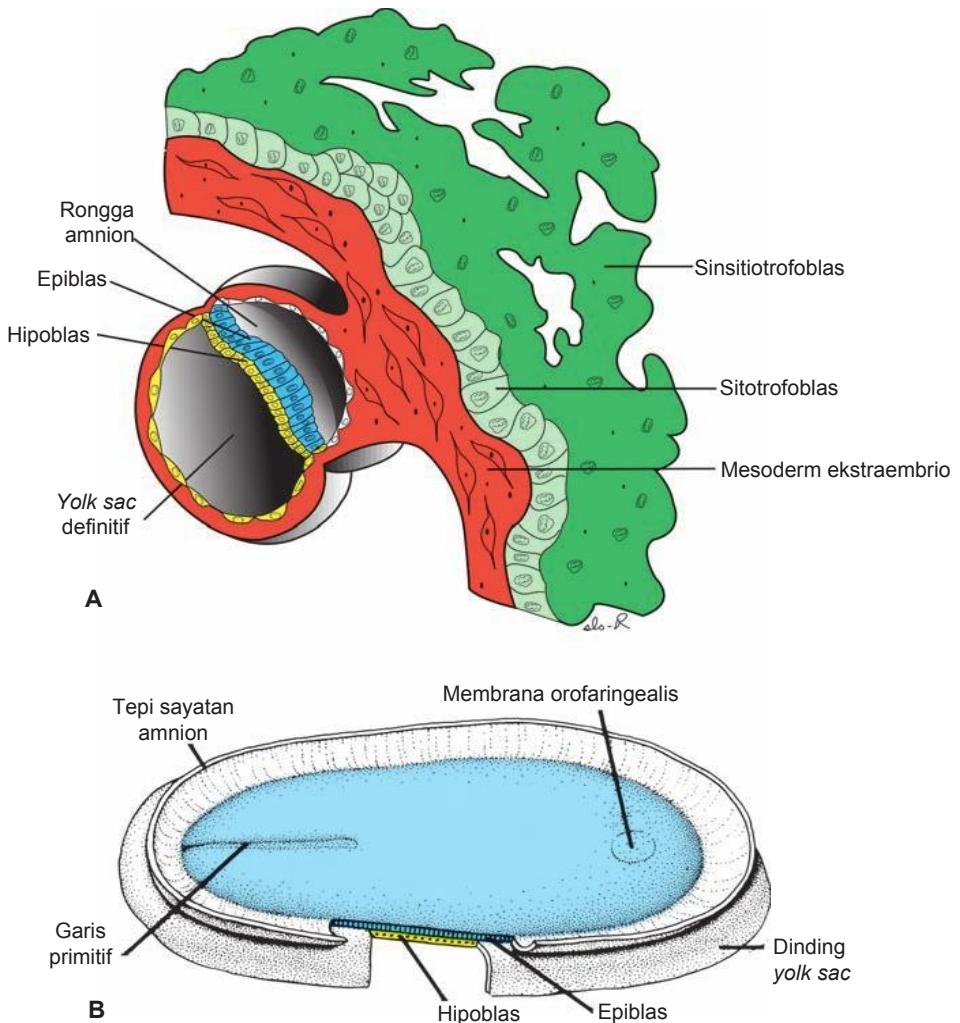
Dengan semakin banyaknya sel yang bergerak di antara lapisan epiblas dan hipoblas, sel-sel ini mulai menyebar ke lateral dan kranial (Gambar 5.2). Secara bertahap, sel-sel bermigrasi melewati tepi diskus dan membuat kontak dengan mesoderm ekstraembrional yang melapisi *yolk sac* dan amnion. Dalam arah sefalik, sel-sel ini berjalan di kedua sisi **lempeng prekorda**.

Lempeng prekorda itu sendiri terbentuk di antara ujung notokorda dan **membrana orofaringealis** dan berasal dari beberapa sel pertama yang bermigrasi melalui nodus di garis tengah dan bergerak ke arah sefalik. Di perkembangan selanjutnya, lempeng prekorda akan penting untuk induksi otak depan (*forebrain*) (Gambar 5.2 dan 5.3). Membrana orofaringealis di ujung kranial diskus mengandung suatu bagian kecil yang terdiri dari sel-sel ektoderm dan endoderm yang melekat erat dan merupakan bakal lubang rongga mulut.

PEMBENTUKAN NOTOKORDA

Sel-sel prenotokorda yang mengalami invaginasi di dalam nodus primitif bergerak maju ke arah kranial di garis tengah hingga mencapai **lempeng prekorda** (Gambar 5.3). Sel-sel prenotokorda ini terselip di dalam hipoblas sehingga untuk waktu yang singkat, garis tengah mudigah terdiri dari dua lapisan sel yang membentuk **lempeng notokorda** (Gambar 5.3B). Sewaktu hipoblas digantikan dengan sel-sel endoderm yang bergerak masuk di garis primitif, sel-sel lempeng notokorda berproliferasi dan terlepas dari endoderm. Kemudian sel-sel ini membentuk korda sel yang padat, **notokorda definitif** (Gambar 5.3C), yang terletak di bawah tabung saraf (*tuba neuralis*) dan berperan sebagai dasar untuk tulang rangka aksial. Karena pemanjangan notokorda merupakan suatu proses yang dinamis, ujung kranial terbentuk lebih dahulu, dan area kaudal ditambahkan sewaktu garis primitif bergerak ke arah lebih kaudal. Sel-sel notokorda dan prenotokorda meluas ke arah kranial ke lempeng prekorda (suatu area tepat di sebelah kaudal *membrana orofaringealis*) dan ke arah kaudal ke lubang primitif. Di titik tempat lubang membentuk indentasi di epiblas, **kanalis neurenterikus** untuk sementara menghubungkan rongga amnion dan *yolk sac* (Gambar 5.3A).

Membrana kloakalis dibentuk di ujung kaudal diskus embrional (Gambar 5.2A). Membran ini, yang strukturnya serupa dengan *membrana orofaringealis*, terdiri dari sel-sel ektoderm dan endoderm yang melekat erat tanpa adanya mesoderm di antaranya. Saat *membrana kloakalis* muncul, dinding posterior *yolk sac* membentuk divertikulum kecil yang meluas ke dalam tangkai penghubung. Divertikulum ini, **divertikulum**



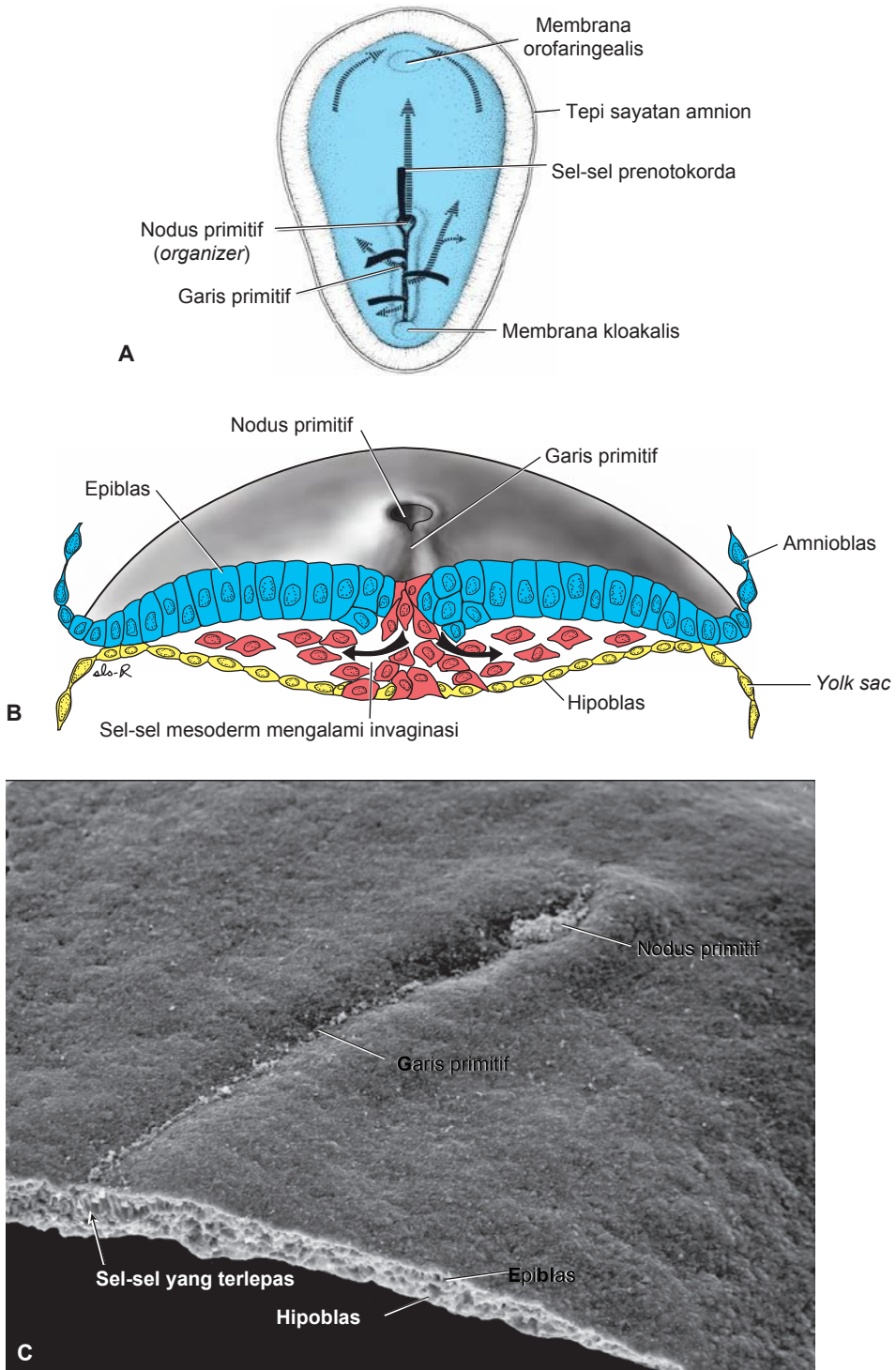
Gambar 5.3 A. Tempat implantasi di akhir minggu kedua. B. Gambaran representatif diskus germinativum di akhir minggu kedua perkembangan. Rongga amnion telah dibuka agar sisi dorsal epiblas dapat dilihat. Hipoblas dan epiblas saling berkontak satu sama lain, dan garis primitif membentuk suatu alur dangkal di area kaudal mudigah.

alantoenterik, atau **alantois**, muncul di sekitar hari ke 16 perkembangan (Gambar 5.3A). Walaupun pada vertebrata tingkat rendah, alantois ini berperan sebagai reservoir untuk produk ekskresi sistem ginjal, pada manusia, alantois tetap rudimenter namun mungkin berperan dalam abnormalitas perkembangan kandung kemih (lihat Bab 16, hal. 240).

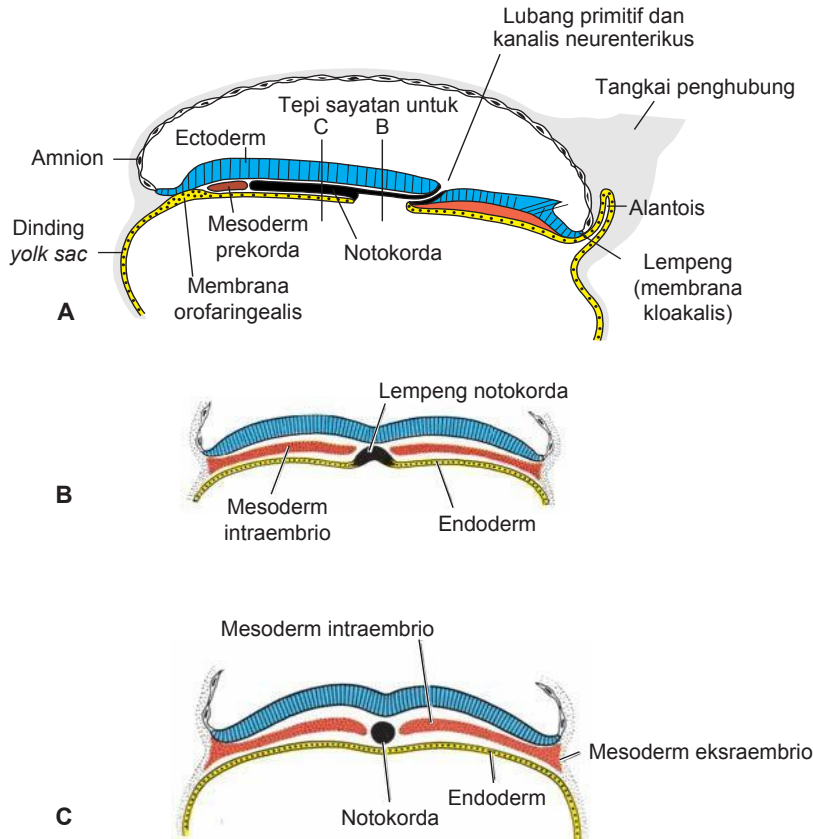
PEMBENTUKAN SUMBU TUBUH

Pembentukan sumbu tubuh, anteroposterior, dorsoventral, dan kiri-kanan, terjadi sebelum dan selama periode gastrulasi. Sumbu anteroposterior dikirimkan oleh sel-sel di batas anterior (kranial) diskus embrional. Area ini, **endoderm visceral anterior** (**anterior visceral endoderm [AVE]**),

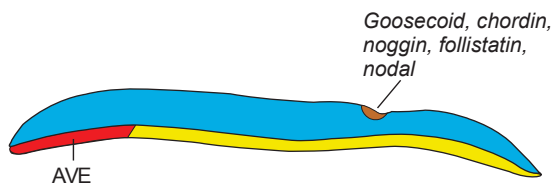
mengekspresikan gen-gen yang penting untuk pembentukan kepala, termasuk faktor transkripsi *OTX2*, *LIM1*, dan *HESX1*, dan faktor yang disekresikan, *cerberus* dan *lefty*, yang menghambat aktivitas nodus di ujung kranial mudigah. Gen-gen ini membentuk ujung kranial mudigah sebelum gastrulasi. Canis primitif itu sendiri dimulai dan dipertahankan oleh ekspresi *Nodal*, suatu anggota famili **transforming growth factor- β (TGF- β)** (Gambar 5.4). Saat garis primitif terbentuk, *Nodal* mengatur sejumlah gen yang berperan dalam pembentukan mesoderm dorsal dan ventral serta struktur kepala dan ekor. Anggota famili TGF- β lainnya, **bone morphogenetic protein 4 (BMP4)**, disekresikan di sepanjang diskus embrional (Gambar 5.4). Pada keadaan terdapatnya protein ini dan FGF, mesoderm akan mengalami ventralisasi



Gambar 5.2 A. Pandangan dorsal diskus germinativum dari mudigah berusia 16 hari yang menunjukkan gerakan sel-sel epiblas permukaan (*garis hitam tebal*) melalui garis dan nodus primitif serta migrasi sel-sel selanjutnya di antara hipoblas dan epiblas (*garis putus-putus*). B. Potongan melintang melalui daerah kranial garis primitif di hari ke-15 menunjukkan invaginasi sel-sel epiblas. Sel-sel yang pertama bergerak ke arah dalam menggeser hipoblas untuk membentuk endoderm definitif. Saat endoderm definitif telah terbentuk, epiblas yang bergerak ke dalam membentuk mesoderm. C. Pandangan dorsal mudigah yang menunjukkan nodus dan garis primitif dan potongan melintang melalui garis primitif. Gambar ini serupa dengan ilustrasi di B; *tanda panah*, sel-sel epiblas yang terlepas dari garis primitif.



Gambar 5.3 Gambaran skematik menunjukkan pembentukan notokorda yang dimulai dengan sel-sel prenotokorda yang bermigrasi melalui garis primitif, lalu terselip di endoderm untuk membentuk lempeng notokorda, dan akhirnya terlepas dari endoderm untuk membentuk notokorda definitif. Karena proses-proses ini terjadi dalam suatu urutan kranial-ke-kaudal, bagian notokorda definitif yang terlebih dahulu terbentuk adalah bagian kepala. **A.** Gambar potongan sagital pada mudigah berusia 17 hari. Bagian paling kranial dari notokorda definitif telah terbentuk, sementara sel-sel prenotokorda yang terletak di sebelah kaudal daerah ini terselip ke dalam endoderm sebagai lempeng notokorda. Perhatikan banya beberapa sel/ bermigrasi lebih dulu dari notokorda. Sel-sel mesoderm ini membentuk lempeng prekorda yang akan membantu dalam induksi otak depan. **B.** Potongan melintang skematik yang melalui daerah lempeng notokorda. Tidak lama kemudian, lempeng notokorda akan terlepas dari endoderm untuk membentuk notokorda definitif. **C.** Gambar skematik yang menunjukkan notokorda definitif.



Gambar 5.4 Potongan sagital melalui nodus dan garis primitif yang menunjukkan pola ekspresi gen-gen yang mengatur sumbu kraniokaudal dan dorsoventral. Sel-sel di bakal ujung kranial mudigah di AVE mengekspresikan faktor-faktor transkripsi OTX2, LIM1, dan HESX 1 dan faktor yang disekresikan, cerberus yang berperan dalam pembentukan kepala dan penetapan regio kepala. Sewaktu garis sudah terbentuk dan gastrulasi sedang berlangsung, BMP4 disekresikan di seluruh diskus bilaminar dan bekerja dengan FGF untuk memventralisasi mesoderm menjadi mesoderm intermediet dan lempeng lateral. Goosecoid, diekspresikan di dalam nodus, mengatur ekspresi chordin, dan produk gen ini, bersama dengan noggin dan follistatin, mengantagonisasi aktivitas BMP4, mendorsalisasi mesoderm menjadi notokorda dan mesoderm paraksial untuk daerah kepala. Kemudian, ekspresi gen Brachyury (T) mengantagonisasi BMP4 untuk mendorsalisasi mesoderm menjadi notokorda dan mesoderm paraksial di daerah kaudal mudigah.

untuk ikut membentuk ginjal (mesoderm intermediet), darah dan mesoderm dinding tubuh (mesoderm lempeng lateral). Bahkan, seluruh mesoderm akan mengalami ventralisasi jika aktivitas BMP4 tidak dihambat oleh gen-gen lainnya yang diekspresikan di dalam nodus. Untuk alasan ini, nodus primitif merupakan suatu organizer. Nama ini diberikan oleh Hans Spemann, yang pertama kali menjabarkan mengenai aktivitas ini di bibir dorsal blastopor, suatu struktur yang analog dengan nodus, pada mudigah *Xenopus*. Oleh sebab itu, **chordin** (diaktifkan oleh faktor transkripsi **Goosecoid**), **noggin**, dan **folistatin** mengantagonisasi aktivitas **BMP4**. Akibatnya, mesoderm kranial mengalami dorsalisasi menjadi notokorda, somit dan somitomer (Gambar 5.4). Kemudian, ketiga gen ini diekspresikan di dalam notokorda dan berperan penting dalam induksi saraf di daerah kepala.

Seperti telah disebutkan, **Nodal**, terlibat dalam memulai pembentukan dan mempertahankan garis primitif. Secara serupa, **HNF-3 β** mempertahankan nodus dan kemudian menginduksi spesifisitas regional di otak depan dan otak tengah. Tanpa **HNF-3 β** , mudigah gagal melakukan gastrulasi secara sempurna dan tidak memiliki struktur otak depan dan otak tengah. Seperti telah disebutkan sebelumnya, **Goosecoid** mengaktifkan inhibitor BMP4 dan ikut serta dalam mengatur perkembangan kepala. Kelebihan atau kekurangan ekspresi gen ini pada hewan percobaan menyebabkan malformasi area kepala yang berat, termasuk duplikasi, serupa dengan beberapa tipe kembar dempet (Gambar 5.5).

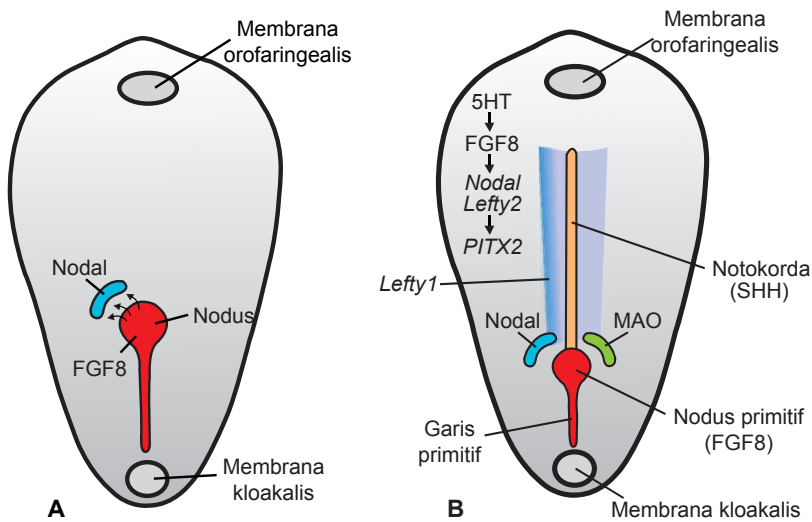


Gambar 5.5 Kembar dempet. Jika gen *Goosecoid* diekspresikan secara berlebihan di mudigah katak, hasilnya adalah berudu berkepala dua. Mungkin ekspresi gen ini secara berlebihan menjelaskan penyebab kembar dempet tipe ini.

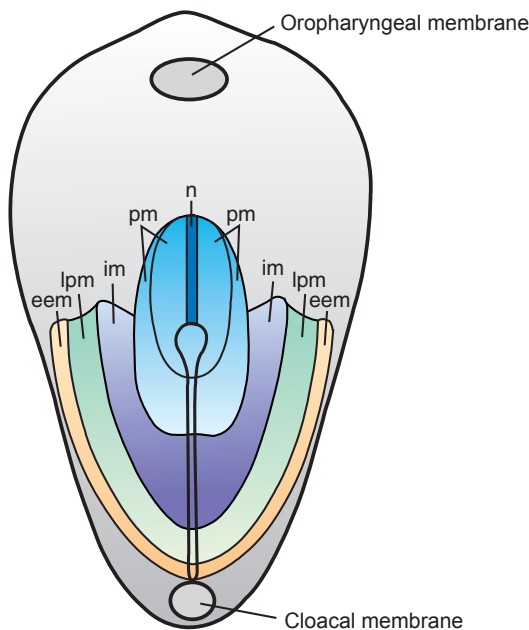
Pengaturan pembentukan mesoderm dorsal daerah tengah dan kaudal mudigah diatur oleh gen **Brachyury (T)** yang diekspresikan di dalam nodus, sel-sel prekursor notokorda dan notokorda. Gen ini penting untuk migrasi sel melalui garis primitif. **Brachyury** mengode suatu protein pengikat DNA spesifik sekuens yang berfungsi sebagai faktor transkripsi. Ranah (domain) pengikat DNA disebut **T-box**, dan terdapat lebih dari 20 gen di dalam famili **T-box**. Oleh sebab itu, pembentukan mesoderm di daerah ini bergantung pada produk gen ini, dan ketiadaannya menyebabkan pemendekan sumbu embrional (disgenesis kaudal). Derajat pemendekan bergantung pada kapan defisiensi protein ini terjadi.

Lateralitas (kiri-kanan) juga dibentuk pada awal perkembangan dan dipadu oleh serangkaian molekul dan gen pembentuk sinyal. Sewaktu garis primitif terbentuk, **FGF8** disekresikan oleh sel-sel di dalam nodus dan garis primitif dan memicu ekspresi **Nodal**, tetapi hanya di sisi kin mudigah (Gambar 5.6A). Selanjutnya, seiring terbentuknya lempeng saraf, **FGF8** mempertahankan ekspresi **Nodal** di mesoderm lempeng lateral, dan juga **LEFTY-2**, dan kedua gen ini mengatur ekspresi **PITX2**. **PITX2** adalah faktor transkripsi yang mengandung *homeobox* yang berperan dalam menentukan kekiri-an (Gambar 5.6B), dan ekspresinya diulang di sisi kin primordia jantung, lambung dan usus karena organ-organ ini menentukan posisi tubuh asimetris yang normal. Jika gen ini diekspresikan secara ektopik (misal, di sisi kanan), ekspresi abnormal ini menyebabkan cacat lateralitas, termasuk situs inversus dan dekstrokardia (penempatan jantung di sisi kanan; lihat hal. 57). Secara bersamaan, **LEFTY** diekspresikan di sisi kiri lempeng dasar tabung saraf dan dapat bekerja sebagai sawar untuk mencegah sinyal sisi kiri memintas. **Sonic hedgehog (SHH)** juga dapat memainkan peranan ini serta berfungsi sebagai penekan ekspresi gen sisi kiri di kanan. Gen **Brachyury (T)**, yang mengode faktor transkripsi yang disekresikan oleh notokorda, juga penting untuk ekspresi **Nodal**, **LEFTY-1** dan **LEFTY-2** (Gambar 5.6B). Neurotransmitter **serotonin (5HT)** juga memainkan peranan penting dalam rangkaian pembentukan sinyal yang menentukan lateralitas ini. 5HT dikonsentrasikan di sisi kiri, kemungkinan karena 5HT diuraikan oleh enzim metabolismenya **monoamine oksidase (MAO)** di sisi kanan, dan merupakan **hulu** dari pembentukan sinyal **FGF8** (Gambar 5.6B). Perubahan dalam pembentukan sinyal 5HT menyebabkan situs inversus, dekstrokardia, dan berbagai cacat jantung (lihat Korelasi Klinis, hal. 57).

Gen-gen yang mengatur perkembangan sisi kanan belum banyak diketahui, walaupun ekspresi faktor transkripsi **Snail** terbatas di mesoderm lempeng lateral kanan dan kemungkinan mengatur



Gambar 5.6 Pandangan dorsal diskus germinativum yang menunjukkan pola ekspresi gen yang berperan dalam menentukan sumbu tubuh kiri-kanan. **A.** FGF8, disekresikan oleh nodus dan garis primitif, menimbulkan ekspresi Nodal, anggota superfamili TGF-13, dan kemudian protein nodal terakumulasi di sisi kiri dekat dengan nodus. **B.** Selanjutnya, seiring terbentuknya lempeng saraf, FGF8 memicu ekspresi Nodal dan LEFTY-2 di mesoderm lempeng lateral, sedangkan LEFTY-1 diekspresikan di sisi kiri bagian ventral tabung saraf. Sinyal-sinyal ini bergantung pada neurotransmitter serotonin (5HT) yang merupakan hulu FGF8 dan yang meningkat konsentrasinya di kiri akibat metabolismenya oleh MAO di kanan. Produk dari gen Brachyury (T), yang diekspresikan di notokorda, juga berperan dalam induksi ketiga gen ini. Pada gilirannya, ekspresi Nodal dan LEFTY-2 mengatur ekspresi faktor transkripsi PITX 2, yang melalui efektor-efektor lain di sebelah hilir, menentukan sisi kiri. SHH, yang diekspresikan di notokorda, mungkin berperan sebagai sawar di garis tengah dan juga menekan ekspresi gen-gen sisi kiri di kanan. Ekspresi faktor transkripsi Snail kemungkinan mengatur gen-gen di sebelah hilir yang penting untuk menentukan sisi kanan.



Gambar 5.7 Pandangan dorsal diskus germinativum yang menunjukkan garis primitif dan pets nasib untuk sel-sel epiblas. Regio-regio spesifik epiblas bermigrasi melalui berbagai bagian nodus dan garis untuk membentuk mesoderm. Oleh sebab itu, sel-sel yang bermigrasi di bagian paling kranial nodus akan membentuk notokorda (n); sel-sel yang bermigrasi ke arah lebih posterior melalui nodus dan bagian paling kranial garis akan membentuk mesoderm paraksial (pm; somitomer dan somit); sel-sel yang bermigrasi melalui bagian selanjutnya dari garis akan membentuk mesoderm intermediet (im; sistem urogenital); sel-sel yang bermigrasi melalui bagian lebih kaudal dari garis akan membentuk mesoderm lempeng lateral (lpm; dinding tubuh); dan sel-sel yang bermigrasi melalui bagian paling kaudal akan ikut membentuk mesoderm ekstraembrional (eem; korion).

gen-gen efektor yang berperan dalam menentukan sisi kanan. Mengapa rangkaian dimulai di sisi kiri masih menjadi misteri, namun mekanismenya kemungkinan melibatkan **silia** pada sel-sel di dalam nodus yang bergerak untuk menciptakan gradien *Nodal* ke arah kiri atau melalui gradien pembentuk sinyal yang dihasilkan oleh **taut celah** dan transpor ion kecil.

"PETA NASIB" YANG TERBENTUK SELAMA GASTRULASI

Regio-regio epiblas yang bermigrasi dan masuk melalui garis primitif telah dipetakan, dan nasib akhirnya telah ditentukan (Gambar 5.7). Sebagai contoh, sel-sel yang masuk melalui bagian kranial nodus menjadi lempeng prekorda dan notokorda; sel-sel yang bermigrasi di tepi lateral nodus dan dari ujung kranial garis primitif menjadi **mesoderm paraksial**; sel-sel yang bermigrasi melalui bagian tengah garis menjadi **mesoderm intermediet**; sel-sel yang bermigrasi melalui bagian lebih kaudal garis membentuk **mesoderm lempeng lateral**; dan sel-sel bermigrasi melalui bagian paling kaudal garis ikut membentuk mesoderm ekstraembrional (sumber lain jaringan ini adalah *yolk sac* primitif [hipoblas]).

PERTUMBUHAN DISKUS EMBRIONAL

Diskus embrional, mula-mula pipih dan hampir bundar, secara perlahan memanjang, dengan bagian sefalik yang lebar dan ujung kaudal yang sempit (Gambar 5.2A). Ekspansi diskus embrional terjadi terutama di daerah sefalik; regio garis primitif relatif tidak banyak berubah. Pertumbuhan dan pemanjangan bagian sefalik diskus disebabkan oleh migrasi sel-sel secara terus-menerus dari regio garis primitif ke arah sefalik. Invaginasi sel-sel permukaan di garis primitif dan migrasi selanjutnya dari sel-sel ini ke arah depan dan lateral berlanjut hingga akhir minggu keempat. Pada tahap tersebut, garis primitif menunjukkan perubahan regresif, cepat menciut dan akhirnya lenyap.

Garis primitif di ujung kaudal diskus terus menyuplai sel-sel baru hingga akhir minggu keempat sehingga memiliki dampak penting bagi perkembangan mudigah. Di bagian sefalik, lapisan germinativum memulai diferensiasi spesifiknya di pertengahan minggu ketiga, sedangkan di bagian kaudal, diferensiasi dimulai di akhir minggu keempat. Oleh karenanya, gastrulasi, atau pembentukan lapisan germinativum, berlanjut di segmen kaudal sementara struktur kranial berdiferensiasi, yang menyebabkan mudigah berkembang secara sefalokaudal.

Korelasi Klinis

Teratogenesis yang Berkaitan dengan Gastrulasi

Di awal minggu ketiga perkembangan, saat gastrulasi dimulai, adalah stadium yang sangat sensitif terhadap gangguan teratogenik. Pada saat ini, peta nasib dapat dibuat untuk berbagai sistem organ, seperti bakal mata dan otak, dan populasi sel ini dapat dirusak oleh teratogen. Sebagai contoh, studi pada hewan menunjukkan bahwa alkohol dosis tinggi pada stadium ini dapat membunuh sel-sel di garis tengah anterior diskus germinativum, menimbulkan defisiensi garis tengah struktur kraniofasial dan menyebabkan **l c`cdfcgYbgYZU i g** (lihat Bab 17, hal. 279). Pada anak yang demikian, otak depannya kecil, kedua ventrikel lateralnya sering menyatu menjadi satu ventrikel, dan matanya berdekatan (hipotelorisme). Karena stadium ini dicapai 2 minggu sesudah fertilisasi, sekitar 4 minggu dari haid terakhir, wanita tersebut mungkin tidak mengetahui bahwa dirinya sedang hamil, dengan menganggap bahwa haidnya terlambat dan akan segera datang. Akibatnya, dia mungkin kurang berhati-hati dibandingkan dengan seandainya ia menyadari bahwa dirinya sedang hamil.

Gastrulasi itu sendiri dapat terganggu oleh abnormalitas genetik dan gangguan toksik. Pada **Xjg[YbYlg' _U XU' fgjYbca Y]Uz** mesoderm di bagian paling kaudal mudigah kurang terbentuk. Karena mesoderm ini ikut berperan dalam pembentukan ekstremitas bawah, sistem urogenital (mesoderm intermediet), dan vertebra lumbosakral, dapat timbul abnormalitas pada struktur struktur ini.

Individu yang terkena memperlihatkan kecacatan dengan derajat bervariasi, mencakup hipoplasia dan penyatuan ekstremitas bawah, abnormalitas vertebra, agenesis ginjal, anus imperforate dan anomali organ-organ genital (Gambar 5.8A,B). Pada manusia, kondisi ini dikaitkan dengan diabetes ibu dan penyebab lainnya. Pada mencit, abnormalitas gen *Brachyury* (*T*), *WNT*, dan *engrailed* menghasilkan fenotipe yang serupa.

Situs inversus adalah suatu kondisi terjadinya transposisi organ dalam (visera) di dalam toraks dan abdomen. Meskipun terjadi pembalikan letak organ, abnormalitas struktur lainnya terjadi hanya sedikit lebih sering pada individu ini. Sekitar 20% pasien

(lanjutan)



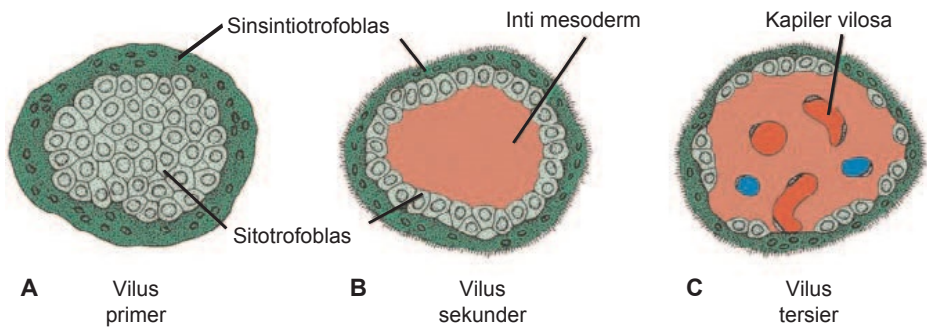
Gambar 5.8 A,B. Dua contoh sirenomelia (disgenesis kaudal). Hilangnya mesoderm di regio lumbosakral telah menyebabkan penyatuan tunas ekstremitas dan defek lainnya.



Gambar 5.9 Teratoma sakrokoksigel yang mungkin disebabkan dari sisa garis primitif. Tumor ini dapat menjadi ganas dan paling sering terjadi pada janin perempuan.

dengan situs inversus komplet juga mengalami bronkiektasis dan sinusitis kronis karena kelainan silia (**sindrom Kartagener**). Yang menarik, dalam keadaan normal, silia terdapat pada permukaan ventral nodus

primitif dan dapat terlibat dalam pembentukan pola kiri-kanan selama gastrulasi (lihat hal. 55). Kondisi abnormalitas letak kiri-kanan lainnya dikenal sebagai **sekuens lateralitas**. Pasien yang mengidap kondisi

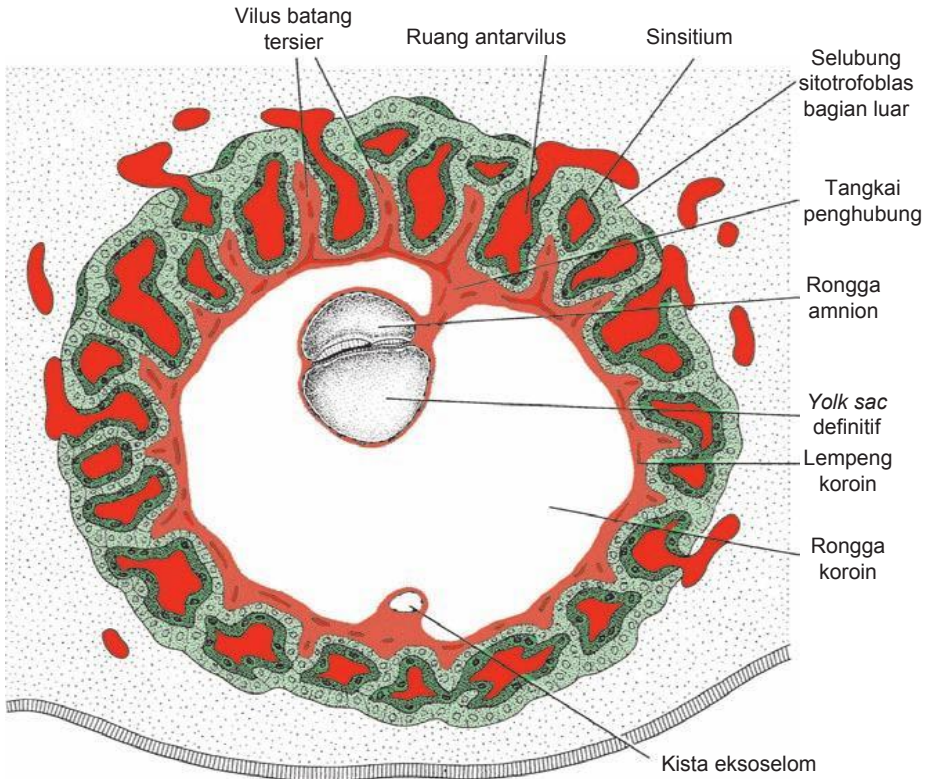


Gambar 5.11 Perkembangan vilus. **A.** Potongan melintang sebuah vilus primer yang menunjukkan inti sel sitotrofoblas yang diselubungi oleh satu lapisan sinsitium. **B.** Potongan melintang vilus sekunder dengan inti mesoderm yang diselubungi oleh satu lapisan sel sitotrofoblas, yang akan diselubungi oleh sinsitium. **C.** Mesoderm vilus menunjukkan sejumlah kapiler dan venula.

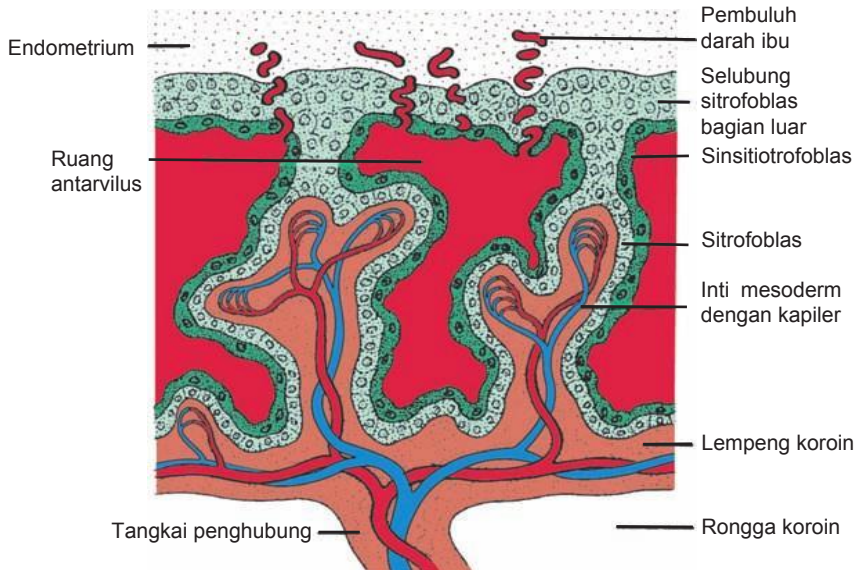
Pada akhir minggu ketiga, sel-sel mesoderm di inti vilus mulai berdiferensiasi menjadi sel-sel darah dan pembuluh darah kecil, membentuk sistem kapiler vilus (Gambar 5.11). Vilus kini dikenal sebagai **vilus tersier** atau **vilus plasenta** definitif. Kapiler di vilus tersier berkontak dengan kapiler yang berkembang di dalam mesoderm lempeng korion dan di dalam tangkai penghubung (Gambar 5.12 dan 5.13). Pembuluh darah ini, pada

gilirannya, membuat kontak dengan sistem sirkulasi intraembrional, yang menghubungkan plasenta dan mudigah. Oleh sebab itu, ketika jantung mulai berdenyut pada minggu keempat perkembangan, sistem vilus telah siap untuk menyuplai nutrisi esensial dan oksigen yang diperlukan oleh mudigah.

Sementara itu, sel-sel sitotrofoblas di dalam vilus menembus secara progresif ke dalam sinsitium di atasnya hingga mencapai endometrium ibu. Di sini,



Gambar 5.12 Mudigah presomit dan trofoblas di akhir minggu ketiga. Vilus batang tersier dan sekunder menyebabkan trofoblas memiliki gambaran radial yang khas. Ruang antarvilus, yang ditemukan di seluruh trofoblas, diselubungi oleh sinsitium. Sel-sel sitotrofoblas mengelilingi seluruh trofoblas dan berkontak langsung dengan endometrium. Mudigah tergantung di dalam rongga korion melalui tangkai penghubung.



Gambar 5.13 Potongan longitudinal melalui sebuah vilus di akhir minggu keempat perkembangan. Pembuluh darah ibu menembus selubung sitotrofoblas untuk masuk ke ruang antarvilus, yang mengelilingi vilus. Kapiler di dalam vilus berkontak dengan pembuluh darah di lempeng korion dan di tangkai penghubung, yang selanjutnya berhubungan dengan pembuluh darah intraembrional.

sel-sel tersebut membentuk kontak dengan perluasan serupa dari batang vilus di sekitarnya, membentuk **selubung sitotrofoblas luar** yang tipis (Gambar 5.12 dan 5.13). Selubung ini secara perlahan mengelilingi seluruh trofoblas dan melekatkan kantong korion secara erat pada jaringan endometrium ibu (Gambar 5.12). Vilus yang membentang dari **lempeng korion** ke **desidua basalis** (**lempeng desidua**: bagian endometrium tempat plasenta akan terbentuk; lihat Bab 8) disebut **vilus batang** atau **vilus anchoralis**. Bagian yang bercabang dari sisi vilus batang adalah **vilus liber** atau vilus bebas (**terminalis**), tempat terjadinya pertukaran nutrisi dan faktor lainnya.

Sementara itu, rongga korion, menjadi lebih besar, dan pada hari ke-19 atau ke-20, mudigah berlekatan dengan selubung trofoblasnya melalui **tangkai penghubung** yang sempit (Gambar 5.12). Tangkai penghubung kemudian berkembang menjadi **korda umbilikalis** (tali pusat), yang menghubungkan plasenta dan mudigah.

Ringkasan

Proses paling khas selama minggu ketiga adalah **gastrulasi**, yang dimulai dengan terbentuknya **garis primitif**, yang memiliki **nodus primitif** di ujung sefaliknya. Di regio nodus dan garis, sel-sel **epiblas** bergerak masuk (**invaginasi**) untuk membentuk lapisan sel baru, **endoderm** dan **mesoderm**. Sel-sel yang tidak bermigrasi melalui garis namun tetap berada di epiblas membentuk

ektoderm. Oleh sebab itu, epiblas membentuk ketiga **lapisan germinativum** pada mudigah, **ektoderm**, **mesoderm**, dan **endoderm**, dan lapisan-lapisan ini membentuk seluruh jaringan dan organ (Gambar 5.2 dan 5.3).

Sel-sel prenotokorda yang melakukan invaginasi di lubang primitif bergerak maju sampai mencapai lempeng prekorda. Sel-sel ini terselip di dalam endoderm sebagai **lempeng notokorda** (Gambar 5.3). Pada perkembangan selanjutnya, lempeng terlepas dari endoderm, dan terbentuk korda padat, **notokorda**. Notokorda ini membentuk sumbu di garis tengah yang bertindak sebagai dasar tulang rangka aksial (Gambar 5.3). Ujung sefalik dan kaudal mudigah dibentuk sebelum garis primitif terbentuk. Oleh karenanya, sel-sel di dalam hipoblas (endoderm) di tepi sefalik diskus membentuk AVE, yang mengekspresikan gen-gen pembentuk kepala, termasuk **OTX2**, **LIM1**, dan **HESXI** dan faktor yang disekresi **cerberus**. **Nodal**, anggota famili gen **TGF- β** , kemudian diaktifkan untuk memulai dan mempertahankan integritas nodus dan garis. Dengan adanya **FGF**, **BMP4** melakukan ventralisasi mesoderm selama gastrulasi sehingga membentuk mesoderm intermediet dan mesoderm lempeng lateral. **Chordin**, **noggin**, dan **folistatin** mengantagonisasi aktivitas BMP4 dan melakukan dorsalisasi mesoderm untuk membentuk notokorda dan somitomer di regio kepala. Pembentukan struktur-struktur ini di regio lebih kaudal diatur oleh gen **Brachyury (T)** (Gambar 5.4A). Lateralitas (asimetri kiri-kanan) diatur oleh serangkaian

molekul dan gen pembentuk sinyal. FGF8, yang disekresikan oleh sel-sel di dalam nodus dan garis, memicu ekspresi Nodal dan **LEFTY-2** di sisi kiri dan gen-gen ini meningkatkan ekspresi **PITX2**, suatu faktor transkripsi dan gen master untuk sisi-kiri (Gambar 5.6). **Neurotransmitter serotonin (5HT)** juga berperan sebagai molekul sinyal di sebelah hulu dari FGF8. Gangguan pada kadar 5HT atau ekspresi PITX2 yang salah menyebabkan cacat lateralitas, seperti dekstrokardia, situs inversus, dan kelainan jantung.

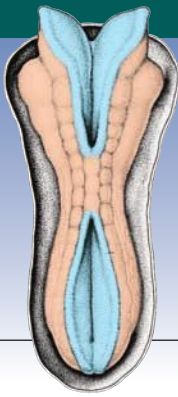
Sel-sel epiblas yang bergerak melalui nodus dan garis primitif telah ditentukan sebelumnya oleh posisi mereka untuk menjadi tipe mesoderm dan endoderm yang spesifik. Oleh sebab itu, dapat direkonstruksi "peta nasib" epiblas yang memperlihatkan pola ini (Gambar 5.7).

Pada akhir minggu ketiga, ketiga **lapisan germinativum** dasar, yang terdiri dari **ektoderm**, **mesoderm**, dan **endoderm**, dibentuk di daerah kepala, dan proses berlanjut untuk membentuk ketiga lapisan germinativum ini ke bagian lebih kaudal mudigah sampai akhir minggu keempat. Diferensiasi jaringan dan organ telah dimulai, dan terjadi dalam arah sefalokaudal seiring dengan berlanjutnya gastrulasi.

Sementara itu, trofoblas berkembang pesat. **Vilus primer** memperoleh inti mesenkim tempat terbentuknya kapiler halus (Gambar 5.12). Ketika kapiler vilus ini membuat kontak dengan kapiler di lempeng korion dan tangkai penghubung, sistem vilus telah siap untuk

Masalah untuk Dipecahkan

1. Wanita berusia 22 tahun meminum alkohol dalam jumlah banyak di sebuah pesta dan kehilangan kesadaran; 3 minggu kemudian, ia terlambat haid untuk kedua kalinya. Uji kehamilan memberikan hasil positif. Haruskah ia khawatir akan efek episode mabuk-mabukan tersebut pada bayinya?
2. Pemindaian dengan ultrasonografi mendeteksi adanya massa besar di dekat sakrum seorang janin perempuan berusia 28 minggu. Dari manakah kemungkinan asal massa tersebut, dan jenis jaringan apa yang mungkin dikandungnya?
3. Pada pemeriksaan ultrasonografi, dipastikan bahwa seorang janin memiliki regio wajah dan toraks yang terbentuk sempurna, tetapi struktur kaudalnya abnormal. Ginjal tidak terbentuk, vertebra lumbal dan sakral tidak ditemukan, dan ekstremitas bawah menyatu. Proses apakah yang mungkin terganggu sehingga menyebabkan kelainan tersebut?
4. Seorang anak memiliki polisipenia dan kelainan letak jantung. Bagaimana kedua abnormalitas ini berkaitan dari segi perkembangan dan kapan kelainan ini terbentuk? Haruskah Anda mengkhawatirkan kemungkinan terdapat defek lainnya? Gen apakah yang mungkin telah menyebabkan kelainan ini dan sewaktu embriogenesis, kapan hal ini dapat terjadi?



BAB 6

Minggu Ketiga Hingga Kedelapan: Periode Mudigah

Periode mudigah, atau periode **organogenesis**, terjadi dari **minggu ketiga hingga kedelapan** perkembangan dan ini adalah saat masing-masing dari ketiga lapisan germinativum, **ektoderm**, **mesoderm**, dan **endoderm**, membentuk sejumlah jaringan dan organ yang spesifik. Di akhir periode mudigah, sistem organ-organ utama telah terbentuk sehingga pada akhir bulan kedua, gambaran utama bagian-bagian eksternal tubuh telah dapat dikenali.

TURUNAN LAPISAN GERMINATIVUM EKTODERM

Di awal minggu ketiga perkembangan, lapisan germinativum ektoderm mempunyai bentuk seperti cakram yang lebih lebar di bagian sefalik dibandingkan dengan regio kaudalnya (Gambar 6.1). Kemunculan notokorda dan mesoderm prekorda menginduksi ektoderm di atasnya untuk menebal dan membentuk **lempeng saraf** (*neural plate*) (Gambar 6.2A,B). Sel-sel lempeng saraf ini membentuk **neuroektoderm**, dan induksinya mencer-minkan proses awal proses **neurulasi**.

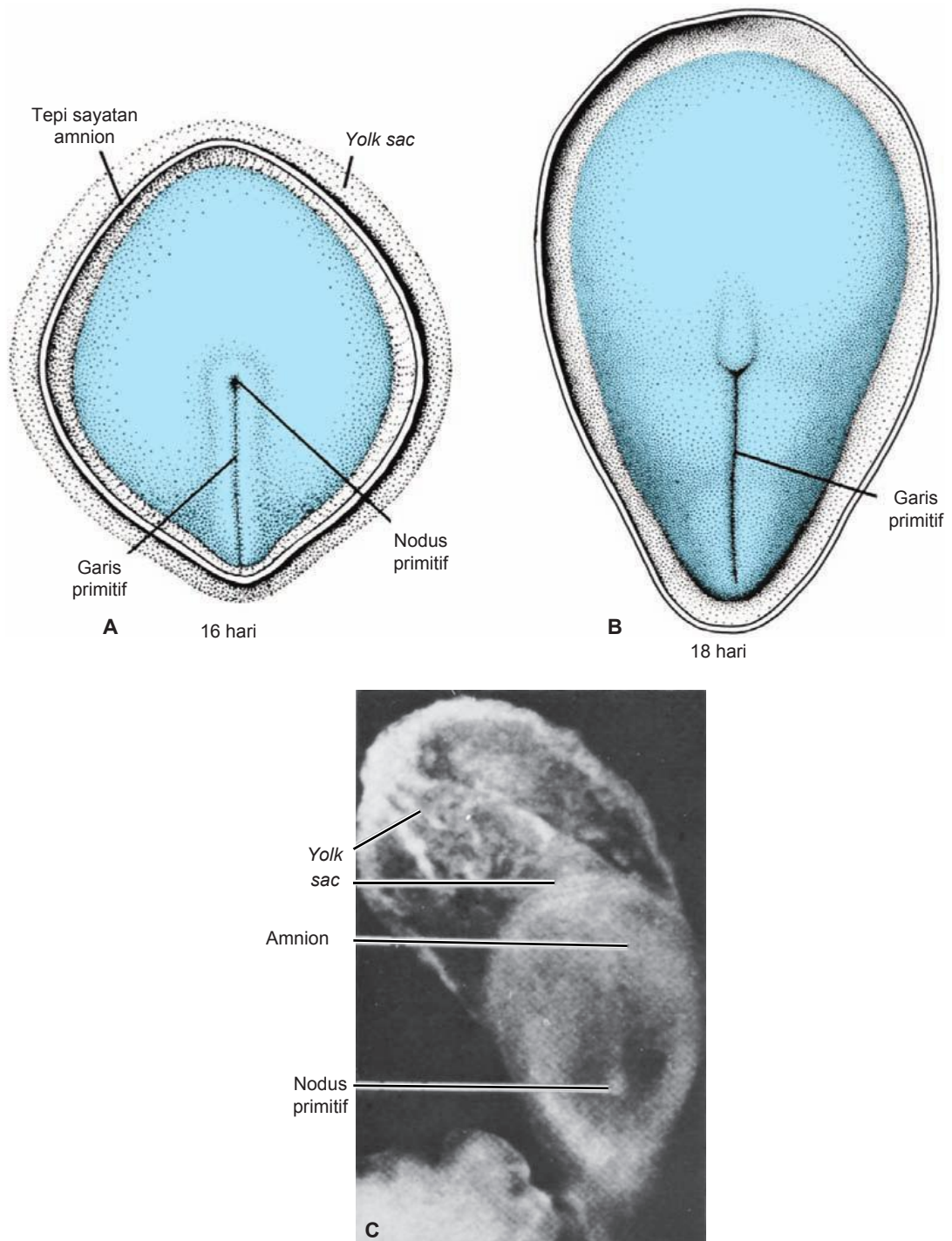
Regulasi Molekular Induksi Saraf

Peningkatan sinyal **fibroblast growth factor (FGF)** bersama dengan inhibisi aktivitas **bone morphogenetic protein 4 (BMP4)**, suatu anggota famili **transforming growth factor (TGF- β)** yang berperan dalam ventralisasi ektoderm dan mesoderm, menyebabkan induksi lempeng saraf. Pembentukan sinyal FGF kemungkinan mendorong terbentuknya jalur saraf oleh suatu mekanisme yang belum diketahui sekaligus menekan transkripsi BMP dan meningkatkan ekspresi **chordin** dan **noggin**, yang menghambat aktivitas BMP. Jika terdapat **BMP4**, yang merembes ke mesoderm dan ektoderm mudigah yang sedang mengalami gastrulasi, ektoderm diinduksi untuk membentuk epidermis, dan mesoderm membentuk mesoderm intermediet dan lempeng lateral. Jika ektoderm terlindungi dari paparan BMP, "keadaan standar" nya adalah menjadi jaringan saraf. Sekresi

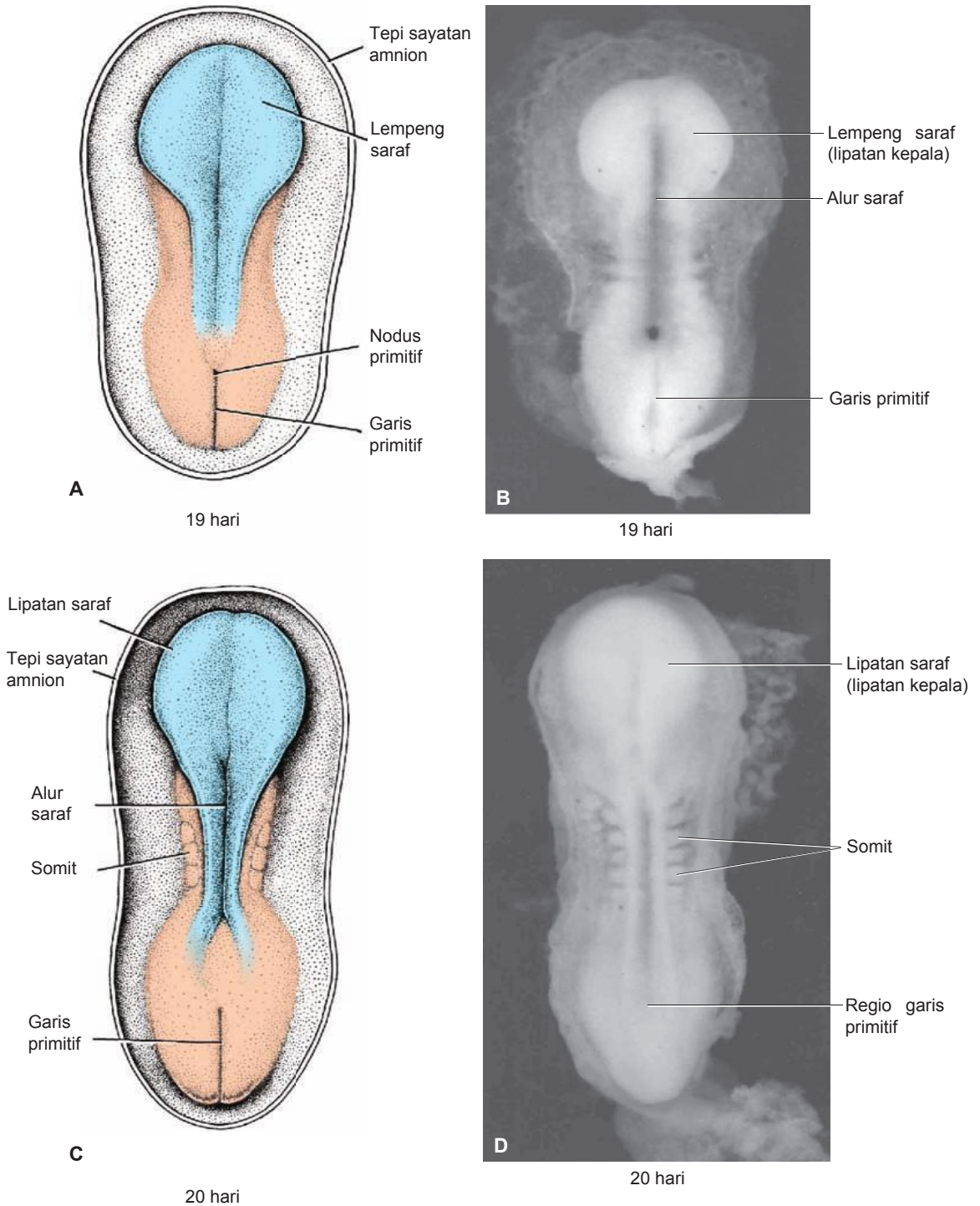
tiga molekul lainnya, **noggin**, **chordin**, dan **follistatin**, menginaktifkan BMP. Ketiga protein ini terdapat di dalam organizer (nodus primitif), notokorda, dan mesoderm prekorda. Protein-protein tersebut menyebabkan neuralisasi ektoderm dengan menghambat BMP dan menyebabkan mesoderm menjadi notokorda dan mesoderm paraksial (mendorsalisasi mesoderm); namun, molekul penginduksi saraf ini hanya menginduksi tipe jaringan otak depan dan otak tengah. Induksi struktur lempeng saraf kaudal (otak belakang dan korda spinalis) bergantung pada dua protein yang disekresikan, **WNT3a** dan **FGF**. Selain itu, **asam retinoat (retinoic acid, RA)** tampaknya berperan dalam mengatur sumbu kranial-ke-kaudal karena dapat menyebabkan respesifikasi segmen kranial menjadi segmen yang lebih kaudal dengan mengendalikan ekspresi **gen homeobox** (lihat hal. 78).

Neurulasi

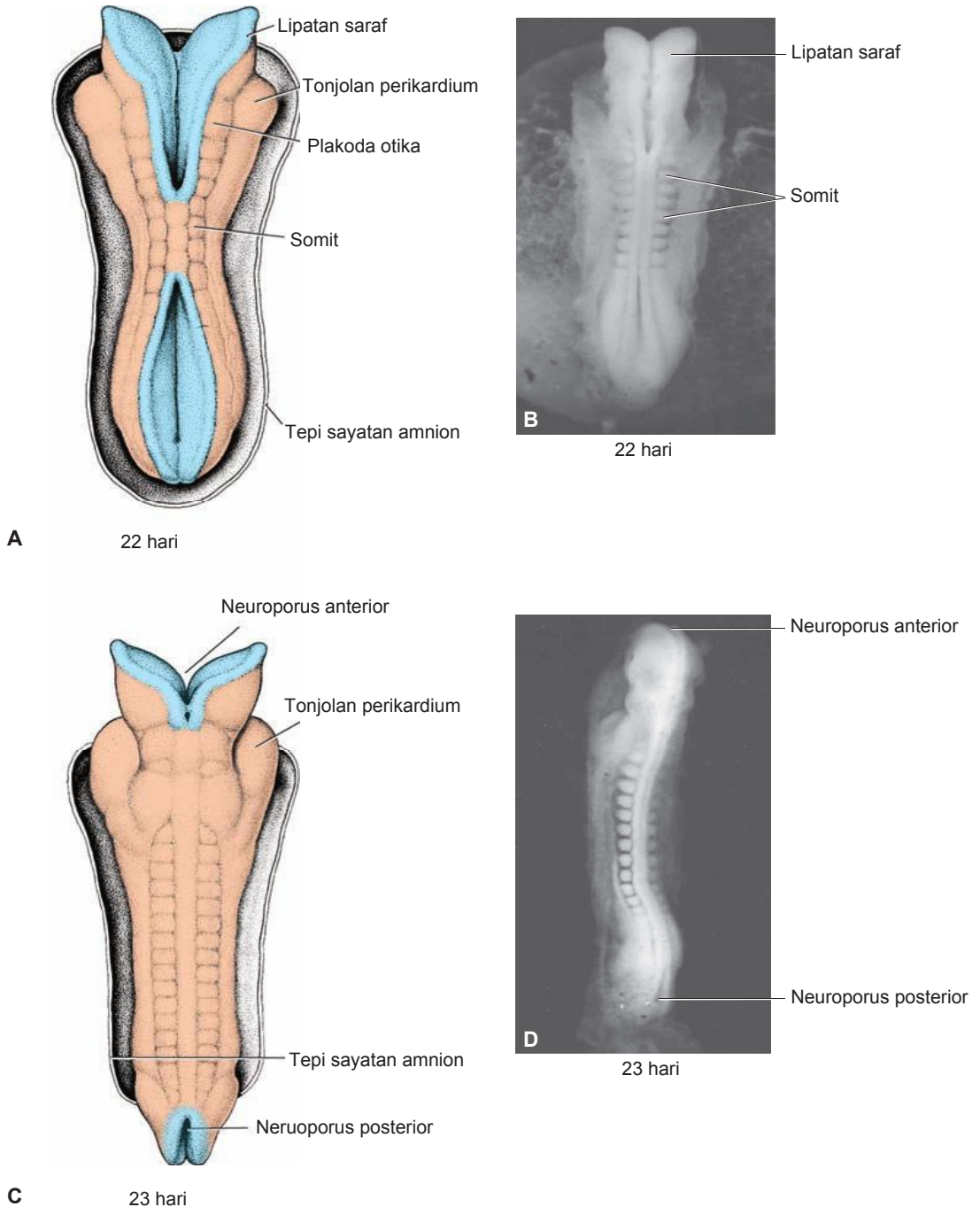
Neurulasi adalah proses terbentuknya tabung saraf oleh lempeng saraf. Pada akhir minggu ketiga, tepi lateral lempeng saraf meninggi untuk membentuk **lipatan saraf (neural fold)**, dan regio tengah yang cekung membentuk **alur saraf (neural groove)** (Gambar 6.2). Secara bertahap, lipatan saraf mendekati satu sama lain di garis tengah, tempat lipatan-lipatan saraf ini menyatu (Gambar 6.3A,B). Penyatuan dimulai di regio servikal (somit kelima) dan berlanjut ke kranial dan kaudal (Gambar 6.3C,D). Sebagai hasilnya, terbentuklah tabung saraf. Hingga penyatuan sempurna, ujung sefalik dan kaudal tabung saraf berhubungan dengan rongga amnion, masing-masing melalui **neuroporus anterior (kranial)** dan **neuroporus posterior (kaudal)** (Gambar 6.3C,D dan 6.4A). Penutupan neuroporus kranial terjadi di sekitar hari ke-25 (stadium 18-20 somit), sedangkan neuroporus posterior menutup pada hari ke-28 (stadium 25 somit) (Gambar 6.4B). Dengan demikian neurulasi tuntas, dan sistem saraf pusat diwakili oleh struktur tubular tertutup dengan bagian kaudal yang menyempit, **korda spinalis**, dan bagian sefalik yang lebih lebar dan ditandai dengan sejumlah dilatasi, **vesikel otak** (lihat Bab 18).



Gambar 6.1 **A.** Pandangan dorsal mudigah presomit berusia 16 hari. Tampak garis primitif dan nodus primitif. **B.** Pandangan dorsal mudigah presomit berusia 18 hari. Mudigah berbentuk buah pir, dengan regio sefaliknya lebih lebar daripada ujung kaudalnya. **C.** Pandangan dorsal mudigah manusia berusia 18 hari. Perhatikan nodus primitif dan berjalan ke arah depan dari nodus ini, adalah notokorda. Yolk sac memiliki penampakan agak berbintik-bintik. Panjang mudigah adalah 1,25 mm, dan lebar terbesarnya adalah 0,68 mm.



Gambar 6.2 A. Pandangan dorsal mudigah presomit stadium lanjut (sekitar 19 hari). Amnion telah diangkat, dan lempeng saraf terlihat jelas. B. Pandangan dorsal mudigah manusia pada hari ke-19. C. Pandangan dorsal mudigah sekitar hari ke-20 yang memperlihatkan somit dan pembentukan alur saraf dan lipatan saraf. D. Pandangan dorsal mudigah manusia pada hari ke-20.

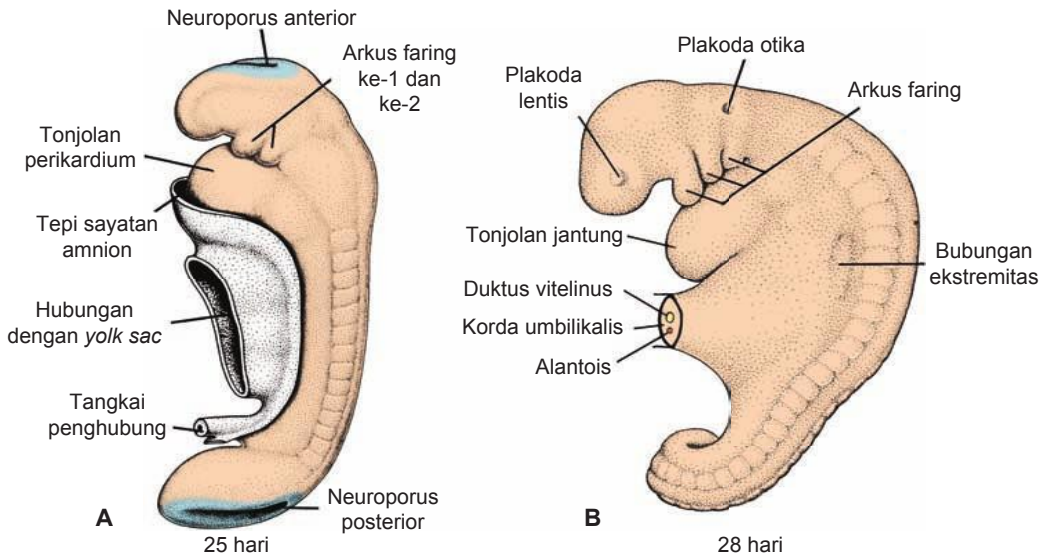


Gambar 6.3 **A.** Pandangan dorsal mudigah pada hari ke-22. Tampak jelas tujuh somit pada masing-masing sisi tabung saraf. **B.** Pandangan dorsal mudigah manusia pada hari ke-21. **C.** Pandangan dorsal mudigah sekitar hari ke-23. Perhatikan tonjolan perikardium pada setiap sisi garis tengah di bagian sefalik mudigah. **D.** Pandangan dorsal mudigah manusia pada hari ke-23.

Sel Krista Neuralis

Sewaktu lipatan saraf meninggi dan menyatu, sel-sel di tepi lateral atau krista neuroektoderm mulai memisahkan diri dari sekitarnya. Populasi sel ini, **krista neuralis** (Gambar 6.5 dan 6.6), akan mengalami **transisi epitel ke-mesenkim** sewaktu meninggalkan neuroektoderm melalui migrasi dan

pergeseran aktif untuk masuk ke mesoderm di bawahnya. (**Mesoderm** merujuk pada sel-sel yang berasal dari epiblas dan jaringan ekstraembrional. **Mesenkim** merujuk pada jaringan ikat mudigah yang tersusun longgar dari manapun asalnya). Sel-sel krista neuralis dari regio badan meninggalkan neuroektoderm **sesudah penutupan** tabung saraf



Gambar 6.4 A. Pandangan lateral mudigah 14-somit (sekitar hari ke-25). Perhatikan area penonjolan perikardium dan arkus faring ke-1 dan ke-2. B. Sisi kiri mudigah 25-somit berusia sekitar 28 hari. Tampak tiga arkus faring pertama, plakoda lentis dan plakoda otika.

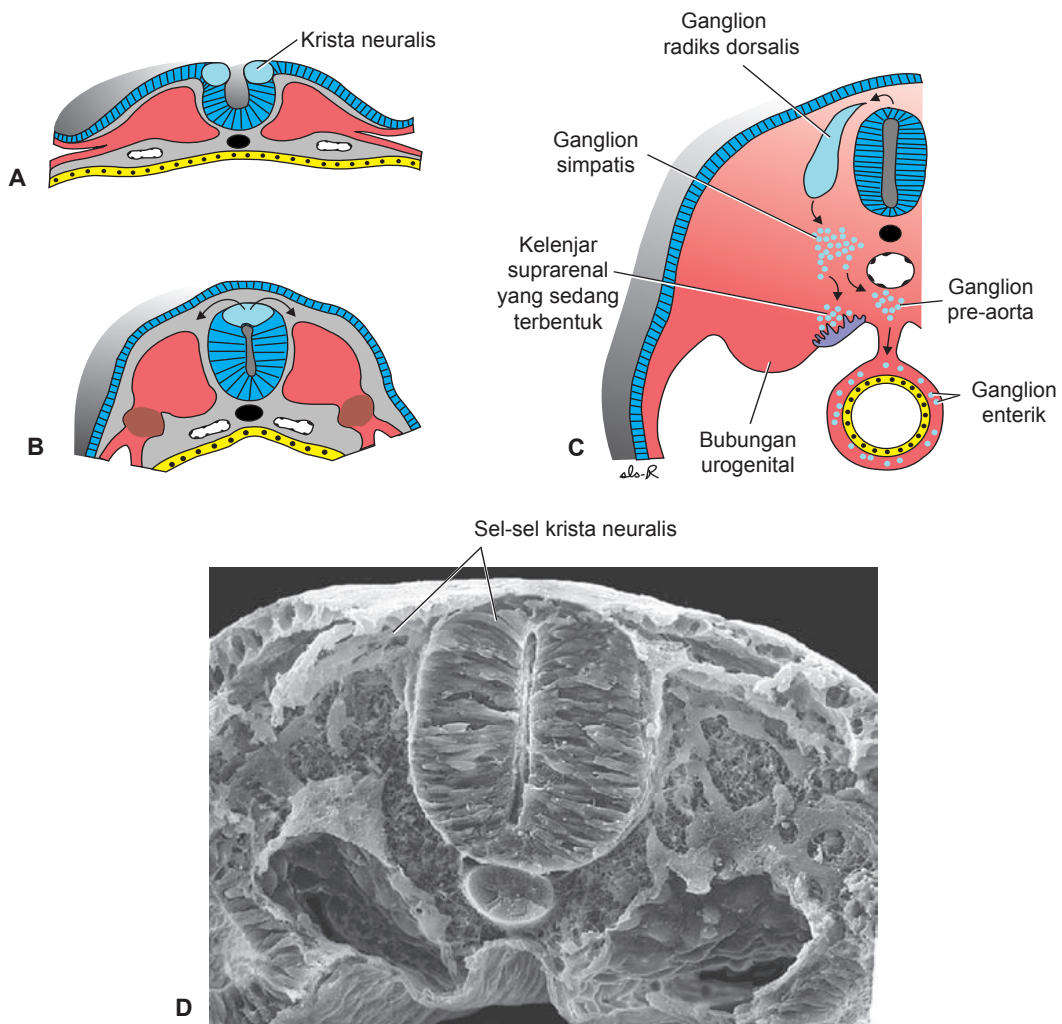
dan bermigrasi di sepanjang salah satu dari kedua jalur: (1) jalur dorsal melalui dermis, tempat sel-sel ini akan masuk ke ektoderm melalui lubang-lubang di lamina basalis untuk membentuk **melanosit** di folikel rambut dan kulit, dan (2) jalur ventral melalui separuh anterior masing-masing somit untuk menjadi **ganglion sensorik**, **neuron enterik dan simpatis**, **sel Schwann**, dan **sel-sel medula adrenal** (Gambar 6.5). Sel-sel krista neuralis juga membentuk dan bermigrasi dari lipatan saraf kranial, meninggalkan tabung saraf **sebelum penutupan** di regio ini (Gambar 6.6). Sel-sel ini ikut membentuk **kerangka kraniofasial**, dan juga **neuron-neuron untuk ganglion kranial**, **sel glia**, **melanosit** dan tipe sel lainnya (Tabel 6.1, hal 69). Sel-sel krista neuralis sangat penting dan ikut serta dalam pembentukan berbagai organ dan jaringan sehingga kadang sel-sel ini disebut sebagai **lapisan germinativum keempat**. Secara evolusioner, sel-sel ini muncul di permulaan perkembangan vertebra dan memperluas kelompok ini secara ekstensif dengan menyempurnakan gaya hidup predator.

Regulasi Molekular Induksi Krista Neuralis

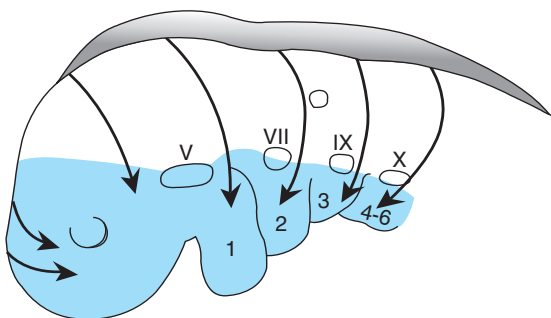
Induksi sel-sel krista neuralis memerlukan interaksi di tepi tautan lempeng saraf dan ektoderm permukaan (epidermis) (Gambar 6.5A). Konsentrasi intermediet BMP terbentuk di perbatasan ini dibandingkan dengan sel-sel lempeng saraf yang terpapar oleh kadar BMP yang sangat rendah dan sel ektoderm permukaan yang terpapar oleh kadar yang sangat tinggi. Protein *noggin* dan *chordin* mengatur konsentrasi ini dengan bekerja sebagai inhibitor BMP.

Konsentrasi intermediet BMP, bersama dengan protein FGF dan WNT, menginduksi *PAX3* dan faktor transkripsi lainnya yang "menetapkan" tepi lempeng saraf (Gambar 6.5A). Pada gilirannya, faktor transkripsi ini menginduksi gelombang faktor transkripsi yang kedua, meliputi *SNAIL* dan *FOXD3*, yang menetapkan sel-sel sebagai krista neuralis, dan *SLUG*, yang mendorong migrasi sel krista dari neuroektoderm. Oleh sebab itu, nasib seluruh lapisan germinativum ektoderm bergantung pada konsentrasi BMP: Kadar yang tinggi menginduksi pembentukan epidermis; kadar yang sedang (intermediet), di perbatasan lempeng saraf dan ektoderm permukaan, menginduksi terbentuknya krista neuralis; dan konsentrasi yang sangat rendah menyebabkan pembentukan ektoderm saraf. BMP, anggota famili TGF- β lainnya, dan FGF mengatur migrasi, proliferasi dan diferensiasi sel krista neuralis, dan konsentrasi abnormal protein-protein ini telah dikaitkan dengan defek pada krista neuralis di regio kraniofasial pada hewan percobaan (lihat Bab 17).

Pada saat tabung saraf menutup, dua **penebalan ektoderm bilateral**, **plakoda otika** dan **plakoda lentis**, menjadi terlihat di regio sefalik mudigah (Gambar 6.4B). Selama perkembangan selanjutnya, plakoda otika melakukan invaginasi dan membentuk **vesikula otika**, yang akan berkembang menjadi struktur-struktur yang diperlukan untuk pendengaran dan menjaga keseimbangan (lihat Bab 19). Pada sekitar waktu yang sama, terbentuk **plakoda lentis**. Plakoda ini juga melakukan invaginasi dan selama minggu kelima, membentuk **lensa-lensa mata** (lihat Bab 20).



Gambar 6.5 Pembentukan dan migrasi sel-sel krista neuralis di korda spinalis. **A,B.** Sel-sel krista terbentuk di ujung lipatan saraf dan tidak bermigrasi menjauhi regio ini hingga penutupan tabung saraf sempurna. **C.** Setelah migrasi, sel-sel krista ikut membentuk berbagai struktur susunan heterogen, mencakup ganglion radiks dorsal, ganglion rantai simpatis, medula adrenal, dan jaringan lainnya (Tabel 6.1, hal. 69). **D.** Pada mikrofotografi *scanning electron*, sel-sel krista di puncak tabung saraf yang tertutup dapat terlihat bermigrasi menjauhi dari area ini.



Gambar 6.6 Gambar menunjukkan jalur migrasi sel-sel krista neuralis di regio kepala. Sel-sel ini meninggalkan krista lipatan saraf sebelum tabung saraf menutup dan bermigrasi untuk membentuk struktur-struktur di wajah dan leher (*area biru*). 1 sampai 6, arkus faring; V, VII, IX dan X, plakoda epibrankial.

Secara umum, lapisan *germinativum* ektoderm membentuk organ-organ dan struktur-struktur yang mempertahankan kontak dengan dunia luar:

- Sistem saraf pusat
- Sistem saraf tepi
- Epitel sensorik pada telinga, hidung, dan mata; dan
- Epidermis, mencakup rambut dan kuku

Selain itu, juga membentuk:

- Kelenjar subkutis
- Kelenjar mamaria
- Hipofisis
- Dan enamel gigi.

TABE 6.1 Turunan Krista Neuralis

Jaringan ikat dan tulang wajah dan tengkorak
Ganglion saraf karnial (lihat Tabel 17.2)
Sel C kelenjar tiroid
Septum konotrunkal di jantung
Odontoblas
Dermis di wajah dan leher
Ganglion spinale (radiks dorsal)
Ganglion rantai simpatis dan pre-aorta
Ganglion parasimpatis saluran cerna
Medula adrenal
Sel Schwann
Sel glia
Meningen (otak depan)
Melanosit
Sel-sel otot polos pembuluh darah wajah dan otak depan

Korelasi Klinis

Defek Tabung saraf

Defek Tabung Saraf (Neural Tube Defect, NTD) terjadi ketika tabung saraf gagal menutup. Jika tabung saraf gagal menutup di regio kranial, maka sebagian besar otak gaga! terbentuk, dan defeknya disebut **anensefali** (Gambar 6.7A). Jika penutupan gagal terjadi di mana saja dari regio servikal ke kaudal, maka defeknya disebut **spina bifida** (Gambar 6.7B,C). Tempat paling sering terjadinya spina bifida adalah regio lumbosakral (Gambar 6.7C), yang menunjukkan bahwa proses penutupan di regio ini kemungkinan lebih rentan terhadap faktor genetik dan/atau lingkungan. Anensefali adalah defek yang mematikan dan sebagian besar kasus ini didiagnosa saat pranatal dan kehamilan pun diakhiri. Anak-anak dengan spina bifida kehilangan fungsi neurologis dalam derajat tertentu bergantung pada tinggi lesi di korda spinalis dan derajat keparahannya.

Kemunculan jenis defek ini sering dijumpai dan bervariasi pada berbagai daerah. Sebagai contoh, sebelum fortifikasi tepung yang diperkaya dengan asam folat di Amerika Serikat, angka keseluruhannya adalah 1 dari 1.000 kelahiran, tetapi di Carolina Utara dan Selatan, angka kejadiannya adalah 1 dari 500 kelahiran. Di sebagian Cina, angka kejadiannya tinggi yaitu 1 dari 200 kelahiran. Berbagai faktor genetik dan lingkungan berperan dalam variabilitas, tetapi terlepas dari daerah yang berbeda-beda, angka kejadian telah menurun secara signifikan sesudah pemberian asam folat.

Sebagai contoh, angka kejadian di seluruh Amerika Serikat sekarang sekitar 1 dari 1.500 kelahiran. Diperkirakan bahwa 50% hingga 70% NTD dapat dicegah jika wanita mengonsumsi **400 µg** asam folat setiap hari (dosis ini terdapat pada sebagian besar multivitamin) yang dimulai 3 bulan sebelum konsepsi dan dilanjutkan selama hamil. Karena 50% kehamilan tidak terencana, seluruh wanita usia reproduktif

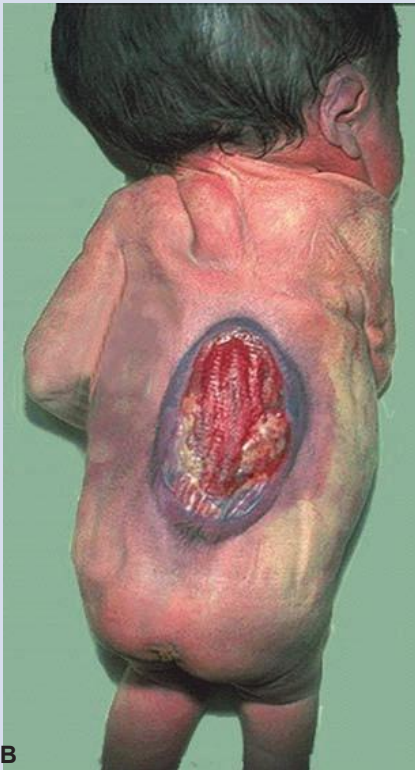


Gambar 6.7 Contoh NTD, yang terjadi ketika penutupan tabung saraf gagal terjadi. **A.** Anensefali.

(berlanjut)

direkomendasikan mengonsumsi multivitamin yang mengandung 400 µg asam folat setiap hari. Jika wanita tersebut telah mempunyai seorang anak dengan NTD atau jika terdapat riwayat defek yang demikian di dalam keluarganya,

maka ia dianjurkan mengonsumsi 400 µg asam folat setiap hari dan kemudian **4.000 µg** per hari dimulai 1 bulan sebelum ia mencoba untuk hamil dan dilanjutkan selama 3 bulan pertama kehamilan.



Gambar 6.7 (Lanjutan) B,C. Bayi dengan spina bifida. Kebanyakan kasus terjadi di regio lumbosakral. Lima puluh hingga tujuh puluh persen dari seluruh NTD dapat dicegah dengan vitamin asam folat.

TURUNAN LAPISAN GERMINATIVUM MESODERM

Mula-mula, sel-sel lapisan germinativum mesoderm membentuk suatu lembaran tipis anyaman jaringan longgar di setiap sisi garis tengah (Gambar 6.8). Namun, sekitar hari ke-17, sel-sel yang dekat dengan garis tengah berproliferasi dan membentuk lempeng jaringan tebal yang dikenal sebagai **mesoderm paraksial** (Gambar 6.8). Ke arah lateral, lapisan mesoderm tetap tipis dan dikenal sebagai **lempeng lateral**. Dengan kemunculan dan penyatuan rongga-rongga interselular di dalam lempeng lateral, jaringan ini terbagi menjadi dua lapisan (Gambar 6.8B,C):

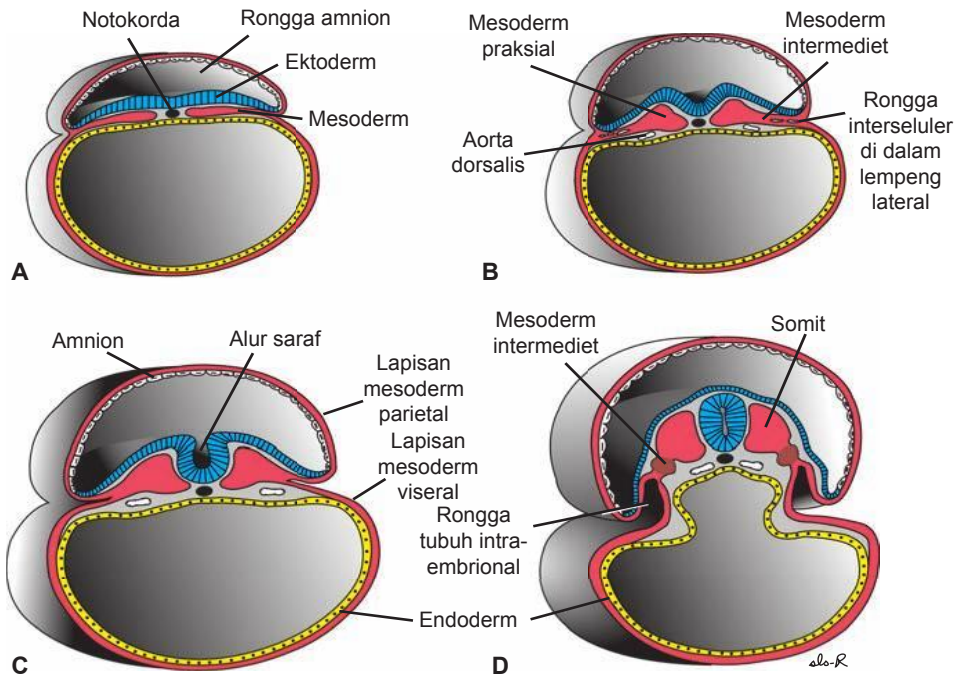
- Sebuah lapisan bersambungan dengan mesoderm yang melapisi amnion, dikenal sebagai **lapisan mesoderm somatik** atau **parietal**, dan
- Sebuah lapisan bersambungan dengan mesoderm

yang melapisi *yolk sac*, dikenal sebagai **lapisan mesoderm splanknik** atau **viseral** (Gambar 6.8C,D dan 6.9).

Bersama-sama, kedua lapisan ini melapisi sebuah rongga yang baru terbentuk, **rongga intraembrional**, yang berhubungan dengan rongga ekstraembrional di setiap sisi mudigah. **Mesoderm intermediet** menghubungkan mesoderm paraksial dan lempeng lateral (Gambar 6.8B,D dan 6.9).

Mesoderm Paraksial

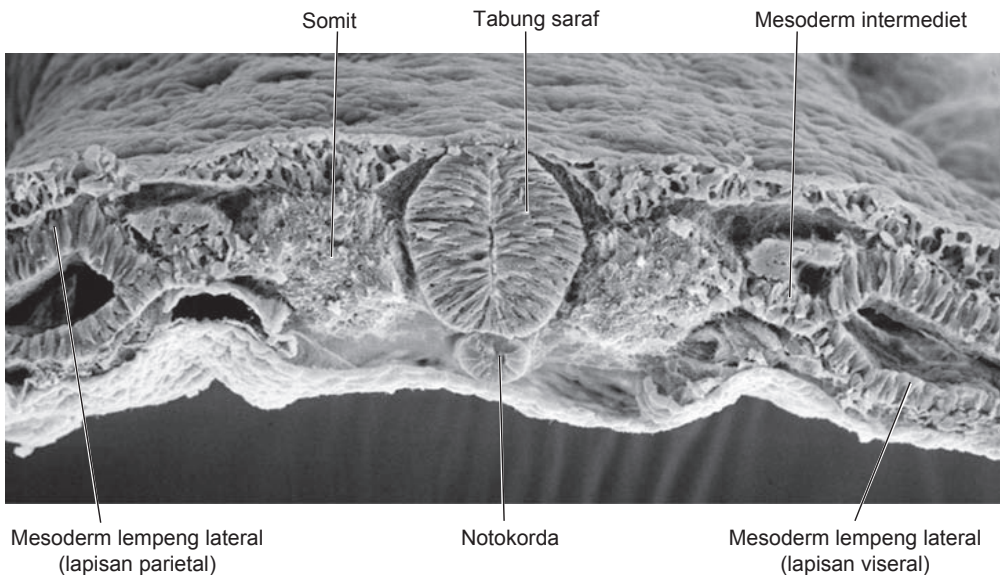
Di awal minggu ketiga, mesoderm paraksial mulai disusun menjadi segmen-segmen. Segmen-segmen ini, dikenal sebagai **somitomer**, pertama muncul di regio sefalik mudigah dan pembentukannya berlanjut dengan arah sefalokaudal. Setiap somitomer terdiri dari sel-sel mesoderm yang tersusun dalam gulungan konsentrik mengelilingi



Gambar 6.8 Potongan transversal yang menunjukkan perkembangan lapisan germinativum mesoderm. **A.** Hari ke-17. **B.** Hari ke-19. **C.** Hari ke-20. **D.** Hari ke-21. Lembaran mesoderm yang tipis membentuk mesoderm paraksial (bakal somit), mesoderm intermediet (bakal unit sekretorik), dan lempeng lateral, yang terbelah menjadi lapisan mesoderm parietal dan visceral yang melapisi rongga intraembrional.

bagian tengah unit tersebut. Di regio kepala, somitomer bersama dengan segmentasi lempeng saraf membentuk **neuromer** dan ikut berperan dalam pembentukan mesenkim di kepala (lihat Bab 17). Dari regio oksipital ke kaudal, somitomer kemudian tersusun menjadi somit-somit. Pasangan

somit pertama muncul di regio oksipital mudigah pada sekitar hari ke-20 perkembangan (Gambar 6.2C,D). Dari sini, somit-somit baru bermunculan dalam urutan kraniokaudal (Gambar 6.10) dalam laju sekitar tiga pasang per hari hingga, di akhir minggu kelima, telah terdapat 42 hingga 44 pasang



Gambar 6.9 Potongan melintang melalui somit dan tabung saraf yang menunjukkan pembentukan mesoderm paraksial menjadi somit dan mesoderm intermediet dan lempeng lateral.

somit (Gambar 6.4B dan 6.10). Terdapat 4 pasang oksipital, 8 pasang servikal, 12 pasang torakal, 5 pasang lumbal, 5 pasang sakral, dan 8 hingga 10 pasang koksigeal. Somit oksipital yang pertama beserta lima hingga tujuh somit koksigeal yang terakhir kemudian lenyap, sementara sisanya membentuk kerangka tulang aksial (lihat Bab 10). Karena somit muncul dengan periodisitas yang spesifik, usia mudigah dapat ditentukan secara akurat selama periode awal ini dengan menghitung jumlah somit (Tabel 6.2, hal. 73).

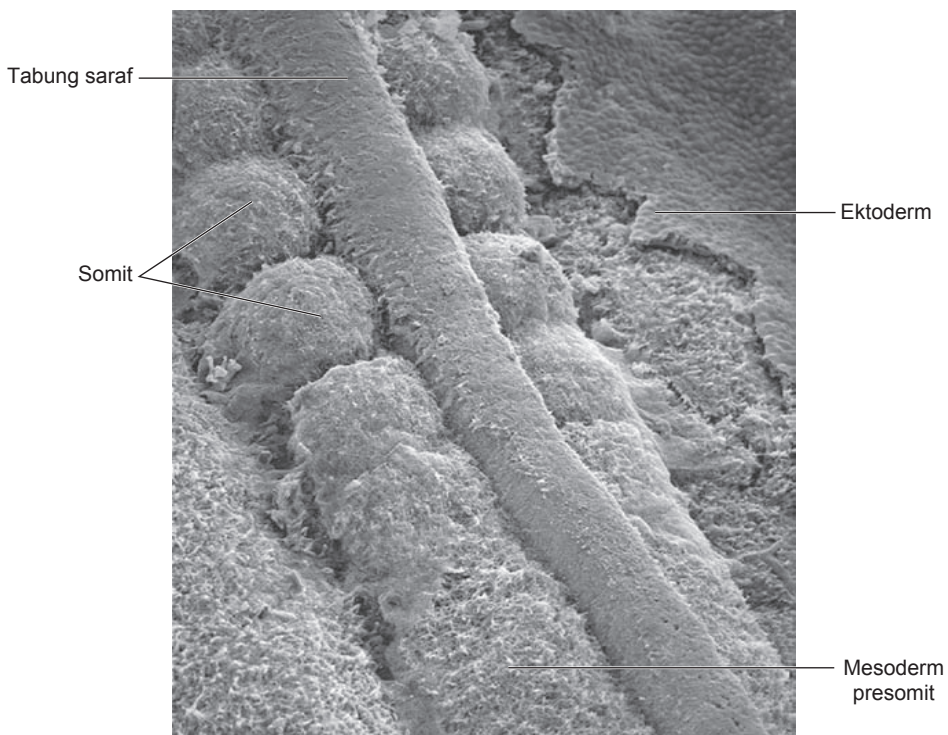
Regulasi Molekular Pembentukan Somit

Pembentukan somit bersegmen dari mesoderm presomit (paraksial) yang non-segmental (Gambar 6.10) bergantung pada **jam segmentasi** yang dibentuk oleh ekspresi siklik sejumlah gen. Gen-gen siklik mencakup anggota jalur pembentuk sinyal **Notch** dan **WNT** yang diekspresikan dalam suatu pola osilasi di mesoderm presomit. Oleh sebab itu, protein Notch terakumulasi di dalam mesoderm presomit yang ditakdirkan untuk membentuk somit berikutnya dan kemudian menurun seiring dengan terbentuknya somit. Peningkatan protein Notch mengaktifasi gen pembuat pola-segmen lainnya yang membentuk somit. Batasan untuk setiap somit diatur oleh **asam retinoat (RA)** dan kombinasi **FGF8** dan

WNT3a. RA diekspresikan pada konsentrasi yang tinggi di kranial dan konsentrasi yang rendah di kaudal, sementara kombinasi protein **FGF8** dan **WNT3a** diekspresikan dalam konsentrasi tinggi di kaudal dan rendah di kranial. Gradien ekspresi yang saling tumpang-tindih ini mengendalikan jam segmentasi dan aktivitas jalur NOTCH.

Diferensiasi Somit

Ketika somit pertama kali terbentuk dari mesoderm presomit, somit muncul sebagai suatu bola sel-sel mesoderm (seperti fibroblas). Sel-sel ini kemudian mengalami proses **epitelisasi** dan menyusun dirinya menjadi berbentuk donat mengelilingi suatu lumen kecil (Gambar 6.11). Pada permulaan minggu keempat, sel-sel di dinding ventral dan medial somit kehilangan karakteristik epitelnya, menjadi mesenkim (seperti fibroblas) lagi, dan menggeser posisi mereka sehingga mengelilingi tabung saraf dan notokorda. Secara kolektif, sel-sel ini membentuk **sklerotom** yang akan berdiferensiasi menjadi vertebra dan kosta (lihat Bab 10). Sel-sel di tepi dorsomedial dan ventrolateral regio atas somit membentuk prekursor untuk sel-sel otot, sementara sel-sel di antara kedua kelompok ini membentuk dermatom (Gambar 6.11B). Sel-sel dari kedua kelompok prekursor otot menjadi mesenkim lagi dan



Gambar 6.10 Pandangan dorsal somit yang terbentuk di sepanjang tabung saraf (ektoderm telah sebagian diangkat). Somit terbentuk dari mesoderm paraksial presomit non-segmental di kaudal dan menjadi bersegmen di regio yang terletak lebih ke kranial.

TABLE 6.2 Hubungan Jumlah Somit dengan Perkiraan Usia dalam Hari

Perkiraan Usia (Hari)	Jumlah Somit
20	1–4
21	4–7
22	7–10
23	10–13
24	13–17
25	17–20
26	20–23
27	23–26
28	26–29
30	34–35

bermigrasi di bawah dermatom untuk membentuk dermomiotor (Gambar 6.11C,D). Selain itu, sel-sel dari tepi ventrolateral bermigrasi ke dalam lapisan parietal mesoderm lempeng lateral untuk membentuk sebagian besar otot-otot untuk dinding tubuh (muskulus transversus abdominis dan muskulus obliquus eksternus et internus) dan sebagian besar otot ekstremitas (Gambar 6.11B; lihat Bab 11). Sel-sel di dermomiotor pada akhirnya membentuk dermis untuk kulit dan otot-otot punggung, dinding tubuh (muskulus interkostalis), dan beberapa otot ekstremitas (lihat Bab 11).

Setiap miotor dan dermatom mempertahankan persarafannya dari segmen asalnya, ke mana pun sel tersebut bermigrasi. Oleh sebab itu, setiap somit membentuk sendiri **sklerotomnya** (kartilago tendon dan komponen tulang), **miotomnya** (memberikan komponen otot bersegmen), dan **dermatomnya** yang membentuk dermis punggung. Setiap miotor dan dermatom juga memiliki komponen saraf segmental masing-masing.

Regulasi Molekuler Diferensiasi Somit

Sinyal dari diferensiasi somit berasal dari struktur sekitar, mencakup notokorda, tabung saraf, epidermis, dan mesoderm lempeng lateral (Gambar 6.12). Produk protein yang disekresikan gen *noggin* dan *sonic hedgehog* (*SHH*) yang diproduksi oleh notokorda dan lempeng dasar tabung saraf, menginduksi bagian ventromedial somit untuk menjadi sklerotom. Sekali terinduksi, sel-sel sklerotom mengekspresikan faktor transkripsi *PAX1*, yang memulai rangkaian gen-gen pembentuk-kartilago dan pembentuk-tulang untuk pembentukan vertebra. Ekspresi *PAX3*, yang diatur oleh protein *WNT* dari tabung saraf dorsal, menandai regio dermomiotor somit. Protein *WNT*

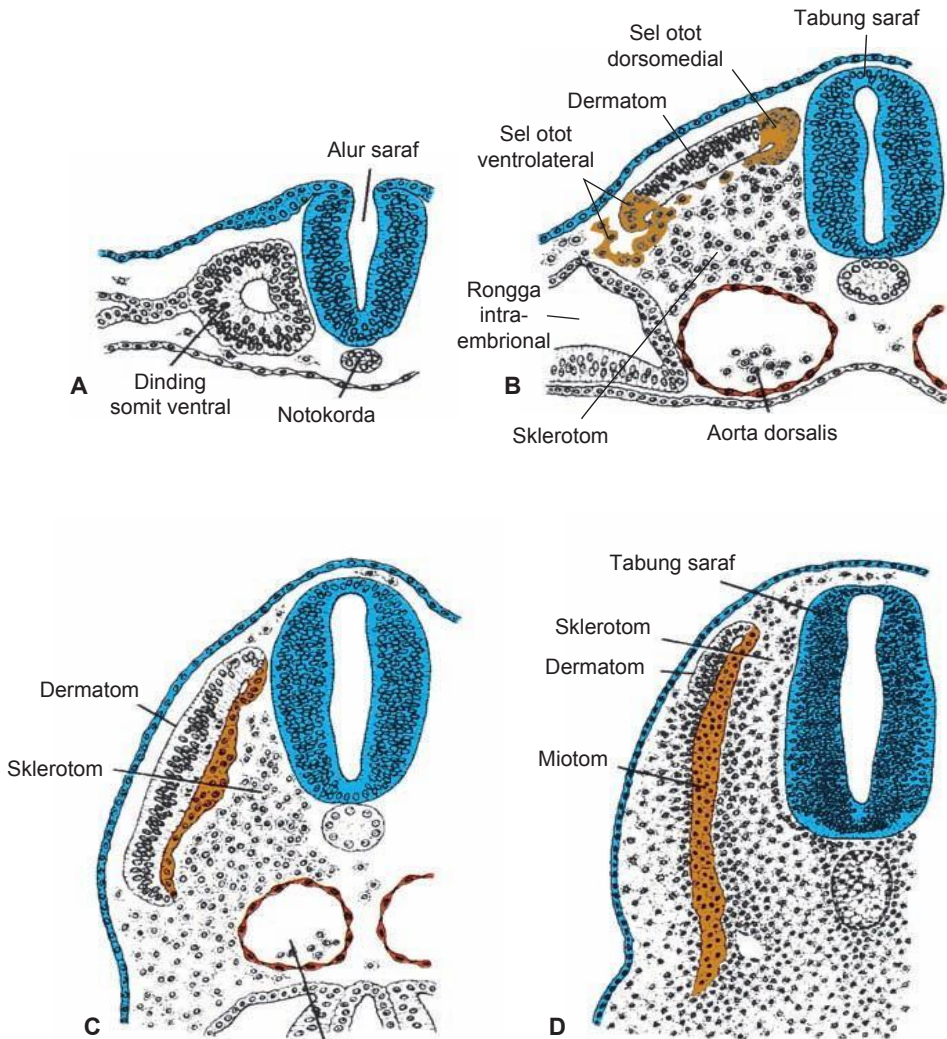
dari tabung saraf dorsal juga membidik bagian dorsomedial somit, yang menyebabkannya memulai ekspresi gen spesifik-otot *MYF5* dan membentuk prekursor otot primaksial. Hubungan timbal-balik antara protein penghambat *BMP4* (dan kemungkinan *FGF*) dari mesoderm lempeng lateral dan produk pengaktivasi *WNT* dari epidermis mengarahkan bagian dorsolateral somit untuk mengekspresikan gen spesifik-otot lainnya, *MYOD*, dan untuk membentuk prekursor otot primaksial dan abaksial. Bagian tengah epitel dorsal somit diarahkan oleh **neurotropin 3 (NT-3)**, disekresikan oleh regio dorsal tabung saraf, untuk membentuk dermis.

Mesoderm Intermediet

Mesoderm intermediet, sementara menghubungkan mesoderm paraksial dengan lempeng lateral (Gambar 6.8D dan 6.9), berdiferensiasi menjadi struktur-struktur urogenital. Di regio servikal dan torakal bagian atas, mesoderm ini membentuk kelompok sel segmental (bakal **nefrotom**), sedangkan di bagian lebih kaudal, mesoderm membentuk massa jaringan non-segmental, **korda nefrogenik**. Unit ekskretorik sistem saluran kemih dan gonad berkembang dari mesoderm intermediet yang sebagian segmental dan sebagian lainnya non-segmental (lihat Bab 16).

Mesoderm Lempeng Lateral

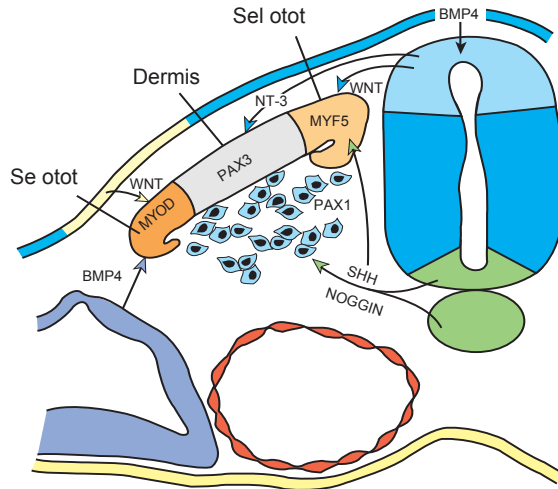
Mesoderm lempeng lateral terbelah menjadi lapisan **parietal (somatik)** dan **viseral (splanknik)**, yang masing-masing, melapisi rongga intraembrional dan melapisi organ-organ (Gambar 6.8C,D, 6.9, dan 6.13A). Mesoderm dari lapisan parietal, bersama dengan ektoderm di atasnya, membentuk lipatan dinding tubuh lateral (Gambar 6.13A). Lipatan-lipatan ini, bersama dengan lipatan



Gambar 6.11 Tahap-tahap perkembangan somit. **A.** Sel mesoderm yang telah mengalami epitelisasi disusun mengelilingi rongga kecil. **B.** Sel-sel dari dinding ventral dan medial somit kehilangan susunan epitelnya dan bermigrasi mengelilingi tabung saraf dan notokorda. Secara kolektif, sel-sel ini membentuk sklerotom yang akan membentuk vertebra dan kosta. Sementara itu, sel-sel di regio dorsomedial dan ventrolateral berdiferensiasi menjadi sel prekursor otot, sementara sel yang tersisa di antara lokasi-lokasi ini membentuk dermatom. **B.** Kedua kelompok sel prekursor otot menjadi mesenkim dan bermigrasi ke bawah dermatom untuk membentuk dermomiotom **B,C** sementara beberapa sel dari kelompok ventrolateral juga bermigrasi ke dalam lapisan parietal mesoderm lempeng lateral. **B.** Pada akhirnya, sel-sel dermatom menjadi mesenkim dan bermigrasi ke bawah ektoderm untuk membentuk dermis punggung **D.**

kepala (sefalik) dan ekor (kaudal), menutup dinding tubuh bagian ventral. Lapisan parietal mesoderm lempeng lateral kemudian membentuk dermis kulit di dinding tubuh dan ekstremitas, tulang dan jaringan ikat ekstremitas, serta sternum. Selain itu, sklerotom dan sel-sel prekursor otot yang bermigrasi ke dalam lapisan parietal mesoderm lempeng lateral membentuk kartilago kostalis, otot-otot ekstremitas, dan sebagian besar otot dinding tubuh (lihat Bab 11). Lapisan viseral mesoderm

lempeng lateral bersama dengan endoderm mudigah, membentuk dinding tabung usus (Gambar 6.13B). Sel-sel mesoderm lapisan parietal yang melapisi rongga intraembrional membentuk membran tipis, **membran mesotelial**, atau **membran serosa**, yang akan melapisi rongga peritoneum, pleura dan perikardium dan menyekresi cairan serosa (Gambar 6.13B). Sel-sel mesoderm lapisan viseral membentuk membran serosa tipis yang mengelilingi setiap organ (lihat Bab 7).



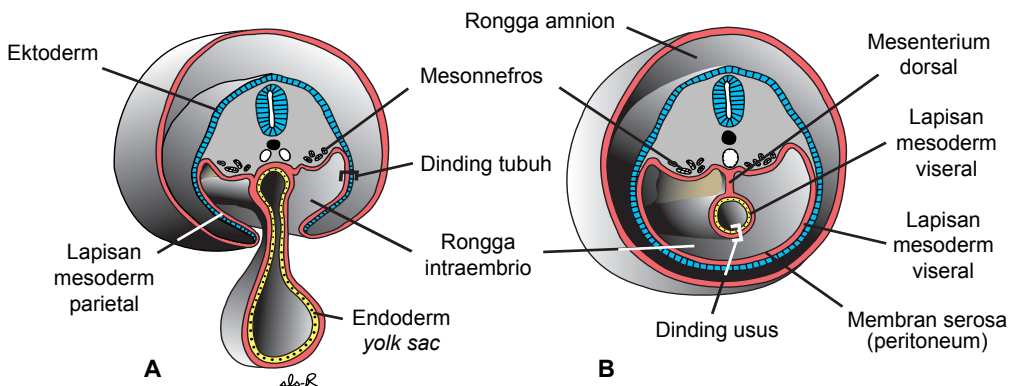
Gambar 6.12 Pola ekspresi gen-gen yang mengatur diferensiasi somit. *Sonic hedgehog* (SHH) dan *noggin*, yang disekresi oleh notokorda dan lempeng dasar tabung saraf, menyebabkan bagian ventral somit membentuk sklerotom dan mengekspresikan *PAX1*, yang pada gilirannya akan mengatur kondrogenesis dan pembentukan vertebra. Protein WNT dari tabung saraf dorsal mengaktifkan *PAX3*, yang membatasi dermomiotom. Protein WNT juga mengarahkan bagian dorsomedial somit untuk berdiferensiasi menjadi sel prekursor otot dan mengekspresikan gen spesifik-otot *MYF5*. Bagian middorsal somit diarahkan untuk menjadi dermis oleh NT-3 yang diekspresikan oleh tabung saraf dorsal. Sel prekursor otot tambahan dibentuk dari bagian dorsolateral somit di bawah kombinasi pengaruh protein pengaktivasi WNT dan protein penghambat BMP4, yang bersama-sama mengaktifkan ekspresi *MyoD*.

Darah dan Pembuluh Darah

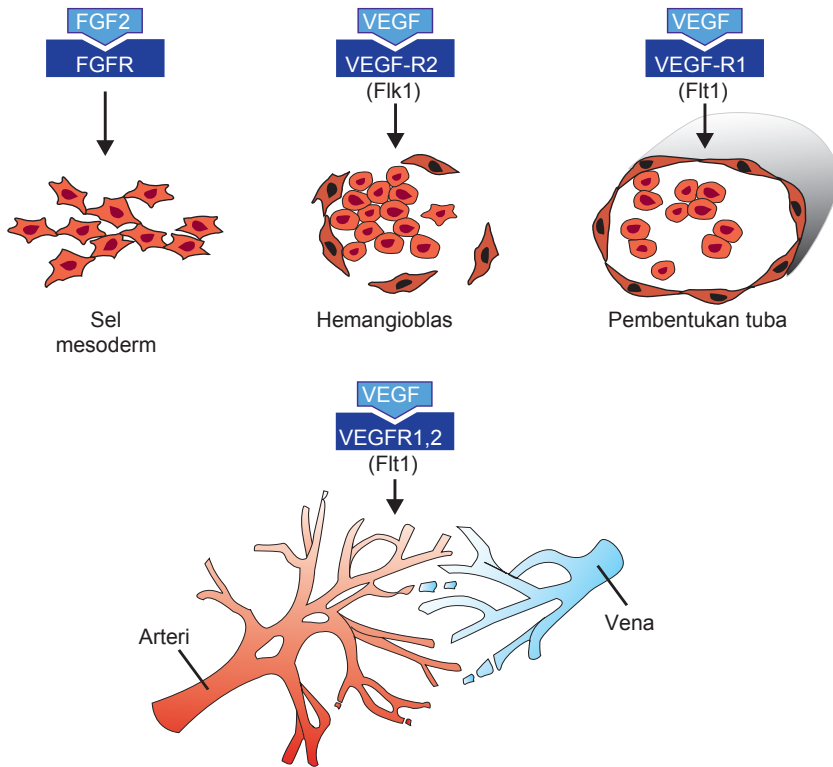
Sel-sel darah dan pembuluh darah juga berasal dari mesoderm. Pembuluh darah terbentuk dalam dua cara: **vaskulogenesis**, yaitu pembentukan pembuluh darah dari pulau-pulau darah (Gambar 6.14) dan **angiogenesis**, pembentukan tunas dari pembuluh darah yang sudah ada. Pulau darah yang pertama muncul di mesoderm yang mengelilingi dinding *yolk sac* pada minggu ke-3 perkembangan dan sedikit lebih lambat pada mesoderm lempeng lateral dan regio lainnya (Gambar 6.15). Pulau-pulau ini berasal dari sel-sel mesoderm yang diinduksi untuk membentuk **hema-**

ngioblas, suatu prekursor umum untuk pembentukan pembuluh darah dan sel darah.

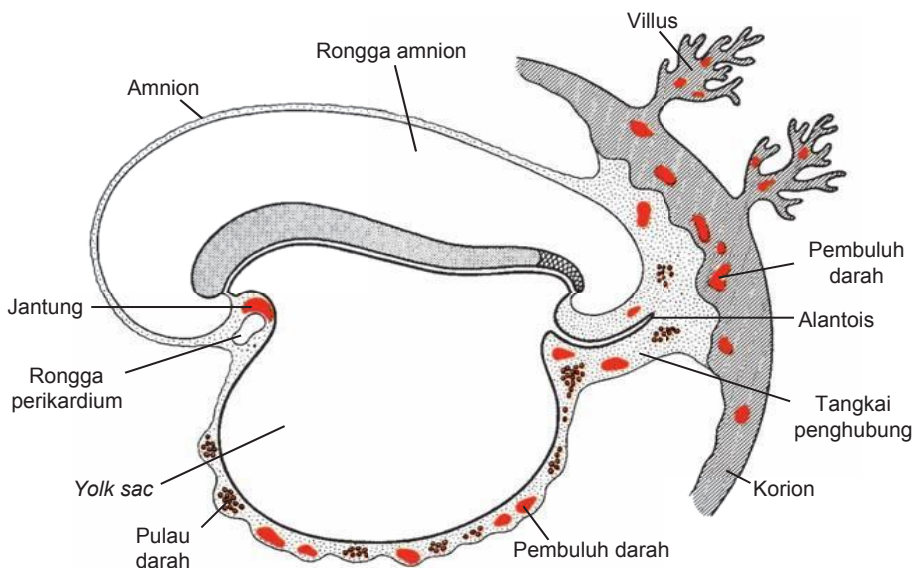
Walaupun sel darah pertama yang muncul di dalam pulau darah berada di dinding *yolk sac*, populasi ini hanya bersifat sementara. **Sel punca hematopoietik** definitif berasal dari mesoderm yang mengelilingi aorta di sebuah tempat dekat dengan ginjal mesonefros yang sedang berkembang yang disebut **regio aorta-gonad-mesonefros (AGM)**. Sel-sel ini mengoloni di hati, yang menjadi organ hematopoietik utama mudigah dan janin dari sekitar bulan kedua hingga ketujuh perkembangan. Di bulan ketujuh kehamilan, sel-sel punca dari hati



Gambar 6.13 **A.** Potongan melintang pada mudigah berusia 21 hari di regio mesonefros yang menunjukkan lapisan mesoderm parietal dan visceral. Rongga intraembrional berhubungan dengan rongga ekstraembrional (rongga korion). **B.** Potongan di akhir minggu keempat. Mesoderm parietal dan ektoderm di atasnya membentuk dinding tubuh ventral dan lateral. Perhatikan membran peritoneum (serosa).



Gambar 6.14 Pembuluh darah terbentuk dalam dua cara: vaskulogenesis (**atas**), yaitu pembuluh darah berasal dari pulau-pulau darah dan angiogenesis (**bawah**), yaitu pembuluh darah baru ditunaskan dari pembuluh darah yang sudah ada. Selama vaskulogenesis, FGF2 berikatan pada reseptornya di subpopulasi sel mesoderm dan menginduksi sel-sel tersebut untuk membentuk hemangioblas. Kemudian, di bawah pengaruh VEGF yang bekerja melalui dua reseptor yang berbeda, sel-sel ini menjadi endotelial dan menyatu untuk membentuk pembuluh darah. Angiogenesis juga diatur oleh VEGF, yang merangsang proliferasi sel-sel endotelial di titik tempat pembuluh darah baru akan ditunaskan dari pembuluh darah yang sudah ada. Pembentukan model dan stabilisasi akhir pembuluh darah dituntaskan oleh PDGF dan TGF- β



Gambar 6.15 Pembentukan pembuluh darah ekstraembrional di dalam vilus, korion, tangkai penghubung, dan dinding yolk sac pada mudigah presomit yang berusia sekitar 19 hari.

mengoloni sumsum tulang yang merupakan jaringan pembentuk-darah definitif, dan selanjutnya, hati kehilangan fungsinya untuk membentuk darah.

Regulasi Molekular Pembentukan Pembuluh Darah

FGF2 menginduksi perkembangan pulau darah dari sel-sel mesoderm kompeten yang membentuk hemangioblas. Hemangioblas diarahkan untuk membentuk sel-sel darah dan pembuluh darah oleh **vascular endothelial growth factor (VEGF)**, yang disekresikan oleh sel-sel mesoderm di sekitarnya. Sinyal untuk mengekspresikan VEGF mungkin melibatkan **HOXB5**, yang meningkatkan reseptor VEGF yaitu **FLK1** (Gambar 6.14). Hemangioblas di pusat pulau darah membentuk **sel punca hematopoietik**, prekursor seluruh sel darah, sedangkan hemangioblas perifer berdiferensiasi menjadi **angioblas**, prekursor pembuluh darah. Angioblas ini berproliferasi dan pada akhirnya diinduksi untuk membentuk sel-sel endotelial oleh VEGF yang disekresi oleh sel-sel mesoderm di sekitarnya (Gambar 6.14). Faktor yang sama ini kemudian mengatur penyatuan sel-sel endotelial ini menjadi pembuluh darah primitif pertama.

Setelah proses vaskulogenesis membentuk jaringan vaskular primer, yang mencakup aorta dorsalis dan vena kardinalis, pembuluh darah tambahan dibentuk oleh angiogenesis, pembentuk-

an tunas pembuluh darah baru (Gambar 6.14). Proses ini juga diperantarai oleh VEGF yang merangsang proliferasi sel-sel endotelial di titik tempat pembuluh darah akan dibentuk. Pematangan dan pembentukan model pembuluh darah diatur oleh faktor pertumbuhan lainnya, mencakup **platelet-derived growth factor (PDGF)** dan **TGF- β** , sampai pola dewasa terbentuk. Spesifikasi sistem arteri, vena, dan sistem limfe terjadi segera sesudah induksi angioblas. **SHH**, yang disekresi oleh notokorda, menginduksi mesenkim sekitar untuk mengekspresikan **VEGF**. Pada gilirannya, ekspresi **VEGF** menginduksi **jalur Notch** (jalur reseptor transmembran), yang menentukan perkembangan arteri melalui ekspresi **ephrinB2** (**ephrin** adalah ligan yang berikatan dengan **reseptor Eph** di jalur yang melibatkan pembentukan sinyal tirosin kinase). Selain menentukan pembentukan arteri, ekspresi **ephrinB2** menekan nasib sel vena. Pembentukan sinyal Notch juga meningkatkan ekspresi **EPHB4**, gen spesifik-vena, tetapi bagaimana gen ini dan lainnya menentukan pembentukan vena masih belum jelas. Di lain pihak, **PROX1**, faktor transkripsi yang mengandung **homeodomain**, tampaknya merupakan gen master untuk diferensiasi pembuluh limfe. Perkembangan pembuluh merupakan proses yang terpol, bukan acak, dan tampaknya melibatkan faktor pengarah yang serupa dengan yang digunakan oleh sistem saraf.

Korelasi Klinis

Hemangioma Kapiler

Hemangioma kapiler adalah kumpulan pembuluh darah kapiler yang padat secara abnormal dan merupakan tumor tersering pada bayi, terjadi pada sekitar 10% dari seluruh kelahiran. Tumor ini dapat muncul di mana saja namun sering berkaitan dengan struktur kraniofasial (Gambar 6.16A). Lesi wajah dapat bersifat fokal atau difus, dengan lesi difus menyebabkan komplikasi lebih sekunder, mencakup ulserasi, jaringan parut, dan obstruksi jalan napas (hemangioma mandibula; Gambar 6.16B). **Insulin-like growth factor 2** banyak diekspresikan

di dalam lesi dan dapat menjadi satu faktor yang mendorong terjadinya pertumbuhan pembuluh darah yang abnormal. Masih belum jelas apakah VEGF berperan dalam pembentukan tumor ini.



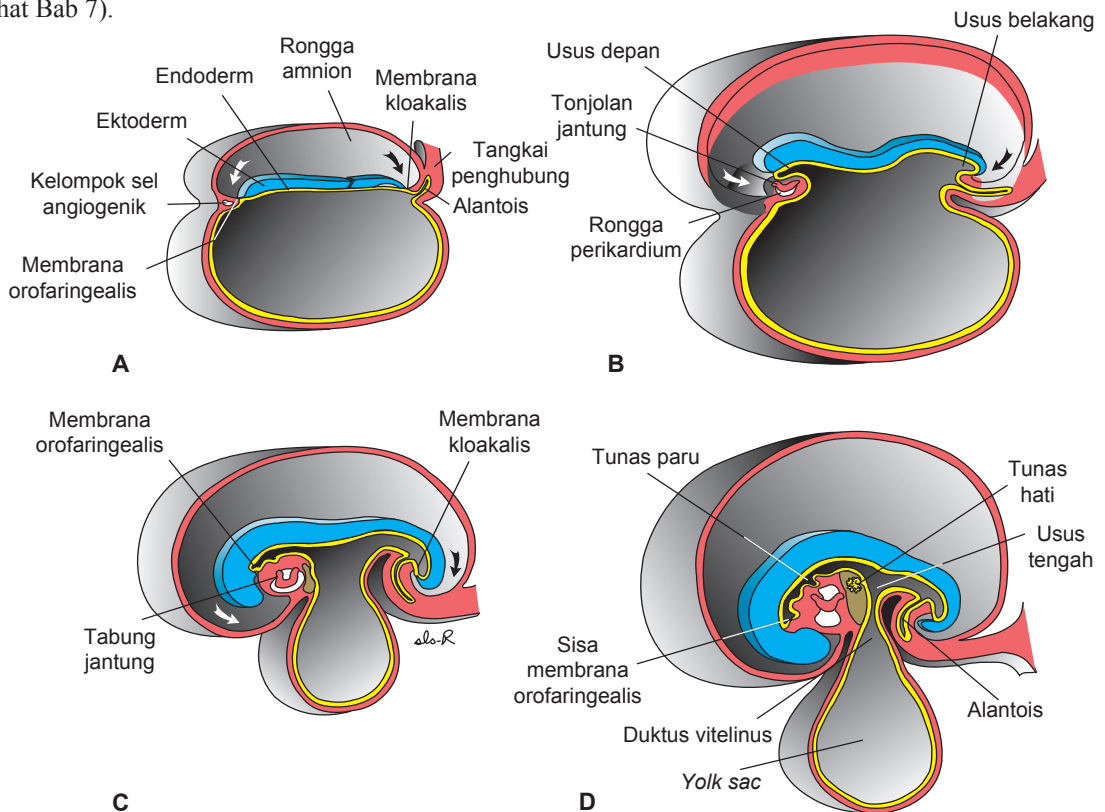
Gambar 6.16 Hemangioma kapiler fokal. B. Hemangioma kapiler difus yang mengenai rongga mulut.

TURUNAN LAPISAN GERMINATIVUM ENDODERM

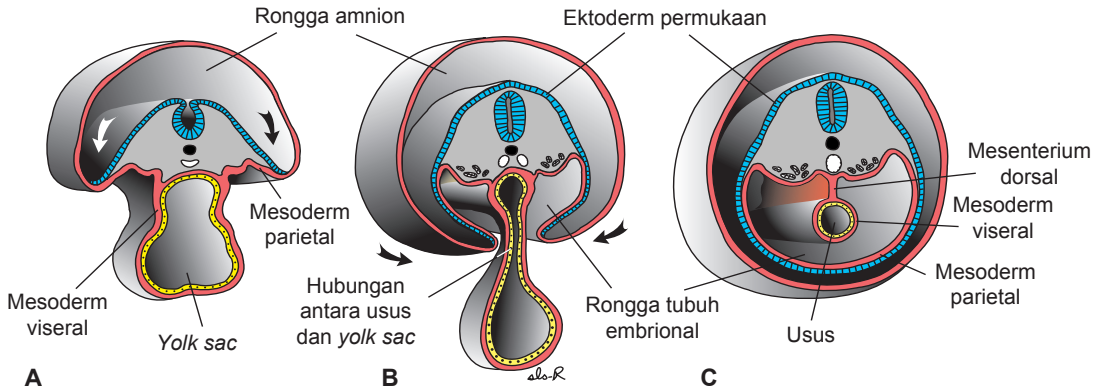
Saluran cerna adalah sistem organ utama yang berasal dari lapisan germinativum endoderm. Lapisan germinativum ini melapisi permukaan ventral mudigah dan membentuk atap *yolk sac* (Gambar 6.16A). Namun, seiring dengan perkembangan dan pertumbuhan vesikel otak, diskus embrional mulai menonjol ke dalam rongga amnion. Pemanjangan tabung saraf kini menyebabkan mudigah melengkung menjadi posisi janin sewaktu regio (lipatan) kepala dan ekor bergerak ke ventral (Gambar 6.17). Secara bersamaan, dua lipatan dinding tubuh lateral terbentuk dan juga bergerak ke ventral mendekati dinding tubuh ventral (Gambar 6.18). Seiring dengan kepala dan ekor serta dua lipatan lateral bergerak ke ventral, mereka menarik turun amnion bersama mereka sedemikian rupa sehingga mudigah terletak di dalam rongga amnion (Gambar 6.17 dan 6.18). Dinding tubuh ventral menutup sepenuhnya kecuali di regio umbilikalis tempat tangkai penghubung dan duktus *yolk sac* tetap melekat (Gambar 6.17 dan 6.19). Kegagalan lipatan tubuh lateral menutup dinding tubuh mengakibatkan **defek dinding tubuh ventral** (lihat Bab 7).

Akibat pertumbuhan sefalokaudal dan penutupan lipatan dinding tubuh lateral, semakin banyak bagian lapisan germinativum endoderm yang masuk ke dalam tubuh mudigah untuk membentuk tabung usus. Tabung membelah menjadi tiga regio: **usus depan**, **usus tengah**, dan **usus belakang** (Gambar 6.17C). Usus tengah berhubungan dengan *yolk sac* melalui suatu tangkai lebar, **duktus vitelinus (*yolk sac*)** (Gambar 6.17D). Duktus ini mula-mula lebar, tetapi dengan pertumbuhan mudigah selanjutnya, duktus ini menyempit dan memanjang (Gambar 6.17D dan 6.18B).

Di ujung sefaliknya, usus depan sementara diikat oleh suatu membran ektoderm-endoderm yang disebut **membrana orofaringealis** (Gambar 6.17A,C). Membran ini memisahkan **stomadeum**, rongga mulut primitif yang berasal dari ektoderm, dari faring, suatu bagian usus depan yang berasal dari endoderm. Di minggu keempat, membran orofaringealis ruptur, membuat suatu hubungan langsung antara rongga mulut dan usus primitif (Gambar 6.17D). Usus belakang juga berakhir sementara di membran ektoderm-endoderm, **membrana kloakalis** (Gambar 6.17C). Membran ini memisahkan bagian atas kanalis analis, yang berasal dari endoderm, dari bagian bawah, yang disebut **proktodeum**, yang dibentuk oleh invaginasi lubang yang dilapisi oleh ektoderm. Mem-



Gambar 6.17 Potongan sagital mudigah melalui garis tengah pada berbagai tahap perkembangan untuk menunjukkan lipatan sefalokaudal dan efeknya terhadap posisi rongga yang dilapisi endoderm. **A.** 17 hari. **B.** 22 hari. **C.** 24 hari. **D.** 28 hari. *Panah*, lipatan kepala dan ekor.



Gambar 6.18 Potongan melintang melalui mudigah pada berbagai tahapan perkembangan untuk menunjukkan efek pelipatan lateral terhadap rongga yang dilapisi endoderm. **A.** Pelipatan dimulai. **B.** Potongan transversal melalui usus tengah untuk menunjukkan hubungan antara usus dan yolk sac. **C.** Potongan tepat di bawah usus tengah untuk menunjukkan dinding abdomen ventral yang tertutup dan usus yang tergantung di dinding abdomen dorsal melalui mesenteriumnya. *Panah*, lipatan lateral.

bran terpecah di minggu ketujuh untuk membuat lubang untuk anus.

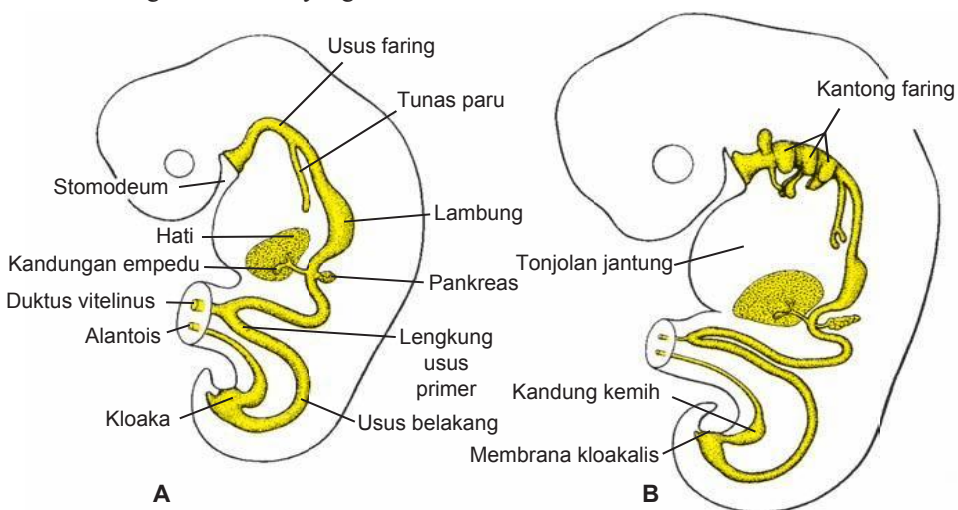
Hasil penting lainnya dari pertumbuhan sefalokaudal dan pelipatan lateral adalah masuknya sebagian alantois ke dalam tubuh mudigah, tempat alantois ini membentuk **kloaka** (Gambar 6.19A). Bagian distal alantois tetap berada di dalam tangkai penghubung. Pada minggu kelima, duktus yolk sac, alantois, dan pembuluh darah umbilikus terbatas di regio umbilikus (Gambar 6.19).

Peranan yolk sac masih belum jelas. Dapat berfungsi sebagai organ pemberi nutrisi selama tahap-tahap awal perkembangan sebelum terbentuknya pembuluh darah. Yolk sac juga berperan dalam pembentukan beberapa sel-sel darah pertama, walaupun peranan ini bersifat sangat sementara. Salah satu fungsi utamanya adalah menyediakan sel-sel germinativum yang terletak di

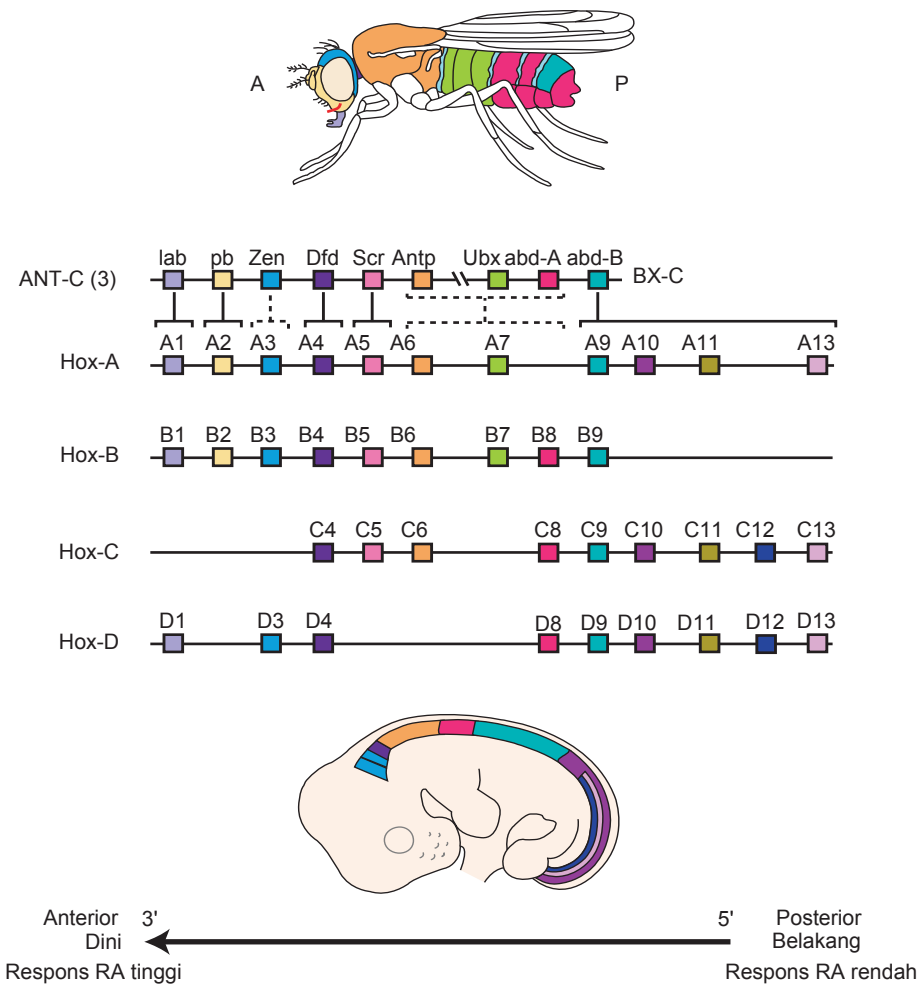
dinding posteriornya dan kemudian bermigrasi ke gonad untuk membentuk telur dan sperma (lihat Bab 16).

Oleh sebab itu, lapisan germinativum endoderm mula-mula membentuk epitel yang melapisi usus primitif dan bagian intraembrional alantois dan duktus vitelinus (Gambar 6.19A). Selama perkembangan selanjutnya, endoderm membentuk:

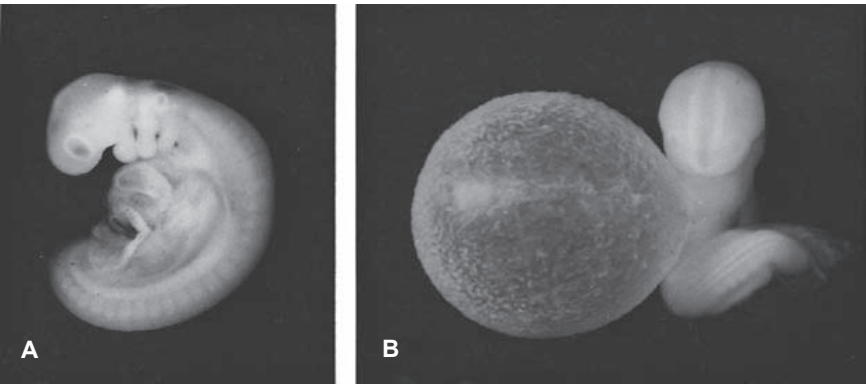
- Epitel yang melapisi saluran napas;
- **Parenkim** tiroid, paratiroid, hati dan pankreas (lihat Bab 15 dan 17);
- Stroma retikular tonsil dan timus;
- Epitel yang melapisi kandung kemih dan uretra (lihat Bab 16); dan
- Epitel yang melapisi kavitas timpanika dan tuba auditiva (lihat Bab 19).



Gambar 6.19 Potongan sagital melalui mudigah yang menunjukkan turunan lapisan germinativum endoderm. **A.** Kantong faring, epitel yang melapisi tunas paru dan trakea, hati, kandung empedu, dan pankreas. **B.** Kandung kemih berasal dari kloaka, dan pada tahap perkembangan ini, memiliki hubungan langsung dengan alantois.



Gambar 6.20 Gambar menunjukkan susunan gen *homeobox Antennapedia* (ANT-C) dan *Bithorax* (BX-C) kelas *Drosophila* dan konservasi gen homolog dari kelas yang sama pada manusia. Selama evolusi, gen-gen ini telah diduplikasi sedemikian rupa sehingga manusia memiliki empat salinan yang tersusun di empat kromosom yang berbeda. Homologi antara gen *Drosophila* dan gen-gen di setiap kelompok gen manusia ditunjukkan dengan warna. Gen-gen dengan jumlah yang sama, namun diposisikan pada kromosom yang berbeda, membentuk kelompok paralog. Ekspresi gen-gen berada dalam arah kranial-kaudal dari ujung 3' (diekspresikan dini) ke 5' (diekspresikan belakangan) sebagaimana ditunjukkan pada diagram lalat dan mudigah mencit. RA memodulasi ekspresi gen-gen ini, dengan gen-gen yang berada di ujung 3' bersifat lebih responsif terhadap senyawa.



Gambar 6.21 A. Pandangan lateral mudigah manusia 28-somit. Gambaran eksternal utama adalah arkus faring dan somit. Perhatikan tonjolan perikardium-hati. **B.** Mudigah yang sama difoto dari sudut yang berbeda untuk memperlihatkan ukuran yolk sac.

PEMBENTUKAN POLA SUMBU
ANTEROPOSTERIOR: REGULASI
OLEH GEN HOMEBOX

Gen *homeobox* dikenal karena *homeodomainnya*, suatu motif pengikat DNA, *homeobox*. Gen-gen ini mengode faktor transkripsi yang mengaktifkan rangkaian gen yang mengatur fenomena seperti segmentasi dan pembentukan sumbu. Banyak gen *homeobox* yang dikumpulkan di dalam **kelompok homeotik**, walaupun gen lainnya juga mengandung *homeodomain*. Sebuah kelompok gen yang penting yang menentukan sumbu kraniokaudal adalah kompleks gen homeotik ***Hom-C*** pada *Drosophila*. Gen-gen ini, yang mengandung kelas ***Antennapedia*** dan ***Bithorax*** dari gen homeotik, tersusun pada satu kromosom tunggal sebagai satu unit fungsional. Oleh sebab itu, gen-gen yang menentukan struktur yang berada lebih kranial, terletak di ujung 3' DNA dan diekspresikan terlebih dahulu, sementara gen-gen yang mengendalikan perkembangan di posterior yang diekspresikan secara berurutan dan terletak semakin ke arah ujung 5' (Gambar 6.20). Gen-gen ini dikonservasi pada manusia, yang muncul sebagai empat salinan, ***HOXA***, ***HOXB***, ***HOXC***, dan ***HOXD***, yang tersusun dan diekspresikan seperti pada *Drosophila*. Oleh sebab itu, setiap kelompok terletak di sebuah kromosom yang berbeda, dan gen-gen di setiap kelompok diberi nomor 1 hingga 13 (Gambar 6.20). Gen-gen dengan nomor yang sama, namun berasal dari kelompok yang berbeda, membentuk kelompok **paralog**, seperti ***HOXA4***, ***HOXB4***, ***HOXC4***, dan ***HOXD4***. Pola ekspresi gen-gen ini, bersama dengan bukti dari eksperimen-eksperimen **knockout** yang membuat mencit tidak memiliki satu atau lebih gen-gen ini, mendukung hipotesis bahwa gen-gen ini berperan dalam pembentukan pola kranial ke-kaudal pada turunan ketiga lapisan germinativum. Sebagai contoh, pola ekspresi kode ***HOX*** yang tumpang-tindih terdapat di dalam somit dan vertebra, dengan gen-gen yang terletak lebih dekat dengan ujung 3' di setiap kelompok diekspresikan dan mengatur perkembangan segmen yang lebih kranial (Gambar 6.20).

TABEL 6.3 Hubungan PPB dengan
Perkiraan Usia dalam Minggu

PPB (mm)	Perkiraan Usia (minggu)
5–8	5
10–14	6
17–22	7
28–30	8

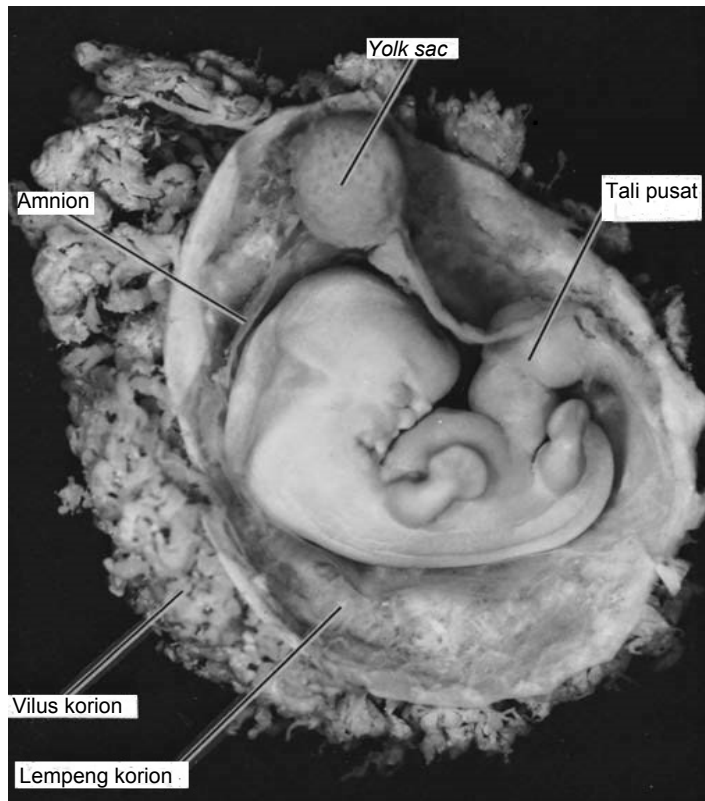
PENAMPAKAN EKSTERNAL SELAMA BULAN
KEDUA

Di akhir minggu keempat, ketika mudigah telah memiliki sekitar 28 somit, gambaran eksternal utama adalah somit dan arkus faring (Gambar 6.21). Oleh sebab itu, usia mudigah biasanya diekspresikan dalam somit (Tabel 6.2, hal. 73). Karena menghitung somit sulit dilakukan pada bulan kedua perkembangan, maka usia mudigah ditentukan melalui panjang **puncak kepala bokong (PPB; crown-rump length, CRL)** dan dinyatakan dalam milimeter (Tabel 6.3, hal. 81). PPB adalah ukuran dari verteks tengkorak ke titik tengah antara kedua puncak bokong.

Selama bulan kedua, penampakan eksternal mudigah berubah dengan bertambahnya ukuran kepala dan terbentuknya ekstremitas, wajah, telinga, hidung dan mata. Pada awal minggu kelima, ekstremitas atas dan ekstremitas bawah muncul sebagai tunas berbentuk dayung (Gambar 6.22). Ekstremitas atas terletak di sebelah dorsal penebalan perikardium setinggi somit servikal keempat hingga torakal pertama, yang menjelaskan persarafannya oleh **pleksus brakialis**. Tunas ekstremitas bawah muncul agak belakangan tepat di sebelah kaudal perlekatan tangkai umbilikus setinggi somit lumbal dan sakral atas. Seiring dengan perkembangan selanjutnya, bagian terminal tunas menggepeng, dan suatu konstiksi sirkular memisahkan bagian ini dari bagian proksimal, segmen yang berbentuk lebih silindris (Gambar 6.23). Tidak lama kemudian, muncul empat alur radial yang memisahkan lima daerah yang sedikit menebal di bagian distal tunas, menandakan pembentukan jari-jari (Gambar 6.23).



Gambar 6.22 Mudigah manusia (PPB 9,8 mm, minggu kelima) (x29,9). Ekstremitas atas berbentuk mirip dayung.



Gambar 6.23 Mudigah manusia (PPB 13 mm, minggu keenam) menunjukkan yolk sac di dalam rongga korion.



Gambar 6.24 Mudigah manusia (PPB 21 mm, minggu ketujuh) (x4). Kantong korion terbuka untuk menunjukkan mudigah di dalam kantong amnionnya. Yolk sac, tali pusat (korda umbilikal) dan pembuluh darah di lempeng korion plasenta, tampak jelas terlihat. Perhatikan ukuran kepala dibandingkan dengan bagian tubuh lainnya.

Korelasi Klinis



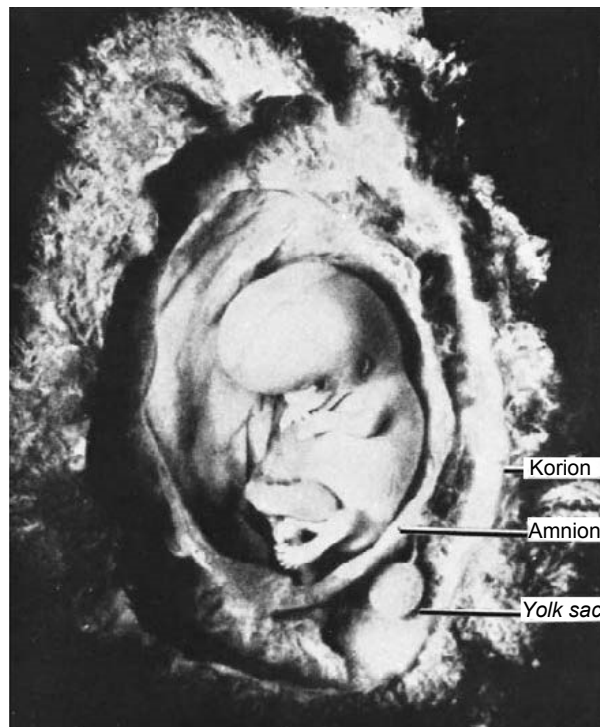
Cacat Lahir

Sebagian besar organ utama dan sistem organ dibentuk selama **minggu ketiga hingga kedelapan**. Oleh karenanya, periode ini, yang sangat penting untuk perkembangan normal, disebut sebagai periode **organogenesis** atau **embriogenesis**. Populasi sel punca membentuk setiap primordia organ, dan interaksi ini sensitif terhadap gangguan dari pengaruh genetik atau lingkungan. Oleh sebab itu, **dari minggu ketiga hingga minggu kedelapan adalah saat sebagian besar cacat lahir struk-**

tural mayor terjadi. Sayangnya, sang ibu mungkin tidak menyadari bahwa ia sedang hamil selama masa kritis ini, khususnya selama minggu ketiga dan keempat, yang merupakan minggu-minggu yang rawan. Akibatnya, ia mungkin tidak menghindari pengaruh-pengaruh berbahaya, seperti merokok dan alkohol. Pemahaman terhadap kejadian organogenesis sangat penting untuk mengidentifikasi waktu suatu cacat tertentu terjadi, dan pada akhirnya, untuk menentukan kemungkinan penyebab malformasi. (lihat Bab 9).

Alur ini, disebut sebagai **pancaran (rays)**, mula-mula muncul di area tangan dan tak lama kemudian di kaki, karena ekstremitas bagian atas berkembang sedikit lebih cepat daripada ekstremitas bawah. Sementara jari tangan dan kaki sedang dibentuk (Ga-

mbar 6.24), konstriksi kedua membelah bagian proksimal tunas menjadi dua segmen, dan tiga bagian ekstremitas dewasa yang khas kini dapat dikenali (Gambar 6.25).



Gambar 6.25 Mudigah manusia (PPB 25 mm, minggu ketujuh hingga kedelapan). Korion dan amnion telah terbuka. Perhatikan ukuran kepala, mata, daun telinga, jari kaki yang terbentuk sempurna, pembengkakan di tali pusat yang disebabkan oleh lengkung usus, dan yolk sac di dalam rongga korion.

Ringkasan

Periode mudigah, yang berlangsung dari minggu ketiga hingga minggu kedelapan perkembangan, adalah periode ketika setiap lapisan germinativum, **ektoderm**, **mesoderm** dan **endoderm** membentuk jaringan dan sistem organnya masing-masing. Sebagai hasil dari pembentukan organ, gambaran mayor bentuk tubuh mulai terlihat (Tabel 6.4, hal. 84).

Lapisan germinativum ektoderm membentuk organ dan struktur yang mempertahankan kontak dengan dunia luar:

- Sistem saraf pusat
- Sistem saraf tepi
- Epitel sensorik telinga, hidung dan mata
- Kulit, termasuk rambut dan kuku; dan
- Hipofisis, kelenjar mamaria dan keringat, serta enamel gigi.

Induksi lempeng saraf diatur oleh inaktivasi faktor pertumbuhan BMP4. Di regio kranial, inaktivasi disebabkan oleh *noggin*, *chordin* dan *folliculin* yang disekresi oleh nodus, notokorda dan mesoderm prekorda. Inaktivasi BMP4 di regio otak belakang dan

korda spinalis, dipengaruhi oleh WNT3a dan FGF. Bila tidak adanya inaktivasi, BMP4 menyebabkan ektoderm menjadi epidermis dan mesoderm mengalami ventralisasi untuk membentuk mesoderm intermediet dan lempeng lateral.

Komponen penting lapisan germinativum mesoderm adalah mesoderm **paraksial**, **intermediet**, dan **lempeng lateral**. Mesoderm paraksial membentuk somitomer, yang membentuk mesenkim kepala dan tersusun menjadi **somit** di segmen oksipital dan kaudal. Somit membentuk **miotom** (jaringan otot), **sklerotom** (kartilago dan tulang), dan **dermatom** (dermis kulit), yang semuanya merupakan **jaringan penunjang tubuh**. Sinyal-sinyal dari diferensiasi somit berasal dari struktur sekitar, mencakup notokorda, tabung saraf, dan epidermis. Notokorda dan lempeng dasar tabung saraf menyekresikan *Sonic hedgehog* (SHH), yang menginduksi sklerotom.

Dua regio pembentuk-otot berdiferensiasi: Satu di induksi di regio dorsomedial somit oleh **protein WNT** yang disekresi oleh bagian dorsal tabung saraf. Lainnya diinduksi di regio ventrolateral somit oleh kombinasi BMP4 dan FGF, yang disek-

TABEL 6.4 Ringkasan Proses Penting Periode Mudigah

Hari	Somit	Panjang (mm)	Gambar	Gambaran Khas
14–15	0	0.2	6.1A	Munculnya garis primitif
16–18	0	0.4	6.1B	Muncul prosesus notokorda; sel-sel hemopoietik di dalam <i>yolk sac</i>
19–20	0	1.0–2.0	6.2A	Mesoderm intraembrional menyebar di bawah ektoderm kranial; garis primitif berlanjut; pembuluh darah umbilikus dan lipatan saraf kranial mulai terbentuk
20–21	1–4	2.0–3.0	6.2B,C	Lipatan saraf kranial meninggi dan alur saraf dalam terbentuk; mudigah mulai melengkung
22–23	5–12	3.0–3.5	6.5A,B	Penyatuan lipatan saraf dimulai di regio servikal; neuroporus kranial dan kaudal terbuka lebar; muncul arkus viseral 1 dan 2; tabung jantung mulai melipat
24–25	13–20	3.0–4.5	6.6A	Pelipatan sefalokaudal sedang berjalan; neuroporus kranial sedang menutup atau sudah tertutup; terbentuk vesikula oftalmika; muncul plakoda otika
26–27	21–29	3.5–5.0	6.8B 6.21A,B	Neuroporus kaudal sedang menutup atau sudah tertutup; muncul tunas ekstremitas atas; tiga pasang arkus viseral
28–30	30–35	4.0–6.0	6.8B	Terbentuk arkus viseral keempat; muncul tunas ekstremitas bawah; vesikula otika dan plakoda lentis
31–35		7.0–10.0	6.22	Ekstremitas atas berbentuk dayung; terbentuk lubang hidung; mudigah berbentuk huruf C.
36–42		9.0–14.0	6.23	Pancaran jari di lempeng tangan dan kaki; vesikel otak tampak jelas; aurikula eksternal terbentuk dari tonjolan aurikula; herniasi umbilikus mulai terjadi
43–49		13.0–22.0	6.24	Pigmentasi retina tampak terlihat; pancaran jari mulai memisah; puting payudara dan kelopak mata terbentuk; penebalan maksila menyatu dengan penebalan hidung medial seiring dengan terbentuknya bibir atas; herniasi umbilikus tampak jelas
50–56		21.0–31.0	6.25	Ekstremitas memanjang, menekuk di siku, lutut; jari tangan, jari kaki bebas; wajah semakin mirip manusia; ekor menghilang; herniasi umbilikus menetap hingga akhir bulan ketiga

resi oleh mesoderm lempeng lateral, dan oleh **protein WNT**, yang disekresi oleh ektoderm di atasnya.

Bagian tengah dorsal somit menjadi dermis di bawah pengaruh **neurotrofin 3**, yang disekresi oleh tabung saraf dorsal (Gambar 6.12). Mesoderm juga membentuk **sistem vaskular** (yaitu, jantung, arteri, vena, pembuluh limfe, dan seluruh sel darah dan limfe). Lebih lanjut, mesoderm membentuk **sistem urogenital**: ginjal, gonad dan salurannya (tapi tidak kandung kemih). Akhirnya, **limpa** dan **korteks kelenjar suprarenal** juga merupakan turunan mesoderm.

Lapisan germinativum endoderm membentuk epitel yang melapisi **saluran cerna, saluran napas** dan **kandung kemih**. Lapisan ini juga membentuk **parenkim tiroid, paratiroid, hati** dan **pankreas**. Terakhir, epitel yang melapisi **kavitas timpanika** dan **tuba auditiva** juga berasal dari lapisan germinativum endoderm.

Pembentukan pola kraniokaudal sumbu mudigah diatur oleh gen-gen **homeobox**. Gen-gen ini, yang dikonservasi dari *Drosophila*, tersusun dalam empat kelompok, **HOXA, HOXB, HOXC**, dan **HOXD**, pada empat kromosom yang berbeda. Gen-gen yang terletak ke arah ujung 3' kromosom mengendalikan perkembangan struktur di bagian lebih kranial; gen-gen yang terletak ke arah ujung 5' mengatur diferensiasi struktur di bagian lebih posterior. Bersama-sama, gen-gen ini mengatur pembentukan pola otak belakang dan sumbu mudigah (Gambar 6.20).

Sebagai hasil dari pembentukan sistem organ dan pertumbuhan sistem saraf pusat yang cepat, diskus embrional yang mula-mula gepeng mulai memanjang dan membentuk regio (lipatan) kepala dan ekor yang menyebabkan mudigah melengkung membentuk posisi janin. Mudigah juga membentuk dua **lipatan dinding tubuh lateral** yang tumbuh ke ventral dan menutup dinding tubuh ventral. Akibat dari pertumbuhan dan pelipatan ini, amnion tertarik ke ventral dan mudigah terletak di dalam

rongga amnion (Gambar 6.17). Hubungan dengan *yolk sac* dan plasenta, masing-masing dipertahankan melalui duktus vitelinus dan korda umbilikal.

Masalah untuk Dipecahkan

1. Jelaskan proses neurulasi dan sertakan definisi untuk istilah *lipatan saraf*, *tabung saraf* dan *penutupan tabung saraf*. Di manakah penutupan tabung saraf dimulai dan bagaimana prosesnya? Pada minggu kehamilan seberapa proses tersebut selesai? Apa yang terjadi jika penutupan tabung saraf gagal terjadi di kranial? Di kaudal? Apakah yang dimaksud dengan NTD dan bagaimana cara mencegahnya?
2. Apa asal embriologi sel krista neuralis? Apakah berasal dari ektoderm, mesoderm atau endoderm? Struktur apakah yang turut dibentuk oleh sel-sel tersebut? Protein apakah yang terutama berperan dalam induksi sel-sel tersebut?
3. Dari lapisan germinativum apakah somit terbentuk? Bagaimana somit disusun dan jaringan apakah yang dibentuknya?
4. Sebutkan dua cara terbentuknya pembuluh darah! Faktor pertumbuhan apakah yang berperan penting pada awal pembentukan sel darah dan pembuluh darah? Apa jenis tumor yang disebabkan oleh proliferasi abnormal pembuluh darah kapiler?
5. Apa subdivisi utama tabung usus, dan lapisan germinativum manakah yang membentuk bagian-bagian tersebut? Struktur apakah yang membentuk hubungan dari usus tengah ke *yolk sac*? Membran apakah yang menutup tabung usus di kranial dan di kaudal?
6. Mengapa minggu ketiga hingga minggu kedelapan embriogenesis begitu penting untuk perkembangan normal dan paling rentan terjadinya cacat struktural?



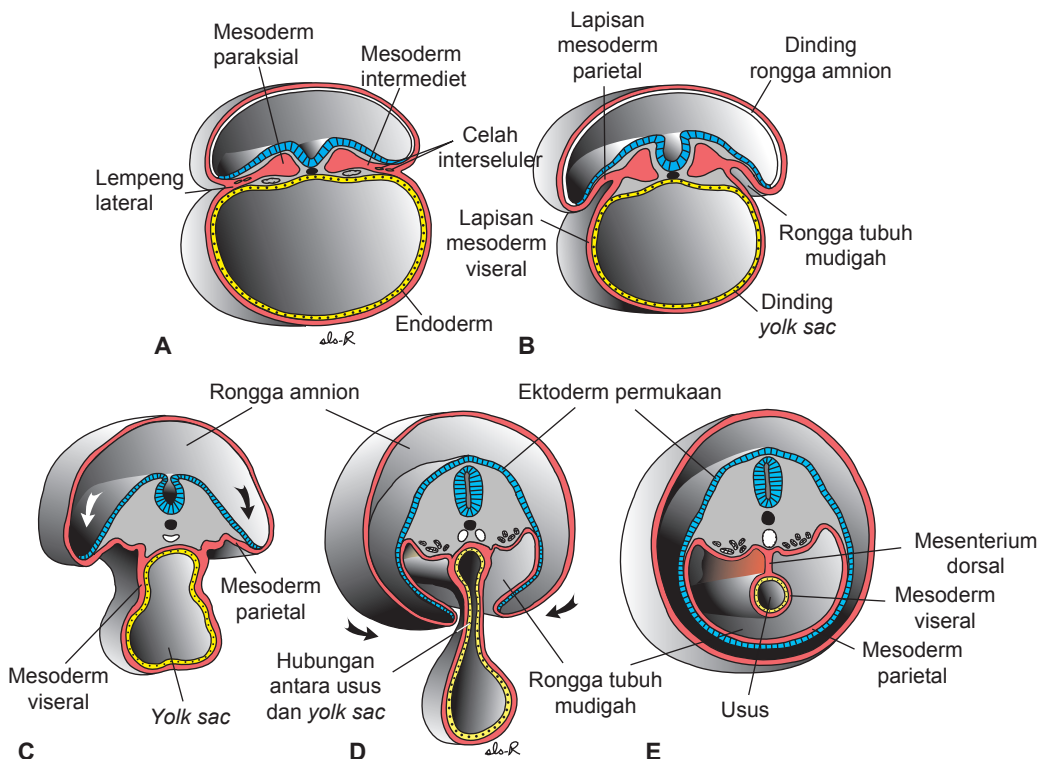
BAB 7

Tabung Usus dan Rongga Tubuh

TABUNG DI ATAS TABUNG

Selama minggu ketiga dan keempat, lapisan atas (ektoderm) diskus embrional trilaminar membentuk lempeng saraf yang menggulung ke atas membentuk tabung untuk membentuk otak dan korda spinalis melalui proses yang disebut **neurulasi** (lihat Bab 6, hal. 67). Hampir secara bersamaan, lapisan ventral (endoderm) menggulung ke bawah membentuk tabung usus, sedemikian rupa sehingga mudigah terdiri dari sebuah tabung di atas sebuah tabung: tabung saraf di bagian dorsal dan tabung usus di

bagian ventral (Gambar 7.1). Lapisan tengah (mesoderm) menyatukan kedua tabung bersama dan komponen lempeng lateral lapisan mesoderm ini juga memisah menjadi lapisan visceral (splanknik) dan parietal (somatik). Lapisan visceral menggulung ke ventral dan secara erat terhubung dengan tabung usus; lapisan parietal, bersama dengan ektoderm di atasnya, membentuk **lipatan dinding tubuh lateral** (satu di setiap sisi mudigah), yang bergerak ke ventral dan bertemu di garis tengah untuk menutup **dinding tubuh ventral** (Gambar 7.1). Ruang antara lapisan visceral dan parietal mesoderm lempeng lateral



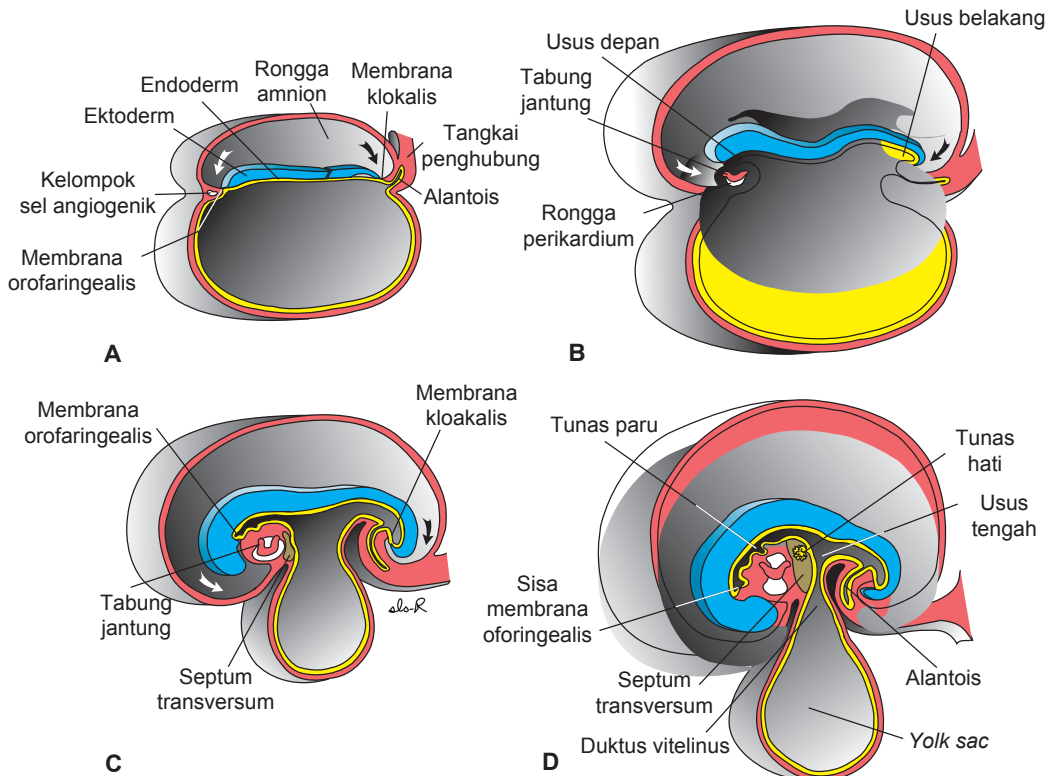
Gambar 7.1 Potongan transversal melalui mudigah di berbagai tahap penutupan tabung usus dan dinding tubuh ventral. **A.** Di sekitar hari ke-19, celah interseluler tampak di mesoderm lempeng lateral. **B.** Pada hari ke-20, lempeng lateral terbagi menjadi lapisan mesoderm somatik dan visceral yang melapisi rongga tubuh primitif (rongga intraembrional). **C.** Pada hari ke-21, rongga tubuh primitif (rongga intraembrional) masih terhubung dengan rongga ekstraembrional. **D.** Pada hari ke-24, lipatan dinding tubuh lateral, yang terdiri dari lapisan parietal mesoderm lempeng lateral dan ektoderm di atasnya saling mendekat di garis tengah. **E.** Di akhir minggu keempat, lapisan mesoderm visceral berlanjut dengan lapisan parietal sebagai membran berlapis ganda, mesenterium dorsal. Mesenterium dorsal membentang dari batas kaudal usus depan ke akhir usus belakang.

adalah **rongga tubuh primitif**, yang pada tahap awal ini merupakan rongga yang kontinu, karena belum terbagi-bagi menjadi regio perikardium, pleura dan abdominopelvis.

PEMBENTUKAN RONGGA TUBUH

Pada akhir minggu ketiga, **mesoderm intraembrional** berdiferensiasi menjadi **mesoderm paraksial**, yang membentuk somitomer dan somit yang berperan penting dalam pembentukan tengkorak dan vertebra; **mesoderm intermediet**, yang ikut membentuk sistem urogenital; dan **mesoderm lempeng lateral**, yang terlibat dalam pembentukan rongga tubuh (Gambar 7.1). Segera sesudah mesoderm terbentuk sebagai lapisan mesoderm padat, muncul celah di mesoderm lempeng lateral yang menyatu untuk membelah lapisan padat menjadi dua (Gambar 7.1B): (1) **lapisan parietal (somatik)** yang berdekatan dengan ektoderm permukaan dan berlanjut dengan lapisan mesoderm parietal ekstraembrional yang melapisi amnion. Bersama, lapisan parietal (somatik) mesoderm lempeng lateral dan ektoderm di atasnya, disebut **somatopleura**; (2) lapisan visceral (splank-

ik) yang berdekatan dengan endoderm yang membentuk tabung usus dan berlanjut dengan lapisan visceral mesoderm ekstraembrional yang melapisi *yolk sac* (Gambar 7.1B). Bersama, lapisan visceral (splanknik) mesoderm lempeng lateral dan endoderm di bawahnya disebut **splanknopleura**. Ruang yang terbentuk di antara kedua lapisan mesoderm lempeng lateral membentuk **rongga tubuh primitif**. Selama minggu keempat, sisi-sisi mudigah mulai tumbuh di bagian ventral membentuk dua **lipatan dinding tubuh lateral** (Gambar 7.1B dan C). Kedua lipatan ini terdiri dari lapisan parietal mesoderm lempeng lateral, ektoderm yang terletak di atas, dan sel-sel dari somit yang berdekatan yang bermigrasi ke dalam lapisan mesoderm melewati perbatasan somitik lateral (lihat Bab 11, hal.143). Seiring dengan lipatan-lipatan ini berkembang, lapisan endoderm juga melipat ke ventral dan menutup untuk membentuk tabung usus (Gambar 7.1D dan E). Pada akhir minggu keempat, lipatan dinding tubuh lateral bertemu di garis tengah dan menyatu untuk menutup dinding tubuh ventral (Gambar 7.1C-E). Penutupan ini dibantu oleh pertumbuhan regio (lipatan) kepala dan ekor yang



Gambar 7.2 Potongan midsagital pada mudigah di berbagai tahapan perkembangan yang menunjukkan pelipatan sefalokaudal dan efeknya terhadap posisi jantung, septum transversum, yolk sac, dan amnion. Perhatikan bahwa, seiring dengan berlanjutnya pelipatan, lubang tabung usus ke yolk sac menyempit hingga membentuk suatu saluran yang pipih, duktus vitelinus (yolk sac), antara usus tengah dan yolk sac. D. Secara bersamaan, amnion tertarik ke ventral hingga rongga amnion hampir mengelilingi mudigah. A. 17 hari. B. 22 hari. C. 24 hari. D.28 hari. Panah: lipatan kepala dan ekor.

menyebabkan mudigah melengkung menjadi **posisi janin** (Gambar 7.2). Penutupan dinding tubuh ventral terjadi sempurna kecuali di regio tangkai penghubung (bakal korda umbilikalis). Secara serupa, penutupan tabung usus terjadi sempurna kecuali di saluran dari regio usus tengah ke *yolk sac* yang disebut **duktus vitelinus** (*yolk sac*) (Gambar 7.2D). Duktus ini masuk ke dalam korda umbilikalis (tali pusat), dan menjadi sangat sempit (Gambar 8.16, hal. 108), kemudian mengalami degenerasi bersama *yolk sac* antara bulan kedua dan ketiga kehamilan. (Perhatikan bahwa selama proses perkembangan rongga tubuh dan tabung usus, lapisan parietal dan viseral mesoderm lempeng lateral berlanjut sambungan tabung usus dengan dinding tubuh posterior [Gambar 7.1D,E]).

MEMBRAN SEROSA

Beberapa sel lapisan parietal mesoderm lempeng lateral yang melapisi dinding tubuh rongga mudigah

primitif menjadi mesotelial dan membentuk **lapisan parietal membran serosa** yang melapisi bagian luar **rongga peritoneum, pleura, dan perikardium**. Dengan cara yang serupa, beberapa sel lapisan viseral mesoderm lempeng lateral membentuk lapisan viseral membran serosa yang menutupi organ-organ abdomen, paru dan jantung (Gambar 7.1E). Lapisan viseral dan parietal berlanjut dengan satu sama lain sebagai **mesenterium dorsal** (Gambar 7.1E), yang menggantung tabung usus dari dinding tubuh posterior ke dalam rongga peritoneum. Mesenterium dorsal membentang secara kontinu dari batas kaudal usus depan ke akhir usus belakang. **Mesenterium ventral** hanya terdapat dari bagian kaudal usus depan hingga bagian atas duodenum dan berasal dari penipisan mesoderm **septum transversum**, blok mesoderm yang membentuk jaringan ikat di dalam hati dan tendon sentral diafragma (lihat Gambar 7.2D dan 7.5). Mesenterium ini adalah **lapisan ganda peritoneum** yang memberikan jalan bagi pembuluh darah, saraf, dan limfatik ke organ.

Korelasi Klinis

Cacat dinding tubuh ventral terjadi di dalam toraks, abdomen dan pelvis dan melibatkan jantung (**ektopia kordis**), visera abdomen (**gastroskisis**), dan/atau organ urogenital (**ekstrofi kandung kemih atau kloaka**), bergantung pada lokasi dan ukuran abnormalitas. Malformasi disebabkan oleh kegagalan dinding tubuh ventral untuk menutup dan kemungkinan lebih banyak mengenai lipatan dinding tubuh lateral dibandingkan dengan lipatan kepala dan ekor. Oleh sebab itu, satu atau kedua lipatan dinding tubuh lateral gagal berkembang ke ventral atau terdapat abnormalitas dalam proses penyatuan saat kedua lipatan bertemu di garis tengah. Omfalokel juga mencerminkan suatu cacat dinding tubuh ventral; namun, penyebab primernya tidak diakibatkan oleh penghambatan terhadap penutupan dinding tubuh. Abnormalitas ini justru terjadi ketika suatu bagian tabung usus gagal kembali ke dalam rongga abdomen sesudah herniasi normalnya ke dalam korda umbilikalis (lihat hal. 220).

Ektopia kordis terjadi ketika lipatan dinding tubuh lateral gagal menutup di garis tengah regio toraks yang menyebabkan jantung terletak di luar rongga tubuh (Gambar 7.3A). Kadang, defek penutupan dimulai di ujung kaudal sternum dan membentang ke dalam abdomen bagian atas yang menyebabkan suatu spektrum abnormalitas yang disebut **pentalogi Cantrell**. Spektrum ini mencakup ektopia kordis, cacat di regio an-

terior diafragma, tidak adanya perikardium, cacat di sternum, dan cacat dinding abdomen mencakup omfalokel dan gastroskisis. (Perhatikan, omfalokel yang dapat terjadi dalam pentalogi Cantrell merupakan akibat sekunder dari defek penutupan dinding tubuh, bukan primer. Defek penutupan menurunkan ukuran rongga abdomen dan mencegah kembalinya lengkung usus dari korda umbilikalis; lihat hal. 225).

Gastroskisis terjadi akibat kegagalan penutupan dinding tubuh di regio abdomen (Gambar 7.3B). Akibatnya, lengkung usus mengalami herniasi ke dalam rongga amnion melalui deek, yang biasanya terletak di sebelah kanan umbilikus. Insidensi gastroskisis semakin meningkat (3,5/10.000), dan paling sering mengenai bayi dari wanita kurus berusia kurang dari 20 tahun. Kecacatan ini dapat dideteksi melalui ultrasonografi janin dan melalui peningkatan konsentrasi α -fetoprotein (AFP) di dalam serum ibu dan cairan amnion. Malformasi ini tidak berkaitan dengan abnormalitas kromosom, namun kecacatan lainnya muncul pada 15% kasus. Lengkung usus yang terkena dapat menjadi rusak oleh paparan cairan amnion, yang mempunyai efek korosif, atau dengan terpelintir satu sama lain (volvulus) dan menekan suplai darahnya.

(berlanjut)

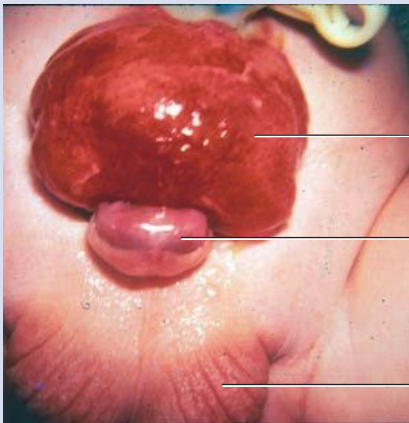
(lanjutan)



A



B



C



D

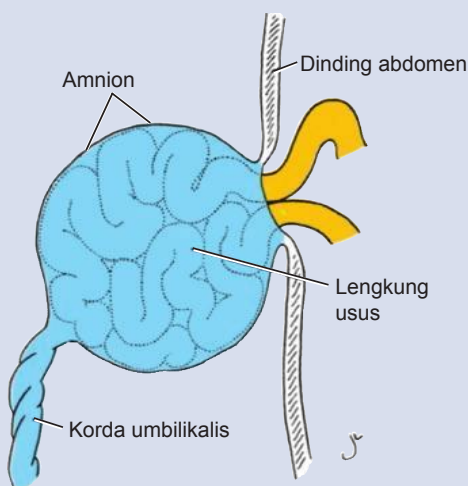
Gambar 7.3 Contoh cacat dinding tubuh ventral akibat kegagalan penutupan dinding tubuh ventral. **A.** Ektopia kordis. Jantung terletak di luar toraks, dan terdapat celah di dinding toraks. **B.** Gastroskisis. Usus telah mengalami herniasi melalui dinding abdomen ke sebelah kanan umbilikus, tempat paling sering terjadinya defek ini. **C.** Ekstrofi kandung kemih. Penutupan di regio pelvis telah gagal. Pada pria, defek biasanya mencakup celah di dorsum penis, suatu defek yang disebut *epispadia*. **D.** Ekstrofi kloaka. Defek penutupan yang lebih besar yaitu sebagian besar regio pelvis gagal menutup, menyebabkan kandung kemih, bagian rektum, dan kanalis analis terbuka.

(lanjutan)

Ekstrofi kandung kemih dan kloaka disebabkan oleh penutupan dinding tubuh yang abnormal di regio pelvis. Ekstrofi kandung kemih mencerminkan defek penutupan yang tidak terlalu berat di regio ini dan hanya kandung kemih yang terbuka (Gambar 7.3C; pada pria, penis dapat terkena dan epispadias [celah di bagian dorsum penis; lihat Bab 16, hal. 253] sering dijumpai). Ekstrofi kloaka disebabkan oleh kegagalan penutupan dinding tubuh di pelvis yang lebih parah sedemikian rupa sehingga kandung kemih dan rektum yang berasal dari kloaka (lihat Bab 16, hal. 242) terbuka (Gambar 7.3D).

Omfalokel menggambarkan cacat dinding tubuh ventral lainnya (Gambar 7.4), namun tidak disebabkan oleh kegagalan penutupan dinding tubuh. Kecacatan berawal ketika bagian tabung usus (usus tengah) yang normalnya mengalami herniasi ke dalam korda umbilikalis selama minggu keenam hingga minggu kese-

puluh (**herniasi umbilikus fisiologis**) gagal kembali ke dalam rongga abdomen (lihat Bab 15, hal. 225). Akibatnya, lengkung usus, dan visera lainnya, termasuk hati, dapat mengalami herniasi melalui defek. Karena korda umbilikalis dilapisi oleh refleksi amnion, kecacatan ini tertutup oleh lapisan epitel ini. (Sebaliknya, lengkung usus pada gastroskisis tidak ditutupi oleh amnion karena lengkung usus ini berherniasi melalui dinding abdomen secara langsung ke dalam rongga amnion). Omfalokel, yang terjadi pada 2,5/10.000 kelahiran, menyebabkan angka kematian yang tinggi dan malformasi berat, mencakup abnormalitas jantung dan defek tabung saraf. Lebih lanjut, abnormalitas kromosom terdapat pada 15% kasus. Seperti gastroskisis, omfalokel terkait dengan peningkatan konsentrasi AFP.

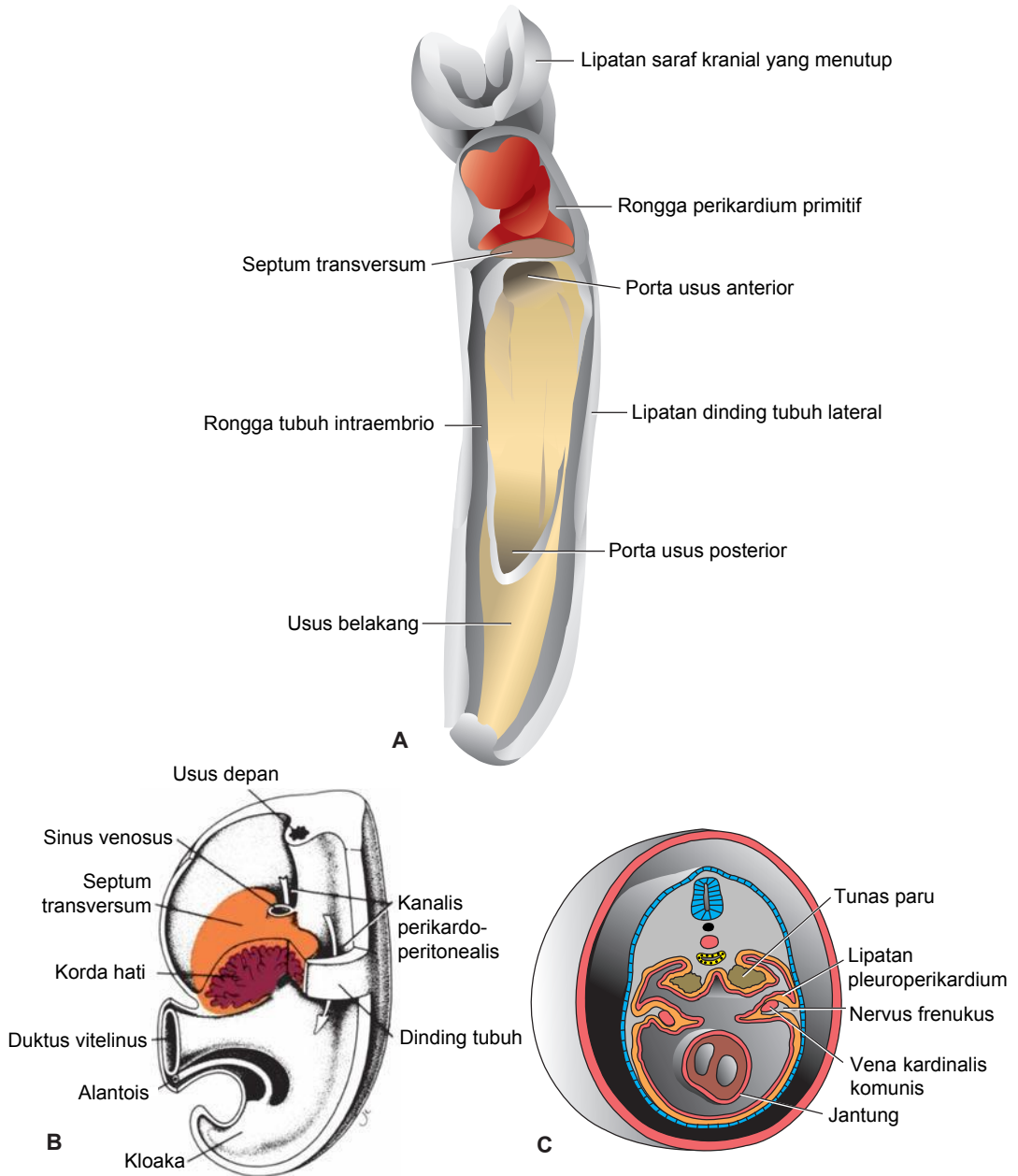
**A****B**

Gambar 7.4 Contoh omfalokel, suatu defek yang terjadi ketika lengkung usus, yang normalnya berherniasi ke dalam korda umbilikalis selama minggu keenam hingga minggu kesepuluh kehamilan (herniasi umbilikus fisiologis), gagal kembali ke dalam rongga tubuh. **A.** Gambar menunjukkan lengkung usus yang berherniasi di dalam korda umbilikalis yang telah gagal kembali ke dalam rongga abdomen. Usus dilapisi oleh amnion karena membran ini normalnya berefleksi pada korda umbilikalis. **B.** Bayi dengan omfalokel. Kecacatan ini terkait dengan malformasi mayor dan abnormalitas kromosom lainnya.

DIAFRAGMA DAN RONGGA TORAKS

Septum transversum adalah lempeng tebal jaringan mesoderm yang menempati ruang di antara rongga toraks dan tangkai *yolk sac* (Gambar 7.5A,B). Septum berasal dari mesoderm visceral (splanknik) yang mengelilingi jantung dan mengambil posisinya di antara rongga toraks dan abdomen primitif saat ujung kranial mudigah berkembang dan melengkung ke dalam posisi janin (Gambar 7.2B-D). Septum ini tidak benar-benar memisahkan rongga toraks dan abdomen sepenuhnya, tetapi meninggalkan lubang besar, **kanalis perikardioperitonealis**, pada setiap sisi usus depan (Gambar 7.5B).

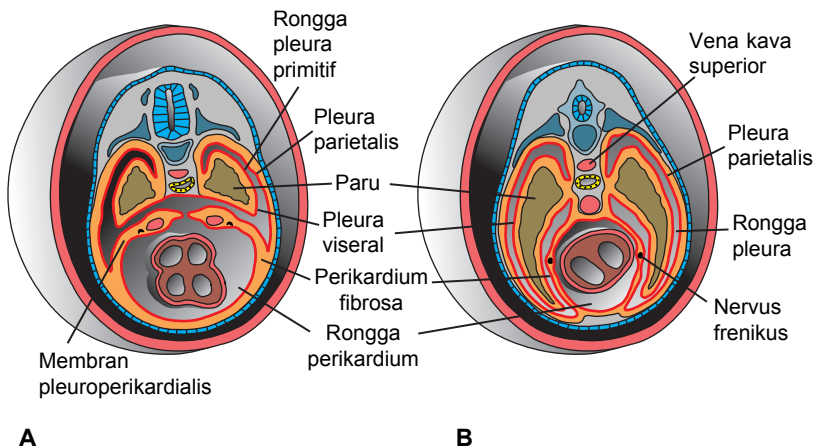
Ketika tunas paru mulai tumbuh, tunas ini meluas ke arah kaudal lateral di dalam kanalis perikardioperitonealis (Gambar 7.5C). Akibat dari perkembangan paru yang cepat, kanalis perikardioperitonealis menjadi terlalu kecil dan paru mulai meluas ke dalam mesenkim dinding tubuh di bagian dorsal, lateral, dan ventral (Gambar 7.5C). Perluasan ke ventral dan lateral berada di sebelah posterior **lipatan pleuroperikardium**. Mula-mula, lipatan ini muncul sebagai kerutan kecil yang menonjol ke dalam rongga toraks primitif yang belum terbagi (Gambar 7.5C). Dengan perluasan paru, mesoderm dinding tubuh terbagi menjadi dua komponen (Gambar 7.6): (1) dinding definitif toraks dan (2) **Membrana pleuro-**



Gambar 7.5 **A.** Gambar menunjukkan pandangan ventral mudigah pada usia kehamilan 24 hari. Tabung usus menutup, porta usus anterior dan posterior tampak terlihat, dan jantung terletak di dalam rongga pleuroperikardium primitif, yang sebagian terpisah dari rongga abdomen oleh septum transversum (*panah*). **B.** Bagian mudigah berusia sekitar 5 minggu dengan bagian-bagian dinding tubuh dan septum transversum telah diangkat untuk menunjukkan kanalis perikardioperitonealis. Perhatikan ukuran dan ketebalan septum transversum dan korda had yang menembus septum. **C.** Pertumbuhan tunas paru ke dalam kanalis perikardioperitonealis. Perhatikan lipatan pleuroperikardium.

perikardialis, yang merupakan perluasan lipatan pleuroperikardium yang mengandung **vena kardinalis komunis** dan **nervus frenikus**. Kemudian, penurunan jantung dan perubahan posisi sinus venosus menggeser vena kardinalis komunis ke arah garis tengah, dan membrana pleuroperikardialis tertarik keluar, seperti mesenterium (Gambar

7.6A). Akhirnya, mereka menyatu satu sama lain, dan dengan pangkal paru, dan rongga toraks pun terbagi menjadi **rongga perikardium** definitif dan dua rongga pleura (Gambar 7.6B). Pada orang dewasa, membrana pleuroperikardialis membentuk **perikardium fibrosa**.

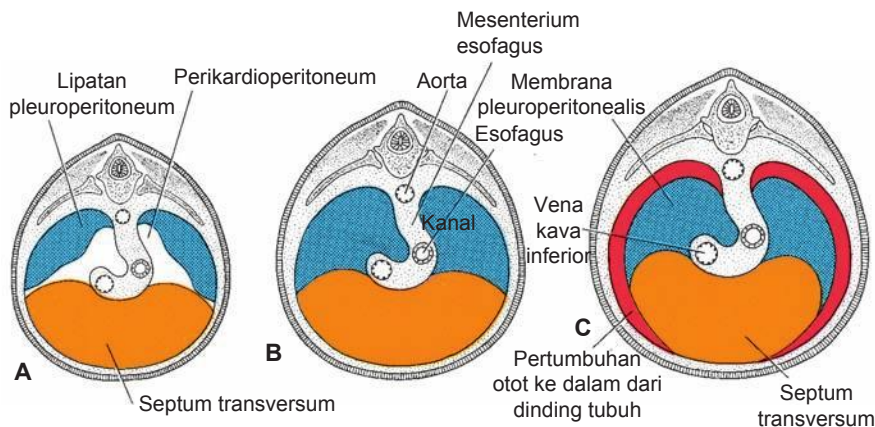


Gambar 7.6 A. Transformasi kanalis perikardioperitonealis menjadi rongga pleura dan pembentukan membrana pleuroperikardialis. Perhatikan lipatan pleuroperikardium yang mengandung vena kardinalis komunis dan nervus frenikus. Mesenkim dinding tubuh terbagi menjadi membrana pleuroperikardialis dan dinding tubuh definitif. B. Toraks sesudah penyatuan lipatan pleuroperikardium satu sama lain dan dengan pangkal paru. Perhatikan posisi nervus frenikus, kini berada di dalam perikardium fibrosa. Vena kardinalis komunis kanan telah berkembang menjadi vena kava superior.

PEMBENTUKAN DIAFRAGMA

Walaupun terpisah dari rongga perikardium, rongga pleura tetap terhubung dengan rongga abdomen (peritoneum) melalui kanalis perikardioperitonealis (Gambar 7.5B). Selama perkembangan selanjutnya, lubang antara bakal rongga pleura dan peritoneum ditutup oleh lipatan berbentuk bulan sabit, **lipatan pleuroperitoneum**, yang menonjol ke dalam ujung kaudal kanalis perikardioperitonealis (Gambar 7.7A). Secara bertahap, lipatan meluas ke medial dan ventral, sehingga pada minggu ke-

tujuh, lipatan ini menyatu dengan mesenterium esofagus dan dengan septum transversum (Gambar 7.7B). Oleh sebab itu, hubungan antara bagian pleura dan peritoneum rongga tubuh ditutup oleh membrana pleuroperitonealis. Perluasan rongga pleura selanjutnya relatif terhadap mesenkim dinding tubuh menambahkan batas perifer ke membrana pleuroperitonealis (Gambar 7.7C). Sekali batas ini terbentuk, mioblas yang berasal dari somit di **segmen servikal tiga hingga lima** (C_{3-5}) menembus membran untuk membentuk bagian otot diafragma.



Gambar 7.7 Perkembangan diafragma. A. Lipatan pleuroperitoneum muncul di awal minggu kelima. B. Lipatan pleuroperitoneum menyatu dengan septum transversum dan mesenterium esofagus di minggu ketujuh, memisahkan rongga toraks dari rongga abdomen. C. Potongan transversal di bulan keempat perkembangan. Batas tambahan yang berasal dari dinding tubuh membentuk bagian paling perifer diafragma.

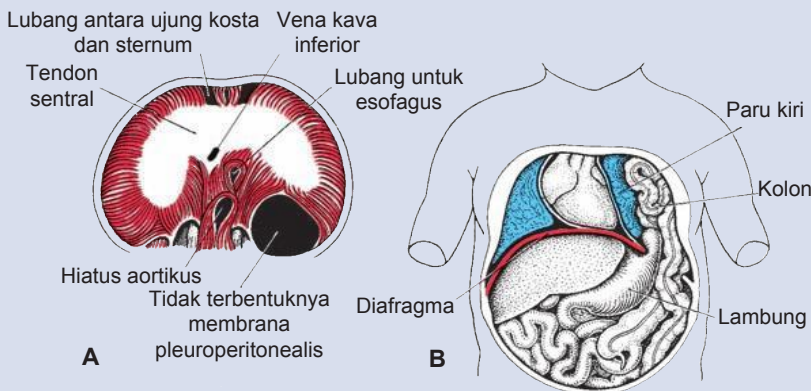
Korelasi Klinis

Hernia Diafragmatik

Hernia diafragmatika kongenital, salah satu malformasi tersering pada bayi baru lahir (1 per 2.000), paling sering disebabkan oleh kegagalan satu atau kedua membrana pleuroperitonealis untuk menutup kanalis perikardioperitonealis (Gambar 7.8). Pada kasus demikian, rongga peritoneum dan pleura saling bersambungan di sepanjang dinding tubuh posterior. Hernia ini memungkinkan visera abdomen memasuki rongga pleura. Pada 85% hingga 90% kasus, hernia terjadi di sisi kiri, dan lengkung usus, lambung, limpa dan sebagian hati dapat masuk ke dalam rongga toraks (Gambar 7.8). Visera abdomen di dalam dada mendorong jantung ke anterior dan menekan paru, yang seringnya

mengalami hipoplasia. Defek besar menyebabkan angka mortalitas yang tinggi (75%) akibat hipoplasia dan disfungsi paru. Kadang, sebagian kecil serabut otot diafragma gagal berkembang dan hernia tetap tidak terdeteksi hingga anak berusia beberapa tahun. Defek yang demikian, yang sering terlihat di bagian anterior diafragma, disebut **hernia parasternum**. Suatu kantong kled peritoneum yang berisi lengkung usus dapat masuk ke dada di antara sternum dan bagian kosta diafragma (Gambar 7.8A).

Tipe hernia diafragmatika lainnya, **hernia esofagus**, di duga disebabkan oleh pemendekan esofagus kongenital. Bagian alas lambung dipertahankan di dalam toraks, dan lambung mengalami konstriksi setinggi diafragma.



Gambar 7.8 Hernia diafragmatika kongenital. **A.** Permukaan abdomen diafragma yang menunjukkan defek besar di membrana pleuroperitonealis. **B.** Herniasi lengkung usus dan sebagian lambung ke dalam rongga pleura kiri. Jantung dan mediastinum sering terdorong ke kanan, dan paru kiri tertekan. **C.** Radiografi seorang bayi baru lahir dengan defek besar di sisi kiri diafragma. Visera abdomen telah masuk ke dalam toraks melalui defek tersebut.

Oleh sebab itu, diafragma berasal dari struktur-struktur berikut ini:

- Septum transversum, yang membentuk tendon sentral diafragma
- Dua membrana pleuroperitonealis
- Komponen otot dari somit di segmen servikal tiga hingga lima; dan
- Mesenterium esofagus, tempat terbentuknya **krura** diafragma (Gambar 7.7C).

Selama minggu keempat, septum transversum terletak berlawanan dengan somit servikal, dan komponen saraf dari **segmen servikal ketiga, keempat, dan kelima** korda spinalis tumbuh ke dalam septum. Mula-mula, saraf, yang dikenal sebagai **nervus frenikus**, masuk ke dalam septum melalui lipatan pleuroperikardium (Gambar 7.5B). Hal ini menjelaskan mengapa perluasan paru selanjutnya dan turunnya septum dapat menggeser nervus frenikus yang mempersarafi diafragma ke dalam perikardium fibrosa (Gambar 7.6).

Walaupun septum transversum terletak berlawanan dengan segmen servikal selama minggu keempat, pada minggu keenam, diafragma yang sedang berkembang berada setinggi somit toraks. Reposisi diafragma disebabkan oleh pertumbuhan bagian dorsal mudigah (kolomna vertebralis) yang lebih cepat dibandingkan dengan bagian ventralnya. Pada awal bulan ketiga, pangkal beberapa pita dorsal diafragma adalah setinggi vertebra lumbal pertama.

Nervus frenikus menyuplai diafragma dengan persarafan **motorik** dan **sensoriknya**. Karena bagian paling perifer diafragma berasal dari mesenkim dinding toraks, secara umum diakui bahwa beberapa nervus interkostalis (toraks) bawah ikut memberikan serabut sensorik ke bagian perifer diafragma.

Ringkasan

Pada akhir minggu ketiga, tabung saraf meninggi dan menutup di bagian dorsal, sementara tabung usus menggulung dan menutup ke ventral untuk membuat "tabung di atas tabung". Mesoderm mempertahankan kedua tabung bersama-sama dan **mesoderm lempeng lateral** terbelah membentuk **lapisan viseral (splanknik)** yang berhubungan dengan usus dan **lapisan parietal (somatik)** yang, bersama-sama ektoderm di atasnya, membentuk **lipatan dinding tubuh lateral**. Ruang di antara lapisan viseral dan parietal mesoderm lempeng lateral adalah **rongga tubuh primitif** (Gambar 7.1). Ketika lipatan dinding tubuh lateral bergerak ke ventral dan menyatu di garis tengah, rongga tubuh tertutup, kecuali di regio tangkai penghubung (Gambar 7.1 dan 7.2).

Di sini, tabung usus mempertahankan perlekatan ke *yolk sac* sebagai **duktus yolk sac (vitelinus)**. Lipatan dinding tubuh lateral juga menarik amnion bersamanya sehingga amnion mengelilingi mudigah dan membentang menutupi **tangkai penghubung**, yang menjadi **korda umbilikal** (Gambar 7.1D dan 7.2D). Kegagalan dinding tubuh ventral untuk menutup menyebabkan **cacat dinding tubuh ventral**, seperti ektopia kordis, gastroskisis, dan ekstrofi kandung kemih dan kloaka (Gambar 7.3).

Mesoderm parietal akan membentuk **lapisan parietal membran serosa** yang melapisi bagian luar (dinding) **rongga peritoneum, pleura** dan **perikardium**. Lapisan viseral akan membentuk **lapisan viseral membran serosa** yang melapisi paru, jantung dan organ-organ abdomen. Lapisan-lapisan ini bersambungan di pangkal setiap organ karena setiap organ terletak di dalam rongganya masing-masing (Hubungan ini serupa dengan gambaran yang tercipta ketika Anda meletakkan sebuah jari [organ] ke dalam sisi balon: lapisan balon yang mengelilingi jari [organ] adalah lapisan viseral; dan sisa lapisan balon lainnya adalah lapisan somatik atau parietal. Ruang di antaranya disebut "rongga tubuh primitif". Kedua lapisan balon bersambungan di dasar [pangkal] jari). Di dalam usus, lapisan membentuk **peritoneum** dan di tempat penggantung usus dari dinding tubuh sebagai lapisan ganda peritoneum disebut **mesenterium** (Gambar 7.1E). Mesenterium menyediakan jalur bagi pembuluh darah, saraf, dan limfatik menuju ke organ. Mula-mula, tabung usus dari ujung kaudal usus depan ke ujung usus belakang digantung dari dinding tubuh dorsal oleh **mesenterium dorsal** (Gambar 7.1E). **Mesenterium ventral**, berasal dari septum transversum, hanya terdapat di regio bagian terminal esofagus, lambung dan bagian atas duodenum (lihat Bab 15).

Diafragma membagi rongga tubuh menjadi **rongga toraks** dan **peritoneum**. Diafragma berkembang dari empat komponen: (1) **septum transversum (tendon sentral)**, (2) **membrana pleuroperitonealis**, (3) **mesenterium dorsal esofagus**, dan (4) **komponen otot dari somit setinggi servikal tiga hingga lima (C₃₋₅)** dinding tubuh (Gambar 7.7). Karena septum transversum mula-mula terletak berlawanan dengan segmen servikal tiga hingga lima dan karena sel-sel otot untuk diafragma berasal dari somit di segmen ini, nervus frenikus juga berasal dari korda spinalis segmen ini (C₃, 4, dan 5 mempertahankan diafragma tetap hidup!). Hernia diafragmatika kongenital yang melibatkan defek membrana pleuroperitonealis di sisi kiri sering dijumpai.

Rongga toraks terbagi menjadi rongga perikardium dan dua rongga pleura untuk paru oleh membrana pleuroperikardialis (Gambar 7.6).

Masalah untuk Dipecahkan

1. Seorang bayi baru lahir tidak dapat bernapas dan meninggal tidak lama kemudian. Autopsi mengungkapkan adanya defek diafragmatika yang besar di sisi kiri, dengan lambung dan usus menempati sisi kiri toraks. Kedua paru mengalami hipoplasia berat. Apa dasar embriologis untuk defek ini?
2. Seorang anak dilahirkan dengan defek besar disebelah lateral umbilikus. Sebagian besar usus

halus dan usus besarnya menonjol melalui defek tersebut dan tidak tertutupi oleh amnion. Apa dasar embriologis untuk abnormalitas ini dan haruskah Anda khawatir akan adanya malformasi lainnya pada bayi ini?

3. Jelaskan mengapa nervus frenikus, yang menyuplai serabut motorik dan sensorik ke diafragma, berasal dari segmen servikal, padahal sebagian besar diafragma berada di dalam toraks. Dari segmen servikal manakah nervus ini berasal?



BAB 8

Bulan Ketiga Hingga Lahir: Janin dan Plasenta

PEMBENTUKAN JANIN

Periode dari permulaan minggu kesembilan hingga lahir dikenal sebagai **periode janin**. Periode ini ditandai dengan maturasi jaringan dan organ, dan pertumbuhan tubuh yang cepat. Panjang janin biasanya ditunjukkan dengan **panjang puncak kepala-bokong (PPB; crown-rump length, CRL)** (tinggi duduk) atau sebagai **panjang puncak kepala-tumit (PPT; crown-heel length, CHL)**, ukuran dari verteks tengkorak hingga tumit (tinggi berdiri). Ukuran ini, dinyatakan dalam sentimeter, berhubungan dengan usia janin dalam minggu atau bulan (Tabel 8.1). Pertumbuhan panjang meningkat pesat khususnya selama bulan ketiga, keempat, dan kelima, sementara penambahan berat badan meningkat paling pesat selama 2 bulan terakhir kehamilan. Secara umum, **lama kehamilan dianggap 280 hari, atau 40 minggu sesudah onset hari pertama haid normal terakhir (HPHT) atau, yang lebih akurat, 266 hari atau 38 minggu sesudah fertilisasi**. Untuk kepentingan pembahasan berikut, usia kehamilan dihitung dari waktu fertilisasi dan dinyatakan dalam minggu atau bulan kalender.

Perubahan Bulanan

Salah satu perubahan yang paling mencolok yang terjadi selama kehidupan janin adalah pertumbuhan kepala yang relatif lambat dibandingkan dengan pertumbuhan bagian tubuh lainnya. Di awal bulan ketiga, kepala membentuk

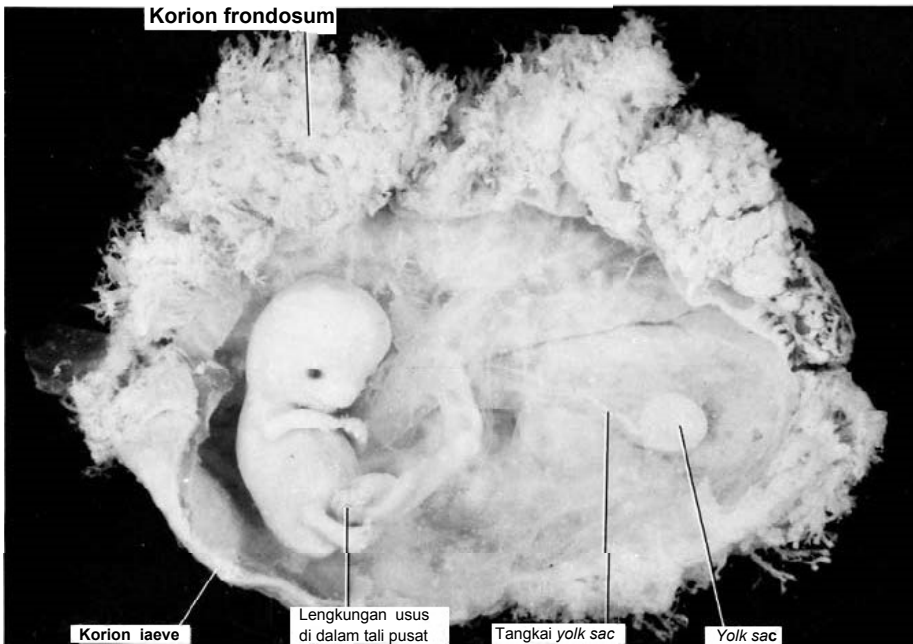
sekitar setengah PPB (Gambar 8.1 dan 8.2). Pada awal bulan kelima, ukuran kepala sekitar sepertiga PPT, dan saat lahir, ukuran kepala sekitar seperempat PPT (Gambar 8.2). Oleh sebab itu, seiring dengan waktu, pertumbuhan badan bertambah namun pertumbuhan kepala melambat.

Selama **bulan ketiga**, wajah menjadi semakin mirip manusia (Gambar 8.3 dan 8.4). Mata, yang mula-mula mengarah ke lateral, bergerak ke bagian ventral wajah, dan telinga semakin dekat dengan letak definitifnya di samping kepala (Gambar 8.3). Ekstremitas mencapai panjang relatifnya dibandingkan dengan bagian tubuh lainnya, walaupun ekstremitas bawah masih sedikit lebih pendek dan kurang berkembang dibandingkan dengan ekstremitas atas. **Pusat osifikasi primer** terbentuk di tulang panjang dan tengkorak pada minggu ke-12. Juga pada minggu ke-12, genitalia eksterna berkembang sampai tahap ketika jenis kelamin dapat ditentukan melalui pemeriksaan luar (ultrasonografi). Selama minggu keenam, **lengkung usus menyebabkan pembengkakan besar (herniasi) di dalam tali pusat**, namun pada minggu ke-12, lengkung usus telah tertarik ke dalam rongga abdomen. Pada akhir bulan ketiga, aktivitas refleks dapat dibangkitkan pada janin yang mengalami abortus, yang menandakan telah adanya aktivitas otot.

Selama **bulan keempat dan kelima**, janin memanjang secara cepat (Gambar 8.5 dan Tabel 8.1), dan di akhir paruh pertama kehidupan janin

TABEL 8.1 Pertumbuhan Panjang dan Berat Selama Periode Janin

Usia (Minggu)	PPB (cm)	Berat (g)
9–12	5–8	10–45
13–16	9–14	60–200
17–20	15–19	250–450
21–24	20–23	500–820
25–28	24–27	900–1,300
29–32	28–30	1,400–2,100
33–36	31–34	2,200–2,900
37–38	35–36	3,000–3,400

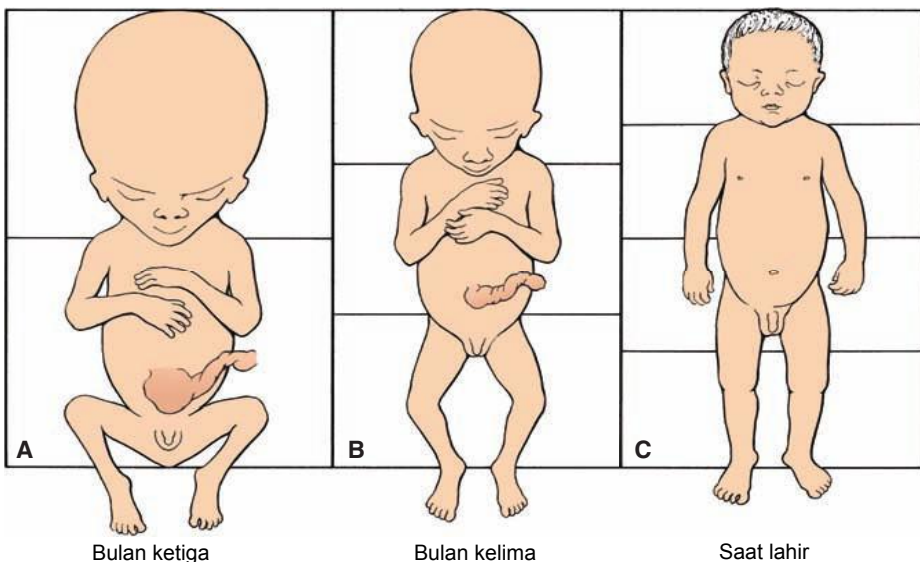


Gambar 8.1 Seorang janin berusia 9 minggu. Perhatikan ukuran kepala yang besar dibandingkan dengan bagian tubuh lainnya. *Yolk sac* dan duktus vitelinus yang panjang terlihat di dalam rongga korion. Perhatikan tali pusat dan herniasi lengkung usus. Satu sisi korion memiliki banyak vilus (korion frondosum), sementara sisi lainnya hampir licin (korion laeve).

trauterin, PPB berukuran sekitar 15 cm, setengah dari panjang total bayi baru lahir. Berat janin sedikit meningkat selama periode ini dan di akhir bulan kelima, berat janin masih <500 g. Janin tertutupi oleh rambut halus, yang disebut **rambut lanugo**; alis mata dan rambut kepala juga telah tampak. **Selama bulan kelima, pergerakan janin**

mulai dapat dirasakan oleh ibu.

Selama **paruh kedua kehidupan intrauterin**, berat janin meningkat cukup banyak, khususnya selama 2,5 bulan terakhir, saat terjadi penambahan 50% dari berat aterm (sekitar 3.200 g). **Selama bulan keenam**, kulit janin berwarna kemerahan dan berkeriput karena tidak adanya



Gambar 8.2 Ukuran kepala dibandingkan dengan bagian tubuh lainnya pada berbagai tahapan perkembangan.



Gambar 8.3 Seorang janin berusia 11 minggu. Tali pusat masih menunjukkan pembengkakan di pangkalnya, yang disebabkan oleh herniasi lengkung usus. Tengkorak janin ini tidak memiliki kontur halus normal. Jari tangan dan kaki berkembang dengan sempurna.



Gambar 8.4 Seorang janin berusia 12 minggu dalam rahim. Perhatikan kulit yang sangat tipis dan pembuluh darah di bawahnya. Wajah telah memiliki seluruh karakteristik manusia, namun telinganya masih primitif. Gerakan dimulai pada saat ini tapi biasanya belum dirasakan oleh ibu.



Gambar 8.5 Seorang janin berusia 18 minggu yang terhubung pada plasenta melalui tali pusatnya. Kulit janin tipis karena tidak memiliki lemak subkutis. Perhatikan plasenta dengan kotiledon dan amnionnya.

TABEL 8.2 *Horizon Perkembangan Selama Kehidupan Janin*

	Usai (Minggu)
Papil pengecap muncul	7
Menelan	10
Gerakan pernapasan	14–16
Gerakan mengisap	24
Beberapa suara dapat didengar	24–26
Mata sensitif terhadap cahaya*	28

*Pengenalan bentuk dan warna terjadi pasca lahir.

jaringan ikat di bawahnya. Seorang janin yang dilahirkan pada awal bulan keenam sangat sulit bertahan hidup. Walaupun beberapa sistem organ dapat berfungsi, sistem pernapasan dan sistem saraf pusat belum terbentuk sepenuhnya, dan koordinasi di antara kedua sistem masih belum terbentuk sempurna. Pada bulan ke-6,5 hingga ke-7, janin memiliki PPB sekitar 25 cm dan berat sekitar 1.100 g. Jika dilahirkan pada masa ini, bayi memiliki kemungkinan 90% untuk bertahan hidup. Beberapa proses perkembangan yang terjadi selama 7 bulan pertama ditunjukkan pada Tabel 8.2.

Selama 2 bulan terakhir, janin memiliki kontur cukup bulat sebagai hasil dari pengendapan lemak subkutis (Gambar 8.6). Pada akhir kehidupan intrauterin, kulit dilapisi oleh bahan berlemak berwarna putih (**verniks kaseosa**) yang terdiri dari produk sekretorik dari kelenjar sebacea.

Pada akhir **bulan kesembilan**, tengkorak memiliki ukuran lingkaran terbesar dibandingkan bagian tubuh lainnya, suatu fakta penting terkait dengan lewatnya janin melalui jalan lahir. Pada saat lahir, berat normal janin adalah 3.000 hingga 3400 g, PPB janin sekitar 36 cm, dan PPT nya sekitar 50 cm. Karakteristik seksual tampak menonjol dan testis seharusnya sudah berada di dalam skrotum.

Tanggal Kelahiran

Tanggal kelahiran paling akurat jika dihitung 266 hari, atau 38 minggu, sesudah fertilisasi. Oosit biasanya dibuahi dalam waktu 12 jam sesudah ovulasi; namun, sperma yang mengendap di dalam saluran reproduksi hingga 6 hari sebelum ovulasi dapat bertahan hidup untuk membuahi oosit. Oleh sebab itu, sebagian besar kehamilan terjadi bila hubungan seksual dilakukan dalam periode 6 hari yang berakhir di hari terjadinya ovulasi. Seorang wanita hamil biasanya akan menemui dokter kandungannya bila ia telah terlambat haid dua kali berturut-turut. Pada saat itu, ingatannya tentang koitus biasanya samar-samar, dan dapatlah dimengerti bahwa hari fertilisasi sulit untuk ditentukan.

Dokter kandungan menghitung tanggal kelahiran



Gambar 8.6 Seorang janin berusia 7 bulan. Janin ini akan mampu bertahan hidup. Janin memiliki kontur cukup bulat sebagai hasil dari pengendapan lemak subkutis. Perhatikan tali pusat yang memilin.

sebagai 280 hari atau 40 minggu dari hari pertama haid normal terakhir (HPHT). Pada wanita dengan periode haid teratur 28 hari, metode ini cukup akurat, tetapi bila siklus haid tidak teratur, dapat terjadi banyak kesalahan perhitungan. Penyulit lain terjadi bila wanita mengalami perdarahan sekitar 14 hari sesudah fertilisasi sebagai akibat dari aktivitas erosis blastokista yang sedang melakukan implantasi (lihat Bab 4, Hari ke-13, hal. 46). Oleh sebab itu, hari persalinan tidak selalu mudah untuk ditentukan. Sebagian besar janin lahir dalam waktu 10 hingga 14 hari dari perhitungan tanggal kelahiran. Jika mereka dilahirkan lebih awal, maka dikategorikan sebagai **prematur**; jika dilahirkan lebih lambat, maka disebut **postmatur**.

Kadang, usia mudigah atau janin kecil harus ditentukan. Dengan menggabungkan data mengenai hari pertama haid terakhir dengan panjang, berat, dan karakteristik morfologis janin lainnya yang khas untuk bulan perkembangan tertentu, usia janin dapat diperkirakan dengan baik. Suatu alat yang berguna untuk membantu penentuan ini adalah **ultrasonografi**, yang dapat memberikan pengukuran PPB yang akurat (1 hingga 2 hari) selama minggu ke-7 hingga ke-14. Pengukuran yang biasanya digunakan pada minggu ke-16 hingga ke-30 adalah **diameter biparietal (BPD, biparietal diameter)**, lingkaran kepala dan lingkaran perut, dan panjang femur. Penentuan ukuran dan usia janin yang akurat sangat penting dalam penatalaksanaan kehamilan, terutama jika ibu memiliki panggul sempit atau jika bayi memiliki cacat lahir.

Korelasi Klinis



Berat Badan Lahir Rendah

Panjang dan berat janin sangat bervariasi, dan kadang keduanya tidak sesuai dengan usia janin yang diperhitungkan dalam minggu atau bulan. Sebagian besar faktor yang memengaruhi panjang dan berat ditentukan secara genetik, namun faktor lingkungan juga berperan penting.

Ukuran rata-rata seorang bayi baru lahir adalah 2.500 hingga 4.000 g (6 - 9 pon) dengan panjang 51 cm (20 inci). Istilah **berat badan lahir rendah (BBLR)** merujuk pada berat <2.500 g, dengan mengabaikan usia kehamilan. Banyak janin memiliki berat <2.500 g disebabkan janin lahir **preterm** (lahir sebelum usia kehamilan 37 minggu). Sebaliknya, istilah **pertumbuhan janin terhambat (PJT, intrauterine growth restriction)** dan **kecil menurut usia kehamilan (KMK)** menyertakan usia kehamilan dalam penentuannya.

PJT adalah istilah yang digunakan untuk bayi yang tidak mencapai pertumbuhan intrauterin secara optimal. Bayi-bayi yang demikian berukuran kecil secara patologis dan berisiko memiliki hasil yang buruk. Bayi yang mengalami **KMK** memiliki berat lahir di bawah persentil ke-10 untuk usia kehamilannya. Bayi-bayi ini dapat berukuran kecil secara patologis (mereka mungkin mengalami PJT) atau mungkin mereka memang berukuran kecil (sehat, tapi kecil ukurannya). Tantangannya adalah membedakan kedua kondisi tersebut sehingga bayi sehat tapi kecil tidak dilakukan protokol risiko tinggi yang digunakan untuk bayi PJT.

Sekitar 1 dari 10 bayi mengalami PJT sehingga memiliki risiko yang lebih besar untuk mengalami masalah neurologi, malformasi kongenital, aspirasi mekonium, hipoglikemia, hipokalsemia, dan sindrom distres pernapasan (RDS, *respiratory distress syndrome*). Juga terdapat efek jangka panjang pada

bayi-bayi ini. Sebagai contoh, bayi dengan PJT menunjukkan adanya kemungkinan yang lebih besar untuk menjadi orang dewasa dengan gangguan metabolik, seperti obesitas, hipertensi, hiperkolesterolemia, penyakit kardiovaskular, dan diabetes tipe 2 (disebut **hipotesis Barker**).

Angka kejadian PJT lebih tinggi pada ras kulit hitam dibandingkan dengan kulit putih. Faktor penyebabnya meliputi abnormalitas kromosom; teratogen; infeksi kongenital (rubela, sitomegalovirus, toksoplasmosis, dan sifilis); gangguan kesehatan ibu (hipertensi, penyakit ginjal dan jantung); status gizi ibu dan tingkat sosial ekonomi; ibu yang mengonsumsi rokok, alkohol, dan obat lain; insufisiensi plasenta; dan kelahiran multipel (misal kembar dua, kembar tiga).

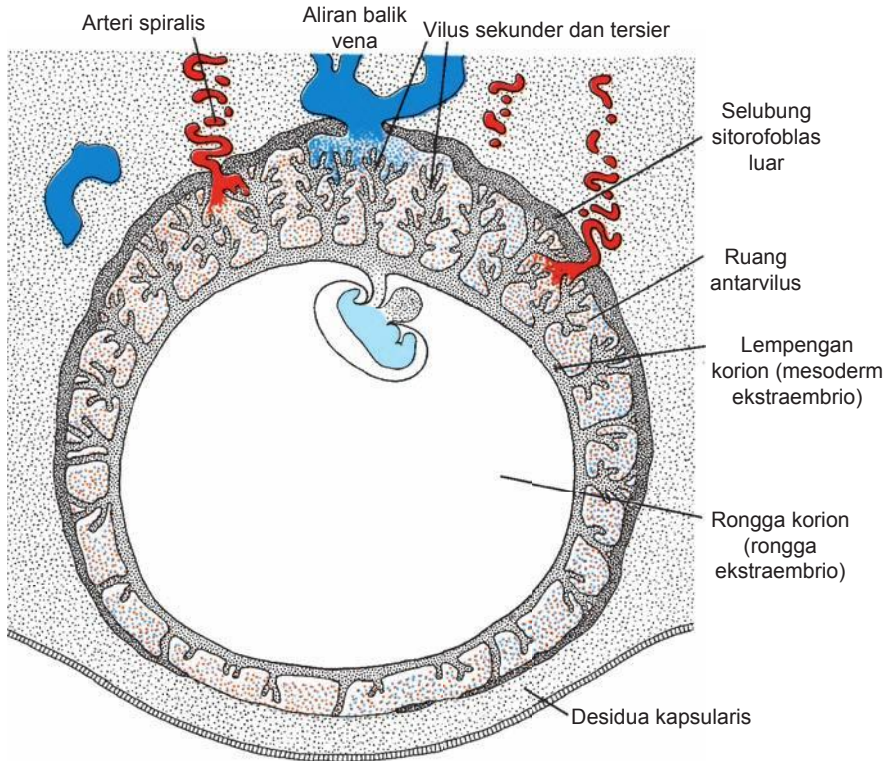
Faktor pendorong-pertumbuhan utama selama perkembangan sebelum dan sesudah lahir adalah **insulin-like growth factor-I (IGF-I)**, yang memiliki **efek mitogenik dan anabolik**. Jaringan janin yang mengekspresikan IGF-I, dan kadar serum terkait dengan pertumbuhan janin. Mutasi pada gen IGF-I menyebabkan PJT, dan retardasi pertumbuhan ini berlanjut sesudah lahir. Berbeda dengan periode pranatal, pertumbuhan pascanatal bergantung pada **hormon pertumbuhan (GH, growth hormone)**. Hormon ini berikatan dengan reseptornya (GHR), yang mengaktifkan jalur transduksi sinyal dan menyebabkan sintesis dan sekresi IGF-I. Mutasi pada GHR menyebabkan **dwarfisme Laron**, yang ditandai dengan postur tubuh yang pendek, dan kadang sklera yang biru. Individu ini menunjukkan adanya sedikit PJT atau tidak sama sekali, karena produksi IGF-I tidak bergantung pada GH selama perkembangan janin.

SELAPUT JANIN DAN PLASENTA

Plasenta adalah organ yang memfasilitasi pertukaran nutrisi dan gas antara kompartemen ibu dan janin. Sewaktu janin memulai minggu kesembilan perkembangannya, permintaan untuk nutrisi dan faktor lainnya bertambah, yang menyebabkan perubahan besar pada plasenta. Yang paling menonjol di antara semuanya adalah bertambahnya area permukaan antara komponen ibu dan janin untuk mempermudah pertukaran. Penempatan selaput janin juga berubah seiring dengan peningkatan produksi cairan amnion.

Perubahan dalam Trofoblas

Komponen janin pada plasenta berasal dari trofoblas dan mesoderm ekstraembrional (lempeng korion); komponen ibu berasal dari endometrium uterus. Pada awal bulan kedua, trofoblas ditandai dengan sejumlah besar vilus sekunder dan tersier, yang memberikan gambaran radial (Gambar 8.7). Vilus anchoralis (vilus batang) berjalan dari mesoderm lempeng korion ke selubung sitotrofoblas. Permukaan vilus dibentuk oleh sinsitium, terletak pada suatu lapisan sel sitotrofoblas yang nantinya akan membungkus inti mesoderm vaskular (Gambar 8.8A,C). Sistem



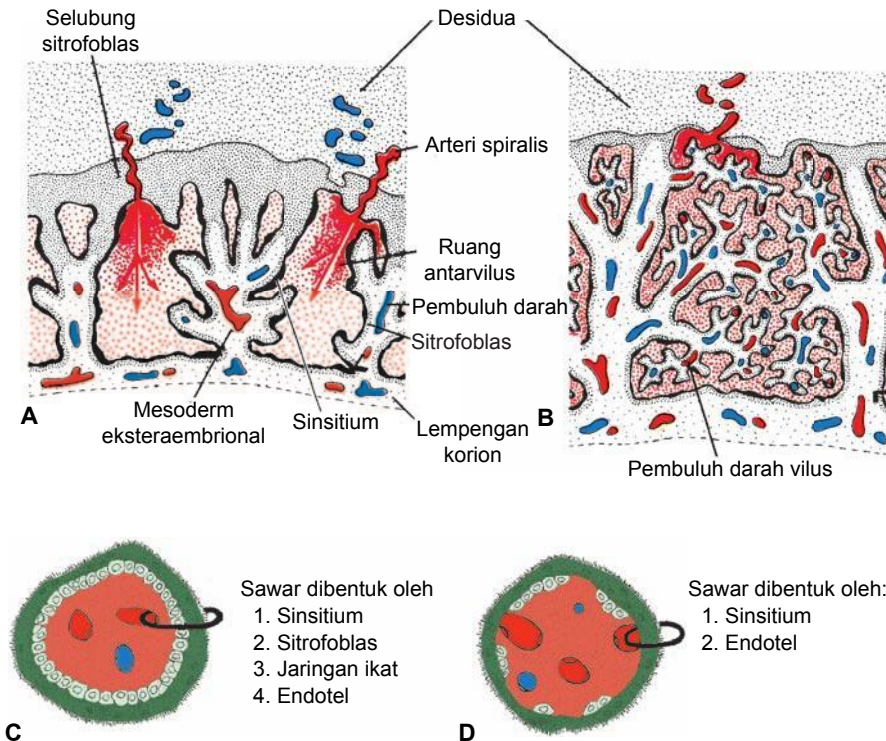
Gambar 8.7 Mudigah manusia di awal bulan kedua perkembangan. Di kutub embrional, vilus tampak banyak dan terbentuk sempurna; di kutub abembrional, vilus lebih sedikit dan tidak berkembang sempurna.

kapiler yang berkembang di inti tunas vilus segera terhubung dengan kapiler lempeng korion dan tangkai penghubung sehingga membentuk sistem vaskular ekstraembrional.

Darah ibu dialirkan ke plasenta melalui arteri spiralis di dalam uterus. Pengikisan pembuluh darah ibu untuk melepaskan darah ke dalam ruang antarvilus (Gambar 8.7 dan 8.8) dilakukan dengan **invasi endovaskular** oleh sel-sel sitotrofoblas. Sel-sel ini, yang dilepaskan dari ujung-ujung vilus anchoralis (Gambar 8.7 dan 8.8), menginvasi ujung terminal arteri spiralis, tern-pat sel-sel ini menggantikan sel-sel endotel ibu di dalam dinding pembuluh darah, yang menciptakan pembuluh darah hibrida yang mengandung sel-sel janin dan ibu. Untuk menuntaskan proses ini, sel-sel sitotrofoblas mengalami transisi dari epitel menjadi endotel. Invasi arteri spiralis oleh sel-sel sitotrofoblas mengubah pembuluh darah ini dari pembuluh darah berdiameter kecil dengan tahanan tinggi menjadi pembuluh darah berdiameter besar dengan tahanan rendah yang dapat memberikan lebih banyak darah ibu ke ruang antarvilus (Gambar

8.7 dan 8.8).

Selama bulan-bulan berikutnya, tumbuh banyak perluasan kecil dari tunas vilus yang ada dan meluas sebagai **vilus liber** (vilus bebas) ke dalam **lakuna** atau **ruang antarvilus** di sekitarnya. Mula-mula, vilus liber yang baru terbentuk ini, terbentuk primitif (Gambar 8.8C), tapi pada awal bulan keempat, sel-sel sitotrofoblas dan beberapa sel jaringan ikat menghilang. Pada saat itu, hanya sinsitium dan dinding endotel pembuluh darah yang menjadi lapisan pemisah sirkulasi ibu dan janin (Gambar 8.8B,D). Seringnya, sinsitium menjadi sangat tipis dan sepotong besar sinsitium yang mengandung beberapa nukleus dapat terlepas dan masuk ke dalam danau darah antarvilus. Potongan ini, yang dikenal sebagai **syncytial knot**, masuk ke sirkulasi ibu dan biasanya mengalami degenerasi tanpa menyebabkan gejala apapun. Hilangnya sel sitotrofoblas berlangsung dari vilus kecil ke vilus besar, dan walaupun beberapa tetap berada di dalam vilus besar, sel-sel ini tidak ikut serta dalam pertukaran antar kedua sirkulasi.



Gambar 8.8 Struktur vilus di berbagai tahapan perkembangan. **A.** Selama minggu keempat. Mesoderm ekstraembrional menembus vilus ke arah lempeng desidua. **B.** Selama bulan keempat. Di banyak vilus kecil, dinding kapiler berkontak langsung dengan sinsitium. **C,D.** Pembesaran vilus sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 8.8A,B.

Korelasi Klinis

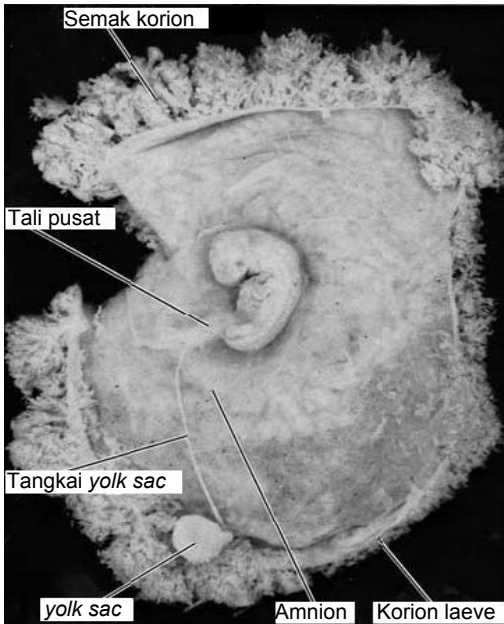
Preeklampsia adalah suatu kondisi yang ditandai dengan hipertensi ibu dan proteinuria akibat berkurangnya perfusi organ dan terjadi pada sekitar 5% kehamilan. Kondisi ini dapat berlanjut menjadi eklampsia, yang ditandai dengan timbulnya kejang. Preeklampsia timbul secara tiba-tiba kapan saja dari usia kehamilan sekitar 20 minggu hingga aterm dan dapat menyebabkan retardasi pertumbuhan janin, kematian janin atau kematian ibu. Bahkan, preeklampsia adalah penyebab utama kematian ibu di Amerika Serikat dan dapat sembuh sepenuhnya dengan kelahiran bayi. Namun, persalinan terlalu dini menyebabkan bayi berisiko mengalami komplikasi akibat kelahiran terkait dengan kegagalan atau tidak sempurnanya diferensiasi sel-sel sitotrofoblas, yang banyak di antara sel-sel ini tidak mengalami transform-

asi epitel menjadi endotel yang normal. Akibatnya, invasi pembuluh darah ibu oleh sel-sel ini tidak sempurna. Bagaimana abnormalitas selular ini menimbulkan hipertensi dan masalah lainnya masih belum jelas. Faktor risiko prematur. Walaupun telah dilakukan penelitian selama bertahun-tahun, penyebab preeklampsia masih belum diketahui. Kondisi ini tampaknya merupakan gangguan trofoblas yang preeklampsia mencakup, preeklampsia pada kehamilan sebelumnya, nuliparitas (kehamilan pertama), obesitas, riwayat keluarga preeklampsia, kehamilan multipel (kembar dua atau lebih), dan kondisi medis seperti hipertensi dan diabetes. Preeklampsia juga sering terjadi pada wanita dengan mola hidatidosa (lihat Bab 4, hal. 49) yang pada kasus demikian, preeklampsia muncul di awal kehamilan.

KORION FRONDOSUM DAN DESIDUA BASALIS

Pada minggu-minggu awal perkembangan, vilus menutupi seluruh permukaan korion (Gambar 8.7). Seiring dengan kemajuan kehamilan vilus di

kutub embrional terus tumbuh dan meluas, membentuk **korion frondosum** (semak korion). Vilus di kutub abembrional mengalami degenerasi, dan pada bulan ketiga, sisi korion ini, kini dikenal sebagai **korion laeve**, yang tampak licin (Gambar 8.9 dan 8.10A). Perbedaan antara kutub embrional dan abembrional korion



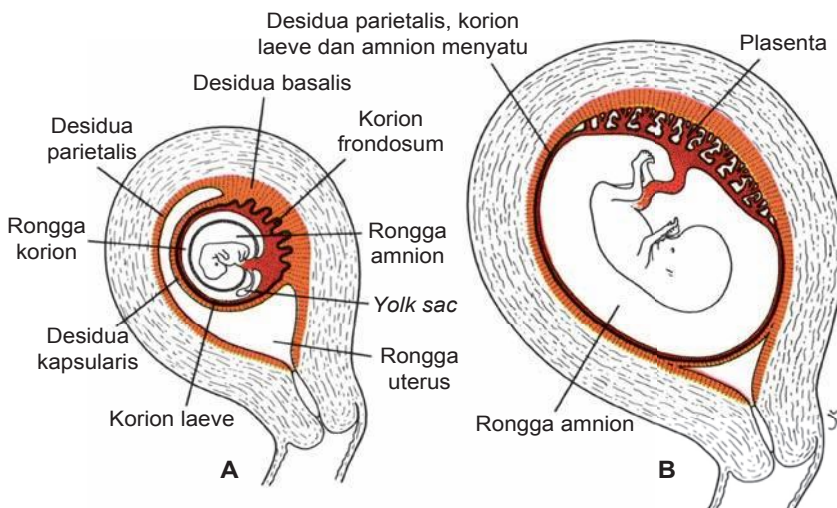
Gambar 8.9 Mudigah berusia 6 minggu. Kantong amnion dan rongga korion telah dibuka untuk memperlihatkan mudigah, yang menunjukkan gambaran bersemak pada trofoblas di kutub embrional, berbeda dengan vilus-vilus kecil di kutub abembrional. Perhatikan tangkai penghubung dan *yolk sac* dengan duktus vitelinusnya yang sangat panjang.

juga tercermin pada struktur **desidua**, lapisan fungsional endometrium, yang luruh selama persalinan. Desidua di atas korion frondosum, **desidua basalis**, terdiri dari lapisan padat sel-sel besar, **sel-sel desidua**, dengan jumlah lipid dan glikogen yang banyak. Lapisan ini, **lempeng desidua**, melekat erat dengan korion. Lapisan desi-

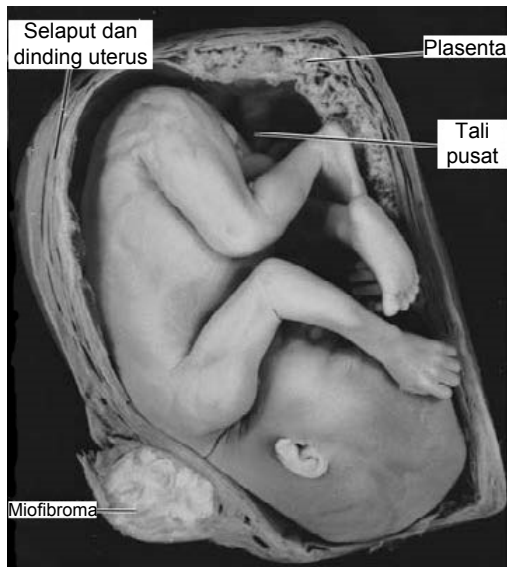
dua di atas kutub abembrional adalah **desidua kapsularis** (Gambar 8.10A). Dengan pertumbuhan vesikel korion, lapisan ini menjadi teregang dan mengalami degenerasi. Kemudian, korion laeve menjadi berkontak dengan dinding uterus (**desidua parietalis**) di sisi yang berlawanan uterus, dan keduanya menyatu (Gambar 8.10 hingga 8.12), menyapakan lumen uterus. Oleh sebab itu, satu-satunya bagian korion yang ikut serta dalam proses pertukaran adalah korion frondosum, yang bersama-sama desidua basalis, membentuk **plasenta**. Secara serupa, penyatuan amnion dan korion untuk membentuk **selaput amniokorion** menyapakan rongga korion (Gambar 8.10A,B). Selaput ini lah yang ruptur sewaktu persalinan (pecahnya selaput ketuban).

STRUKTUR PLASENTA

Di awal bulan keempat, plasenta memiliki dua komponen: (1) **bagian janin**, yang dibentuk oleh korion frondosum dan (2) **bagian ibu**, yang dibentuk oleh desidua basalis (Gambar 8.10B). Di sisi janin, plasenta dibatasi oleh **lempeng korion** (Gambar 8.13); di sisi ibu, dibatasi oleh desidua basalis, dengan **lempeng desidua** yang paling berhubungan erat dengan plasenta. Di **zona laut** (*junctional zone*), trofoblas dan sel-sel desidua bercampur baur. Zona ini, yang ditandai dengan adanya sel-sel raksasa sinsitium dan desidua, kaya akan bahan ekstra selular amorf. Pada saat ini, sebagian besar sel sitotrofoblas telah mengalami degenerasi. Antara lempeng korion dan desidua terdapat ruang antartrofoblas, yang terisi oleh darah ibu.



Gambar 8.10 Hubungan selaput janin dengan dinding uterus. **A.** Akhir bulan kedua. Perhatikan *yolk sac* di dalam rongga korion antara amnion dan korion. Di kutub abembrional, vilus telah lenyap (korion laeve). **B.** Akhir bulan ketiga. Amnion dan korion telah menyatu, dan rongga uterus lenyap karena menyatunya korion laeve dan desidua parietalis.

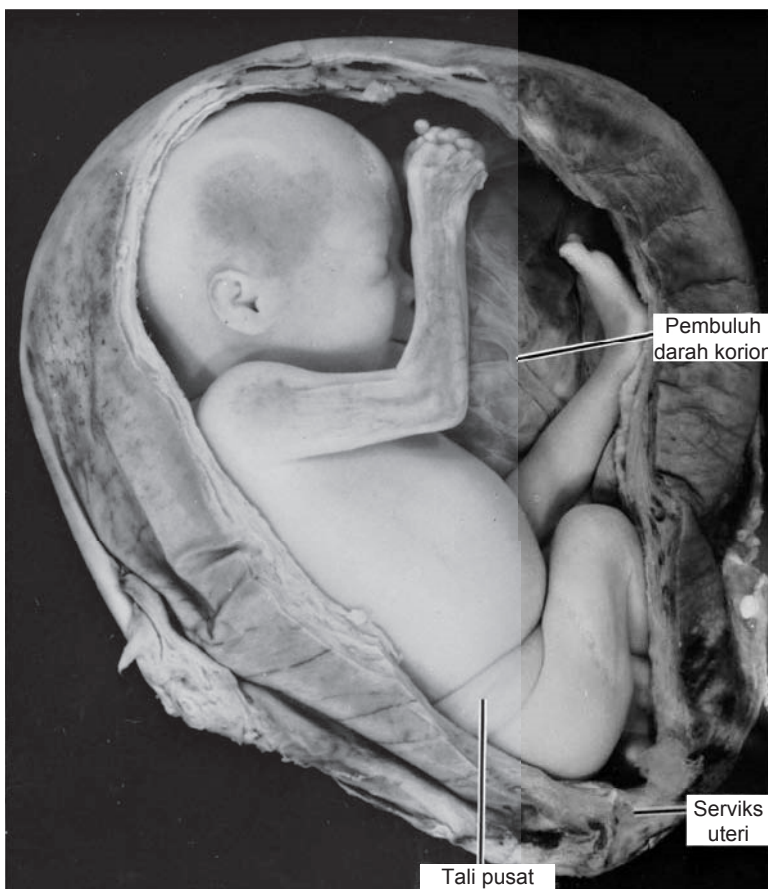


Gambar 8.11 Seorang janin berusia 19 minggu pada letak alaminya di dalam uterus, yang menunjukkan tali pusat dan plasenta. Lumen uterus telah lenyap. Di dalam dinding uterus, terdapat suatu tumor besar, miofibroma.

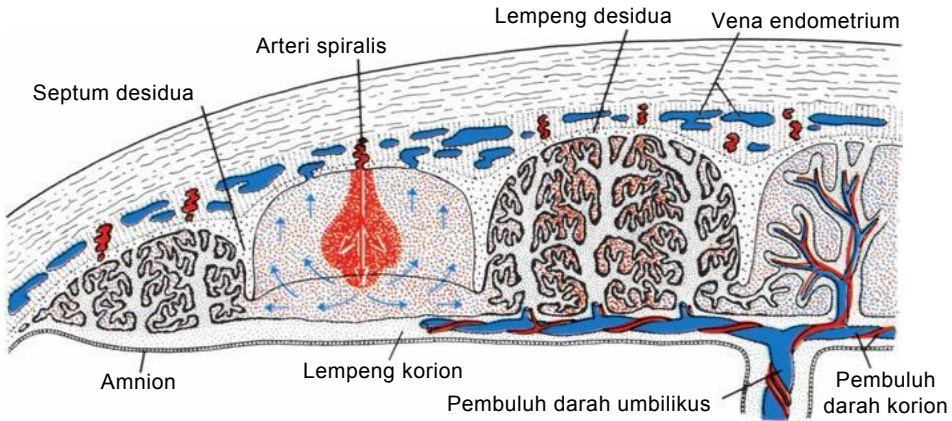
Ruang ini berasal dari lakuna di dalam sinsitiotrofoblas dan dilapisi oleh sinsitium yang berasal dari janin. Percabangan vilus tumbuh ke dalam danau darah antarvilus (Gambar 8.8 dan 8.13).

Selama bulan keempat dan kelima, desidua membentuk **septum desidua**, yang menonjol ke dalam ruang antarvilus tapi tidak mencapai lempeng korion (Gambar 8.13). Septum ini memiliki inti jaringan ibu, tetapi permukaannya dilapisi oleh satu lapisan sel-sel sinsitium sehingga darah ibu di danau antarvilus selalu terpisah dari jaringan vilus janin. Akibat pembentukan septum ini, plasenta terbagi menjadi sejumlah kompartemen, atau **kotiledon** (Gambar 8.14). Karena septum desidua tidak mencapai lempeng korion, kontak antara ruang antarvilus di berbagai kotiledon dipertahankan.

Sebagai akibat pertumbuhan janin dan perluasan uterus secara terus menerus, plasenta juga membesar. Perluasan area permukaannya secara kasar setara dengan perluasan uterus, dan sepanjang masa kehamilan, diperkirakan plasenta



Gambar 8.12 Seorang janin berusia 23 minggu di dalam uterus. Bagian dinding uterus dan amnion telah dibuang untuk menampakkan janin. Di latar belakang, terdapat pembuluh darah plasenta yang mengarah ke tali pusat. Tali pusat terbelit kencang di bagian abdomen, mungkin menjadi penyebab letak janin yang abnormal di dalam uterus (letak bokong).



Gambar 8.13 Plasenta pada paruh kedua kehamilan. Kotiledon sebagian dipisahkan oleh septum desidua (ibu). Sebagian besar darah antarvilus kembali ke sirkulasi ibu melalui vena endometrium. Sebagian kecil darah masuk ke kotiledon di sekitarnya. Ruang antarvilus dilapisi oleh sinsitium.

menutupi 15% hingga 30% permukaan dalam uterus. Bertambahnya ketebalan plasenta disebabkan oleh percabangan vilus yang sudah ada dan tidak disebabkan oleh penetrasi lebih dalam ke jaringan ibu.

Plasenta Aterm

Saat aterm, plasenta yang berbentuk seperti cakram dengan diameter 15 hingga 25 cm, memiliki ketebalan sekitar 3 cm, dan berat sekitar 500 hingga 600 g. Saat lahir, plasenta terlepas dari dinding uterus dan sekitar 30 menit setelah bayi lahir, plasenta dikeluarkan dari rongga uterus. Jika plasenta dilihat dari **sisi ibu**, tampak jelas adanya 15 hingga 20 area yang sedikit menonjol, **kotiledon**, yang dilapisi oleh lapisan tipis desidua basalis (Gambar 8.14B). Alur antar kotiledon dibentuk oleh septum desidua.

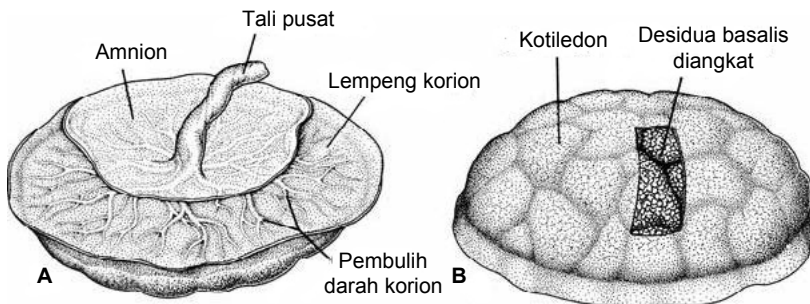
Permukaan plasenta **sisi janin** ditutupi sepenuhnya oleh lempeng korion. Sejumlah arteri dan vena besar, **pembuluh darah korion**, bersatu menuju tali pusat (Gambar 8.14A). Korion nantinya akan dilapisi oleh amnion. Perlekatan tali pusat biasanya di tengah dan kadang di tepi. Meski-

pun jarang, kadang tali pusat dapat masuk ke dalam selaput korion di luar plasenta (**insersi velamentosa**).

Sirkulasi Plasenta

Kotiledon menerima darahnya melalui 80 hingga 100 arteri spiralis yang menembus lempeng desidua dan masuk ke ruang antarvilus dengan interval yang cukup teratur (Gambar 8.13). Tekanan di dalam arteri ini mendorong darah masuk ke dalam ruang antarvilus dan membasahi sejumlah vilus kecil di percabangan vilus di dalam darah yang teroksigenasi. Sewaktu tekanan berkurang, darah mengalir kembali dari lempeng korion ke arah desidua, tempat darah masuk ke dalam vena endometrium (Gambar 8.13). Oleh sebab itu, darah dari danau antarvilus mengalir balik ke dalam sirkulasi ibu melalui vena endometrium.

Secara keseluruhan, ruang antarvilus sebuah plasenta matur mengandung sekitar 150 ml darah, yang diganti tiga atau empat kali per me-



Gambar 8.14 Plasenta aterm. **A.** Pandangan dari sisi janin. Lempeng korion dan tali pusat dilapisi oleh amnion. **B.** Pandangan dari sisi ibu yang menunjukkan kotiledon. Di satu area, desidua telah diangkat. Plasenta dari sisi ibu selalu diperiksa secara cermat saat lahir, dan kadang terdapat satu atau lebih kotiledon yang tampak keputihan akibat pembentukan fibrinoid yang berlebihan dan infarknya sekelompok danau antarvilus.

nit. Darah ini mengalir di sepanjang vilus korion, yang memiliki area permukaan 4 hingga 14 m². Pertukaran di plasenta tidak terjadi di seluruh vilus, tetapi hanya di vilus yang lapisan membran sinsitiumnya berkontak erat dengan pembuluh darah janin. Pada vilus-vilus ini, sinsitium sering memiliki *brush border* yang mengandung sejumlah mikrovilus, yang sangat memperluas area permukaan sehingga meningkatkan laju pertukaran antara sirkulasi ibu dan janin (Gambar 8.8D). **Selaput plasenta**, yang memisahkan darah ibu dan janin, mula-mula terdiri dari empat lapisan (1) endotel

(1) endotel yang melapisi pembuluh darah janin, (2) jaringan ikat di dalam inti vilus, (3) lapisan sitotrofoblas, dan (4) sinsitium (Gambar 8.8C). Sejak bulan keempat hingga seterusnya, selaput plasenta menipis akibat endotel yang melapisi pembuluh darah menjadi berkontak erat dengan membran sinsitium sehingga laju pertukaran sangat meningkat (Gambar 8.8D). Selaput plasenta, kadang disebut **sawar plasenta**, bukanlah sebuah sawar sejati, karena banyak substansi yang melewatinya secara bebas. Karena darah ibu di ruang antartilus terpisah

Korelasi Klinis

Eritroblastosis Fetalis dan Hidrops Fetalis

Karena beberapa sel darah janin lolos melewati sawar plasenta, sel-sel ini berpotensi memicu respons antibodi oleh sistem imun ibu. Dasar untuk respon ini adalah fakta bahwa lebih dari 400 antigen sel darah merah telah diidentifikasi, dan walaupun sebagian besar tidak menyebabkan masalah selama kehamilan, beberapa dapat merangsang respon antibodi ibu terhadap sel-sel darah janin. Proses ini adalah contoh isoimunisasi. Dan jika respon ibu cukup, antibodi akan menyerang dan menyebabkan hemolisis sel darah merah janin, yang menyebabkan terjadinya **penyakit hemolitik pada janin dan bayi baru lahir**. Dahulu, penyakit ini disebut sebagai **eritroblastosis fetalis** karena pada beberapa kasus, hemolisis berat merangsang peningkatan produksi sel-sel darah merah janin yang disebut **eritroblas**. Meskipun demikian, anemia berat ini hanya terjadi pada beberapa kasus yang sedemikian rupa sehingga lebih tepat bila diistilahkan sebagai penyakit hemolitik pada janin dan bayi baru lahir. Pada kasus yang jarang, anemia menjadi sangat berat sehingga terjadi hidrops fetalis (edema dan efusi ke dalam rongga tubuh), yang mengakibatkan kematian janin (Gambar 8.15). Kebanyakan kasus yang parah disebabkan oleh antigen dari sistem kelompok darah **CDE (Rhesus). Antigen Rh** atau D adalah yang paling berbahaya, karena imunisasi dapat terbentuk hanya dengan satu kali paparan dan terjadi lebih dini dengan tingkat keparahan yang lebih besar pada setiap kehamilan berikutnya. Respons antibodi ibu muncul pada kasus-kasus yang janinnya D (Rh) positif dan ibunya D (Rh) negatif dan dipicu ketika sel-sel darah merah janin masuk ke sistem ibu akibat area perdarahan kecil di permukaan vilus plasenta atau pada saat lahir. Kondisi ini dapat dicegah dengan melakukan penapisan pada wanita saat kunjungan pranatal pertamanya untuk tipe darah Rh dan keberadaan antibodi anti-D, untuk menentukan apakah ia telah mengalami sensitisasi sebelumnya. Pada wanita dengan Rh-negatif tanpa antibodi anti-D, anjurannya mencakup terapi menggunakan imunoglobulin Rh pada usia kehamilan 28 minggu; pada saat-saat sesudah pencampuran darah janin-ibu mungkin telah terjadi (misal, sesudah amniosintesis atau keguguran); dan sesudah persalinan

Oka bayi baru lahir ternyata Rh positif. Sejak pengenalan imunoglobulin Rh pada tahun 1968, penyakit hemolitik pada janin dan bayi baru lahir di Amerika Serikat telah hampir dimusnahkan.

Antigen dari **kelompok darah ABO** juga dapat memicu respon antibodi, tetapi efeknya jauh lebih ringan dibandingkan yang dipicu oleh kelompok CDE. Sekitar 20% dari seluruh bayi mengalami inkompatibilitas ABO maternal, tetapi hanya 5% yang akan memperlihatkan gejala klinis. Ini dapat ditangani secara efektif pascanatal.



Gambar 8.15 Hidrops fetalis disebabkan oleh akumulasi cairan di dalam jaringan janin.

dari darah janin oleh turunan korion, plasenta manusia dianggap sebagai tipe **hemokorialis**. Normalnya, tidak terjadi percampuran darah ibu dan janin. Meskipun demikian, sejumlah kecil sel darah janin kadang lolos melewati defek mikroskopis di selaput plasenta.

Fungsi Plasenta

Fungsi utama plasenta adalah (1) **pertukaran produk metabolik** dan **gas** antara aliran darah ibu dan janin dan (2) **produksi hormon**.

Pertukaran gas

Pertukaran gas—seperti oksigen, karbon dioksida dan karbon monoksida—berlangsung melalui difusi sederhana. Saat aterm, janin menyerap 20 hingga 30 ml oksigen per menit dari sirkulasi ibu, dan bahkan gangguan singkat pada suplai oksigen dapat berakibat fatal bagi janin. Aliran darah plasenta sangat penting untuk suplai oksigen, karena jumlah oksigen yang mencapai janin terutama bergantung pada penyalurannya, bukan difusinya.

Pertukaran Nutrien dan Elektrolit

Pertukaran nutrien dan elektrolit, seperti asam amino, asam lemak bebas, karbohidrat, dan vitamin, berlangsung cepat dan meningkat seiring dengan kemajuan kehamilan.

Transmisi Antibodi Ibu

Kompetensi imunologis mulai berkembang di akhir trimester pertama, yaitu saat janin membuat seluruh komponen **komplemen**. Imunoglobulin hampir seluruhnya terdiri dari **imunoglobulin G (IgG) ibu**, yang mulai disalurkan dari ibu ke janin sekitar minggu ke-14. Dengan cara ini, janin memperoleh imunitas pasif terhadap berbagai penyakit infeksi. Bayi baru lahir mulai memproduksi IgGnya sendiri, tetapi kadar dewasa belum tercapai hingga usia 3 tahun.

Produk Hormon

Pada akhir bulan keempat, plasenta menghasilkan **progesteron** dalam jumlah memadai untuk mempertahankan kehamilan jika korpus luteum diangkat atau gagal berfungsi dengan baik. Kemungkinan besar, seluruh hormon disintesis di dalam sinsitiotrofoblas. Selain progesteron, plasenta menghasilkan lebih banyak **hormon estrogen**, terutama **estriol**, hingga tepat sebelum akhir kehamilan, saat kadar maksimumnya tercapai. Kadar estrogen yang tinggi ini merangsang pertumbuhan uterus dan perkembangan kelenjar mamaria. Selama 2 bulan pertama kehamilan, sinsitiotrofoblas juga menghasilkan **human chorionic gonadotropin**

Korelasi Klinis

Sawar Plasenta

Hormon steroid ibu dengan mudah melewati plasenta. Hormon lainnya, seperti tiroksin, dapat melewati plasenta walau dalam laju yang lambat. Beberapa progestin sintetis secara cepat melewati plasenta dan dapat menyebabkan maskulinisasi janin perempuan. Yang lebih berbahaya adalah penggunaan estrogen sintetis **diethylstilbestrol (DES)**, yang dapat dengan mudah melewati plasenta. Senyawa ini menyebabkan **clear-cell carcinoma** pada vagina dan abnormalitas serviks dan uterus pada wanita dan abnormalitas testis pada pria ketika individu terpajan dengan senyawa ini selama kehidupan intrauterinnya (lihat Bab 9).

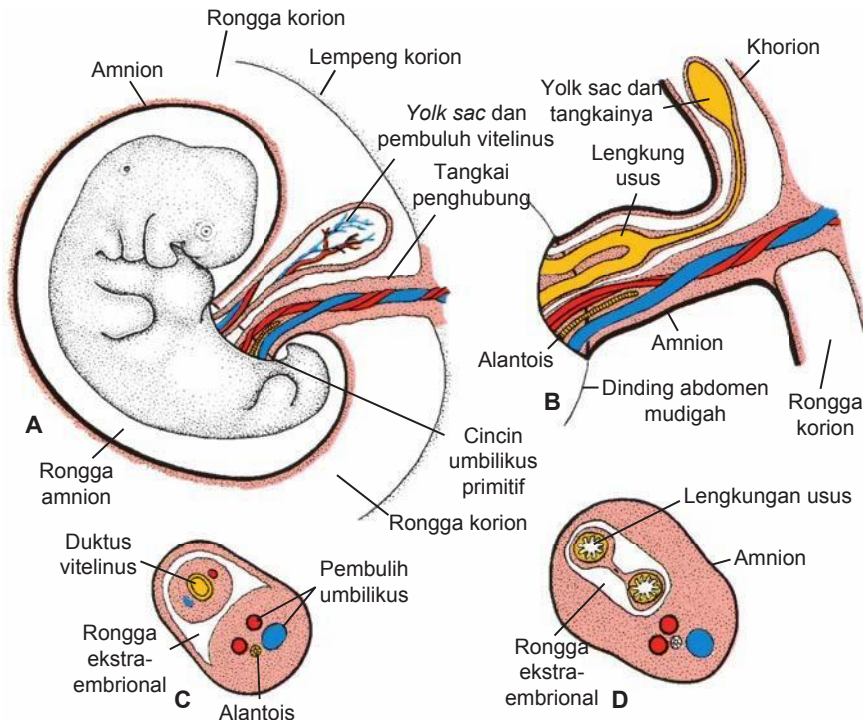
Walaupun sawar plasenta sering dianggap bekerja sebagai mekanisme protektif melawan faktor-faktor yang merusak, banyak virus—seperti rubela, sitomegalovirus, Coxsackie, variola, varisela, campak, dan poliomyelitis—mudah melewati plasenta. Sekali masuk ke dalam janin, sebagian virus menyebabkan infeksi, yang dapat mengakibatkan kematian sel dan cacat lahir (lihat Bab 9).

Sayangnya, sebagian besar obat dan metabolit obat dapat dengan mudah melewati plasenta, dan banyak yang menyebabkan kerusakan serius terhadap mudigah (lihat Bab 9). Selain itu, ibu yang menggunakan heroin dan kokain dapat menyebabkan ketergantungan pada janinnya.

(**hCG**), yang mempertahankan korpus luteum. Hormon ini diekskresikan oleh ibu ke dalam urin, dan pada masa awal kehamilan, keberadaannya digunakan sebagai penanda kehamilan. Hormon lain yang dihasilkan oleh plasenta adalah **somatotropin** (dulu disebut laktogen plasenta). Hormon ini adalah substansi mirip hormon pertumbuhan yang memprioritaskan glukosa darah ibu untuk janin dan menyebabkan ibu agak menjadi diabetogenik. Hormon ini juga mendorong perkembangan payudara untuk menghasilkan susu.

AMNION DAN TALI PUSAT

Garis refleksi berbentuk oval antara amnion dan ektoderm embrional (**taut amnio-ektodermal**) adalah **cincin umbilikus primitif**. Pada minggu kelima perkembangan, struktur berikut ini melewati cincin tersebut (Gambar 8.16A,C): (1) **tangkai penghubung**, yang berisi alantois dan pembuluh darah umbilikus, yang mengandung dua arteri dan satu vena; (2) **yolk sac (duktus vitelinus)**, bersama dengan pembuluh darah vitelinus; dan (3) **kanalis yang menghubungkan rongga intraembrional**



Gambar 8.16 A. Mudigah berusia 5 minggu yang menunjukkan struktur-struktur yang melewati cincin umbilikus primitif. B. Tali pusat primitif pada mudigah berusia 10 minggu. C. Potongan transversal melalui struktur setinggi cincin umbilikus. D. Potongan transversal melalui tali pusat primitif yang menunjukkan lengkung usus yang menonjol di dalam tali pusat.

dengan rongga ekstraembrional (Gambar 8.16C). *Yolk sac* menempati sebuah ruang di dalam **rongga korion**, yaitu ruang di antara amnion dan lempeng korion (Gambar 8.16B).

Selama perkembangan selanjutnya, rongga amnion cepat membesar dengan mengorbankan rongga korion, dan amnion mulai menyelubungi tangkai penghubung dan *yolk sac*, menyatukan keduanya dan membentuk **tali pusat (korda umbilikal) primitif** (Gambar 8.16D). Di distal, tali pusat mengandung tangkai *yolk sac* dan pembuluh darah umbilikus. Di bagian proksimal, tali pusat mengandung sebagian lengkung usus dan sisa alantois (Gambar 8.16B,D). *Yolk sac*, yang terdapat di dalam rongga korion, terhubung dengan tali pusat melalui tangkainya. Di akhir bulan ketiga, amnion telah meluas sedemikian rupa sehingga berkontak dengan korion, melenyapkan rongga korion (Gambar 8.10B). *Yolk sac* kemudian biasanya mengecil dan perlahan-lahan lenyap.

Rongga abdomen untuk sementara menjadi terlalu kecil bagi lengkung usus yang berkembang cepat, dan sebagian usus terdorong ke dalam ruang ekstraembrional di tali pusat. Lengkung usus yang menonjol ini membentuk **hernia umb-**

ilikalis fisiologis (lihat Bab 15). Sekitar akhir bulan ketiga, lengkung usus tertarik ke dalam tubuh mudigah, dan rongga di dalam tali pusat menjadi lenyap. Saat alantois dan duktus vitelinus serta pembuluh darahnya juga lenyap, yang tersisa di dalam tali pusat adalah pembuluh darah umbilikus yang dikelilingi oleh *Wharton's Jelly*. Jaringan ini, yang kaya akan proteoglikan, berfungsi sebagai lapisan pelindung bagi pembuluh darah. Dinding arteri mengandung serabut otot dan mengandung banyak serabut elastis, yang berperan menyebabkan konstiksi dan kontraksi cepat pembuluh darah umbilikus sesudah tali pusat ini diikat.

PERUBAHAN PLASENTA DI AKHIR KEHAMILAN

Di akhir kehamilan, sejumlah perubahan terjadi di dalam plasenta yang mungkin menunjukkan penurunan pertukaran di antara kedua sirkulasi. Perubahan ini mencakup (1) bertambahnya jaringan fibrosa di inti vilus, (2) menebalnya membrana basalis di kapiler janin, (3) perubahan obliteratif di dalam kapiler kecil vilus, dan (4) pengendapan fibrinoid di permukaan vilus di zona taut dan di

lempeng korion. Pembentukan fibrinoid yang berlebihan sering menyebabkan infark pada danau antarvilus atau kadang seluruh kotiledon. Kotiledon kemudian tampak keputihan.

CAIRAN AMNION

Rongga amnion terisi dengan cairan jernih encer (air ketuban) yang sebagian dihasilkan oleh sel-sel amnion meskipun sebagian besar berasal dari darah ibu. Jumlah cairan bertambah dari sekitar 30 ml pada usia kehamilan 10 minggu menjadi 450 ml pada usia kehamilan 20 minggu hingga 800-1.000 ml pada usia kehamilan 37 minggu. Selama bulan-bulan awal kehamilan, mudigah tergantung oleh tali pusat di dalam cairan ini, yang berperan sebagai

bantalan pelindung. Cairan ini berfungsi: (1) meredam guncangan, (2) mencegah melekatnya mudigah ke amnion, dan (3) memungkinkan janin bergerak. Volume cairan amnion diganti setiap 3 jam. Dan awal bulan kelima, janin menelan cairan amnionnya sendiri, dan diperkirakan janin menelan sekitar 400 ml cairan setiap hari, sekitar separuh dari jumlah total cairan amnion. Urin janin ditambahkan ke cairan amnion setiap hari sejak bulan kelima, namun urin ini sebagian besar adalah air, karena plasentalah yang berfungsi sebagai organ untuk pertukaran sisa zat metabolik. Selama kelahiran, selaput amniokorion membentuk suatu gaya hidrostatik seperti baji yang membantu membuka kanalis servikalis.

Korelasi Klinis

Abnormal Tali Pusat

Saat lahir, tali pusat berdiameter sekitar 1 hingga 2 cm dan memiliki panjang 50 hingga 60 cm. Tali pusat ini bentuknya berliku-liku sehingga dapat menyebabkan **simpul palsu** (*false knot*). Panjangnya tali mencerminkan jumlah gerakan janin intrauterin, dan tali pusat yang pendek diamati terdapat pada gangguan gerakan janin dan ketegangan intrauterin. Tali pusat yang sangat panjang dapat mengelilingi leher janin, biasanya tanpa risiko yang besar, sedangkan tali pusat yang pendek dapat menyebabkan kesulitan saat persalinan karena dapat menarik plasenta dari letak perlekatanannya di dalam uterus.

Normalnya, terdapat dua arteri dan satu vena di dalam tali pusat. Namun, pada satu dari 200 bayi baru lahir, hanya terdapat **satu arteri umbilikalis**, dan bayi-bayi ini memiliki kemungkinan 20% untuk mengalami defek jantung dan vaskular lain. Arteri yang hilang disebabkan oleh kegagalan pembentukan (*agenesis*) atau mengalami degenerasi di awal perkembangan.

Pita Amnion (Amniotic Band)

Kadang, robekan di amnion menyebabkan terbentuknya **pita amnion** (*amniotic band*) yang dapat membelit bagian-bagian janin, khususnya ekstremitas dan jari-jari. Dapat mengakibatkan amputasi, **konstriksi cincin**, dan abnormalitas lainnya termasuk deformasi kraniofasial (Gambar 8.17). Asal mula dari pita ini tidak diketahui.

Cairan Amnion

Hidramnion atau **polihidramnion** adalah istilah yang digunakan untuk menjelaskan kelebihan cairan amnion (1.500 hingga 2.000 ml), sedangkan **oligohidramnion** merujuk pada berkurangnya jumlah cairan (<400 ml). Kedua kondisi ini berkaitan dengan peningkatan insidensi cacat lahir. Penyebab primer hidramnion mencakup penyebab idiopatik (35%), diabetes ibu (25%), dan malformasi kongenital, termasuk gangguan sistem saraf pusat (misal anensefalus) dan defek pada saluran cerna (atresia, misal pada esofagus) yang menghambat bayi menelan cairan. Oligohidramnion jarang ditemukan, yang dapat disebabkan oleh *agenesis ginjal*. Kurangnya cairan di dalam rongga amnion dapat menyebabkan *konstriksi* pada janin dan menyebabkan *club foot* atau terlalu sedikitnya cairan untuk dapat "dihirup" oleh janin ke dalam paru-parunya sehingga menyebabkan *hipoplasia paru*.

Ketuban pecah dini (KPD) merujuk pada pecahnya selaput ketuban sebelum kontraksi uterus dimulai dan terjadi pada 10% kehamilan. KPD pada masa **praterm** terjadi sebelum usia kehamilan genap 37 minggu, terjadi pada 3% kehamilan dan penyebab tersering terjadinya persalinan prematur. Penyebab KPD praterm tidak diketahui, namun faktor risikonya mencakup riwayat kehamilan sebelumnya dengan prematuritas atau KPD, ras kulit hitam, merokok, infeksi dan polihidramnion berat.

(berlanjut)

(lanjutan)

**A****B**

Gambar 8.17 Abnormalitas ekstremitas yang disebabkan oleh pita amnion. **A.** Cincin konstriksi ekstremitas. **B.** Amputasi jari (ibu jari kaki) dan konstriksi cincin (jari kedua).

SELAPUT JANIN PADA BAYI KEMBAR

Frekuensi kehamilan multipel (misal, kembar dua, kembar tiga, dsb) sangat meningkat pada tahun-tahun terakhir ini dan kini mencakup lebih dari 3% dari seluruh kelahiran hidup di Amerika Serikat. Angka kelahiran kembar telah meningkat menjadi 32,6 per 1.000 kelahiran pada tahun 2008. Alasan terjadinya peningkatan menjadi dua kali lipat ini adalah: peningkatan usia ibu pada saat kelahiran bayinya dan peningkatan pemakaian terapi fertilitas, termasuk *assisted reproductive technology* (ART).

Kembar Dizigot

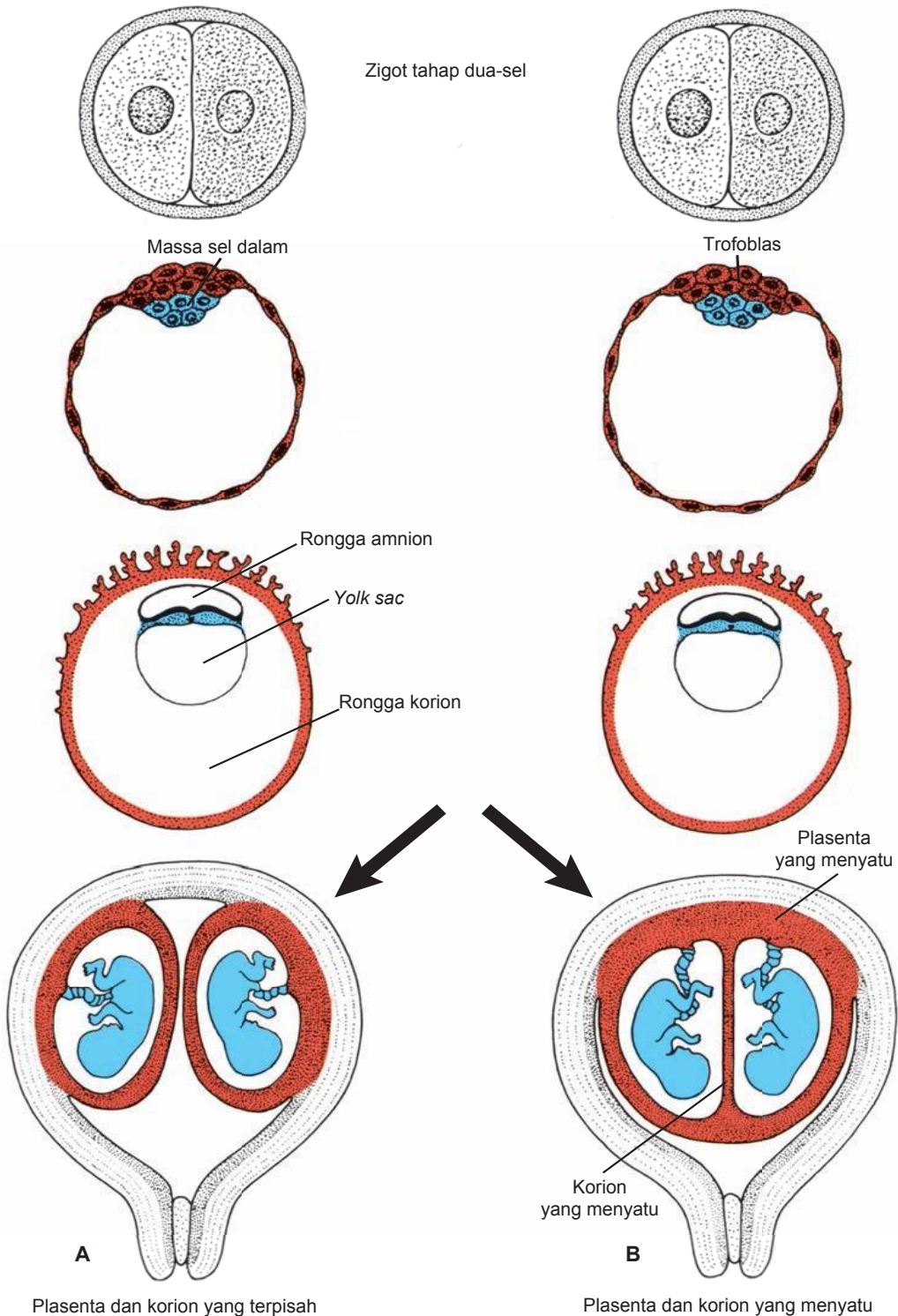
Sekitar 90% bayi kembar bersifat **dizigot**, atau **fraternal**, dan angka kejadiannya meningkat seiring dengan peningkatan usia ibu (dua kali lipat pada usia 35), dan dengan meningkatnya prosedur fertilitas, termasuk ART. Kembar ini disebabkan oleh pelepasan dua oosit secara bersamaan dan terjadinya fertilisasi oleh spermatozoa yang berbeda. Karena kedua zigot memiliki susunan genetik yang benar-benar berbeda, bayi kembar tidak memiliki kemiripan dan hanya seperti kakak-adik. Bayi kembar ini dapat memiliki jenis kelamin sama atau berbeda. Zigot-zigot ini melakukan implantasi secara terpisah di dalam uterus, dan biasanya masing-masing memiliki

plasenta, rongga amnion dan korionnya sendiri-sendiri (Gambar 8.18A). Meskipun demikian, kadang kedua plasenta terletak begitu dekat satu sama lain sehingga menyatu. Demikian pula, dinding rongga korion juga dapat terletak sangat dekat lalu menyatu (Gambar 8.18B). Kadang, masing-masing dari bayi kembar dizigot memiliki sel darah merah dengan dua jenis yang berbeda (**mosaikisme eritrosit**), yang menandakan bahwa penyatuan kedua plasenta sangat dekat sehingga menyebabkan sel darah merah saling bertukar.

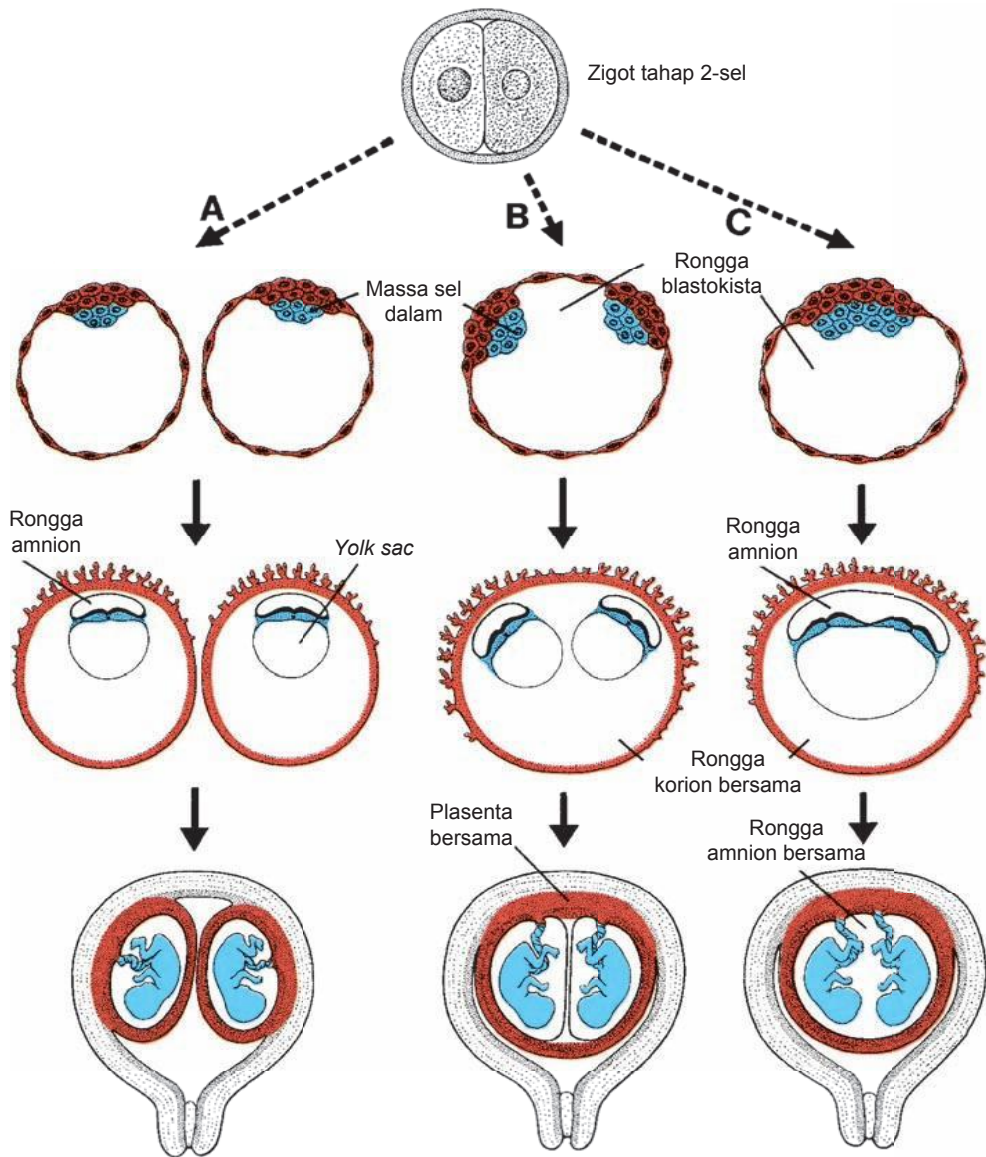
Kembar Monozigot

Jenis kembar kedua, yang berkembang dari satu ovum yang dibuahi, adalah kembar **monozigot**, atau **identik**. Angka kejadian kembar monozigot adalah 3 hingga 4 per 1.000. Kembar tipe ini disebabkan oleh pembelahan zigot di berbagai tahap perkembangan. Pembelahan paling dini diyakini terjadi pada tahap dua-sel, di saat berkembangnya dua zigot yang terpisah. Kedua blastokista melakukan implantasi secara terpisah dan masing-masing mudigah memiliki plasenta dan rongga korionnya sendiri-sendiri (Gambar 8.19A). Walaupun susunan selaput kedua bayi kembar ini menyerupai kembar dizigot, keduanya dapat dikenali sebagai pasangan monozigot melalui kemiripannya pada golongan darah, sidik jari, jenis kelamin dan penampakan luarnya, seperti warna mata dan rambut.

Pembelahan zigot biasanya terjadi pada tahap



Gambar 8.18 Perkembangan kembar dizigot. Normalnya, setiap mudigah memiliki amnion, korion dan plasentanya sendiri. **A.** namun kadang plasenta dapat menyatu. **B.** Setiap mudigah biasanya menerima jumlah darah yang cukup, tetapi kadang, terbentuk pirau anastomosis yang mengalirkan lebih banyak darah ke satu janin dibandingkan ke yang lain.



Gambar 8.19 Kemungkinan hubungan selaput janin pada kembar monozigot. **A.** Pembelahan terjadi pada tahap dua-sel, dan setiap mudigah memiliki plasenta, rongga amnion dan rongga korionnya masing-masing. **B.** Pembelahan massa sel dalam menjadi dua kelompok yang terpisah. Kedua mudigah memiliki plasenta dan rongga korion secara bersama, tetapi rongga amnion yang berbeda. **C.** Pembelahan massa sel dalam di tahap lanjut perkembangan. Kedua mudigah memiliki plasenta, rongga amnion dan rongga korion secara bersama.

awal blastokista. Massa sel dalam membelah menjadi dua kelompok sel yang terpisah di dalam rongga blastokista yang sama (Gambar 8.19B). Kedua mudigah memiliki plasenta dan rongga korion secara bersama namun rongga amnion yang berbeda (Gambar 8.19B). Pada kasus-kasus jarang, pemisahan terjadi di tahap diskus germinativum bilaminar, tepat sebelum terbentuknya garis primitif (Gambar 8.19C). Metode pembelahan ini menyebabkan pembentukan kedua pasangan dengan satu plasenta dan satu rongga korion dan

amnion secara bersama. Walaupun kembar ini memiliki plasenta secara bersama, biasanya suplai darah cukup seimbang.

Walaupun kembar tiga (triplet) jarang dijumpai (sekitar 1 per 7.600 kehamilan), kelahiran kembar empat (kuaduplet), kembar lima (kuintuplet) dan seterusnya, lebih jarang lagi. Pada tahun-tahun terakhir, terjadi peningkatan frekuensi kelahiran multipel pada ibu yang diberikan gonadotropin (obat fertilitas) karena kegagalan ovulasi.

Korelasi Klinis

Abnormalitas Terkait Bayi Kembar

Kehamilan kembar memiliki angka mortalitas dan morbiditas perinatal yang tinggi dan memiliki risiko yang lebih besar untuk mengalami persalinan prematur. Sekitar 60% bayi kembar dilahirkan prematur dan juga memiliki angka kejadian berat badan lahir rendah yang tinggi. Kedua faktor ini menempatkan kehamilan kembar pada kehamilan risiko tinggi dan kehamilan kembar memiliki angka mortalitas bayi tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan kehamilan tunggal.

Insidensi kehamilan kembar mungkin lebih tinggi daripada jumlah yang diamati saat lahir, karena jumlah bayi kembar dalam kandungan lebih banyak daripada yang dilahirkan. Banyak bayi kembar meninggal sebelum lahir, dan beberapa penelitian menunjukkan bahwa hanya 29% wanita hamil dengan bayi kembar yang benar-benar melahirkan keduanya. Istilah **vanishing twin** merujuk pada kematian salah satu janin. Menghilangnya salah satu janin, yang terjadi pada trimester pertama atau awal trimester kedua, dapat disebabkan oleh resorpsi atau pembentukan **fetus papiraseus** (Gambar 8.20).

Masalah lain yang menyebabkan peningkatan kematian di antara bayi kembar adalah sindrom transfusi kembar,



Gambar 8.20 Fetus papiraseus. Satu janin lebih besar dan lainnya telah ditekan dan mengalami mumifikasi, yang menimbulkan istilah *papiraseus*.

yang terjadi pada 15% kehamilan monozigot monokorion. Pada kondisi ini, terbentuk anastomosis vaskular plasenta, yang tersusun seimbang pada sebagian besar plasenta monokorion, sehingga salah satu janin kembar menerima lebih banyak aliran darah sementara aliran darah ke janin lainnya terganggu. Akibatnya, satu janin lebih besar daripada lainnya (Gambar 8.21). Prognosisnya buruk, dengan angka kematian kedua janin terjadi pada 50% hingga 70% kasus.

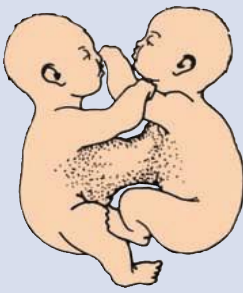
Di tahap akhir perkembangan, pembelahan tak sempurna nodus dan garis primitif mengakibatkan terjadinya kembar dempet. Kembar dempet ini diklasifikasikan berdasarkan sifat dan derajat penyatuannya (Gambar 8.22 dan 8.23). Kadang, kembar monozigot dihubungkan hanya dengan suatu jembatan kulit atau jembatan hati bersama. Tipe kembar yang dibentuk bergantung pada kapan dan seberapa besar abnormalitas yang terjadi pada nodus dan garis primitif. Kesalahan ekspresi terhadap gen, seperti *Goosecoid*, juga dapat menyebabkan terbentuknya kembar dempet. Banyak kembar dempet yang bertahan hidup, termasuk pasangan kembar yang terkenal, Chang dan Eng, yang berdempet di bagian abdomen dan berkelana ke Inggris dan Amerika Serikat dalam pameran-pameran pada pertengahan tahun 1800an. Mereka akhirnya menetap di Carolina Utara, bertani dan menjadi ayah dengan 21 anak dari kedua istri mereka.



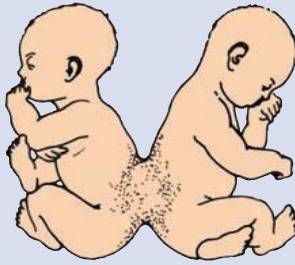
Gambar 8.21 Kembar monozigot dengan sindrom transfusi kembar. Anastomosis vaskular plasenta menghasilkan aliran darah yang tidak seimbang kepada kedua janin.

(berlanjut)

(continued from previous page)



Pigopagus



Kraniopagus



Kraniopagus

Gambar 8.22 Kembar dengan torakopagus, pigopagus, dan kraniopagus (*pagus*; terikat). Kembar dempet dapat dipisahkan hanya jika mereka tidak memiliki organ vital secara bersama-sama.



A



B

Gambar 8.23 Contoh kembar dempet. **A.** Disefalus (dua kepala). **B.** Kraniofagus (berdempet di kepala).

Pada kakak adik pasangan kembar dizigot dengan jenis kelamin berbeda, testosteron dari kembar pria dapat memengaruhi perkembangan wanita. Oleh sebab itu, wanita pada pasangan yang demikian cenderung memiliki rahang kotak, gigi besar, mampu mengerjakan tes kemampuan-spasial

dengan lebih baik dan memiliki kemampuan bermain bola yang lebih baik dari kebanyakan wanita. Wanita yang demikian 15% lebih kecil kemungkinannya untuk menikah dan mereka memiliki masalah fertilitas, dengan menghasilkan anak 25% lebih sedikit.

PERSALINAN (PARTUS)

Selama 34 hingga 38 minggu pertama kehamilan, mio-metrium uterus tidak berespons terhadap sinyal untuk **persalinan (partus)**. Namun, selama 2 hingga 4 minggu terakhir kehamilan, jaringan ini mengalami fase transisional sebagai persiapan untuk memulai **persalinan**. Pada akhirnya, fase ini berakhir dengan penebalan miometrium di bagian atas uterus dan pelunakan dan penipisan bagian bawah dan serviks.

Persalinan itu sendiri terbagi menjadi tiga tahap (kala): (1) **pendataran** (penipisan dan pemendekan) dan dilatasi serviks (tahap ini berakhir ketika serviks mengalami pembukaan lengkap), (2) **pelahiran janin**, dan (3) kelahiran plasenta dan selaput janin. **Kala 1** ditimbulkan oleh kontraksi uterus yang mendorong kantong amnion menekan kanalis servikalis seperti baji, atau jika selaput (ketuban) telah pecah, maka tekanan akan ditimbulkan oleh bagian presentasi janin, biasanya kepala. **Kala 2** juga dibantu oleh kontraksi uterus, tetapi dorongan yang paling penting ditimbulkan oleh peningkatan tekanan intra abdomen dari kontraksi otot-otot abdomen. **Kala 3** memerlukan

kontraksi uterus dan dibantu oleh peningkatan tekanan intra-abdomen.

Bersama dengan kontraksi uterus, bagian atas mengalami retraksi, yang membuat lumen yang semakin lama semakin mengecil, sementara bagian bawah membuka sehingga menghasilkan gaya yang terarah. Kontraksi biasanya dimulai setiap sekitar 10 menit; kemudian selama kala dua persalinan, kontraksi dapat timbul setiap <1 menit dan berlangsung dari 30 hingga 90 detik. Timbulnya kontraksi yang berdenyut sangat penting agar janin dapat bertahan hidup, karena kontraksi ini menghasilkan gaya yang cukup yang dapat menekan aliran darah uteroplasenta ke janin.

Ringkasan

Periode janin berlangsung dari minggu kesembilan kehamilan hingga lahir dan ditandai dengan pertumbuhan badan yang cepat dan pematangan sistem-sistem organ. Pertumbuhan panjang paling pesat berlangsung selama bulan ketiga, keempat dan kelima (sekitar 5 cm per bulan), sedangkan penambahan berat paling pesat selama 2 bulan terakhir kehamilan (sekitar 700 g per bulan) (Tabel 8.1, hal. 96). Kebanyakan bayi memiliki berat badan 2.700 hingga 4.000 g (6 hingga 9 pon) saat lahir. Bayi-bayi dengan berat <2.500 g (5 pon 8 oz) dianggap memiliki berat badan lahir rendah; bayi-bayi dengan berat badan <1.500 g (3 pon 5 oz) dianggap sebagai **berat badan lahir sangat rendah**. PJT adalah suatu istilah untuk bayi yang tidak mencapai ukuran potensialnya yang telah ditentukan secara genetik dan berukuran kecil secara patologis. Kelompok ini berbeda dari bayi yang sehat tetapi memiliki berat badan di bawah persentil ke-10 untuk usia kehamilannya dan dianggap sebagai KMK.

Perubahan yang mencolok adalah pertumbuhan kepala yang relatif melambat. Pada bulan ketiga, kepala berukuran setengah dari PPB. Pada bulan kelima, kepala berukuran sepertiga dari PPT, dan pada saat lahir, ukurannya sekitar seperempat PPT (Gambar 8.2).

Selama bulan kelima, gerakan janin dapat dengan jelas dirasakan oleh ibu, dan janin ditutupi oleh rambut halus pendek.

Janin yang dilahirkan pada bulan keenam atau di awal bulan ketujuh, sulit untuk bertahan hidup terutama karena sistem pernapasan dan sistem saraf pusat belum berdiferensiasi sempurna.

Pada umumnya, **lamanya kehamilan** untuk janin genap bulan (aterm) dianggap 280 hari, atau 40 min-

Korelasi Klinis

Persalinan Prematur

Faktor-faktor yang memulai persalinan tidak diketahui dan mungkin melibatkan "**retreat from maintenance of pregnancy**" (dihentikannya pemeliharaan kehamilan), yaitu di hentikannya faktor-faktor pendukung kehamilan (misal, hormon), atau **induksi aktif** akibat faktor-faktor stimulatorik yang bekerja di uterus. Kemungkinan, komponen-komponen dari kedua fenomena ini berperan. Sayangnya, kurangnya pengetahuan mengenai faktor-faktor ini menghambat kemajuan dalam mencegah **persalinan prematur**. Persalinan prematur (pelahiran sebelum genap 37 minggu) pada **bayi prematur** terjadi sekitar 12% dari persalinan di Amerika Serikat dan merupakan penyebab utama kematian bayi dan juga berperan besar dalam morbiditas. Persalinan prematur disebabkan oleh KPD prematur, onset persalinan yang prematur, atau komplikasi kehamilan yang mengharuskan persalinan prematur. Faktor risiko mencakup riwayat persalinan prematur sebelumnya, ras kulit hitam; kehamilan multipel; infeksi, seperti penyakit periodontal dan vaginosis bakterialis; dan rendahnya indeks massa tubuh ibu.

ggus sesudah onset hari **pertama haid terakhir**, atau **yang lebih akurat, 26 hari atau 3n minggu sesudah fertilisasi**.

Plasenta terdiri dari dua komponen: (1) bagian janin, berasal dari **korion frondosum** atau **korion vilus**, dan (2) bagian ibu, berasal dari **desidua basalis**. Ruang di antara lempeng korion dan desidua terisi dengan **danau antarvilus** darah ibu. Percabangan vilus (jaringan janin) tumbuh ke dalam danau darah ibu dan terendam di dalamnya. Sirkulasi janin selalu terpisah dari sirkulasi ibu oleh (1) membran sinsitium (turunan korion) dan (2) sel-sel endotel dari kapiler janin. Oleh karenanya, plasenta manusia adalah tipe **hemokorialis**.

Danau antarvilus pada plasenta yang telah tumbuh sempurna mengandung sekitar 150 ml darah ibu, yang diganti tiga atau empat kali per menit. Area vilus bervariasi dari 4 hingga 14 m², yang memfasilitasi pertukaran di antara ibu dan anak.

Fungsi utama plasenta adalah (1) pertukaran gas; (2) pertukaran nutrien dan elektrolit; (3) transmisi antibodi ibu, yang memberikan imunitas pasif pada janin; (4) produksi hormon, seperti progesteron, estradiol, dan estrogen (selain itu, juga memproduksi hCG dan somatomamotropin); dan (5) detoksifikasi beberapa obat.

Amnion adalah kantong besar yang berisi cairan amnion, tempat janin tergantung oleh tali pusatnya. Cairan (1) meredam guncangan, (2) memungkinkan janin bergerak, dan (3) mencegah perlekatan mudigah pada jaringan di sekitarnya. Janin menelan cairan amnion, yang diserap melalui ususnya dan dikeluarkan melalui plasenta. Janin menambahkan urin ke dalam cairan amnion, yang sebagian besar dari urin ini adalah air. Jumlah cairan amnion yang berlebihan (**hidramnion**) dikaitkan dengan anensefalus dan atresia esofagus, sedangkan jumlah yang kurang (**oligohidramnion**) dikaitkan dengan agenesis ginjal.

Tali pusat, dikelilingi oleh amnion, mengandung (1) dua arteri umbilikalis, (2) satu vena umbilikalis, dan (3) *Wharton's jelly*, yang berperan sebagai bantalan pelindung bagi pembuluh darah.

Selaput janin pada janin kembar bervariasi bergantung pada asal dan waktu pembentukannya. Dua pertiga dari kembar bersifat **dizigot**, atau **fraternal**; kembar ini memiliki dua amnion, dua korion, dan dua plasenta, yang kadang menyatu. **Kembar monozigot** biasanya memiliki dua amnion, satu korion, dan satu plasenta. Pada kasus **kembar dempet**, yaitu janin tidak sepenuhnya terpisah satu sama lain, terdapat satu amnion, satu korion, dan satu plasenta.

Sinyal-sinyal yang memulai **persalinan** (partus) tidak diketahui dengan jelas, tetapi persiapan untuk persalinan biasanya dimulai antara 34 hingga 38 minggu. Persalinan itu sendiri terdiri dari tiga kala: (1) pendataran dan dilatasi serviks, (2) kelahiran janin, dan (3) kelahiran plasenta dan selaput janin.

Masalah untuk Dipecahkan

1. Hasil ultrasonografi pada kehamilan usia 7 bulan menunjukkan terlalu banyak ruang (akumulasi cairan) di dalam rongga amnion. Disebut apakah kondisi ini dan apakah penyebabnya?
2. Pada kehamilan tahap lanjut, seorang wanita menyadari bahwa dirinya mungkin terpajan dengan toluen di tempat kerjanya sewaktu minggu ketiga kehamilan namun ia mengatakan pada rekan kerjanya bahwa ia tidak khawatir akan bayinya karena plasenta melindungi bayinya dari faktor-faktor toksik dengan bekerja sebagai suatu sawar. Benarkah pendapatnya?



BAB 9

Cacat Lahir dan Diagnosa Pranatal

CACAT LAHIR

Cacat lahir, **malformasi kongenital**, dan **anomali kongenital** adalah istilah-istilah sinonim yang digunakan untuk menjabarkan kelainan struktural, perilaku, fungsional, dan metabolik yang terdapat saat lahir. Istilah yang digunakan untuk menjabarkan ilmu yang mempelajari kelainan ini adalah **teratologi** (Yun. *teratos*; monster) dan **dismorfologi**. Para ahli dismorfologi biasanya berada di bawah departemen genetika klinis. Anomali struktural mayor terjadi pada sekitar 3% bayi lahir hidup dan cacat lahir merupakan penyebab utama kematian bayi, yakni mencakup sekitar 25% kematian bayi. Cacat lahir merupakan penyebab utama kelima hilangnya tahun-tahun potensial sebelum usia 65 tahun dan berperan besar pada disabilitas. Cacat lahir juga bersifat non-diskriminatorik; angka kejadian cacat lahir sama pada orang Asia, Amerika Afrika, Amerika Latin, ras kulit putih dan Amerika asli.

Pada 40-45% penderita cacat lahir, penyebabnya tidak diketahui. Faktor genetik, seperti kelainan kromosom dan gen mutan, menyebabkan sekitar 28%; faktor lingkungan menyebabkan sekitar 3-4%; kombinasi pengaruh genetik dan lingkungan (pewarisan multifaktor) menyebabkan 20-25%; dan kehamilan kembar menyebabkan 0,5-1%.

Anomali minor terjadi pada sekitar 15% bayi baru lahir. Abnormalitas struktural ini seperti mikrosia (telinga kecil), bercak berpigmen, dan fisura palpebra pendek, tidak menimbulkan kerugian pada kesehatan tetapi, pada beberapa kasus, abnormalitas ini berkaitan dengan defek mayor. Sebagai contoh, bayi dengan satu anomali minor memiliki kemungkinan 3% untuk mempunyai malformasi mayor; bayi dengan dua anomali minor mempunyai kemungkinan 10%; dan mereka dengan tiga atau lebih anomali minor memiliki kemungkinan 20%. Oleh sebab itu, anomali minor berperan sebagai petunjuk untuk mendiagnosis defek lain yang lebih serius. Secara khusus, anomali telinga adalah indikator defek lain yang mudah dikenali dan dijumpai pada hampir seluruh anak dengan malformasi sindromik.

Tipe Abnormalitas

Malformasi terjadi selama pembentukan struktur, misalnya, selama organogenesis. Malformasi dapat mengakibatkan hilangnya suatu struktur secara total atau parsial, atau perubahan pada konfigurasi normalnya. Malformasi disebabkan oleh faktor lingkungan dan/atau genetik yang bekerja secara independen atau bersamaan. Sebagian besar malformasi berawal pada **usia kehamilan minggu ketiga hingga minggu kedelapan** (Gambar 9.1).

Disrupsi menyebabkan perubahan morfologi pada struktur yang telah terbentuk dan disebabkan oleh proses destruktif. Gangguan vaskular yang menyebabkan defek ekstremitas transversal dan defek akibat pita amnion adalah contoh faktor destruktif yang menyebabkan disrupsi (Gambar 9.2).

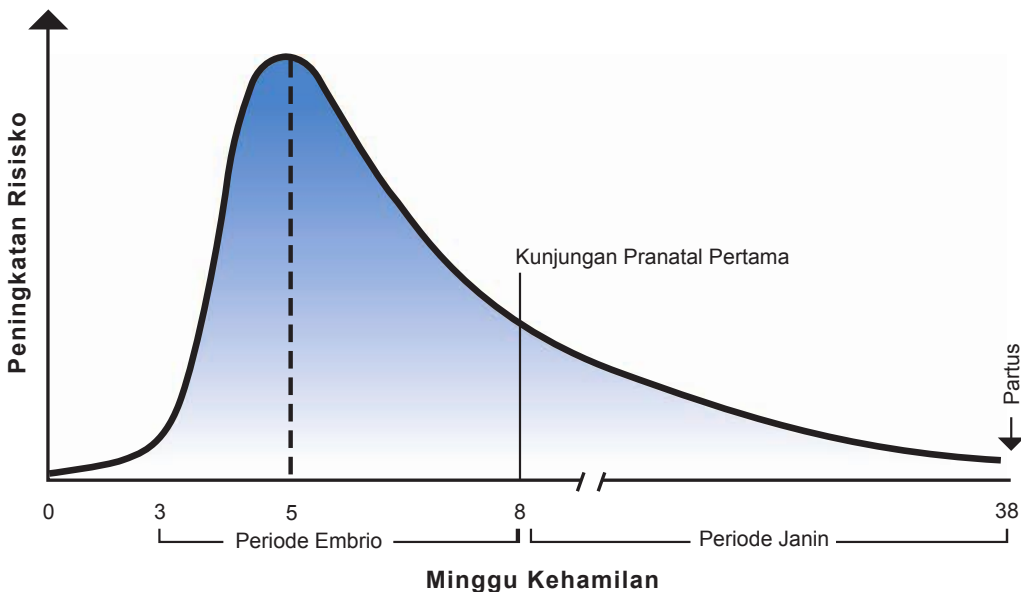
Deformasi terjadi akibat gaya mekanis yang mencetak bagian janin dalam jangka waktu yang lama. *Club feet*, misalnya, disebabkan oleh penekanan dalam rongga amnion (Gambar 9.3). Deformasi sering mengenai sistem muskuloskeletal dan dapat reversibel pascanatal.

Sindrom adalah kumpulan anomali yang timbul bersamaan dan memiliki satu penyebab spesifik yang sama. Istilah ini menandakan bahwa suatu diagnosis telah ditegakkan dan risiko kekambuhannya diketahui. Sebaliknya, **asosiasi** adalah kemunculan non-acak dua atau lebih anomali yang lebih sering timbul bersamaan daripada kemungkinan timbul sendiri-sendiri, namun penyebabnya masih belum diketahui. Salah satu contoh adalah asosiasi VACTERL (anomali *vertebra*, *anus*, *cardiac* [jantung], *trakeoesofagus*, *renal* [ginjal], dan *limb* [ekstremitas]). Walaupun anomali-anomali ini tidak membentuk suatu diagnosis, asosiasi merupakan hal yang penting karena ditemukannya satu atau lebih komponen mendorong pencarian anomali lainnya di dalam kelompok tersebut.

Faktor Lingkungan

Hingga awal 1940an, diduga bahwa defek kongenital terutama disebabkan oleh faktor he-

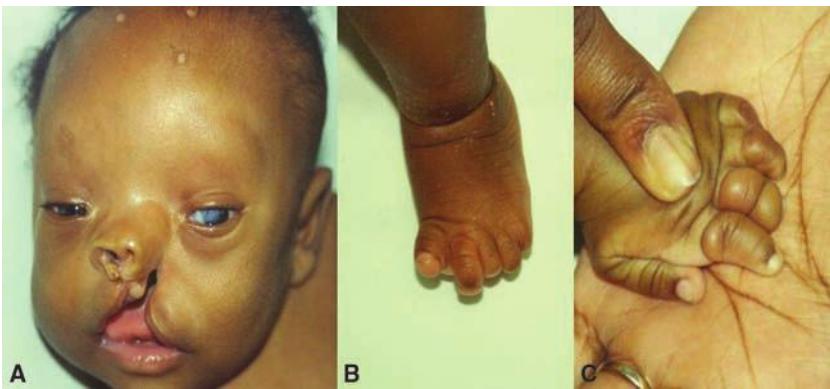
Risiko Terjadinya Cacat Lahir



Gambar 9.1 Grafik menunjukkan waktu kehamilan dibandingkan dengan risiko terjadinya cacat lahir. Waktu paling sensitif adalah periode mudigah selama minggu ketiga hingga minggu kedelapan. Periode janin dimulai di akhir minggu kedelapan dan berlangsung hingga aterm. Selama masa ini, risiko terjadinya cacat struktural mayor menurun, namun sistem organ tetap dapat terpengaruh. Sebagai contoh, otak terus berdiferensiasi selama periode janin sedemikian rupa sehingga pajanan toksik dapat menyebabkan gangguan belajar atau disabilitas intelektual. Fakta menyebutkan bahwa sebagian besar cacat lahir terjadi sebelum minggu kedelapan, sehingga sangatlah penting untuk memulai strategi pencegahan cacat lahir sebelum terjadi konsepsi. Sayangnya, kebanyakan wanita tidak melakukan kunjungan pranatal pertamanya hingga minggu kedelapan, di saat masa kritis untuk dilakukan pencegahan terhadap sebagian besar cacat lahir telah lewat.

rediter. Penemuan oleh N. Gregg yang mengungkapkan bahwa rubela (campak Jerman) yang mengenai seorang ibu pada awal kehamilan menyebabkan abnormalitas pada mudigah, mendadak menjadi jelas bahwa malformasi kongenital pada manusia juga dapat disebabkan oleh faktor lingkungan. Pada tahun 1961, observasi

oleh W. Lenz mengaitkan defek ekstremitas pada obat sedatif **thalidomid** dan memastikan bahwa obat-obatan juga dapat melewati plasenta dan menyebabkan cacat lahir (Gambar 9.4). Sejak saat itu, banyak agen yang telah diiden tifikasi sebagai teratogen (faktor penyebab cacat lahir) (Tabel 9.1, hal. 118).



Gambar 9.2 Defek yang disebabkan oleh pita amnion merupakan contoh disrupsi. **A.** Bibir sumbing. **B.** Amputasi ibu jari. **C.** Amputasi jari. Pita amnion dapat tertelan atau membungkus mengelilingi struktur yang dapat menyebabkan berbagai defek jenis disrupsi. Asal pita jaringan amnion masih belum diketahui.



Gambar 9.3 Posisi abnormal tungkai bawah dan *clubfeet* adalah contoh deformasi. Cacat ini kemungkinan disebabkan oleh oligohidramnion (terlalu sedikitnya cairan amnion).

Prinsip Teratologi

Faktor-faktor yang menentukan kemampuan suatu agen untuk menyebabkan cacat lahir telah didefinisikan dan diajukan sebagai **prinsip teratologi**. Prinsip-prinsip tersebut meliputi:

1 Kerentanan terhadap teratogenesis bergantung pada **genotipe konseptus** dan cara komposisi genetik ini berinteraksi dengan lingkungan. **Genom ibu** juga penting dalam kaitannya dengan metabolisme obat, resistensi terhadap infeksi, dan

proses biokimiawi dan molekular lainnya yang memengaruhi konseptus.

2 Kerentanan terhadap teratogen bervariasi sesuai **tahap perkembangan saat pajanan**. Periode paling sensitif untuk terjadinya cacat lahir adalah **minggu ketiga hingga minggu kedelapan** kehamilan, yaitu periode **embriogenesis**. Setiap sistem organ mungkin memiliki satu atau lebih tahap kerentanan. Sebagai contoh, langit-langit sumbing dapat terjadi pada tahap blastokista (hari ke-6), selama gastrulasi (hari ke-14), di awal tahap pembentukan tunas ekstremitas (minggu kelima), atau ketika bilah langit-langit itu sendiri sedang terbentuk (minggu ketujuh). Lebih lanjut, walaupun sebagian besar abnormalitas terjadi selama embriogenesis, defek juga dapat terjadi sebelum atau sesudah periode ini; tidak ada tahap perkembangan yang benar-benar aman (Gambar 9.1).

3 Manifestasi perkembangan abnormal bergantung **pada dosis dan lama pajanan** terhadap teratogen.

4 Teratogen bekerja melalui cara (**mekanisme**) yang spesifik pada sel dan jaringan yang sedang berkembang untuk memulai embriogenesis abnormal (**patogenesis**). Mekanisme mungkin melibatkan penghambatan proses biokimiawi atau molekular yang spesifik; patogenesis mungkin melibatkan kematian sel, penurunan proliferasi sel, atau fenomena sel lainnya.

5 Manifestasi perkembangan abnormal adalah kematian, malformasi, retardasi pertumbuhan, dan gangguan fungsional.



Gambar 9.4 A,B. Contoh fkomelia. Defek pada ekstremitas ditandai dengan hilangnya tulang panjang pada ekstremitas. Cacat ini sering diakibatkan oleh obat thalidomid.

TABEL 9.1 Teratogen Terkait dengan Malformasi Manusia

Teratogen	Malformasi Kongenital
Agen infeksius	
Virus rubela	Katarak, glaukoma, cacat jantung, hilang pendengaran, kelainan gigi
Sitomegalovirus	Mikrosefalus, gangguan penglihatan, disabilitas intelektual, kematian janin
Virus herpes simpleks	Mikroftalmia, mikrosefalus, displasia retina
Virus varisel	Jaringan parut pada kulit, hipoplasia ekstremitas, disabilitas intelektual, atrofi otot
Tokoplasmosis	Hidrosefalus, kalsifikasi serebrum, mikroftalmia
Sifilis	Disabilitas intelektual, hilang pendengaran
Agen fisik	
Sinar-X	Mikrosefalus, spina bifida, langit-langit sumbing, defek pada ekstremitas
Hipertermia	Anensefalus, spina bifida, disabilitas intelektual
Agen kimia	
Thalidomid	Defek tungkai, malformasi jantung
Aminopterin	Anensefalus, hidrosefalus, langit-langit dan bibir sumbing
Difenilhidantoin (fenitoin)	Sindrom hidantoin janin; cacat wajah, disabilitas intelektual
Asam valproat	Defek tabung saraf; anomali jantung, kraniofasial, dan ekstremitas
Trimetadion	Langit-langit sumbing, cacat jantung, abnormalitas urogenital dan tulang rangka
Litium	Malformasi jantung
SSRIs	Malformasi jantung
Amfetamin	Langit-langit dan bibir sumbing, cacat jantung
Warfarin	Abnormalitas tulang rangka (hipoplasia hidung, stippled epiphyses)
Inhibitor ACE	Retardasi pertumbuhan, kematian janin
Mikofenilat mofetil	Langit-langit dan bibir sumbing, cacat jantung, mikrosia, mikrosefalus
Alkohol	Sindrom alkohol janin (FAS, fetal alcohol syndrome), fisura palpebra pendek, hipoplasia maksila, cacat jantung, disabilitas intelektual
Isotretinoin (vitamin A)	Embriopati isotretinoin: telinga kecil dan berbentuk abnormal, hipoplasia mandibula, langit-langit sumbing, cacat jantung
Pelarat industri	Berat badan lahir rendah, defek kraniofasial dan tabung saraf
Merkuri organik	Gejala neurologis yang mirip <i>cerebral palsy</i>
Timbal	Retardasi pertumbuhan, kelainan neurologis
Hormon	
Agen androgen	Maskulinisasi pada genitalia wanita: labia menyatu, hipertrofi klitoris (etisteron, noretisteron)
DES	Malformasi uterus, tuba uterina, dan bagian atas vagina; kanker vagina; malformasi testis
Diabetes pada ibu	Berbagai malformasi; paling sering defek pada jantung dan tabung saraf
Obesitas pada ibu	Defek tabung saraf, cacat jantung, omfalokel
SSRI, Selective serotonin reuptake inhibitor; ACE: angiotensin-converting enzyme; DES, dietilstilbestrol	

Agen Infeksius

Agen infeksius yang menyebabkan cacat lahir (Tabel 9.1) meliputi sejumlah virus. Cacat lahir akibat **rubela** (campak Jerman) selama kehamilan (sindrom rubela kongenital) dahulu merupakan masalah besar, tetapi dengan perkembangan dan penggunaan vaksin secara luas hampir memusnah-

kan malformasi kongenital yang ditimbulkan oleh penyebab ini.

Sitomegalovirus adalah ancaman serius. Sering, ibu tidak memperlihatkan gejala apapun, tetapi pengaruh pada janinnya dapat sangat berat. Infeksi ini dapat menyebabkan penyakit serius saat lahir dan kadang mematikan. Sebaliknya, beberapa bayi

tampak asimtomatik saat lahir, tetapi menunjukkan abnormalitas di kemudian hari, termasuk kehilangan pendengaran, gangguan penglihatan, dan disabilitas intelektual.

Virus herpes simpleks dan **varisela** dapat menyebabkan cacat lahir. Abnormalitas yang dipicu herpes jarang dijumpai dan biasanya infeksi ditularkan ke anak selama persalinan, yang menyebabkan penyakit berat dan kadang kematian. Infeksi varisela intrauterin menyebabkan jaringan parut di kulit, hipoplasia ekstremitas, dan defek pada mata dan sistem saraf pusat. Timbulnya cacat lahir sesudah infeksi varisela pranatal jarang terjadi dan bergantung pada waktu infeksi. Di antara bayi lahir dari wanita yang terinfeksi sebelum usia kehamilan 13 minggu, 0,4% mengalami malformasi; sedangkan risiko meningkat hingga 2% di antara bayi yang ibunya terinfeksi selama usia kehamilan 13-20 minggu.

Infeksi Virus Lainnya dan Hipertermia

Malformasi tampaknya tidak terjadi sesudah infeksi campak, gondongan, hepatitis, poliomiелitis, *echovirus*, virus *coxsackie*, dan influenza pada ibu, tetapi beberapa infeksi ini dapat menyebabkan abortus spontan atau kematian janin atau dapat ditularkan ke janin. Sebagai contoh, virus *coxsackie B* dapat menyebabkan peningkatan risiko abortus spontan, sedangkan campak dan gondongan dapat menyebabkan peningkatan risiko kematian janin secara dini dan lambat, serta campak dan gondongan pada neonatus. Hepatitis B memiliki angka penularan yang tinggi pada janin, dapat menyebabkan hepatitis janin dan neonatus; sedangkan hepatitis A, C dan E jarang ditularkan melalui transplasenta. *Echovirus* tampaknya tidak memiliki efek merugikan pada janin. Juga, tidak ada bukti bahwa imunisasi terhadap penyakit-penyakit tersebut membahayakan janin.

Timbulnya faktor penyulit oleh agen infeksi ini dan lainnya adalah sebagian besar berupa **pirogenik** (menyebabkan demam), dan peningkatan suhu tubuh (**hipertermia**) akibat demam atau kemungkinan dari sumber eksternal, seperti bak mandi air panas atau sauna, yang bersifat teratogenik. Secara khas, neurulasi dipengaruhi oleh peningkatan suhu dan menyebabkan defek tabung saraf, seperti anensefalus dan spina bifida.

Toksoplasmosis dapat menyebabkan cacat lahir. Daging yang dimasak kurang matang; feses dari hewan peliharaan, terutama kucing; dan tanah yang terkontaminasi oleh feses dapat membawa parasit protozoa *Toxoplasmosis gondii*. Gambaran khas infeksi toksoplasmosis pada janin adalah kalsifikasi serebrum. Gambaran lainnya yang dapat timbul saat lahir mencakup mikrosefalus (kepala kecil), makrosefalus (kepala besar), atau idrosefalus (peningkatan cairan serebrospinal di dalam otak). Dengan cara yang serupa dengan sitomegalovirus, bayi yang tampak normal saat lahir, di kemudian

hari dapat mengalami gangguan penglihatan, kehilangan pendengaran, kejang dan disabilitas intelektual.

Radiasi

Radiasi pengion membunuh sel-sel yang sedang berproliferasi cepat, sehingga merupakan teratogen poten, yang menyebabkan hampir semua jenis cacat lahir yang bergantung pada dosis dan tahap perkembangan konseptus saat terpajan. Radiasi dari ledakan nuklir juga bersifat teratogenik. Di antara wanita hamil yang selamat saat ledakan bom atom di Hiroshima dan Nagasaki, 28% mengalami abortus spontan, 25% melahirkan bayi yang meninggal pada tahun pertama kehidupannya, dan 25% melahirkan anak yang mengalami cacat lahir berat yang mengenai sistem saraf pusat. Demikian pula, ledakan reaktor nuklir di Chernobyl, yang melepaskan hingga 400 kali jumlah radiasi dari bom nuklir, juga telah menyebabkan peningkatan cacat lahir di seluruh area tersebut. Radiasi juga merupakan agen mutagenik dan dapat menyebabkan perubahan genetik pada sel-sel germinativum dan malformasi selanjutnya.

Obat Farmasi dan Agen Kimia

Peran agen kimia dan obat farmasi dalam menimbulkan abnormalitas pada manusia sulit untuk dinilai karena dua alasan: (1) Sebagian besar penelitian bersifat retrospektif, yang mengandalkan ingatan ibu tentang riwayat pajanan, dan (2) wanita hamil meminum banyak obat. Studi *National Institutes of Health* menemukan bahwa wanita hamil, rata-rata, meminum empat obat selama kehamilan. Hanya 20% wanita hamil yang tidak menggunakan obat selama kehamilannya. Bahkan dengan penggunaan obat yang luas pada kehamilan ini, informasi tidak cukup tersedia untuk menilai keamanan sekitar 90% obat-obatan ini jika diminum selama kehamilan.

Sebaliknya, dari banyak obat yang digunakan selama kehamilan, relatif sedikit di antaranya yang telah positif diidentifikasi bersifat teratogenik. Salah satu contoh adalah **thalidomid**, obat anti mual dan pil tidur. Pada tahun 1961, disadari di Jerman Barat bahwa frekuensi **amelia** dan **meromelia** (hilangnya ekstremitas secara total atau parsial), suatu abnormalitas yang jarang dan biasanya diwariskan, mendadak meningkat (Gambar 9.2). Pengamatan ini mendorong dilakukannya pemeriksaan riwayat pranatal pada anak-anak yang terkena dan terungkap bahwa banyak ibu yang telah meminum thalidomid di awal kehamilannya. Hubungan sebab akibat antara thalidomid dan meromelia terungkap hanya karena obat tersebut menimbulkan normalitas yang tidak lazim. Jika cacat yang timbul lebih umum dan sering dijumpai, seperti bibir sumbing atau malformasi jantung, keterkaitannya dengan obat mungkin mudah terlewatkan.

Penemuan bahwa obat seperti thalidomid dapat melewati plasenta dan menyebabkan cacat lahir merupakan penemuan yang revolusioner dan langsung mendorong kemunculan ilmu teratologi dan pembentukan Komunitas Teratologi (*Teratology Society*). Kini, thalidomid masih digunakan sebagai agen imunomodulatorik dalam mengobati orang-orang dengan AIDS dan penyakit imunopatologis lainnya seperti lepra, lupus eritematosus, dan penyakit *graft versus host*. Defek ekstremitas masih terjadi pada bayi yang terpajan obat, tetapi kini jelas bahwa malformasi lainnya juga dapat terjadi. Abnormalitas ini mencakup malformasi jantung, sumbing pada orofasial, disabilitas intelektual, autisme dan defek pada sistem urogenital dan gastrointestinal.

Obat-obatan lainnya yang berpotensi teratogenik termasuk antikonvulsan **difenilhidantoin (fenitoin)**, **asam valproat** dan **trimetadion**, yang digunakan oleh wanita yang mempunyai gangguan kejang. Secara spesifik, trimetadion dan difenilhidantoin menimbulkan abnormalitas dalam spektrum luas yang membentuk pola dismorfogenesis tersendiri yang dikenal sebagai **sindrom trimetadion** dan **sindrom hidantoin janin**. Sumbing di wajah terutama sering dijumpai pada sindrom-sindrom ini. Antikonvulsan **asam valproat** meningkatkan risiko untuk beberapa defek, termasuk defek septum atrium, langit-langit sumbing, hipospadia, polidaktili, dan kraniosinostosis, tetapi risiko tertinggi adalah untuk defek tabung saraf, spina bifida. Antikonvulsan karbamazepin juga telah dikaitkan dengan peningkatan risiko untuk defek tabung saraf dan kemungkinan malformasi tipe lainnya.

Agen antipsikotik dan anticemas (masing-masing, tranquilizer mayor dan minor) diduga menjadi penyebab malformasi kongenital. Antipsikotik **fenotiazin** dan **litium** telah dikaitkan sebagai teratogen. Walaupun bukti untuk teratogenisitas fenotiazin masih dipertentangkan, hubungan antara litium dan cacat jantung kongenital, khususnya anomali Ebstein, tercatat lebih baik, walaupun risikonya kecil.

Obat antidepresan yang bekerja sebagai **selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)** tampaknya menyebabkan cacat lahir, terutama pada jantung, dan juga dapat menyebabkan peningkatan risiko abortus spontan. Senyawa ini, yang mencakup fluoksetin (Prozac), paroksetin (Paxil), dan lainnya, dapat bekerja dengan menghambat pembentukan sinyal serotonin (5HT) yang penting untuk membentuk lateralitas (kiri-kanan) dan untuk perkembangan jantung (lihat Bab 13).

Mikofenolat mofetil (MMF) adalah obat immunosupresan yang digunakan untuk mencegah penolakan pada pasien transplan organ. Penggunaan obat ini pada kehamilan telah menyebabkan abortus spontan dan cacat lahir, termasuk bibir dan langit-langit sumbing, mikrosia (telinga kecil), mikrosefalus dan cacat jantung.

Antikoagulan warfarin bersifat teratogenik. Bayi yang lahir dari ibu yang terpajan terhadap agen ini khususnya pada trimester pertama, mengalami abnormalitas tulang rangka, mencakup hipoplasia hidung, epifisis abnormal pada tulang panjangnya, dan hipoplasia ekstremitas. Sebaliknya, antikoagulan **heparin** tampaknya tidak bersifat teratogenik.

Agen antihipertensi yang menghambat **angiotensin-converting enzyme (inhibitor ACE)** menyebabkan retardasi pertumbuhan, disfungsi ginjal, kematian bayi, dan oligohidramnion jika terpajan selama trimester kedua atau ketiga. Efek pajanan pada senyawa ini di trimester pertama masih kurang jelas.

Kekhawatiran juga telah diutarakan terhadap sejumlah senyawa lainnya yang dapat merusak mudigah atau janin. Yang paling menonjol di antara senyawa ini adalah propiltiourasil dan kalium iodida (gondok dan disabilitas intelektual), streptomisin (hilangnya pendengaran), sulfonamid (kernikterus), antidepresan imipramin (deformitas ekstremitas), tetrasiklin (anomali tulang dan gigi), amfetamin (sumbing di mulut dan abnormalitas jantung), dan kina (hilangnya pendengaran).

Salah satu masalah yang menjadi semakin besar di masyarakat kini adalah efek obat-obatan "pergaulan", seperti LSD (*lysergic acid diethylamide*), PCP (fensiklidin, atau "*angel dust*"), mariyuana, alkohol dan kokain. Pada kasus LSD, pernah dilaporkan abnormalitas ekstremitas dan malformasi pada sistem saraf pusat. Meskipun demikian, ulasan komprehensif terhadap lebih dari 100 publikasi, menghasilkan kesimpulan bahwa LSD murni yang digunakan dalam dosis sedang tidak bersifat teratogenik dan tidak menyebabkan kerusakan genetik. Kurangnya bukti untuk dapat menyimpulkan teratogenisitas yang serupa juga dilaporkan untuk mariyuana, PCP dan kokain. Terdapat hubungan yang terdokumentasi dengan baik antara konsumsi **alkohol** oleh ibu dengan abnormalitas kongenital. Karena alkohol dapat memicu kecacatan dalam spektrum luas, mulai dari disabilitas intelektual hingga abnormalitas struktural pada otak (mikrosefalus, holoprosensefalus), wajah, dan jantung, istilah **fetal alcohol spectrum disorder (FASD)** digunakan untuk menjabarkan defek apapun yang terkait alkohol. **Sindrom alkohol janin (FAS, fetal alcohol syndrome)** mencerminkan akibat yang parah dari spektrum ini dan mencakup defek struktural, defisiensi pertumbuhan dan disabilitas intelektual (Gambar 9.5). **Alcohol-related neurodevelopmental disorder (ARND)** merujuk pada kasus-kasus dengan bukti keterlibatan sistem saraf pusat yang tidak memenuhi kriteria diagnostik untuk FAS. Insidensi FAS dan ARND secara bersama diperkirakan 1 dari 100 kelahiran hidup. Lebih lanjut, **alkohol adalah penyebab utama disabilitas intelektual**. Masih belum jelas berapa jumlah alkohol yang diperlukan untuk menyebabkan masalah perkembangan. Baik dosis maupun waktu penggunaan



Gambar 9.5 Gambaran khas seorang anak dengan sindrom alkohol janin (FAS, *fetal alcohol syndrome*), mencakup filtrum yang tidak jelas, bibir atas yang tipis, jembatan hidung rendah, hidung pendek, dan bagian tengah wajah datar.

selama kehamilan, sangat penting, tetapi kemungkinan, tidak ada kadar yang "aman". Bahkan pesta minum (>5 minuman *per sitting*) di tahap kritis perkembangan tampaknya meningkatkan risiko cacat lahir, termasuk sumbing pada orofasial.

Merokok telah dikaitkan dengan peningkatan risiko untuk sumbing pada orofasial (bibir sumbing dan langit-langit sumbing). Merokok juga berperan menyebabkan retardasi pertumbuhan intrauterin dan persalinan prematur.

Isotretinoin (Accutane), analog **vitamin A**, tampaknya menyebabkan pola khas malformasi yang dikenal sebagai **embriopati isotretinoin**. Obat-obatan ini diresepkan untuk terapi akne kistik dan dermatosis kronis lainnya, tetapi sangat teratogenik dan dapat menyebabkan hampir semua jenis malformasi. Bahkan retinoid topikal, seperti etretinat, mungkin berpotensi menyebabkan abnormalitas. Vitamin A itu sendiri dapat bersifat teratogenik pada dosis yang tinggi, berdasarkan percobaan pada hewan dan fakta bahwa isotretinoin adalah senyawa yang terkait erat. Tepatnya berapa kadar yang berbahaya (>10.000 atau >25.000 IU) masih diperdebatkan, namun jumlah vitamin A yang umumnya terkandung di dalam multivitamin (2.000 hingga 8.000 IU) masih di bawah dosis ini, kecuali bila seorang individu meminum lebih dari satu multivitamin sehari.

Hormon

Agen Androgenik Dahulu, progestin sintetis sering digunakan selama kehamilan untuk mencegah

abortus. Progestin etisteron dan noretisteron mempunyai banyak aktivitas androgenik, dan banyak dilaporkan kasus maskulinisasi genitalia pada mudigah wanita. Abnormalitas yang terjadi berupa pembesaran klitoris terkait dengan penyatuan lipatan labioskrotalis dalam beragam derajat.

Endocrine disrupter adalah agen eksogen yang mengganggu kerja regulatorik normal hormon yang mengatur proses perkembangan. Seringnya, agen-agen ini mengganggu kerja estrogen melalui reseptornya dengan menyebabkan abnormalitas perkembangan pada sistem saraf pusat dan saluran reproduksi. Selama beberapa waktu, diketahui bahwa estrogen sintetis **dietilstilbestrol (DES)**, yang digunakan untuk mencegah abortus, meningkatkan insidensi karsinoma vagina dan serviks pada wanita yang terpajan dengan obat tersebut sewaktu dalam kandungan. Lebih lanjut, terdapat persentase yang tinggi pada wanita-wanita ini untuk mengalami disfungsi reproduksi yang sebagian disebabkan oleh malformasi kongenital uterus, tuba uterina dan bagian atas vagina. Mudigah pria yang terpajan sewaktu dalam kandungan juga dapat terkena, sebagaimana dibuktikan oleh peningkatan malformasi testis dan kelainan analisis sperma di antara individu ini. Namun berbeda dengan wanita, pria tidak menunjukkan adanya peningkatan risiko timbulnya karsinoma pada sistem genitalia.

Saat ini, **estrogen dalam lingkungan** yang menjadi kekhawatiran dan sejumlah penelitian untuk menentukan efeknya terhadap janin dalam kandungan masih berlangsung. Berkurangnya hitung sperma dan meningkatnya insidensi kanker testis, hipospadia, dan abnormalitas lainnya pada saluran reproduksi manusia, bersama dengan abnormalitas sistem saraf pusat (maskulinisasi otak wanita dan feminisasi otak pria) yang telah terdokumentasi pada spesies lainnya dengan pajanan lingkungan yang tinggi, telah menimbulkan kesadaran akan kemungkinan efek berbahaya dari agen-agen ini. Banyak estrogen yang berasal dari bahan kimia yang digunakan untuk tujuan industri dan dari pestisida.

Kontrasepsi Oral Pil keluarga berencana, yang mengandung estrogen dan progesteron, tampaknya memiliki potensi teratogenik yang rendah. Meskipun demikian, karena hormon lainnya seperti DES menimbulkan abnormalitas, penggunaan kontrasepsi oral harus dihentikan jika dicurigai terjadi kehamilan.

Kortison Penelitian eksperimental telah berulang kali menunjukkan bahwa kortison yang disuntikkan ke mencit dan kelinci pada tahap tertentu kehamilan menyebabkan tingginya persentase terjadinya langit-langit sumbing pada bayi hewan ini. Beberapa studi epidemiologi terakhir juga menunjukkan bahwa wanita yang meminum kortikosteroid selama kehamilan memiliki risiko yang agak meningkat unt-

uk mempunyai anak dengan sumbing di orofasial.

Penyakit Ibu

Diabetes Gangguan metabolisme karbohidrat selama kehamilan pada ibu pengidap diabetes menyebabkan tingginya insidensi lahir-mati (*stillbirth*), kematian neonatus, bayi yang terlalu besar, dan malformasi kongenital. Risiko anomali kongenital pada anak yang dilahirkan dari ibu dengan diabetes pragestasional (diabetes yang didiagnosa sebelum kehamilan; baik tipe 1 [dependen-insulin] maupun tipe 2 [non dependen-insulin]) adalah tiga hingga empat kali lipat daripada anak dari ibu non-diabetes dan telah dilaporkan kemungkinannya 80% pada anak yang dilahirkan dari ibu yang sudah lama mengidap diabetes. Peningkatan risiko berlaku untuk berbagai malformasi, termasuk defek tabung saraf dan cacat jantung kongenital. Juga terdapat risiko lebih tinggi terjadinya disgenesis kaudal (*sirenomelia*; lihat Gambar 5.8, hal. 58).

Faktor-faktor yang berperan dalam abnormalitas ini belum diketahui, walaupun bukti menunjukkan bahwa perubahan kadar glukosa berperan dan bahwa **insulin** tidak bersifat teratogenik. Dalam hal ini, terdapat hubungan yang signifikan antara derajat keparahan dan lamanya penyakit ibu dengan insidensi malformasi. Juga, pengendalian ketat terhadap kadar glukosa ibu yang dimulai sebelum konsepsi dan berlanjut selama kehamilan menurunkan angka kejadian malformasi hingga mendekati angka kejadian pada mereka yang berada di dalam populasi umum.

Risiko timbulnya cacat lahir yang dikaitkan dengan diabetes gestasional (diabetes yang pertama kali didiagnosa saat hamil) masih belum jelas, dengan beberapa, tapi tidak semua penelitian, menunjukkan risiko yang agak meningkat. Mengingat bahwa onset diabetes gestasional diyakini terjadi sesudah periode kritis untuk menimbulkan cacat lahir struktural (minggu ketiga hingga kedelapan kehamilan), beberapa peneliti telah menunjukkan bahwa peningkatan risiko apapun yang diamati kemungkinan disebabkan oleh fakta bahwa beberapa wanita yang didiagnosa dengan diabetes gestasional mungkin telah mengidap diabetes sebelum hamil, namun tidak terdiagnosa.

Fenilketonuria Ibu dengan **fenilketonuria (PKU)**, yaitu berkurang atau menurunnya enzim fenilalanin hidroksilase, yang menyebabkan peningkatan konsentrasi fenilalanin dalam serum, berisiko mempunyai bayi dengan disabilitas intelektual, mikrosefalus dan cacat jantung. Wanita dengan PKU yang mempertahankan diet rendah fenilalaninnya sebelum terjadinya konsepsi dan selama hamil, menurunkan risiko pada bayinya hingga setara dengan risiko pada populasi umum.

Defisiensi Nutrisi

Walaupun banyak defisiensi nutrisi, khususnya defisiensi vitamin, telah terbukti teratogenik pada hewan percobaan, tetapi bukti untuk sebab dan akibat yang spesifik pada manusia lebih sulit untuk didokumentasikan. Salah satu contoh adalah kretinisme endemik, akibat defisiensi iodium dan ditandai dengan terhambatnya pertumbuhan mental dan fisik. Bukti terbaru juga menandakan bahwa diet kurang metil mengubah ekspresi gen yang dicetak dan dapat menyebabkan cacat lahir dan penyakit, seperti kanker pascanatal. Yang terakhir, studi terbaru menunjukkan bahwa nutrisi ibu yang buruk sebelum dan selama hamil berperan menyebabkan berat badan lahir rendah dan cacat lahir dan bahwa kelaparan berat selama hamil terkait dengan peningkatan dua atau tiga kali lipat timbulnya skizofrenia pada keturunannya.

Obesitas

Obesitas telah mencapai proporsi epidemik di Amerika Serikat dan hampir mencapai dua kali lipat dalam 15 tahun terakhir. **Pada tahun 2007 hingga 2008, lebih dari sepertiga wanita usia reproduksi mengalami obesitas (indeks massa tubuh >30).**

Obesitas pra-kehamilan, berkaitan dengan peningkatan risiko dua kali lipat untuk memiliki anak dengan defek tabung saraf. Hubungan sebab dan akibat antara keduanya belum dipastikan namun kemungkinan berkaitan dengan gangguan metabolik pada ibu yang melibatkan glukosa, insulin, atau faktor lainnya. Obesitas pra-kehamilan juga meningkatkan risiko untuk memiliki bayi dengan cacat jantung, omfalokel, dan anomali kongenital multipel.

Hipoksia

Hipoksia memicu timbulnya malformasi kongenital pada beragam jenis hewan percobaan. Masih perlu dibuktikan apakah hal ini juga berlaku pada manusia. Walaupun anak yang lahir di dataran relatif tinggi biasanya lebih ringan berat badannya dan lebih kecil ukurannya daripada mereka yang dilahirkan dekat atau berada di ketinggian permukaan laut, tidak ada peningkatan insidensi malformasi kongenital yang pernah dilaporkan. Selain itu, wanita dengan penyakit kardiovaskular tipe sianotik sering melahirkan bayi kecil namun biasanya tanpa malformasi kongenital mayor.

Logam Berat

Beberapa tahun lalu, peneliti di Jepang mencatat bahwa sejumlah ibu yang mengonsumsi makanan yang terutama terdiri dari ikan telah melahirkan anak-anak dengan berbagai gejala neurologis yang menyerupai *cerebral palsy*. Pemeriksaan lebih lanjut mengungkapkan bahwa ikan tersebut mengandung **merkuri organik** dalam kadar yang sangat tinggi, yang dialirkan ke Teluk Minamata dan perairan tepi pantai Jepang lainnya oleh indu-

stri-industri besar. Banyak dari ibu tersebut tidak memperlihatkan gejala apapun, yang menandakan bahwa janin lebih sensitif terhadap merkuri daripada ibu. Di Amerika Serikat, diamati temuan yang sama ketika biji jagung yang disemprot dengan fungisida mengandung merkuri diberikan pada babi dan kemudian dagingnya dikonsumsi oleh wanita hamil. Demikian pula, di Irak, beberapa ribu bayi terkena setelah ibu mereka memakan gandum yang diberi fungisida mengandung merkuri.

Timbal telah dikaitkan dengan meningkatnya abortus, retardasi pertumbuhan, dan gangguan neurologis.

Teratogenesis yang Diperantarai Pria

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa paparan terhadap bahan kimia dan agen lainnya, seperti etilnitrosourea dan radiasi, dapat menyebabkan mutasi pada sel germinativum pria. Penelitian epidemiologis telah mengaitkan pekerjaan ayah dan paparan lingkungan terhadap merkuri, timbal, bahan pelarut, alkohol, rokok dan senyawa lainnya pada kejadian abortus spontan, berat badan lahir rendah, dan cacat lahir. **Usia ayah yang lanjut** adalah faktor peningkat risiko untuk beberapa cacat lahir struktural, sindrom Down, dan mutasi dominan otosom baru. Yang menarik, beberapa penelitian menunjukkan bahwa pria berusia kurang dari 20 tahun juga memiliki risiko lebih besar menjadi ayah dari anak dengan cacat lahir, tetapi hasil penelitian lainnya tidak meyakinkan. Bahkan transmisi toksisitas yang diperantarai oleh ayah

mingkin terjadi melalui cairan semen dan dari kontaminasi barang rumah tangga oleh bahan kimia yang terbawa di baju kerja ayah.

DIAGNOSIS PRANATAL

Dokter perinatalogi mempunyai beberapa pendekatan untuk menilai pertumbuhan dan perkembangan janin di dalam uterus (*in utero*), mencakup **ultrasonografi, pemeriksaan penapisan serum ibu, amniocentesis, dan pengambilan sampel vilus korion**. Secara bersama, teknik-teknik ini dirancang untuk mendeteksi malformasi, abnormalitas genetik, pertumbuhan janin secara keseluruhan, dan komplikasi kehamilan, seperti abnormalitas plasenta dan uterus. Penggunaan dan perkembangan terapi *in utero* telah menjanjikan konsep baru yang mengemukakan bahwa janin kini adalah seorang pasien.

Ultrasonografi

Ultrasonografi adalah teknik yang relatif non-invasif dengan menggunakan gelombang suara berfrekuensi tinggi yang dipantulkan dari jaringan untuk menciptakan gambar (*image*). Pendekatan ini dapat dilakukan secara transabdomen maupun transvagina, pendekatan transvagina mampu membentuk gambar dengan resolusi yang lebih tinggi (Gambar 9.6). Bahkan, teknik ini, yang pertama kali dikembangkan pada tahun 1950an, telah berkembang ke tahap yang memungkinkan untuk mendeteksi aliran darah di dalam pembuluh darah besar, gerakan katup jantung, dan aliran cairan di dalam trakea dan bronkus. Teknik ini aman dan sering digunakan, dengan sekitar 80% wanita hamil di Amerika Serikat menjalani paling sedikit satu kali pemindaian.

Parameter penting yang diungkapkan oleh ultrasonografi mencakup karakteristik usia dan pertumbuhan janin; ada atau tidak adanya anomali kongenital; status lingkungan uterus, termasuk jumlah cairan amnion (Gambar 9.7A); posisi plasenta dan aliran darah umbilikus; dan bilamana terdapat kehamilan multipel (Gambar 9.7B). Seluruh faktor ini kemudian digunakan untuk menentukan pendekatan yang tepat untuk menangani kehamilan ibu yang bersangkutan.

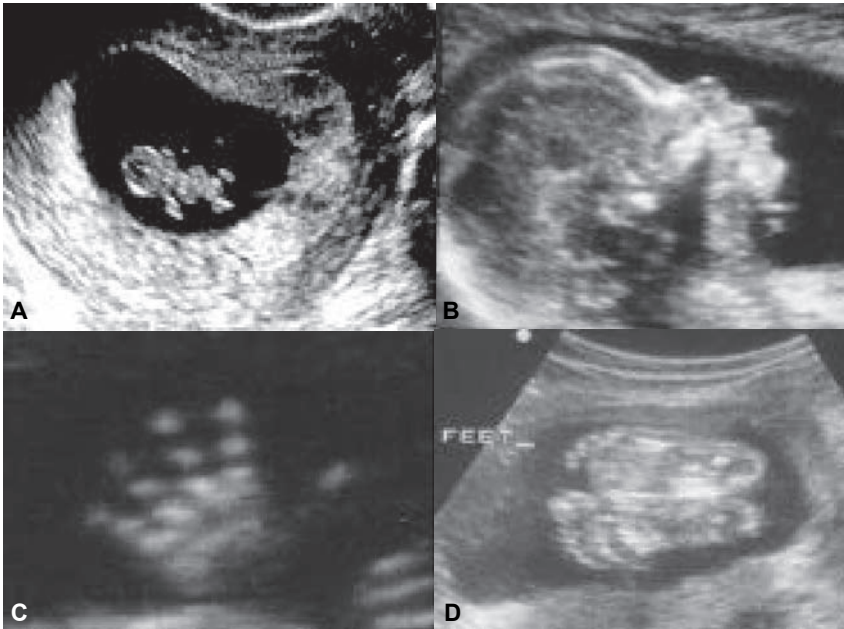
Penentuan usia dan pertumbuhan janin penting dalam merencanakan penatalaksanaan kehamilan, khususnya untuk bayi dengan berat badan lahir rendah. Bahkan, penelitian menunjukkan bahwa kehamilan yang dipantau dan dikelola menggunakan ultrasonografi, pada bayi dengan berat badan lahir rendah menurunkan angka mortalitas hingga 60% dibandingkan dengan kelompok yang tidak dipantau. Usia dan pertumbuhan janin dinilai dengan panjang puncak

Korelasi Klinis

Pencegahan Cacat Lahir

Banyak cacat lahir dapat dicegah. Sebagai contoh, suplementasi garam dengan iodium menurunkan disabilitas intelektual dan deformitas tulang akibat **kretinisme**. Mengontrol metabolik wanita dengan diabetes atau PKU secara ketat sebelum konsepsi menurunkan insidensi cacat lahir pada keturunannya. **Suplementasi folat** menurunkan insidensi defek tabung saraf, seperti spina bifida dan anensefalus, dan juga menurunkan risiko abnormalitas yang diinduksi hipertemia. Menghindari alkohol selama **semua** tahapan kehamilan menurunkan insidensi cacat lahir. Komponen penting dari seluruh strategi pencegahan adalah memulai intervensi **sebelum konsepsi**.

Para dokter yang meresepkan obat bagi wanita usia subur perlu mempertimbangkan kemungkinan kehamilan dan potensi teratogenisitas obat yang diberikan. Ratusan anak telah dilahirkan dengan cacat lahir berat yang disebabkan oleh **retinoid (embriopati isotretinoin)**, senyawa yang digunakan untuk terapi akne kistik (isotretinoin, Accutane). Karena penderita akne biasanya berusia muda dan kemungkinan aktif secara seksual, agen-agen ini harus digunakan secara hati-hati.

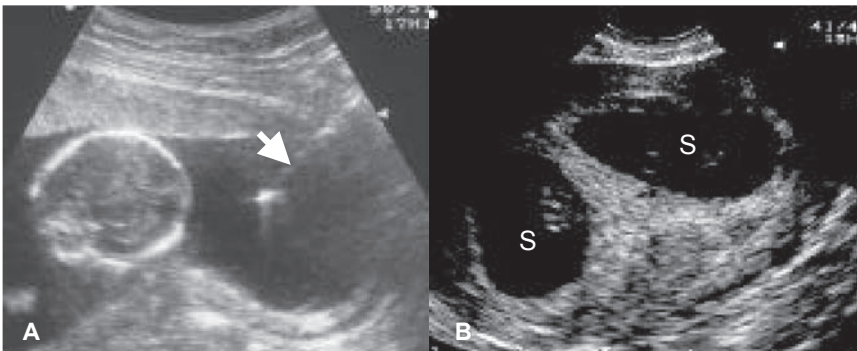


Gambar 9.6 Contoh efektivitas ultrasonografi dalam mencitrakan mudigah dan janin. **A.** mudigah berusia 6 minggu. **B.** Pandangan lateral wajah janin. **C.** Tangan. **D.** Kaki.

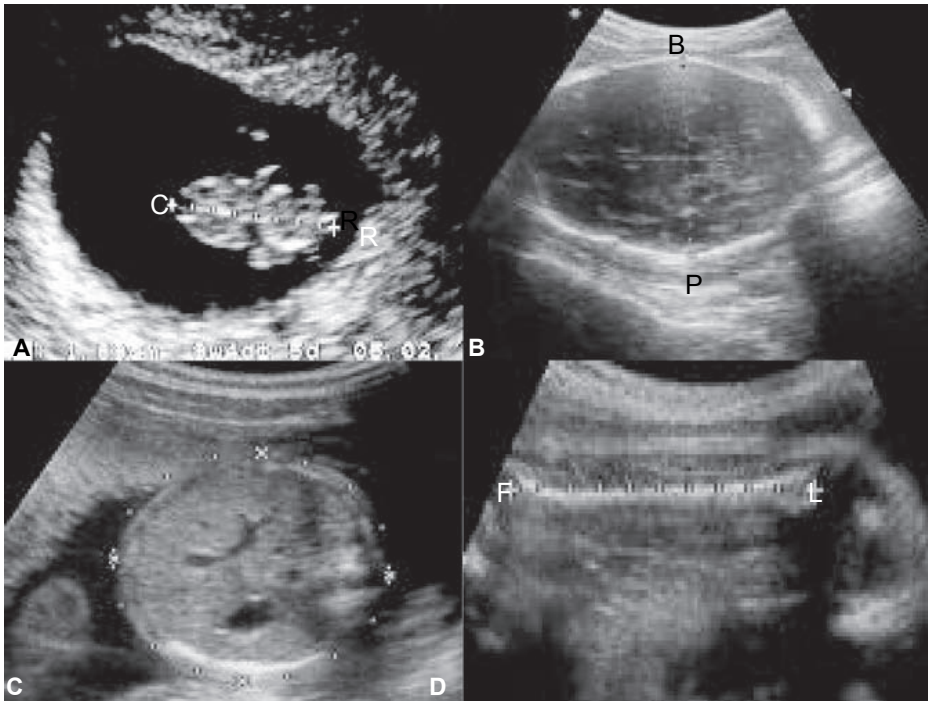
kepala-bokong selama minggu ke-5 hingga minggu ke 10 kehamilan. Sesudah itu, digunakan kombinasi pengukuran-termasuk **diameter biparietal (BPD)** tulang tengkorak, **panjang femur**, dan **lingkar perut** (Gambar 9.8). Pengukuran multipel terhadap parameter-parameter ini seiring dengan waktu dapat memperbaiki kemampuan kita untuk menentukan tingkat pertumbuhan janin.

Malformasi kongenital yang dapat ditentukan oleh ultrasonografi mencakup defek tabung saraf, anensefalus dan spina bifida (lihat Bab 18); defek dinding abdomen, seperti omfalokel dan gastroskisis (lihat Bab 15); serta cacat jantung (lihat Bab 13) dan defek wajah, termasuk bibir sumbing dan langit-langit sumbing (lihat Bab 17).

Ultrasonografi juga dapat digunakan untuk menapis sindrom Down dan beberapa abnormalitas terkait kromosom lainnya melalui uji yang disebut *nuchal trans-lucency*. Uji ini melibatkan pengukuran ruang translusen di bagian posterior leher bayi, tempat cairan berakumulasi bila terdapat sindrom Down dan beberapa abnormalitas lainnya. Uji ini dilakukan pada minggu ke-11 hingga ke-14 kehamilan. Informasi dari uji ini, bersama dengan hasil uji penapisan serum ibu dan usia ibu, dapat digabungkan untuk menentukan estimasi risiko. Kemudian, berdasarkan penilaian risiko, seorang wanita dapat memutuskan apakah ia menginginkan uji yang invasif, seperti amniosentesis, yang akan memberikan diagnosis pasti.



Gambar 9.7 A. Citra ultrasonografi yang menunjukkan letak tengkorak janin dan penempatan jarum ke dalam rongga amnion (panah) selama amniosentesis. **B.** Kembar. Ultrasonografi menunjukkan adanya dua kantong kehamilan (S).



Gambar 9.8 Ultrasonografi menunjukkan ukuran yang digunakan untuk menilai pertumbuhan mudigah dan janin. **A.** Panjang puncak kepala-bokong (C-R) pada mudigah 7 minggu. **B.** Diameter biparietal (B-P) pada tengkorak. **C.** Lingkaran perut. **D.** Panjang femur (F-L).

Uji Penapisan Serum Ibu

Penelitian untuk mencari penanda biokimiawi guna menilai keadaan janin mendorong dikembangkan **uji penapisan serum ibu**. Salah satu pemeriksaan pertama dari uji ini adalah konsentrasi a-fetoprotein (AFP) serum. AFP normalnya diproduksi oleh hati janin, kadarnya memuncak pada sekitar minggu ke-14, dan "bocor" ke dalam sirkulasi ibu melalui plasenta. Oleh sebab itu, konsentrasi AFP meningkat di dalam serum ibu selama trimester kedua dan mulai terus menurun sesudah usia kehamilan 30 minggu. Pada kasus defek tabung saraf dan beberapa abnormalitas lainnya, termasuk omfalokel, gastroskisis, ekstrofi kandung kemih, sindrom pita amnion, teratoma sakrokoksigeal, dan atresia usus, kadar AFP meningkat di dalam cairan amnion dan serum ibu. Pada keadaan lainnya, konsentrasi AFP menurun, misalnya pada sindrom Down, trisomi 18, abnormalitas kromosom seks, dan triploidi. Penapisan AFP, digabungkan dengan uji penanda trimester kedua lainnya (misal, *human chorionic gonadotropin* [HCG], estriol non konjugasi, dan inhibin A) dapat meningkatkan angka pendeteksian untuk cacat lahir dengan menggunakan studi penapisan serum ini.

Amniosentesis

Sewaktu amniosentesis, sebuah jarum dimasukkan secara transabdomen ke dalam rongga amnion (diidentifikasi menggunakan ultrasonografi; Gambar 9.7A), dan diambil sekitar 20 hingga 30 ml cairan.

Karena jumlah cairan yang dibutuhkan tersebut, prosedur ini biasanya tidak dilakukan sebelum usia kehamilan mencapai 14 minggu, agar tersedia jumlah cairan yang memadai tanpa membahayakan janin. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa risiko kematian janin akibat prosedur ini cukup rendah yaitu 1 dalam 300 hingga 500, tetapi mungkin lebih kecil bila dilakukan di pusat pelayanan dan oleh orang yang terampil dalam melakukan teknik ini.

Cairan kemudian dianalisis untuk faktor biokimia, seperti AFP dan asetilkolinesterase. Selain itu, sel-sel janin, yang terlepas ke dalam cairan amnion, dapat diambil dan digunakan untuk penentuan kariotipe metafase dan analisis genetik lainnya (lihat Bab 2). Sayangnya, sel-sel yang diambil tidak membelah secara cepat sehingga harus dilakukan kultur sel yang mengandung mitogen untuk menghasilkan sel-sel metafase yang cukup untuk dilakukan analisis. Oleh sebab itu, hasilnya baru tersedia dalam 1-2 minggu setelah prosedur. Setelah kromosom berhasil diperoleh, dapat diidentifikasi perubahan kromosom mayor, seperti translokasi, pemutusan, trisomi, dan monosomi. Dengan zat warna khusus (Giemsa) dan teknik beresolusi tinggi, pola pita kromosom dapat ditentukan. Lebih lanjut, dengan kemajuan terbaru pada biologi molekular, beberapa analisis molekular canggih yang menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR) dan penentuan genotipe telah meningkatkan tingkat deteksi untuk abnormalitas genetik.

Pengambilan Sampel Vilus Korion

Pengambilan sampel vilus korion (CVS, *chorionic villus sampling*) dilakukan dengan memasukkan jarum melalui transabdomen atau transvagina ke dalam massa plasenta dan mengaspirasi sekitar 5 hingga 30 mg jaringan vilus. Sel-sel dapat segera dianalisis, tetapi akurasi hasil masih menjadi masalah karena tingginya frekuensi kesalahan pada kromosom di dalam plasenta normal. Oleh sebab itu, sel-sel dari inti mesenkim diisolasi oleh tripsinisasi trofoblas eksternal dan dibiakkan. Karena banyaknya sel yang diperoleh, hanya diperlukan 2-3 hari di dalam biakan agar dapat dilakukan analisis genetik. Oleh sebab itu, waktu untuk penentuan karakteristik genetik janin lebih singkat dibandingkan dengan amniosentesis. Risiko keguguran terkait prosedur CVS ini bila dilakukan oleh tenaga ahli yang berpengalaman tampaknya mendekati risiko pada amniosentesis. Namun, terdapat indikasi bahwa prosedur ini memiliki risiko yang lebih besar untuk menyebabkan cacat reduksi ekstremitas, terutama pada jari-jari.

Dahulu, uji diagnostik pranatal ini tidak dilakukan secara rutin, kecuali ultrasonografi. Namun, mulai tahun 2007, *American College of Obstetricians and Gynecologists* telah menganjurkan bahwa uji invasif (amniosentesis atau CVS) untuk aneuploidi (jumlah kromosom abnormal) harus tersedia untuk semua wanita, tanpa memerhatikan usia wanita yang bersangkutan. Faktor-faktor yang menempatkan wanita pada risiko yang lebih tinggi mencakup hal-hal berikut ini:

- Usia ibu yang lanjut (35 tahun atau lebih);
- Riwayat masalah genetik pada keluarga, seperti orang tua yang mempunyai anak dengan sindrom Down atau defek tabung saraf;
- Adanya penyakit pada ibu, seperti diabetes; dan
- Hasil ultrasonografi atau uji penapisan serum yang abnormal

TERAPI JANIN

Transfusi Janin

Pada kasus anemia janin akibat antibodi ibu atau penyebab lainnya, dapat dilakukan transfusi darah untuk janin. Ultrasonografi digunakan untuk menuntun jarum yang dimasukkan ke dalam vena umbilikal dan darah ditransfusi secara langsung ke dalam janin.

Terapi Medis Janin

Terapi untuk infeksi, aritmia jantung janin, gangguan fungsi tiroid dan masalah medis lainnya biasanya diberikan pada ibu dan mencapai kompartemen janin setelah melewati plasenta. Namun, pada beberapa kasus, agen dapat diberikan langsung ke janin melalui injeksi intramuskular ke dalam regio gluteus atau melalui vena umbilikal.

Pembedahan Janin

Berkat kemajuan pada ultrasonografi dan prosedur pembedahan, operasi pada janin kini dapat dilakukan. Meskipun begitu, karena risiko pada ibu, bayi, dan kehamilan berikutnya, prosedur ini hanya dilakukan di pelayanan kesehatan dengan tim yang telah terlatih dan hanya bila tidak terdapat alternatif lainnya. Beberapa jenis pembedahan dapat dilakukan, termasuk menempatkan pirau (*shunt*) untuk mengeluarkan cairan dari organ dan rongga. Sebagai contoh, pada penyakit obstruktif saluran kemih (uretra), sebuah pirau dapat dimasukkan ke dalam kandung kemih janin. Hanya ada satu masalah yaitu mendiagnosis kondisi tersebut sedini mungkin untuk mencegah kerusakan ginjal. Pembedahan *ex utero*, yaitu dengan membuka uterus dan janin dioperasi secara langsung, telah dilakukan untuk menangani hernia diafragmatika kongenital, mengangkat lesi kistik (adenomatoid) di dalam paru, dan memperbaiki defek spina bifida. Juga, dalam tahun-tahun terakhir, intervensi pada janin kini telah tersedia untuk cacat jantung kongenital tertentu. Namun, pada masa sekarang, sebagian besar intervensi bedah pada janin masih dianggap bersifat eksperimental dan masih menjalani uji klinis secara acak untuk menentukan efektivitasnya.

Transplantasi Sel Punca dan Terapi Gen

Karena janin belum mengembangkan imunokompetensi di bawah usia kehamilan 18 minggu, jaringan atau sel dapat ditransplantasikan sebelum masa tersebut tanpa reaksi penolakan. Penelitian di bidang ini berpusat pada sel punca (*stem cell*) hematopoietik untuk penanganan imunodefisiensi dan gangguan hematologi. Terapi gen untuk penyakit metabolik yang diwariskan, seperti *Tay-Sachs* dan fibrosis kistik, juga sedang diteliti.

Ringkasan

Berbagai agen (Tabel 9.1, hal. 120) dan faktor genetik telah diketahui menyebabkan malformasi kongenital dan sekitar 3% dari seluruh bayi lahir hidup akan mengalami cacat lahir. Agen yang menyebabkan cacat lahir mencakup virus, seperti rubela dan sitomegalovirus; radiasi; obat-obatan seperti thalidomid, aminopterin, antikonvulsan, antipsikotik, dan anticemas; obat-obatan "pergaulan" seperti rokok, dan alkohol; hormon, seperti DES; dan diabetes ibu. Efek teratogen bergantung pada **genotipe ibu dan janin, tahap perkembangan** sewaktu terjadi pajanan, dan **dosis dan lamanya pajanan** agen. Sebagian besar malformasi mayor terjadi sewaktu **periode embriogenesis (periode teratogenik; minggu ketiga hingga minggu kedelapan)**, tetapi pada tahap sebelum dan sesudah masa ini, janin juga

memasukkan jarum ke dalam rongga amnion untuk mengambil sampel cairan. Cairan ini dapat dianalisis secara biokimiawi dan juga memberikan sel-sel untuk kultur dan analisis genetik. **Pengambilan sampel vilus korion (CVS)** melibatkan aspirasi sampel jaringan secara langsung dari plasenta untuk memperoleh sel-sel guna analisis genetik. Dahulu, prosedur invasif, seperti amniosentesis dan CVS, hanya ditawarkan pada wanita dengan risiko tinggi, seperti wanita berusia lanjut (35 tahun atau lebih), riwayat defek tabung saraf pada keluarga, riwayat kehamilan dengan abnormalitas kromosom, abnormalitas kromosom pada orang tua, dan seorang ibu yang menjadi *carrier* kelainan terkait-X. Pada beberapa tahun terakhir, risiko akibat prosedur ini telah menurun sehingga prosedur ini telah tersedia secara luas.

Kedokteran modern juga berhasil menempatkan janin sebagai seorang pasien yang dapat menerima terapi, seperti transfusi, obat-obatan untuk penyakit, pembedahan janin dan terapi gen.

tetap berada dalam periode rentan, sehingga tidak ada periode kehamilan yang benar-benar bebas risiko. **Pencegahan** terhadap berbagai cacat lahir mungkin dilakukan, tetapi bergantung pada memulai tindakan pencegahan **sebelum konsepsi** dan meningkatkan kesadaran dokter dan ibu hamil terhadap risiko tersebut.

Banyak teknik yang tersedia untuk menilai status pertumbuhan dan perkembangan janin. **Ultrasonografi** dapat secara akurat menentukan usia janin, parameter pertumbuhan, dan dapat mendeteksi berbagai malformasi. **Uji penapisan serum ibu** untuk AFP dan penanda lainnya, dapat menunjukkan adanya defek tabung saraf atau abnormalitas lainnya. Kombinasi uji penapisan serum ibu dan ultrasonografi untuk mendeteksi **nuchal translucency** dapat digunakan untuk mendeteksi sindrom Down dan beberapa abnormalitas terkait kromosom lainnya. **Amniosentesis** adalah prosedur yang memasukkan jarum ke dalam rongga amnion untuk mengambil sampel cairan. Cairan ini dapat dianalisis secara biokimiawi dan juga memberikan sel-sel untuk kultur dan analisis genetik. **Pengambilan sampel vilus korion (CVS)** melibatkan aspirasi sampel

jaringan secara langsung dari plasenta untuk memperoleh sel-sel guna analisis genetik. Dahulu, prosedur invasif, seperti amniosentesis dan CVS, hanya ditawarkan pada wanita dengan risiko tinggi, seperti wanita berusia lanjut (35 tahun atau lebih), riwayat defek tabung saraf pada ke-luarga, riwayat kehamilan dengan abnormalitas kromosom, abnormalitas kromosom pada orang tua, dan seorang ibu yang menjadi *carrier* kelainan terkait-X. Pada beberapa tahun terakhir, risiko akibat prosedur ini telah menurun sehingga prosedur ini telah tersedia secara luas.

Kedokteran modern juga berhasil menempatkan janin sebagai seorang pasien yang dapat menerima terapi, seperti transfusi, obat-obatan untuk penyakit, pembedahan janin dan terapi gen.

Masalah untuk Dipecahkan

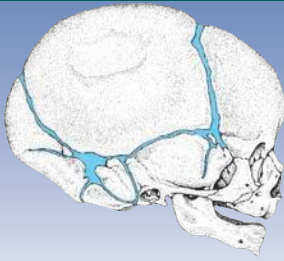
1. Amniosentesis mengungkapkan adanya peningkatan kadar AFP. Apa yang harus disertakan dalam diagnosis banding, dan bagaimana diagnosis pasti dapat ditegakkan?
2. Seorang wanita berusia 40 tahun sedang hamil sekitar 8 minggu. Pemeriksaan apa saja yang tersedia untuk menentukan apakah janinnya mengidap sindrom Down? Apa saja risiko dan manfaat setiap teknik tersebut?
3. Mengapa penting untuk menentukan keadaan seorang bayi sebelum lahir? Faktor ibu atau keluarga apa yang dapat meningkatkan kekhawatiran Anda terhadap kesejahteraan janin dalam kandungan?
4. Apa saja faktor yang memengaruhi kerja suatu teratogen?
5. Seorang wanita muda yang sedang hamil 3 minggu mengalami demam 104°F namun menolak minum obat-obatan karena ia cemas obat-obatan akan membahayakan bayinya. Apakah pendapatnya benar?
6. Seorang wanita yang merencanakan kehamilan meminta nasihat mengenai asam folat dan vitamin lainnya. Apakah ia perlu mengonsumsi suplemen-suplemen tersebut, dan jika ya, kapan dan berapa banyak?
7. Seorang wanita pengidap diabetes dependen-insulin yang berencana hamil, mencemaskan kemungkinan efek berbahaya dari penyakitnya terhadap janinnya. Apakah kecemasannya beralasan dan apa yang akan Anda anjurkan?

2

PART

Embriologi Berbasis Sistem





BAB 10

Tulang Rangka Aksial

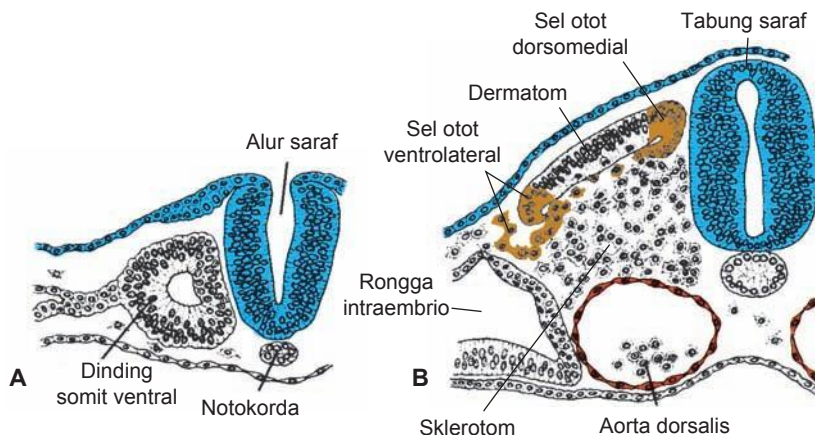
Tulang rangka aksial mencakup tengkorak, kolumna vertebralis, iga, dan sternum. Secara umum, sistem tulang rangka berkembang dari **mesoderm paraksial** dan **mesoderm lempeng lateral (lapisan parietal)** serta dari krista neuralis. Mesoderm paraksial membentuk serangkaian jaringan **tersegmentasi** yang memblok di kedua sisi tabung saraf, yang dikenal sebagai **somitomer** di regio kepala dan somit dari regio oksipital ke kaudal. Somit berdiferensiasi menjadi bagian ventromedial, **sklerotom**, dan bagian dorsolateral, **dermomiotor**. Di akhir minggu keempat, sel-sel sklerotom menjadi polimorfik dan membentuk jaringan yang tersusun longgar, yang disebut **mesenkim**, atau jaringan ikat embrional (Gambar 10.1). Sel-sel mesenkim memiliki ciri bermigrasi dan berdiferensiasi dalam berbagai cara. Sel-sel ini dapat menjadi fibroblas, kondroblas, atau **osteoblas (sel pembentuk-tulang)**.

Kapasitas mesenkim untuk membentuk tulang tidak terbatas pada sel-sel sklerotom, tetapi juga pada lapisan parietal mesoderm lempeng lateral dinding tubuh. Lapisan mesoderm ini membentuk tulang gelang bahu dan panggul, tulang ekstremitas dan sternum (lihat Bab 12). Sel-sel krista neuralis di

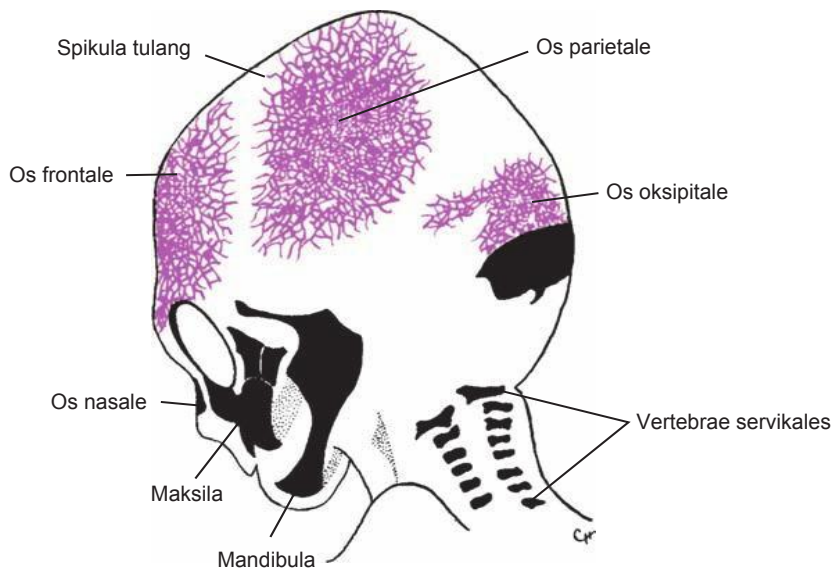
regio kepala juga berdiferensiasi menjadi mesenkim dan ikut serta dalam pembentukan tulang-tulang wajah dan tengkorak. Sisa tengkorak berasal dari somit oksipital dan somitomer. Pada beberapa tulang, seperti tulang pipih tengkorak, mesenkim di dermis berdiferensiasi langsung menjadi tulang, suatu proses yang dikenal sebagai **osifikasi intramembranosa** (Gambar 10.2). Namun pada sebagian besar tulang, termasuk dasar tengkorak dan ekstremitas, sel-sel mesenkim mula-mula membentuk **model kartilago hialin**, yang kemudian mengalami penulangan oleh **osifikasi endokondral** (Gambar 10.3). Paragraf berikut membahas mengenai perkembangan struktur tulang yang terpenting dan beberapa abnormalitasnya.

TENGKORAK

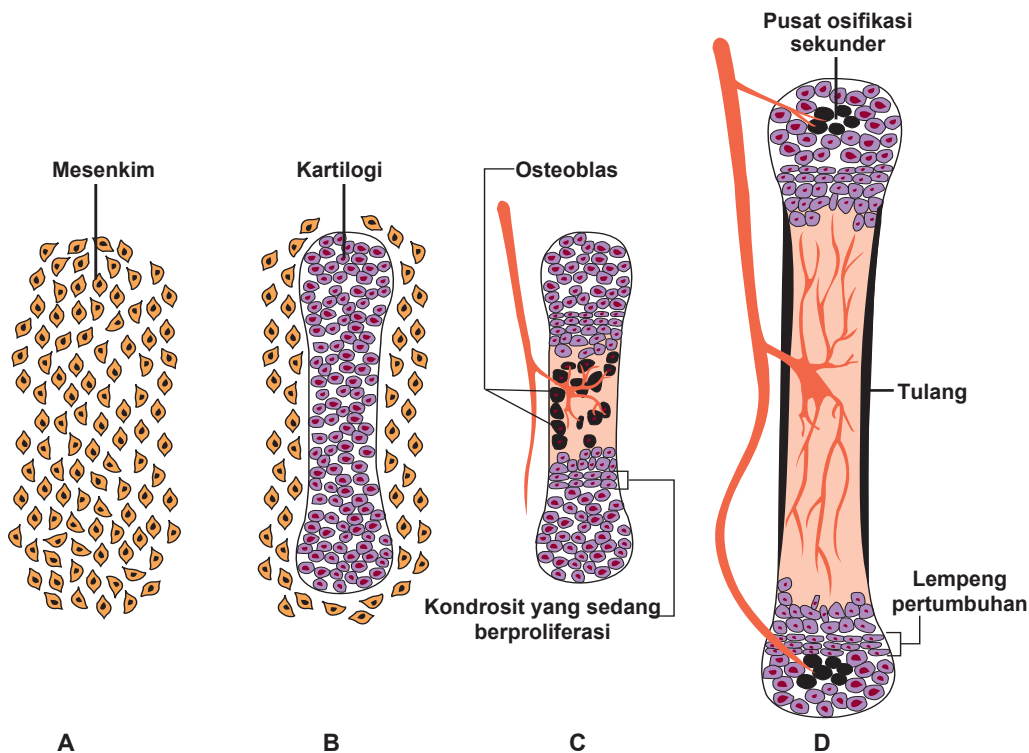
Tengkorak dapat dibagi menjadi dua bagian: **neurokranium**, yang membentuk wadah protektif di sekeliling otak, dan **viserokranium**, yang membentuk tulang rangka wajah.



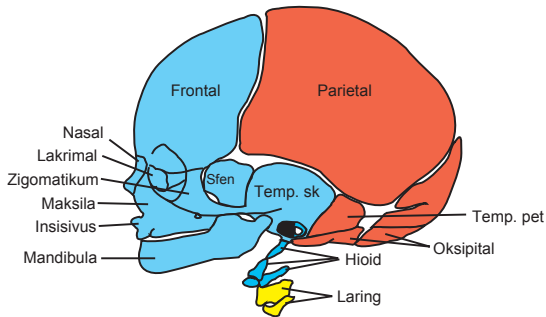
Gambar 10.1 Perkembangan somit. **A.** Sel mesoderm paraksial tersusun mengelilingi sebuah rongga kecil. **B.** Sebagai hasil dari diferensiasi lebih lanjut, sel-sel di dinding ventromedial kehilangan susunan epitelnya dan menjadi mesenkim. Secara bersama, sel-sel tersebut dinamai sklerotom. Sel-sel di regio ventrolateral dan dorsomedial membentuk sel-sel otot dan juga bermigrasi di bawah sisa epitel dorsal (dermatom) untuk membentuk miotom.



Gambar 10.2 Tulang tengkorak pada janin berusia 3 bulan menunjukkan penyebaran spikula tulang dari pusat osifikasi primer di dalam tulang pipih tengkorak.



Gambar 10.3 Pembentukan tulang endokondral. **A.** Sel-sel mesenkim mulai memadat dan berdiferensiasi menjadi kondrosit. **B.** Kondrosit membentuk model kartilaginosa pada bakal tulang. **C,D.** Pembuluh darah menginvasi pusat model kartilaginosa, membawa osteoblas (*sel hitam*) dan membatasi sel-sel kondrosit yang sedang berproliferasi di ujung (epifisis) tulang. Kondrosit di sisi batang (diafisis) mengalami hipertrofi dan apoptosis sewaktu kondrosit ini memineralkan matriks di sekelilingnya. Osteoblas berikatan dengan matriks yang termineralisasi dan mengendapkan matriks tulang. Kemudian, seiring dengan pembuluh darah menginvasi epifisis, terbentuk pusat osifikasi sekunder. Pertumbuhan tulang dipertahankan oleh proliferasi kondrosit di dalam lempeng pertumbuhan.



Gambar 10.4 Struktur tulang rangka kepala dan wajah. Mesenkim untuk struktur ini berasal dari kista neuralis (biru), mesoderm paraksial (somit dan somitomer) (merah), dan mesoderm lempeng lateral (kuning).

Neurokranium

Neurokranium paling mudah dibagi menjadi dua bagian: (1) **bagian membranosa**, yang terdiri dari **tulang pipih** yang mengelilingi otak sebagai suatu kubah, dan (2) **bagian kartilaginosa**, atau **kondrokranium**, yang membentuk tulang dasar tengkorak.

Neurokranium membranosa

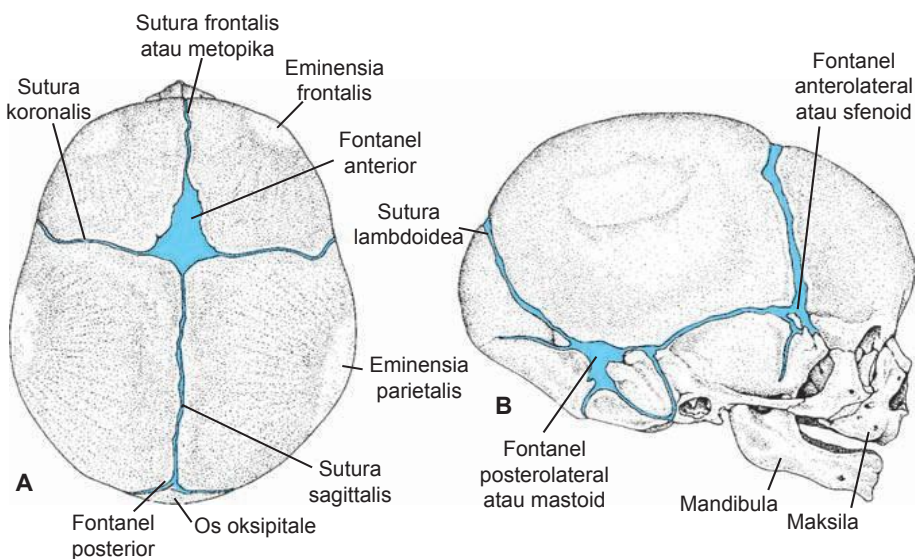
Bagian membranosa tengkorak berasal dari sel kista neuralis dan mesoderm paraksial sebagaimana ditunjukkan di Gambar 10.4. Mesenkim dari kedua sumber ini masuk ke otak dan mengalami **osifikasi intramembranosa**. Hasilnya adalah pembentukan sejumlah tulang pipih membranosa yang ditandai dengan adanya **spikula tulang** seperti jarum. Spikula ini secara progresif menyebar dari pusat osifikasi primer me-

nuju ke tepi (Gambar 10.2). Dengan perkembangan selanjutnya selama kehidupan janin dan pascanatal, tulang membranosa membesar melalui aposisi lapisan-lapisan baru di atas permukaan luar dan dengan resorpsi osteoklastik secara bersamaan dari dalam.

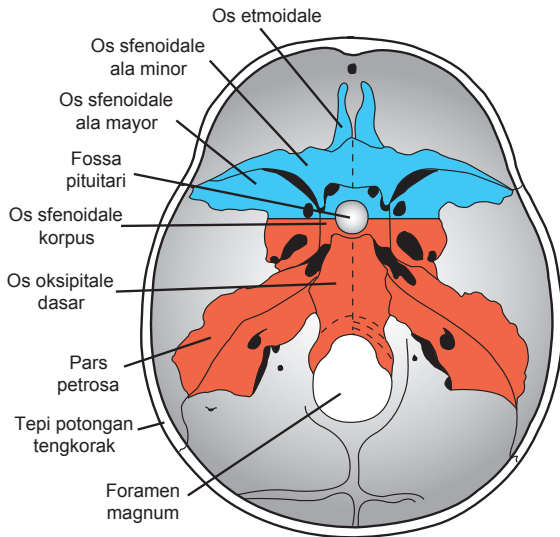
Tengkorak Bayi Baru Lahir

Saat lahir, tulang pipih tengkorak terpisah satu sama lain oleh suatu anyaman sempit jaringan ikat, **sutura**, yang juga berasal dari dua sumber: sel kista neuralis (sutura sagitalis) dan mesoderm paraksial (sutura koronaris). Di titik tempat lebih dari dua tulang bertemu, suturnya melebar dan disebut **fontanel** (Gambar 10.5). Fontanel yang paling menonjol adalah **fontanel anterior**, yang terletak di tempat pertemuan dua tulang parietal dan dua tulang frontal. Sutura dan fontanel memungkinkan tulang-tulang tengkorak untuk saling tumpang tindih (**molase**) sewaktu dilahirkan. Segera setelah lahir, tulang-tulang membranosa bergerak kembali ke posisi semula, dan tengkorak tampak besar dan bulat. Bahkan, ukuran kubah lebih besar dibandingkan dengan regio wajah yang kecil (Gambar 10.5B).

Beberapa sutura dan fontanel tetap membranosa selama beberapa waktu sesudah lahir. Tulang-tulang kubah tengkorak terus tumbuh sesudah lahir, terutama karena otak tumbuh. Walaupun seorang anak berusia 5-7 tahun memiliki hampir seluruh kapasitas kraniumnya, beberapa sutura tetap terbuka hingga masa dewasa. Pada beberapa tahun pertama sesudah lahir, palpasi fontanel anterior dapat memberikan informasi yang bermanfaat



Gambar 10.5 seorang bayi baru lahir, dilihat dari atas **A** dan dari sisi kanan **B**. Perhatikan fontanel anterior dan posterior serta suturnya. Fontanel posterior menutup sekitar 3 bulan sesudah lahir; fontanel anterior menutup sekitar pertengahan tahun kedua. Banyak sutura yang lenyap pada masa dewasa.



Gambar 10.6 Pandangan dorsal kondrokranium, atau dasar tengkorak, pada orang dewasa menunjukkan tulang-tulang yang dibentuk oleh osifikasi endokondral. Tulang-tulang yang membentuk bagian rostral hingga separuh rostral sela tursika berasal dari krista neuralis dan membentuk kondrokranium prekorda (di depan notokorda) (*biru*). Tulang-tulang yang membentuk bagian posterior dari bagian ini berasal dari mesoderm paraksial (kondrokranium korda) (*merah*).

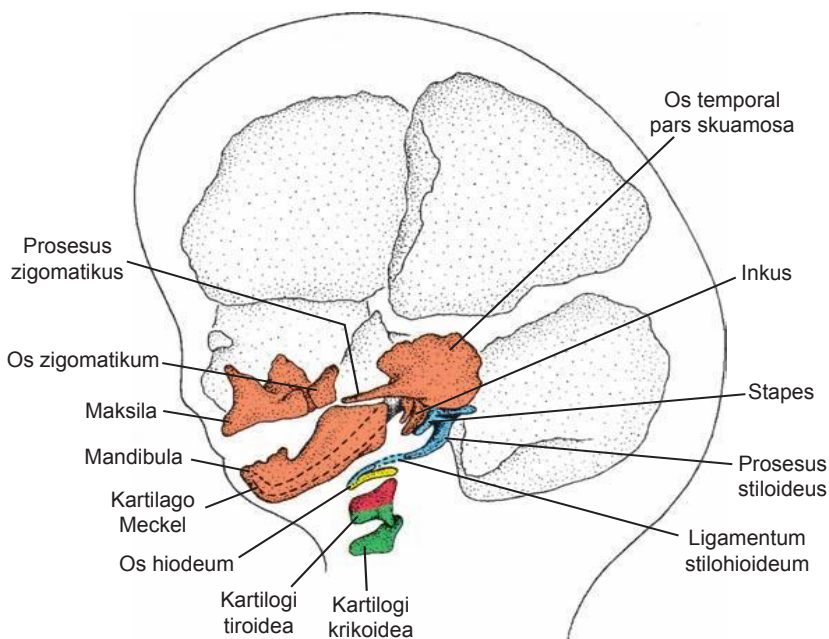
seperti apakah osifikasi tengkorak berjalan normal dan apakah tekanan intrakranial normal. Pada sebagian besar kasus, fontanel anterior menutup pada usia 18 bulan dan fontanel posterior menutup pada usia 1-2 bulan.

Neurokranium Kartilaginosa atau Kondrokranium

Neurokranium kartilaginosa atau kondrokranium tengkorak mula-mula terdiri dari sejumlah kartilago yang terpisah. Tulang-tulang yang terletak di depan batas rostral notokorda, yang berakhir setinggi hipofisis di tengah sela tursika, berasal dari sel krista neuralis. Tulang-tulang ini membentuk **kondrokranium prekorda**. Tulang-tulang yang terletak di posterior hingga batas ini berasal dari sklerotom oksipital yang dibentuk oleh mesoderm paraksial dan membentuk **kondrokranium korda**. Dasar tengkorak dibentuk ketika kartilago-kartilago ini menyatu dan mengalami penulangan oleh osifikasi endokondral (Gambar 10.3 dan 10.6).

Viserokraium

Viserokranium, yang terdiri dari tulang-tulang wajah, dibentuk terutama dari dua arkus faring yang pertama (lihat Bab 17). Arkus pertama membentuk bagian dorsal, **prosesus maksilaris**, yang membentang ke depan di bawah regio mata dan membentuk **maksila**, **os zigomatikum**, dan **bagian os temporale** (Gambar 10.7). Bagian ventral, prosesus mandibularis, berisi kartilago Meckel. Mesenkim di sekitar kartilago Meckel memadat dan mengalami penulangan oleh osifikasi intramembranosa untuk membentuk **mandibula**. Kartilago Meckel menghilang kecuali di **ligamentum sfenomandibulare**. Ujung dorsal prosesus mandibularis, bersama dengan bagian arkus faring kedua, kemudian



Gambar 10.7 Pandangan lateral regio kepala dan leher pada janin yang lebih tua menunjukkan turunan kartilago arkus faring yang berperan dalam membentuk tulang wajah.

membentuk **inkus**, **maleus** dan **stapes** (Gambar 10.7). Osifikasi ketiga osikula tersebut dimulai di bulan keempat, membuat ketiga tulang itu menjadi tulang-tulang pertama yang terosifikasi sepenuhnya. Mesenkim untuk pembentukan tulang-tulang wajah berasal dari sel krista neuralis, termasuk os nasale dan os lakrimale (Gambar 10.4).

Pada awalnya, wajah berukuran kecil dibandingkan dengan neurokranium. Penampakan ini disebabkan oleh (1) hampir tidak adanya sinus udara paranasal dan (2) kecilnya ukuran tulang, khususnya rahang. Dengan munculnya gigi dan berkembangnya sinus-sinus udara, wajah kehilangan karakteristik bayinya.

Korelasi Klinis

Defek Kraniofasial dan Displasia Tulang

Sel Krista Neuralis

Sel krista neuralis yang berasal dari neuroektoderm membentuk tulang rangka wajah dan bagian tengkorak. Sel-sel ini juga membentuk suatu populasi yang rentan ketika meninggalkan neuroektoderm; sel-sel ini sering menjadi target bagi teratogen. Oleh sebab itu, tidak mengherankan bila abnormalitas kraniofasial merupakan cacat lahir yang sering dijumpai (lihat Bab 17).

Kranioskisis

Pada beberapa kasus, kubah kranium gagal terbentuk (**kranioskisis**), dan jaringan otak yang terpajan cairan amnion berdegenerasi, yang menyebabkan **anensefalus**. Kranioskisis disebabkan oleh kegagalan neuroporus kranial untuk menutup (Gambar 10.8A).

Anak dengan cacat lahir pada otak dan tengkorak yang berat seperti ini tidak dapat bertahan hidup. Anak dengan cacat yang relatif kecil di tengkorak yang dapat menjadi tempat herniasi meningen dan/atau jaringan otak (masing-masing, **meningokel** dan **meningoensefalokel kranial**) (Gambar 10.8B) dapat sukses ditangani. Pada kasus yang demikian, keparahan defisit neurologis bergantung pada jumlah kerusakan pada jaringan otak.

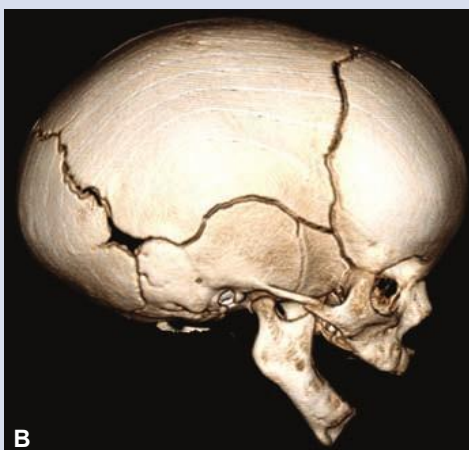
Kraniosinostosis

Kategori abnormalitas kranial penting lainnya disebabkan oleh penutupan prematur satu sutura atau lebih. Abnormalitas ini secara bersama dikenal sebagai **kraniosinostosis**, yang muncul pada 1 dari 2.500 kelahiran dan merupakan gambaran pada lebih dari 100 sindrom genetik. Bentuk tengkorak



Gambar 10.8 **A.** Anak dengan anensefalus. Lipatan saraf kranial gagal meninggi dan menyatu, menyebabkan neuroporus kranial tetap terbuka. Tengkorak tidak pernah terbentuk, dan jaringan otak mengalami degenerasi. **B.** Pasien dengan meningoensefalokel. Kondisi ini merupakan abnormalitas yang agak sering dijumpai dan dapat sukses ditangani.

(berlanjut)



Gambar 10.9 Kraniosinostosis yang mengenai sutura sagitalis. **A.** Anak dengan skafosefalus akibat penutupan dini sutura sagitalis. Perhatikan bentuk kepala yang panjang dan sempit dengan bagian frontal dan oksipital yang menonjol. **B,C** Hasil pemindaian CT tengkorak yang menunjukkan bentuk kepala yang panjang dan sempit dengan penonjolan di regio frontal dan oksipital. **B.** disebabkan oleh penutupan prematur sutura sagitalis **C.**

bergantung pada sutura mana yang menutup secara prematur. Penutupan dini sutura sagitalis (57% kasus) menyebabkan perluasan bagian frontal dan oksipital, dan tengkorak menjadi lebih panjang dan sempit (**skafosefalus**) (Gambar 10.9). Penutupan prematur sutura koronalis menyebabkan tengkorak yang pendek yang disebut **brachisefalus** (Gambar 10.10A). Jika sutura koronalis menutup secara prematur hanya pada satu sisi, maka hasilnya adalah pemipihan asimetris tengkorak yang disebut **plagiosefalus** (Gambar 10.10B,C). Pengaturan penutupan sutura melibatkan sekresi berbagai isoform *transforming growth factor-β*

Fibroblast growth factor (FGF) dan fibroblast growth factor receptor (FGFR) juga berperan penting dalam perkembangan tulang rangka. Terdapat banyak anggota famili FGF dan reseptornya. Bersama-sama, substansi-substansi ini mengatur kejadian-kejadian selular, termasuk proliferasi, diferensiasi dan migrasi.

Pembentukan sinyal diperantarai oleh reseptor, yaitu **reseptor tirosin kinase transmembran**, yang masing-masing memiliki tiga ranah imunoglobulin ekstraselular, sebuah segmen transmembran dan sebuah ranah tirosin kinase sitoplasma. **FGFR1** dan **FGFR2** diekspresikan secara bersama di regio pratulang dan prakartilago, termasuk struktur-struktur kraniofasial; **FGFR3** diekspresikan di dalam lempeng pertumbuhan kartilago tulang panjang dan di regio oksipital. Secara umum, FGFR2 meningkatkan proliferasi, dan FGFR1 mendorong terjadinya diferensiasi osteogenik, sedangkan peran FGFR3 masih belum jelas. Mutasi di dalam reseptor-reseptor ini, yang sering melibatkan hanya satu substitusi asam amino, telah dikaitkan dengan jenis **kraniosinostosis** yang spesifik (FGFR1 FGFR2, dan FGFR3) dan beberapa bentuk **Displasia tulang rangka** (FGFR3) (Tabel 10.1). Selain gen-gen ini,

(Lanjutan)

TABEL 10.1 Gen-Gen Terkait dengan Defek pada Tulang

Gen	Kromosom	Abnormalitas	Fenotipe
<i>FGFR1</i>	8 _{p12}	Sindrom Pfeiffer	Kraniosinostosis, ibu jari tangan dan kaki lebar, tengkorak seperti daun semanggi, wajah kurang berkembang
<i>FGFR2</i>	10 _{q26}	Sindrom Pfeiffer	Sama
		Sindrom Apert	Kraniosinostosis, wajah kurang berkembang, sindaktili simetris pada tangan dan kaki
		Sindrom Jackson-Weiss	Kraniosinostosis, wajah kurang berkembang, anomali kaki, tangan biasanya tidak terkena
		Sindrom Crouzon	Kraniosinostosis, wajah kurang berkembang, tidak ada defek pada kaki dan tangan
<i>FGFR3</i>	4 _{p16}	Akondroplasia (ACH)	Dwarfisme dengan ekstremitas pendek, wajah kurang berkembang
		Displasia tanatoforik (tipe I)	Femur pendek melengkung, dengan atau tanpa tengkorak berbentuk daun semanggi
		Displasia tanatoforik (tipe II)	Femur yang cukup panjang, tengkorak berbentuk daun semanggi yang berat
		Hidropokondroplasia	ACH bentuk lebih ringan dengan penampakan kraniofasial yang normal
<i>MSX2</i>	5 _{q35}	Kraniosinostosis tipe Boston	Kraniosinostosis
<i>TWIST</i>	7 _{p21}	Sindrom Saethre-Chotzen	Kraniosinostosis, hipoplasia midfasial, langit-langit sumbing, anomali vertebra, abnormalitas tangan dan kaki
<i>HOXA13</i>		Sindrom tangan-kaki-genital	Jari-jari yang pendek dan kecil, uterus yang terbelah, hipospadia
<i>HOXD13</i>	2 _{q31}	Sinpolidaktili	Jari-jari banyak dan menyatu
<i>TBX5</i>	12 _{q24.1}	Cacat jantung dan ekstremitas atas	Cacat pada jari, tidak ada tulang radius, hipoplasia tulang ekstremitas, defek septum atrium dan ventrikel, abnormalitas konduksi
<i>COL1A 1</i> dan <i>COL1A 2</i>		Defek ekstremitas, sklera biru	Pemendekan, pembengkokan dan hipomineralisasi tulang panjang, sklera biru
<i>Fibrillin (FBN1)</i>	15 _{q15-21}	Sindrom Marfan	Ekstremitas dan wajah yang panjang, defek sternum (pectus excavatum dan carinatum), dilatasi dan diseksi aorta ascendens, dislokasi lensa

mutasi di faktor transkripsi *MSX2*, suatu regulator pertumbuhan os parietale menyebabkan kraniosinostosis tipe Boston, yang dapat mengenai sejumlah tulang dan sutura. Gen *TWIST 1* mengodekan suatu protein pengikat DNA dan berperan dalam mengatur proliferasi. Mutasi di dalam gen ini menyebabkan sindrom Saethre-Chotzen yang ditandai dengan proliferasi dan diferensiasi prematur pada sutura koronalis sehingga menyebabkan kraniosinostosis dan sindaktili (Gambar 10.10).

Displasia Tulang Rangka

Akondroplasia (ACH), bentuk displasia tulang rangka yang paling sering dijumpai (1 per 20.000 kelahiran hidup

hidup), terutama mengenai tulang-tulang panjang (Gambar 10.11A). Defek tulang lainnya mencakup tengkorak yang besar (megalosefalus) dengan bagian tengah wajah (midfasial) yang kecil (Gambar 10.11B), jari-jari pendek, dan kurvatura tulang belakang menonjol. ACH diwariskan sebagai autosom dominan, dan 90% kasus bersifat sporadis akibat mutasi baru.

Displasia tanatoforik adalah bentuk letal displasia tulang rangka pada neonatus yang paling sering dijumpai (1 per 40.000 kelahiran hidup). Terdapat dua tipe; keduanya autosom dominan. Tipe 1 ditandai dengan femur pendek yang melengkung dengan atau tanpa tengkorak berbentuk daun

(Lanjutan)



Gambar 10.10 Kraniosinostosis yang mengenai sutura koronalis. **A.** Anak dengan brachisefalus akibat penutupan dini kedua sutura koronalis. Perhatikan bentuk tengkorak yang tinggi dengan regio frontalis dan oksipitalis yang memipih. **B.** Anak dengan plagiosefalus yang disebabkan oleh penutupan prematur sutura koronalis di salah satu sisi tengkorak. **C.** Pemindaian CT tengkorak yang menunjukkan plagiosefalus akibat penutupan prematur sutura koronalis di satu sisi.

semanggi; individu dengan tipe II memiliki femur yang relatif panjang dan lurus dan tengkorak berbentuk daun semanggi yang berat akibat kraniosinostosis (Gambar 10.12). Istilah lain untuk tengkorak berbentuk daun semanggi adalah **kleeblattschadel**. Kondisi ini muncul ketika semua sutura menutup secara prematur, yang menyebabkan otak tumbuh melalui fontanel anterior dan sfenoid.

Hipokondroplasia, bentuk displasia tulang rangka autosom dominan lainnya, tampaknya merupakan tipe ACH yang lebih ringan. Yang umum dijumpai pada seluruh bentuk displasia tulang ini adalah mutasi di *FGFR3*

yang menyebabkan pembentukan tulang endokondral yang abnormal sehingga pertumbuhan tulang panjang dan dasar tengkorak mengalami gangguan berat.

Displasia Tulang Generalisata

Disostosis kleidokranial adalah suatu contoh displasia generalisata pada tulang dan jaringan gigi yang ditandai dengan lambatnya penutupan fontanel-fontanel dan kurangnya mineralisasi sutura-sutura kranial yang berakibat pada penonjolan (pembesaran) tulang frontal, parietal dan oksipital



Gambar 10.11 **A.** Anak berusia 9 tahun dengan Akondroplasia (ACH) yang menunjukkan kepala besar, ekstremitas pendek, jari-jari pendek, dan abdomen yang menonjol. **B.** Pandangan lateral pada kepala pasien yang menunjukkan dahi yang menonjol dan hipoplasia midfasial.

(Lanjutan)



Gambar 10.12 Pasien dengan tengkorak berbentuk daun semanggi yang khas pada dwarfisme tanatoforik tipe Bentuk tengkorak akibat pertumbuhan abnormal dasar kranium, yang disebabkan oleh mutasi pada FGFR3, diikuti oleh kraniosinostosis. Sutura sagitalis, koronalis, dan lambdoidea sering kali terkena.



Gambar 10.13 Anak dengan disostosis kleidokranial dengan displasia tulang rangka generalisata. Salah satu karakteristik kondisi ini adalah lambatnya penutupan fontanel-fontanel dan berkurangnya mineralisasi sutura-sutura kranial sedemikian rupa sehingga kepala tampak lebih besar akibat penonjolan tulang frontal, parietal dan oksipital. Bagian tulang lain juga terkena dan sering klavikula kurang berkembang atau tidak terbentuk, pada kondisi ini.

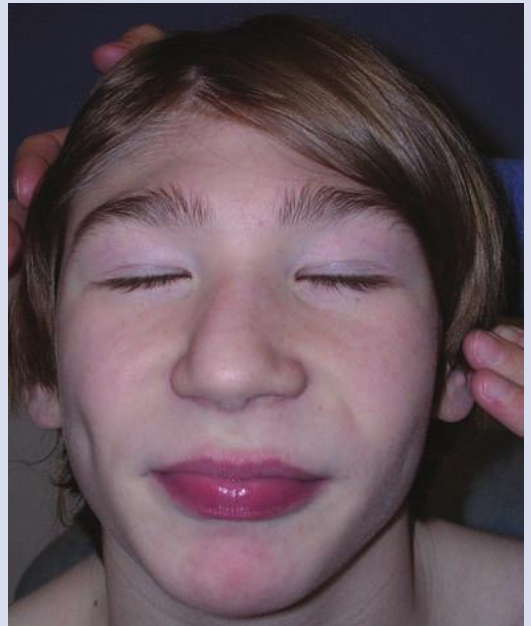
(Gambar 10.13). Bagian tulang rangka lainnya juga sering terkena dan sering kali klavikula kurang berkembang atau tidak terbentuk.

Akromegali

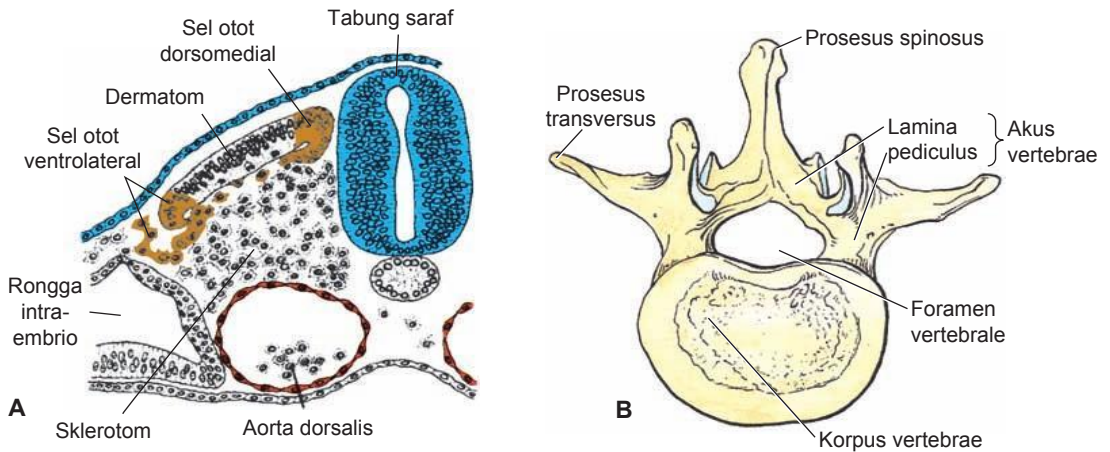
Akromegali disebabkan oleh hiperpituitarisme kongenital dan produksi hormon pertumbuhan yang berlebihan. Ditandai dengan pembesaran yang tidak proporsional pada wajah, tangan, dan kaki. Kadang, kelainan ini dapat menyebabkan pertumbuhan berlebihan yang lebih simetris dan gigantisme.

Mikrosefalus

Mikrosefalus biasanya adalah abnormalitas berupa kegagalan pertumbuhan otak dan, akibatnya, tengkorak gagal mengembang (Gambar 10.14). Banyak anak dengan mikrosefalus yang mengalami disabilitas intelektual yang berat.



Gambar 10.14 Anak dengan mikrosefalus yang menunjukkan kepala yang kecil akibat otak gagal tumbuh ke ukuran normalnya. Salah satu penyebab abnormalitas ini adalah pajanan alkohol *in utero*. Pada kebanyakan kasus, mikrosefalus terkait dengan disabilitas intelektual yang signifikan.



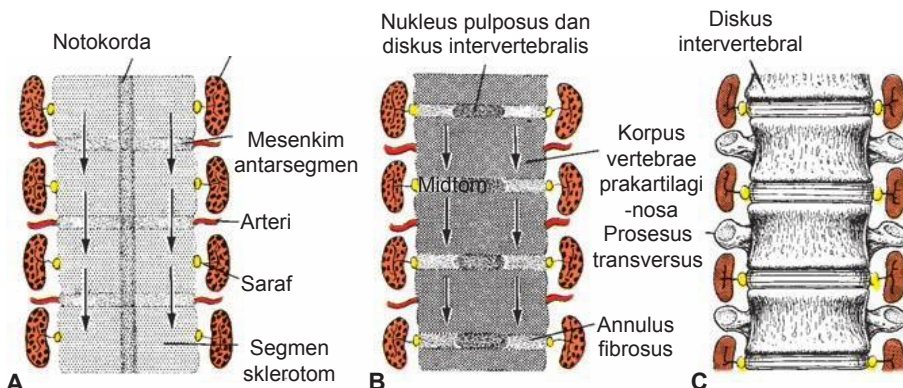
Gambar 10.15 A. Potongan melintang yang menunjukkan regio sebuah somit yang sedang berkembang. Sel-sel sklerotom berpencar untuk bermigrasi di sekitar tabung saraf dan notokorda untuk ikut membentuk vertebra. B. Contoh vertebra yang khas yang menunjukkan berbagai komponennya.

VERTEBRA DAN KOLUMNA VERTEBRALIS

Vertebra dibentuk dari bagian sklerotom somit, yang berasal dari mesoderm paraksial (Gambar 10.15A). Vertebra yang khas terdiri dari **arkus vertebrae** dan **foramen vertebrae** (yang dilalui oleh korda spinalis), **korpus**, **prosesus transversus**, dan biasanya **prosesus spinosus** (Gambar 10.15B). Selama minggu keempat, sel-sel sklerotom bermigrasi di sekitar korda spinalis dan notokorda untuk bergabung dengan sel-sel dari somit yang berlawanan di sisi lain tabung saraf (Gambar 10.15A). Seiring dengan berlanjutnya perkembangan, bagian sklerotom setiap somit juga mengalami suatu proses yang disebut **resegmentasi**.

Resegmentasi terjadi ketika separuh kaudal setiap sklerotom tumbuh ke dalam dan menyatu dengan separuh sefalik setiap sklerotom yang terletak di bawahnya (*panah* pada Gambar 10.16A,B). Oleh sebab itu, setiap vertebra dibentuk dari kombinasi separuh kaudal satu somit dan separuh kranial somit di dekatnya. Pembentukan pola bentuk berbagai vertebra diatur oleh gen-gen *HOX*.

Sel-sel mesenkim di antara bagian sefalik dan kaudal segmen sklerotom masih tidak berproliferasi namun mengisi ruang di antara dua korpus vertebra prakartilaginosa. Dengan cara ini, sel-sel ini berperan dalam pembentukan **diskus intervertebralis** (Gambar 10.16B). Walaupun notokorda mengalami



Gambar 10.16 Pembentukan kolumna vertebralis di berbagai tahap perkembangan. A. Di minggu keempat perkembangan, segmen sklerotom dipisahkan oleh jaringan antarsegmen yang kurang padat. Perhatikan posisi miotom, arteri intersegmental, dan saraf segmental. B. Proliferasi separuh kaudal dari satu sklerotom meluas ke mesenkim antarsegmen dan separuh kranial sklerotom yang terletak di bawahnya (*panah*). Perhatikan munculnya diskus intervertebralis. C. Vertebra dibentuk oleh separuh atas dan bawah dua sklerotom yang berurutan dan jaringan antarsegmen. Miotom menjembatani diskus intervertebralis sehingga dapat menggerakkan kolumna vertebralis.

regresi seluruhnya di regio korpus vertebra, notokorda menetap dan membesar di regio diskus intervertebralis. Di sini, notokorda berperan membentuk **nukleus pulposus**, yang kemudian dikelilingi oleh serabut-serabut sirkuler **annulus fibrosus**. Secara bersama, kedua struktur ini membentuk **diskus intervertebralis** (Gambar 10.16C).

Resegmentasi sklerotom menjadi vertebra definitif menyebabkan miotom menjembatani diskus intervertebralis, dan perubahan ini memungkinkan miotom menggerakkan tulang belakang (Gambar 10.16C). Untuk alasan yang sama, arteri interseg-

mental, yang mula-mula terletak di antara sklerotom, kini berjalan di atas pertengahan korpus vertebra. Namun, nervus spinalis menjadi terletak di dekat diskus intervertebralis dan meninggalkan kolumna vertebralis melalui foramen intervertebrale.

Seiring terbentuknya vertebra, dua **kurva primer** tulang belakang juga terbentuk: **kurvatura thoraks** dan **sakrum**. Kemudian, terbentuk dua kurva sekunder: **kurvatura servikal**, seiring dengan anak belajar untuk mengangkat kepalanya dan **kurvatura lumbal**, yang terbentuk ketika anak belajar berjalan.

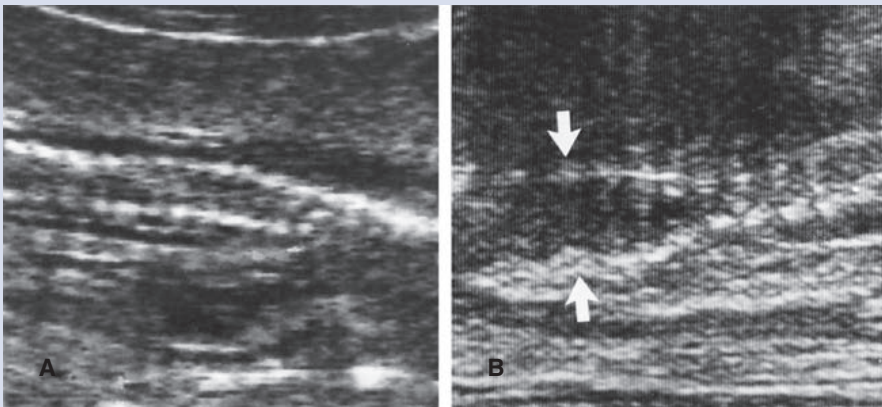
Korelasi Klinis

Defek Vertebra

Proses pembentukan dan penyusunan ulang sklerotom segmental menjadi vertebra definitif adalah proses yang rumit, dan cukup sering dijumpai adanya dua vertebra yang berurutan menyatu secara asimetris atau hilangnya separuh vertebra, suatu penyebab **skoliosis (pembengkokan tulang belakang ke lateral)**. juga, vertebra sering berjumlah lebih atau kurang dari normal. Pada **sekuens Klippel-Feil**, vertebra servikal menyatu yang menyebabkan berkurangnya mobilitas dan leher yang pendek.

Salah satu defek vertebra yang paling serius adalah akibat dari penyatuan yang tidak sempurna atau tidak menyatunya arkus-arkus vertebrae. Abnormalitas yang demikian, dikenal sebagai **cleft vertebra (spina bifida)**, dapat mengenai hanya arkus vertebra tulang saja, tanpa

mengenai korda spinalisnya. Pada kasus-kasus ini, defek tulang ditutupi oleh kulit, dan tidak muncul defisit neurologis (**spina bifida okulta**). Abnormalitas yang lebih berat adalah **spina bifida sistika**, yaitu gagalnya tabung saraf untuk menutup, arkus vertebra gagal terbentuk sehingga jaringan saraf terbuka. Defisit neurologis yang muncul bergantung pada ketinggian dan luasnya lesi (Gambar 10.17). Defek ini, yang terjadi pada satu per 2.500 kelahiran dapat di cegah, pada banyak kasus, dengan memberikan asam folat pada wanita sebelum terjadinya konsepsi (lihat Bab 6, hal.69). Spina bifida dapat dideteksi secara pranatal dengan ultrasonografi, dan jika jaringan saraf terbuka, amniosentesis dapat mendeteksi peningkatan kadar α -fetoprotein di dalam cairan amnion. (Untuk berbagai jenis spina bifida, lihat Gambar 6.7, hal. 69-70).



Gambar 10.17 Pemindaian ultrasonografi kolumna vertebralis pada seorang bayi normal **A** dan bayi dengan spina bifida **B** yang berusia 4 bulan. *Cleft vertebrae* dapat terlihat dengan mudah (*panah*).

IGA DAN STERNUM

Bagian tulang setiap iga berasal dari sel-sel sklerotom yang tersisa di mesoderm paraksial dan yang tumbuh keluar dari prosesus kostalis vertebra toraks. Kartilago kostalis terbentuk oleh sel-sel sklerotom yang bermigrasi melewati **perbatasan somitik lateral** ke dalam mesoderm lempeng lateral di dekatnya (lihat Bab 11 untuk penjelasan perbatasan somitik lateral). Sternum berkembang secara independen di dalam lapisan parietal mesoderm lempeng lateral di dinding tubuh ventral. Dua pita sternum terbentuk di lapisan parietal (somatik) mesoderm lempeng lateral di setiap sisi garis tengah, dan kemudian menyatu untuk membe-

Korelasi Klinis

Defek Iga

Kadang terbentuk iga tambahan, biasanya di regio lumbal atau servikal. **Iga servikal** muncul pada sekitar 1% populasi dan biasanya melekat di vertebra servikal ketujuh. Karena letaknya, iga tipe ini menekan pleksus brachialis atau arteri subklavia, yang menyebabkan anestesi di ekstremitas dalam beragam derajat.

Defek Sternum

Cleft sternum adalah defek yang sangat jarang dan dapat komplet atau terletak di ujung sternum mana pun. Organ-organ toraks hanya ditutupi oleh kulit dan jaringan lunak. Defek terjadi ketika pita sternum gagal tumbuh bersama-sama di garis tengah. **Pusat osifikasi hipoplastik dan penyatuan dini segmen sternum** juga terjadi khususnya pada bayi-bayi dengan cacat jantung kongenital (20-50%). Pusat osifikasi manubrium multipel terjadi pada 6-20% dari seluruh anak namun terutama sering pada pengidap sindrom Down.

Pectus excavatum adalah istilah untuk sternum yang tendon mencekung ke posterior. **Pectus carinatum** merujuk pada pemipihan dada secara bilateral dengan sternum yang menonjol ke anterior. Penonjolan sternum menyerupai rangka dasar perahu. Kedua defek dapat disebabkan oleh abnormalitas penutupan dinding tubuh ventral atau pembentukan kartilago kosta dan sternum.

ntuk model kartilaginosa manubrium, sternebrae dan prosesus xifoideus.

Ringkasan

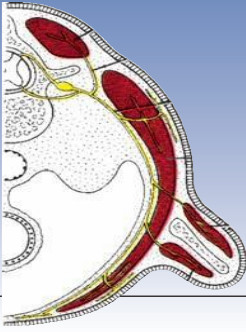
Sistem rangka berkembang dari mesenkim, yang berasal dari lapisan germinativum mesoderm dan dari krista neuralis. Beberapa tulang, seperti tulang pipih tengkorak, mengalami **osifikasi intramembranosa**; yaitu, sel-sel mesenkim secara langsung berubah menjadi osteoblas (Gambar 10.2). Pada sebagian besar tulang, seperti tulang-tulang panjang ekstremitas, mesenkim memadat dan membentuk model kartilago hialin dari tulang (Gambar 10.3). Pusat osifikasi muncul di model kartilago ini, dan tulang secara bertahap mengalami penulangan oleh **osifikasi endokondral**. Tengkorak terdiri dari **neurokranium** dan **viserokranium** (wajah). Neurokranium mencakup bagian membranosa, yang membentuk kubah kranium, dan bagian kartilaginosa, **kondrokranium**, yang membentuk dasar tengkorak. Sel-sel krista neuralis membentuk wajah, bagian kubah kranium, dan bagian prekorda kondrokranium (bagian yang terletak di sebelah rostral hipofisis). Mesoderm paraksial membentuk bagian tengkorak sisanya.

Kolumna vertebralis dan **iga** berkembang dari kompartemen sklerotom dari **somit**, dan **sternum** berasal dari mesoderm di dinding tubuh ventral. Vertebra definitif dibentuk oleh pepadatan separuh kaudal satu sklerotom dan penyatuan dengan separuh kranial sklerotom yang terletak di bawahnya (Gambar 10.16).

Berbagai abnormalitas pada sistem rangka meliputi defek pada vertebra (spina bifida), kranium (kranioskisis dan kraniosinostosis), dan wajah (langit-langit sumbing). Malformasi mayor pada ekstremitas jarang di jumpai, namun defek pada tulang radius dan jari sering dikaitkan dengan abnormalitas lainnya (**sindrom**).

Masalah untuk Dipecahkan

1. Mengapa sutura kranial penting? Apakah sutura kranial dapat terlibat pada abnormalitas?
2. Jelaskan asal terjadinya skoliosis sebagai anomali vertebra. Gen apakah yang dapat terlibat dalam abnormalitas ini?



BAB 11

Sistem Otot

Dengan pengecualian beberapa jaringan otot polos (dibahas kemudian), sistem otot berkembang dari lapisan erminativum mesoderm dan terdiri dari **otot rangka, polos dan jantung**. Otot rangka berasal dari **mesoderm paraksial**, yang membentuk somit-somit dari regio oksipital hingga sakral dan somitomer di kepala. Diferensiasi otot polos berasal dari **mesoderm splanknik** viseral yang mengelilingi usus dan turunannya, dan dari ektoderm (otot pupil, kelenjar mamaria, dan kelenjar keringat). Otot jantung berasal dari **mesoderm splanknik** viseral di sekitar tabung jantung.

MUSKULATUR RANGKA OTOT LURIK

Muskulatur di kepala (lihat Bab 17) berasal dari tujuh **somitomer**, yang sebagian merupakan gelungan sel-sel mesenkim bersegmen yang berasal dari mesoderm paraksial (lihat Bab 6, hal. 72). Muskulatur pada tulang rangka aksial, dinding tubuh, dan ekstremitas berasal dari **somit**, yang mula-mula berbentuk sebagai somitomer dan meluas dari regio oksipital ke tunas ekor. Segera setelah segmentasi, somitomer ini menjalani sebuah proses **epitelisasi** dan membentuk "bola" sel epitel dengan rongga kecil di tengahnya (Gambar 11.1A). Regio ventral setiap somit kemudian menjadi mesenkim lagi dan membentuk **sklerotom** (Gambar 11.1B-D), sel pembentuk-tulang untuk vertebra dan iga. Sel-sel di bagian atas somit membentuk dermatom dan dua area pembentuk-otot, masing-masing, di bibir (atau di tepi) (VLL; *ventrolateral lip*) dan dorsomedial (DML; *dorsomedial lip*) (Gambar 11.1B). Sel-sel dari dua area ini bermigrasi dan berproliferasi untuk membentuk sel-sel otot progenitor di sebelah ventral **dermatom**, sehingga membentuk **dermomiotor** (Gambar 11.1B,C dan 11.2). Beberapa sel dari regio VLL juga bermigrasi ke dalam lapisan parietal mesoderm lempeng lateral di dekatnya (Gambar 11.1B). Di sini, sel-sel membentuk **otot-otot infrahioid, dinding abdomen** (m. rektus abdominis, m. oblikuus internus et eksternus abdominis, dan m. transversus

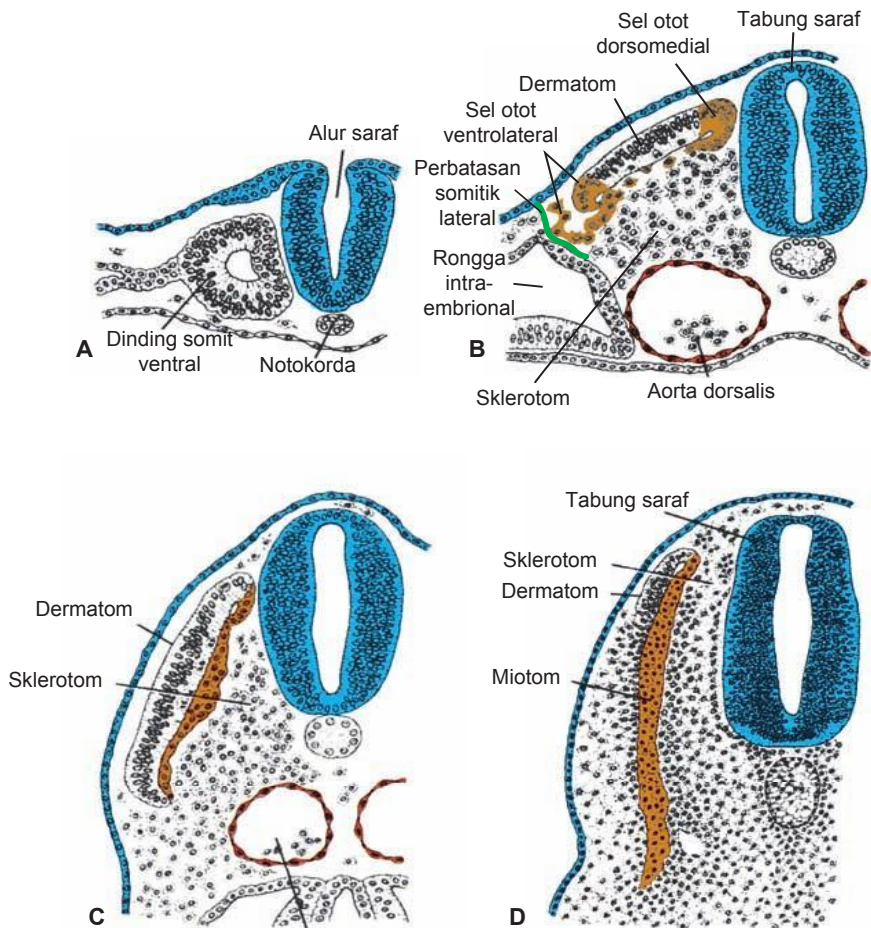
abdominis), dan **otot ekstremitas**. Sisa sel yang terdapat di miotor membentuk **otot-otot punggung, gelang bahu, dan otot interkostal** (Tabel 11.1, hal. 145).

Mula-mula, terdapat batas tegas di antara setiap somit dan lapisan parietal mesoderm lempeng lateral yang disebut **perbatasan somitik lateral** (*lateral somitic frontier*) (Gambar 11.1B). Perbatasan ini memisahkan dua ranah mesoderm di dalam mudigah:

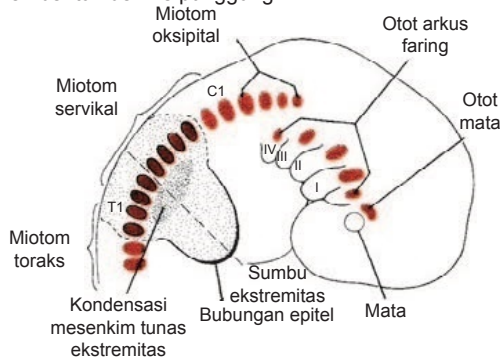
- 1 **Ranah primaksial** yang terdiri dari regio di sekitar tabung saraf dan hanya berisi sel-sel yang berasal dari somit (mesoderm paraksial).
- 2 **Ranah abaksial** yang terdiri dari lapisan parietal mesoderm lempeng lateral bersama dengan sel-sel somit yang telah bermigrasi melewati perbatasan somitik lateral.

Sel-sel otot yang melewati perbatasan ini (yang berasal dari tepi VLL miotor) dan masuk ke mesoderm lempeng lateral membentuk prekursor sel otot **abaksial** dan menerima banyak sinyal untuk berdiferensiasi dari mesoderm lempeng lateral (Gambar 11.3); sel-sel yang tetap berada di mesoderm paraksial dan tidak melewati perbatasan (sisa sel VLL dan seluruh sel DML) membentuk prekursor sel otot **primaksial** dan menerima banyak sinyal perkembangan dari tabung saraf dan notokorda (Gambar 11.3). Apapun ranahnya, **setiap miotor menerima persarafannya dari nervus spinalis yang berasal dari segmen yang sama dengan sel otot**.

Perbatasan somitik lateral juga menentukan batas di antara dermis yang berasal dari dermatom di punggung dan dermis yang berasal dari mesoderm lempeng lateral di dinding tubuh. Perbatasan ini juga menentukan batas untuk perkembangan iga sedemikian rupa sehingga komponen tulang setiap iga berasal dari sel-sel sklerotom primaksial dan bagian kartilaginosa iga-iga tersebut yang melekat ke sternum berasal dari sel-sel sklerotom yang bermigrasi melewati perbatasan somitik lateral (sel abaksial).



Gambar 11.1 Gambar potongan melintang yang menunjukkan tahap-tahap perkembangan di sebuah somit. **A.** Sel-sel mesoderm menjadi epitel dan tersusun di sekitar lumen kecil. **B.** Sel-sel di dinding ventral dan medial somit kehilangan karakteristik epitelnya dan bermigrasi di sekitar tabung saraf dan notokorda, dan beberapa sel bergerak ke dalam lapisan parietal mesoderm lempeng lateral. Secara bersama, sel-sel ini membentuk sklerotom. Sel-sel di regio DML dan VLL somit membentuk prekursor sel otot. Sel-sel dari kedua regio tersebut bermigrasi ke sebelah ventral dermatom untuk membentuk dermomyotom. Sel-sel VLL juga bermigrasi ke dalam lapisan parietal mesoderm lempeng lateral melewati perbatasan somitik lateral (garis hijau). Dalam kombinasi, sel-sel somitik dan sel-sel mesoderm lempeng lateral membentuk ranah mesoderm abaksial, sementara ranah mesoderm primaksial hanya mengandung sel-sel somit (mesoderm paraksial). **C.** Bersama, sel dermatom dan sel otot yang terhubung dengan sel tersebut membentuk dermomyotom. **D.** Dermomyotom mulai berdiferensiasi: Sel-sel miotom ikut membentuk otot primaksial dan sel dermatom membentuk dermis punggung.



Gambar 11.2 Gambar menunjukkan muskulatur di kepala dan leher yang berasal dari somitomer dan miotom yang terbentuk dari regio oksipital di bagian kaudal mudigah berusia 7 minggu.

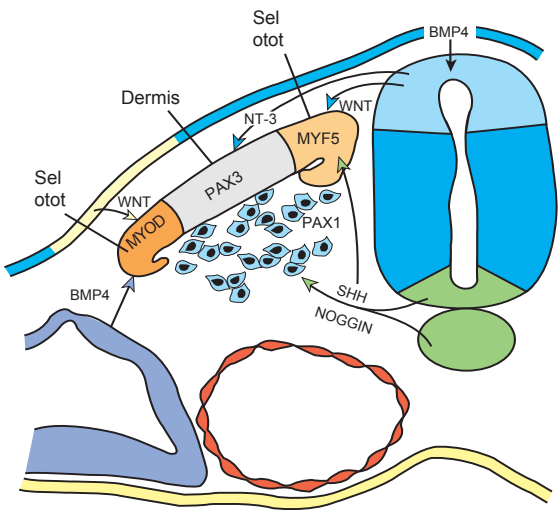
PERSARAFAN OTOT-OTOT RANGKA AKSIAL

Deskripsi baru mengenai perkembangan otot yang ditandai oleh ranah primaksial dan abaksial berbeda dengan konsep lama mengenai epimer (otot-otot punggung) dan hipomer (otot ekstremitas dan dinding tubuh), yang didasarkan pada definisi fungsional persarafan: Otot epimer disarafi oleh ramus primer dorsal; otot hipomer disarafi oleh ramus primer ventral. Deskripsi baru didasarkan pada **asal embriologi** sebenarnya sel-sel otot dari dua populasi prekursor sel otot yang berbeda, sel-sel abaksial dan primaksial, dan bukan persarafannya. Deskripsi tersebut tidak menyingkirkan fakta bahwa **otot epaksial (otot**

TABLE 11.1 Asal Otot dari Prekursor Abaksial dan Primaksial

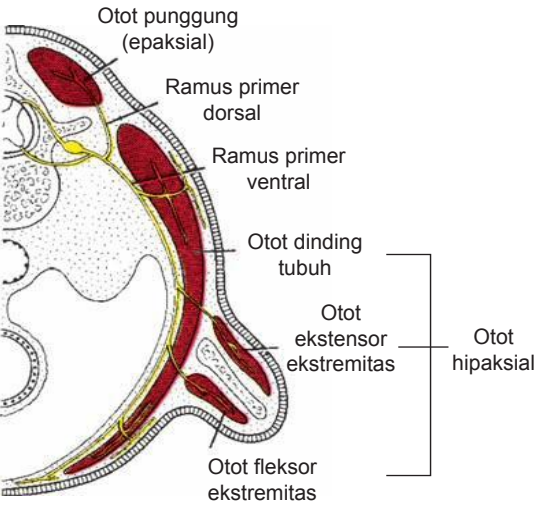
	Primaksial	Abaksial
Regio servikal	M. skalenus	M. infrahioides
	M. geniiohioides	
	Prevertebra	
Regio torakoabdominal	Interkostal	M. pektoralis mayor dan minor
		M. oblikuus eksternus
		M. oblikuus internus
		M. transversus abdominis
		M. sternalis
		M. rektus abdominis
Ekstremitas atas		Diafragma pelpis
	M. rhomboideus	Otot-otot ekstremitas di bagian distal
	M. levator skapulae	
Ekstremitas bawah ^d	M. latissimus dorsi	
		Seluruh otot ekstremitas bawah

^aAsal otot di regio pelvis dan ekstremitas bawah yang sebenarnya belum diketahui, tetapi kebanyakan berasal dari abaksial.



Gambar 11.3 Pola ekspresi gen-gen yang mengatur diferensiasi somit. *Sonic hedgehog* (SHH) dan *noggin*, yang disekresikan oleh notokorda dan lempeng dasar tabung saraf, menyebabkan bagian ventral somit membentuk sklerotom dan mengekspresikan *PAX1*, yang nantinya akan mengendalikan kondrogenesis dan pembentukan vertebra. WNT dan konsentrasi protein SHH yang rendah dari tabung saraf dorsal mengaktifkan *PAX3*, yang membatasi dermatom. Protein WNT juga mengarahkan bagian DML somit untuk membentuk sel prekursor otot dan mengekspresikan gen spesifik-otot *MYFS*. Bagian dermatom somit diarahkan untuk menjadi dermis oleh neurotrofin 3 (NT-3) yang disekresi oleh tabung saraf dorsal. Pengaruh kombinasi dari protein pengaktivasi WNT dan protein penghambat BMP4 mengaktifkan ekspresi *MyoD* di regio ventrolateral (VLL) untuk membuat kelompok prekursor sel otot yang kedua.

punggung; di atas sumbu) disarafi oleh ramus primer dorsal, sedangkan otot hipaksial (dinding tubuh dan ekstremitas; di bawah sumbu) disarafi oleh ramus primer ventral (Gambar 11.4).



Gambar 11.4 Potongan melintang melalui separuh mudigah menunjukkan persarafan pada muskulatur yang sedang berkembang. Epaksial (otot punggung sejati) disarafi oleh ramus primer dorsal (posterior). Otot hipaksial (ekstremitas dan dinding tubuh) disarafi oleh ramus primer ventral (anterior).

OTOT RANGKA DAN TENDON

Selama diferensiasi, sel prekursor, **mioblas**, menyatu dan membentuk serabut otot panjang yang berinti banyak. Miofibril segera muncul di sitoplasma, dan di akhir bulan ketiga, lurik-lintang, yakni otot rangka tipikal, terbentuk. Proses serupa terjadi di tujuh somitomer di regio kepala di sebelah rostral somit oksipital. Namun, somitomer tidak pernah terpisah menjadi regio sklerotom dan segmen-segmen dermomiotor yang mudah dikenali sebelum diferensiasi. **Tendon** untuk perlekatan otot pada tulang berasal dari sel-sel sklerotom yang terletak berdekatan dengan miotor di batas anterior dan posterior somit. Faktor transkripsi **SCLERAXIS** mengatur perkembangan tendon.

REGULASI MOLEKULAR PERKEMBANGAN OTOT

Gen-gen yang mengatur perkembangan otot baru-baru ini telah diidentifikasi. *Bone morphogenetic protein 4* (BMP4) dan kemungkinan faktor pertumbuhan fibroblas dari mesoderm lempeng lateral, bersama dengan protein WNT dari ektoderm yang berdekatan, memberikan sinyal pada sel-sel VLL dermomiotor untuk mengekspresikan gen spesifik-otot *MyoD* (Gambar 11.3). BMP4 yang disekresi oleh sel ektoderm menginduksi produksi protein WNT oleh tabung saraf dorsal pada saat yang sama dengan konsentrasi rendah protein *sonic hedgehog* (SHH), yang disekresi oleh notokorda dan lempeng dasar tabung saraf, mencapai sel DML dermomiotor. Bersama-sama, protein-protein ini menginduksi ekspresi *MYF5* dan *MyoD* di dalam sel-sel ini (perhatikan bahwa SHH tidak berperan dalam menentukan spesifikasi sel-sel VLL). *MyoD* dan *MYF5* adalah anggota dari suatu famili faktor

transkripsi yang disebut *myogenic regulatory factor* (MRF) dan kelompok gen ini mengaktifkan jalur untuk perkembangan otot.

PEMBENTUKAN POLA OTOT

Pembentukan pola otot diatur oleh jaringan ikat tempat bermigrasinya mioblas. Di regio kepala, jaringan ikat ini berasal dari **sel krista neuralis**; di regio servikal dan oksipital, jaringan ikat berdiferensiasi dari **mesoderm somitik**; dan di dinding tubuh dan ekstremitas, jaringan ikat berasal dari **lapisan parietal mesoderm lempeng lateral**.

OTOT KEPALA

Seluruh otot volunter di regio kepala berasal dari mesoderm paraksial (somitomer dan somit), mencakup otot lidah, mata (kecuali otot iris, yang berasal dari ektoderm cawan optik), dan yang berkaitan dengan arkus faring (viseral) (Tabel 11.2, hal. 148, dan Gambar 11.2). Pembentukan pola otot di kepala diarahkan oleh elemen jaringan ikat yang berasal dari sel krista neuralis.

OTOT EKSTREMITAS

Tanda-tanda pertama terbentuknya otot ekstremitas terlihat pada minggu ketujuh perkembangan sebagai suatu kondensasi (pemadatan) mesenkim di dekat pangkal tunas ekstremitas (Gambar 11.2). Mesenkim berasal dari sel-sel dorsolateral somit yang bermigrasi ke dalam tunas ekstremitas untuk membentuk otot. Seperti di bagian lain, jaringan ikat mendikte pola pembentukan otot dan jaringan ini berasal dari lapisan parietal mesoderm lempeng lateral, yang juga membentuk tulang-tulang ekstremitas (lihat Bab 12).

TABEL 11.2 Asal Otot-Otot Kraniofasial

Asal mesoderm	Otot	Persarafan
Somitomeres 1 and 2	M. rektus superior, medialis, ventral	N. okulomotorius (III)
Somitomere 3	M. oblikuus superior	N. trokhlearis (IV)
Somitomere 4	Otot-otot penutup rahang	N. trigeminus (V)
Somitomere 5	M. rektus lateralis	N. abduzens (VI)
Somitomere 6	Otot-otot pembuka rahan, otot arkus kedua lainnya	N. fasialis (VII)
Somitomere 7	M. stilofaringeus	N. glossofaringeus (IX)
Somites 1 and 2	Otot-otot laring instrinsik	N. vagus (X)
Somites 2–5 ^a	Otot lidah	N. hipoglossus (XII)

^aSomit 2 hingga 5 membentuk kelompok oksipital (sebagian besar I mengalami degenerasi).

OTOT JANTUNG

Otot jantung berkembang dari mesoderm splanknik yang mengelilingi endotel ta bung jantung. Mioblas melekat satu sama lain dengan perlekatan khusus yang kemudian berkembang menjadi **diskus interkalatus**. Miofibril berkembang seperti di otot rangka, tetapi mioblas tidak menyatu. Selama perkembangan selanjutnya, tampak beberapa berkas sel otot khusus dengan miofibril yang tersebar tidak merata. Berkas-berkas ini, **serabut Purkinje**, membentuk sistem konduksi jantung.

OTOT POLOS

Otot polos untuk aorta dorsalis dan arteri-arteri besar berasal dari mesoderm lempeng lateral dan sel

krista neuralis. Di arteri koronaria, otot polos berasal dari sel-sel proepikardial (lihat Bab 13) dan sel krista neuralis (segmen proksimal). Otot polos di dinding usus dan turunan usus berasal dari lapisan splanknik mesoderm lempeng lateral yang mengelilingi struktur-struktur tersebut. Hanya m. sfingter pupillae dan m. dilator pupillae dan jaringan otot di kelenjar mamaria dan kelenjar keringat yang berasal dari ektoderm.

Serum response factor (SRF) adalah faktor transkripsi yang berperan dalam diferensiasi sel otot polos. Faktor ini ditingkatkan oleh faktor pertumbuhan melalui jalur fosforilasi kinase. **Miokardin** dan **myocardinrelated transcription factors (MRTF)** kemudian bekerja sebagai koaktivator untuk meningkatkan aktivitas SRF sehingga memulai rangkaian genetik yang berperan dalam perkembangan otot polos.

Korelasi Klinis

Hilangnya seluruh atau sebagian otot sering dijumpai dan biasanya tidak menyebabkan kecacatan. Contohnya seperti hilangnya seluruh atau sebagian m. palmaris longus, m. serratus anterior, atau m. quadratus femoris. Defek yang lebih serius yaitu **sekuens Poland**, terjadi pada 1 per 20.000 individu dan ditandai dengan hilangnya



Gambar 11.5 Sekuens Poland. M. pectoralis minor dan sebagian m. pectoralis mayor tidak terbentuk di sisi kiri pasien. Perhatikan pergeseran letak puting dan areola.

m. pectoralis minor dan sebagian m. pectoralis mayor (biasanya di kaput sternal) (Gambar 11.5). Puting dan areola tidak ada atau letaknya berpindah, dan sering ditemukan defek pada jari-jari (sindaktili [menyatunya jari] dan brakhidaktili [jari pendek]) di sisi yang terkena. Sifat defek yang mengubah penampilan ini, dapat menjadi masalah, terutama pada wanita karena perkembangan payudara.

Hilangnya otot abdomen secara parsial atau seluruhnya, disebut **sindrom prune belly** (Gambar 11.6). Biasanya, dinding abdomen sangat tipis sehingga organ-organ abdomen dapat terlihat dan mudah dipalpasi. Defek ini kadang disertai dengan malformasi pada saluran kemih dan kandung kemih, termasuk obstruksi uretra. Defek ini dapat menyebabkan akumulasi cairan yang menyebabkan distensi abdomen, mengakibatkan atrofi otot-otot abdomen.

Distrofi otot adalah istilah untuk suatu kelompok penyakit otot yang diwariskan yang menyebabkan kelemahan dan atrofi otot secara progresif. Terdapat banyak tipe dari penyakit ini, dengan **distrofi otot Duchenne (DMD, Duchenne's muscular dystrophy)** merupakan tipe yang paling sering ditemukan (1 per 4.000 kelahiran pria). Penyakit ini diwariskan sebagai **resesif terkait-X** sehingga pria lebih sering terkena daripada wanita. Baik DMD maupun **distrofi otot Becker (BMD, Becker's muscular dystrophy)** disebabkan oleh mutasi pada gen untuk distrofin pada kromosom X. Namun pada DMD, tidak terbentuk distrofin fungsional dan penyakit

(lanjutan)



Gambar 11.6 Sindrom *prune belly*: distensi abdomen akibat atrofi otot-otot dinding abdomen.

ini jauh lebih berat dengan onset yang lebih dini (usia <5 tahun versus usia 8-25 tahun pada BMD). Distrofin adalah protein sitoplasma yang membentuk kompleks protein terkait-distrofin yang menautkan sitoskeleton pada matriks ekstraselular.

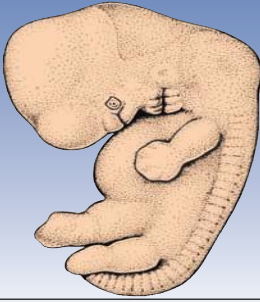
Ringkasan

Sebagian besar otot berasal dari **mesoderm**. Otot-otot rangka berasal dari mesoderm paraksial, mencakup (1) somit, yang membentuk otot-otot rangka aksial, dinding tubuh, dan ekstremitas, dan (2) somitomer, yang membentuk otot-otot kepala. Sel-sel progenitor untuk jaringan otot berasal dari tepi (bibir) ventrolateral (VLL) dan dorsomedial (DML) dari bakal dermomiotom. Sel-sel dari kedua regio berperan dalam pembentukan miotom. Beberapa sel dari VLL juga bermigrasi melintasi **perbatasan somitik lateral** ke dalam lapisan parietal mesoderm lempeng lateral. Perbatasan atau batas ini memisahkan dua ranah mesoderm di midgah: (1) **ranah primaksial** yang mengelilingi tabung saraf dan hanya berisi sel-sel yang berasal dari somit (mesoderm paraksial) dan (2) **ranah abaksial** yang terdiri dari lapisan parietal mesoderm lempeng lateral bersama sel-sel yang berasal dari somit yang bermigrasi melintasi perbatasan masuk ke dalam regio ini (Gambar 11.1). Sel prekursor otot abaksial berdiferensiasi menjadi **otot infrahioid, dinding abdomen (m. rektus abdominis, m. oblikuus eksternus et internus abdominis, m. transversus abdominis), dan otot-otot ekstremitas**. Sel prekursor otot primaksial membentuk **otot-otot punggung, beberapa otot pada gelang bahu, dan otot interkostal** (Tabel 11.1, hal. 145). Otot punggung (**otot epaksial**) disarafi oleh **ramus primer dorsal**; otot ekstremitas dan dinding tubuh (**otot hipaksial**) disarafi oleh **ramus primer ventral**. Sinyal-sinyal molekular untuk induksi sel otot berasal dari

jaringan yang berdekatan dengan bakal sel otot. Oleh sebab itu, sinyal-sinyal dari mesoderm lempeng lateral (**BMP**) dan ektoderm di atasnya (**WNT**) menginduksi sel-sel VLL; sementara sinyal-sinyal dari tabung saraf dan notokorda (**SHH** dan **WNT**) menginduksi sel-sel DML. **Jaringan ikat** yang berasal dari somit, mesoderm parietal, dan krista neuralis (regio kepala) memberikan contoh untuk pembentukan pola otot. **Sebagian besar serabut otot polos dan otot jantung** berasal dari **mesoderm splanknik**. Otot polos pada pupil, kelenjar mamaria dan kelenjar keringat berdiferensiasi dari ektoderm.

Masalah untuk Dipecahkan

1. Dan dua regio somit manakah sel-sel otot berasal? Regio mana yang membentuk ranah mesoderm abaksial? Otot apa yang dibentuk dari ranah abaksial dan primaksial?
2. Dalam memeriksa bayi baru lahir berjenis kelamin perempuan, Anda memerhatikan bahwa puting kanannya berpindah ke arah aksila dan lipatan aksila anterior kanan hampir tidak ada. Apa diagnosis Anda?
3. Bergantung pada jenis jaringan apakah pembentukan pola otot?
4. Bagaimana Anda menjelaskan fakta bahwa nervus frenikus, yang berasal dari segmen servikal 3, 4, dan 5, menyarafi diafragma di regio toraks?



BAB 12

Ekstremitas

PERTUMBUHAN DAN PERKEMBANGAN EKSTREMITAS

Ekstremitas, termasuk gelang bahu dan panggul, membentuk tulang rangka apendikular. Di akhir minggu keempat perkembangan, tunas ekstremitas mulai tampak sebagai kantong yang keluar dari dinding tubuh ventrolateral (Gambar 12.1A). Ekstremitas atas muncul pertama kali yang diikuti dengan kemunculan ekstremitas bawah 1-2 hari sesudahnya. Mula-mula, tunas ekstremitas terdiri dari suatu inti mesenkim yang berasal dari lapisan parietal (somatik) mesoderm lempeng lateral yang akan membentuk tulang dan jaringan ikat ekstremitas, yang dilapisi oleh lapisan ektoderm kuboid. Ektoderm di batas distal ekstremitas menebal dan membentuk **apical ectodermal ridge (AER)** (Gambar 12.2 lihat juga Gambar 12.9A). Bubungan (*ridge*) ini menimbulkan pengaruh induksi pada mesenkim sekitar, yang menyebabkannya tetap bertahan sebagai suatu populasi sel yang berproliferasi cepat dan tidak berdiferensiasi, yaitu **progress zone**. Seiring dengan pertumbuhan ekstremitas, sel-sel yang terletak jauh dari pengaruh AER mulai berdiferensiasi menjadi kartilago dan otot. Dengan cara ini, perkembangan ekstremitas berlangsung dari proksimal ke distal.

Pada mudigah berusia 6 minggu, bagian terminal tunas ekstremitas memipih untuk membentuk **lempeng-tangan dan lempeng-kaki** dan dipisahkan dari segmen proksimal oleh suatu konstriksi sirkular (Gambar 12.1B). Kemudian, konstriksi kedua membagi bagian proksimal menjadi dua segmen sehingga dapat dikenali bagian-bagian utama ekstremitas (Gambar 12.1C). Jari tangan dan jari kaki dibentuk ketika **kematian sel** di AER memisahkan bubungan ini menjadi lima bagian (Gambar 12.3A). Pembentukan jari berikutnya bergantung pada pertumbuhan selanjutnya di bawah pengaruh lima segmen ektoderm bubungan, pematangan mesenkim untuk membentuk pancaran jari-jari kartilaginosa, dan kematian jaringan di antara pancaran jari-jari tersebut (Gambar 12.3B,C).

Perkembangan ekstremitas bagian atas dan bawah adalah serupa kecuali bahwa morfogenesis ekstremitas bawah tertinggal sekitar 1-2 hari dari

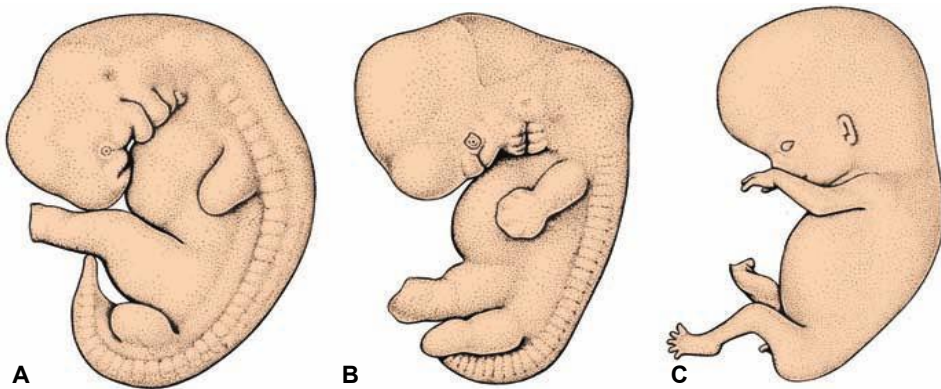
ekstremitas atas. Juga, selama minggu ketujuh kehamilan, ekstremitas berputar ke arah yang berlawanan. Ekstremitas atas berputar 90° ke lateral sehingga otot-otot ekstensor terletak di permukaan lateral dan posterior, dan ibu jari tangan terletak di lateral, sedangkan ekstremitas bawah berputar sekitar 90° ke medial sehingga otot-otot ekstensor terletak di permukaan anterior dan ibu jari kaki di medial.

Sementara penampakan eksternal sedang dibentuk, mesenkim di dalam tunas mulai memadat, dan sel-sel ini berdiferensiasi ke dalam kondrosit (Gambar 12.4). Pada minggu keenam perkembangan, **model kartilago hialin** pertama, mengawali pembentukan tulang ekstremitas, dibentuk oleh kondrosit-kondrosit ini (Gambar 12.4 dan 12.5). Persendian dibentuk di dalam pemadatan kartilaginosa ketika kondrogenesis terhenti, dan terbentuklah suatu sendi **antarzona**. Sel-sel di regio ini bertambah jumlah dan kepadatannya, dan kemudian terbentuk rongga sendi melalui kematian sel. Sel-sel di sekitar berdiferensiasi menjadi kapsul sendi. Faktor-faktor yang mengatur posisi sendi masih belum jelas, namun molekul yang disekresi, WNT14, tampaknya merupakan sinyal induktifnya.

Penulangan tulang ekstremitas, **osifikasi endokondral**, dimulai pada akhir periode mudigah. **Pusat osifikasi** primer terdapat di seluruh tulang panjang ekstremitas pada minggu ke-12 perkembangan. Dari pusat primer di batang atau **diafisis** tulang, osifikasi endokondral secara bertahap berjalan ke ujung-ujung model kartilago (Gambar 12.5).

Saat lahir, diafisis tulang biasanya telah mengalami osifikasi sempurna, tetapi kedua ujung, **epifisis**, masih berupa kartilago. Namun, segera sesudahnya, pusat osifikasi muncul di dalam epifisis. Untuk sementara, lempeng kartilago tetap berada di antara pusat osifikasi diafisis dan epifisis. Lempeng ini, **lempeng epifisis**, berperan penting dalam pertumbuhan panjang tulang. Osifikasi endokondral berlanjut di kedua sisi lempeng (Gambar 12.5). Ketika tulang telah mencapai panjang penuhnya, lempeng epifisis lenyap, dan epifisis menyatu dengan batang tulang.

Pada tulang panjang, lempeng epifisis ditemukan di setiap ujung ekstremitas; pada tulang yang lebih



Gambar 12.1 Perkembangan tunas ekstremitas pada mudigah manusia. A. Pada minggu ke-5. B. Pada minggu ke-6. C. Pada minggu ke-8. Perkembangan ekstremitas bawah tertinggal 1-2 hari dari perkembangan ekstremitas atas.

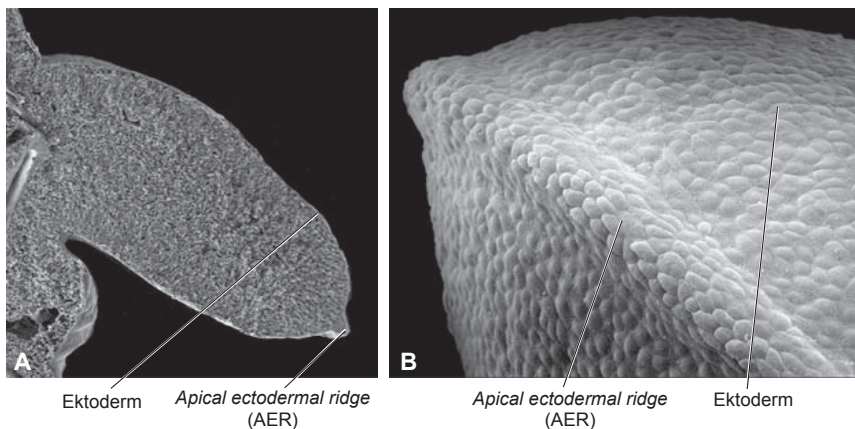
kecil, seperti falang, epifisis hanya ditemukan di salah satu ujungnya; dan pada tulang iregular, seperti vertebra, terdapat satu atau lebih pusat osifikasi primer dan biasanya beberapa pusat osifikasi sekunder.

Sendi sinovial di antara tulang mulai terbentuk pada saat bersamaan dengan pepadatan mesenkim yang memulai proses pembentukan kartilago. Oleh sebab itu, di regio antara dua primordia tulang yang sedang mengalami kondrifikasi, disebut *interzone* (misalnya di antara tibia dan femur di sendi lutut), mesenkim yang mengalami pepadatan berdiferensiasi menjadi jaringan fibrosa padat. Jaringan fibrosa ini kemudian membentuk **kartilago artikular**, yang menutupi ujung-ujung kedua tulang yang berdekatan; **membrana sinovialis**; serta **meniskus dan ligamentum di dalam kapsul sendi** (misal, ligamentum krusiatum anterior dan posterior di lutut). **Kapsul sendi** berasal dari sel-sel mesenkim di sekitar regio

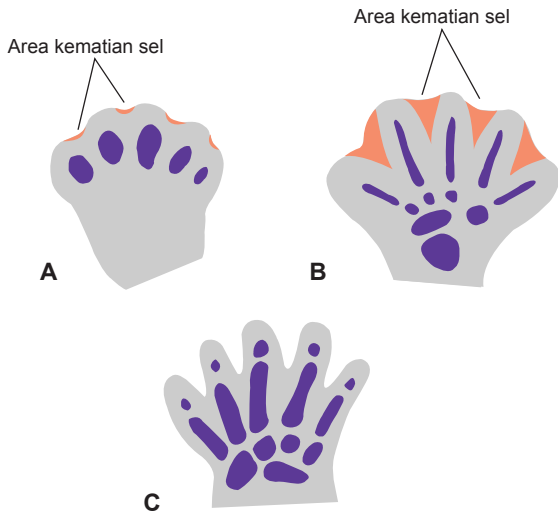
interzone. **Sendi fibrosa** (misal sutura di tengkorak) juga dibentuk dari regio *interzone*, namun dalam hal ini, regio *interzone* tetap sebagai struktur fibrosa yang padat.

OTOT-OTOT EKSTREMITAS

Otot-otot ekstremitas berasal dari sel-sel somit dorsolateral yang bermigrasi ke ekstremitas untuk membentuk otot, dan pada mulanya, komponen otot-otot ini bersegmen berdasarkan asal somit pembentuknya (Gambar 12.6). Namun, dengan pemanjangan tunas ekstremitas, jaringan otot mula-mula terbelah menjadi komponen fleksor dan ekstensor (Gambar 12.7) dan kemudian terjadi pembelahan dan penyatuan tambahan sedemikian rupa sehingga satu otot dapat terbentuk oleh lebih dari satu segmen asal. Pola kompleks otot yang terbentuk ditentukan oleh jaringan ikat yang berasal dari mesoderm lempeng lateral.



Gambar 12.2 A. Potongan longitudinal melalui tunas ekstremitas mudigah ayam, menunjukkan satu pusat mesenkim yang dilapisi oleh lapisan ektoderm yang menebal di batas distal ekstremitas untuk membentuk AER. Pada manusia, kejadian ini terjadi selama minggu kelima perkembangan. B. Pandangan eksternal pada ekstremitas mudigah ayam dengan pembesaran yang kuat, menunjukkan ektoderm dan regio khusus di ujung ekstremitas yang disebut AER.

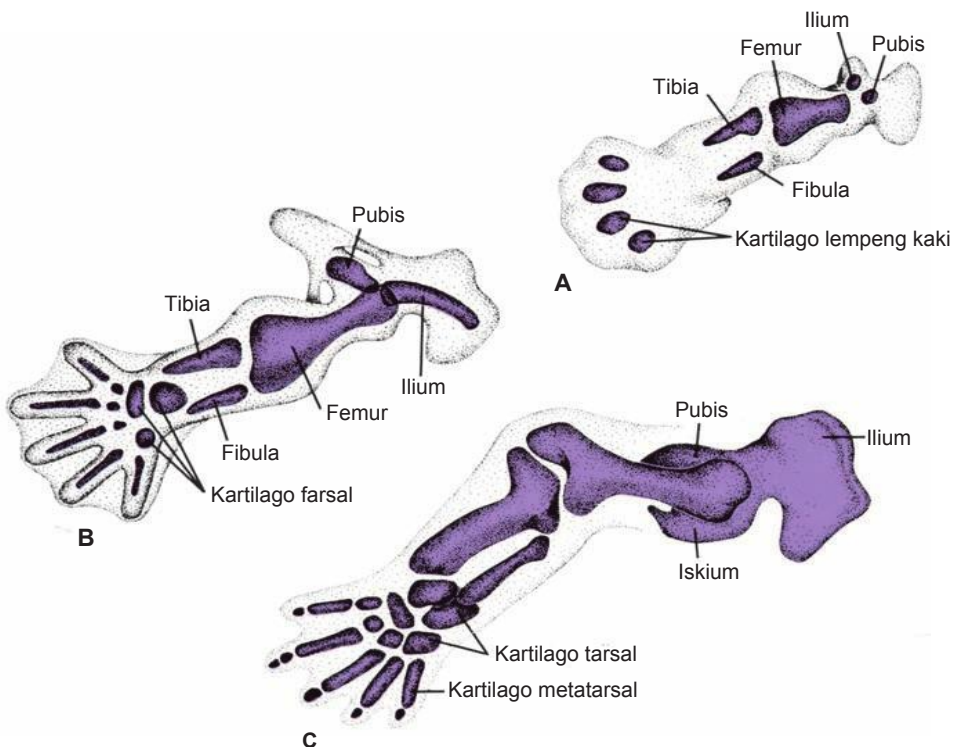


Gambar 12.3 Gambar skematik tangan manusia. **A.** Pada hari ke-48. Kematian sel di AER menciptakan bubungan terpisah untuk setiap jari. **B.** Pada hari ke-51. Kematian sel di ruang antarjari menyebabkan pemisahan jari. **C.** Pada hari ke-56. Pemisahan jari telah sempurna.

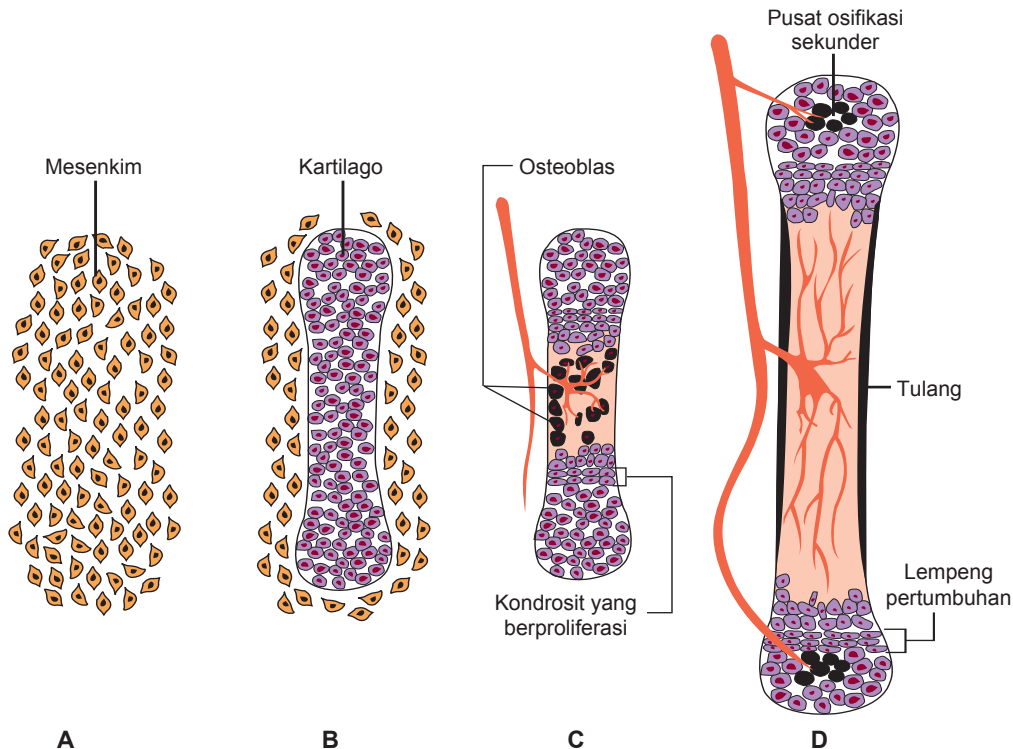
Tunas ekstremitas atas terletak berlawanan dengan lima segmen bawah servikal dan dua segmen atas toraks (Gambar 12.6), dan tunas ekstremitas bawah terletak berlawanan dengan empat segmen bawah lumbal dan dua segmen

atas sakral. Segera setelah terbentuk tunas, ramus primer ventral dari nervus spinalis yang sesuai menembus ke dalam mesenkim. Pada awalnya, setiap ramus ventral masuk bersama cabang dorsal dan ventral yang berasal dari segmen spinal yang spesifik, tetapi tidak lama kemudian, cabang-cabang di bagiannya masing-masing mulai menyatu untuk membentuk nervus dorsalis dan ventralis yang besar (Gambar 12.7). Oleh sebab itu, **nervus radialis**, yang menyarafi otot-otot ekstensor, dibentuk oleh kombinasi cabang-cabang segmental dorsal, sedangkan **nervus ulnaris** dan **nervus medianus**, yang menyarafi otot-otot fleksor, dibentuk oleh kombinasi cabang-cabang ventral. Segera sesudah nervus memasuki tunas ekstremitas, nervus ini membuat kontak erat dengan pematatan mesoderm yang sedang berdiferensiasi, dan kontak awal antara nervus dan sel-sel otot adalah prasyarat untuk diferensiasi fungsional yang lengkap.

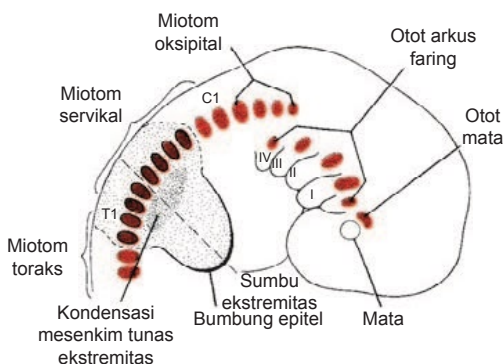
Nervus spinalis tidak hanya berperan penting dalam diferensiasi dan persarafan motorik otot-otot ekstremitas, tetapi juga memberikan **persarafan sensoris untuk dermatom**. Walaupun pola dermatom ash berubah seiring dengan pertumbuhan dan perputaran ekstremitas, rangkaian yang teratur masih dapat dikenali pada orang dewasa (Gambar 12.8).



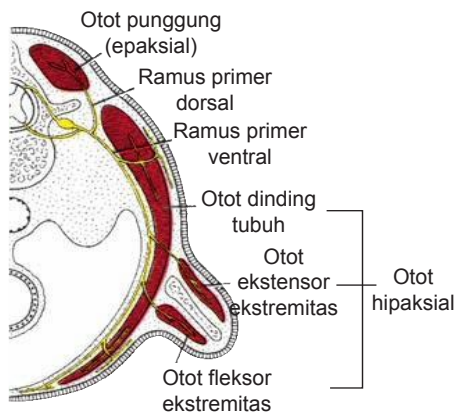
Gambar 12.4 **A.** Ekstremitas bawah pada mudigah di awal minggu ke-6, menggambarkan model kartilago hialin pertama. **B,C.** Set lengkap model kartilago, masing-masing, di akhir minggu ke-6 dan di awal minggu ke-8.



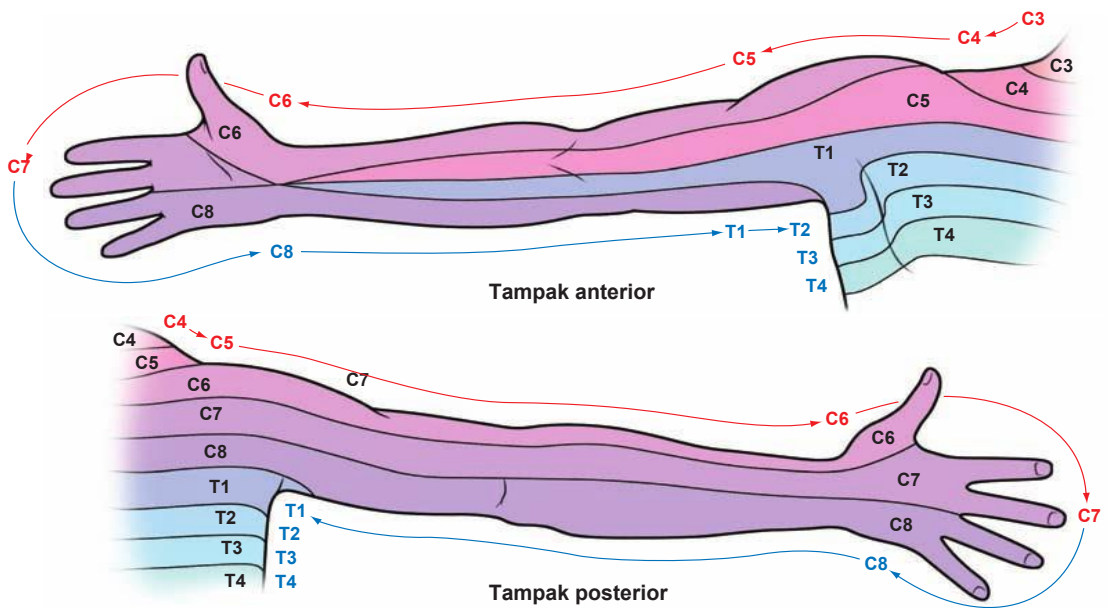
Gambar 12.5 Pembentukan tulang endokondral. **A.** Sel-sel mesenkim mulai memadat dan berdiferensiasi menjadi kondrosit. **B.** Kondrosit membentuk model kartilago bakal tulang. **C,D.** Pembuluh darah menginvasi pusat model kartilago, membawa osteoblas (sel-sel hitam) dan membatasi sel-sel kondrosit yang sedang berproliferasi di ujung-ujung (epifisis) tulang. Kondrosit yang terletak ke arah batang (diafisis) mengalami hipertrofi dan apoptosis sewaktu melakukan mineralisasi matriks di sekitarnya. Osteoblas berikatan dengan matriks yang telah dimineralisasi dan mengendapkan matriks tulang. Kemudian, sewaktu pembuluh darah menginvasi epifisis, terbentuk pusat osifikasi sekunder. Pertumbuhan tulang dipertahankan oleh proliferasi kondrosit di dalam lempeng pertumbuhan.



Gambar 12.6 Sel-sel otot untuk ekstremitas berasal dari somit di tingkat segmental spesifik. Untuk ekstremitas atas, segmen-segmennya adalah C5-T2; untuk ekstremitas bawah, segmennya adalah L2-S2. Pada akhirnya, otot-otot dibentuk oleh lebih dari satu segmen sehingga pola segmentasi awal menjadi lenyap.



Gambar 12.7 Sewaktu sel-sel otot bergerak ke ekstremitas, sel-sel ini membelah menjadi kompartemen dorsal (ekstensor) dan ventral (fleksor). Otot-otot disarafi oleh ramus primer ventral yang awalnya membelah membentuk percabangan dorsal dan ventral dari kompartemen ini. Pada akhirnya, percabangan dari masing-masing daerah dorsal dan ventral menyatu menjadi nervus dorsalis dan ventralis yang besar.



Gambar 12.8 Ekstremitas atas dengan persarafan sensorisnya pada dermatom yang disuplai. Perhatikan persarafan sensoris pada ekstremitas yang mempertahankan pola segmental, mencerminkan asal embriologis dari setiap dermatom dan persarafannya.

Regulasi Molekular Perkembangan Ekstremitas

Penempatan ekstremitas di sepanjang sumbu kraniokaudal di daerah pinggang mudigah diatur oleh **gen-gen HOX** yang diekspresikan di sepanjang sumbu ini. Gen-gen **homeobox** ini diekspresikan dalam pola tumpang-tindih dari kepala hingga ekor (lihat Bab 6, hal.81), dengan beberapa mempunyai batas lebih kranial dibandingkan yang lainnya. Sebagai contoh, batas kranial ekspresi **HOXB8** berada di batas kranial ekstremitas atas, dan kesalahan ekspresi gen ini akan mengubah penempatan ekstremitas tersebut.

Saat penempatan di sepanjang sumbu kraniokaudal ini telah ditentukan, pertumbuhan di sepanjang sumbu proksimodistal, anteroposterior, dan dorsoventral juga harus diatur (Gambar 12.9). Pertumbuhan tunas ekstremitas, yang terjadi pertama kali, dipicu oleh **TBX5** dan **FGF10** di ekstremitas atas dan **TBX4** dan **FGF10** di ekstremitas bawah yang disekresi oleh sel-sel mesoderm lempeng lateral (Gambar 12.9A). Sekali pertumbuhan tunas telah dimulai, **bone morphogenetic protein (BMP)**, diekspresikan di ektoderm ventral, memicu pembentukan AER dengan membentuk sinyal melalui gen **homeobox MSX2**. Ekspresi **Radical fringe** (suatu homolog *Drosophila fringe*), pada separuh dorsal ektoderm ekstremitas, membatasi lokasi AER pada ujung distal ekstremitas. Gen ini memicu ekspresi **SER2**, suatu homolog *Drosophila serrate*, di batas antara sel-sel yang mengekspresikan **Radical fringe** dan sel-sel yang tidak. Pada batas inilah, AER terbentuk. Pembentukan batas itu sendiri dibantu oleh ekspresi **Engrailed-1** di sel-sel ektoderm ventral, karena gen ini menekan

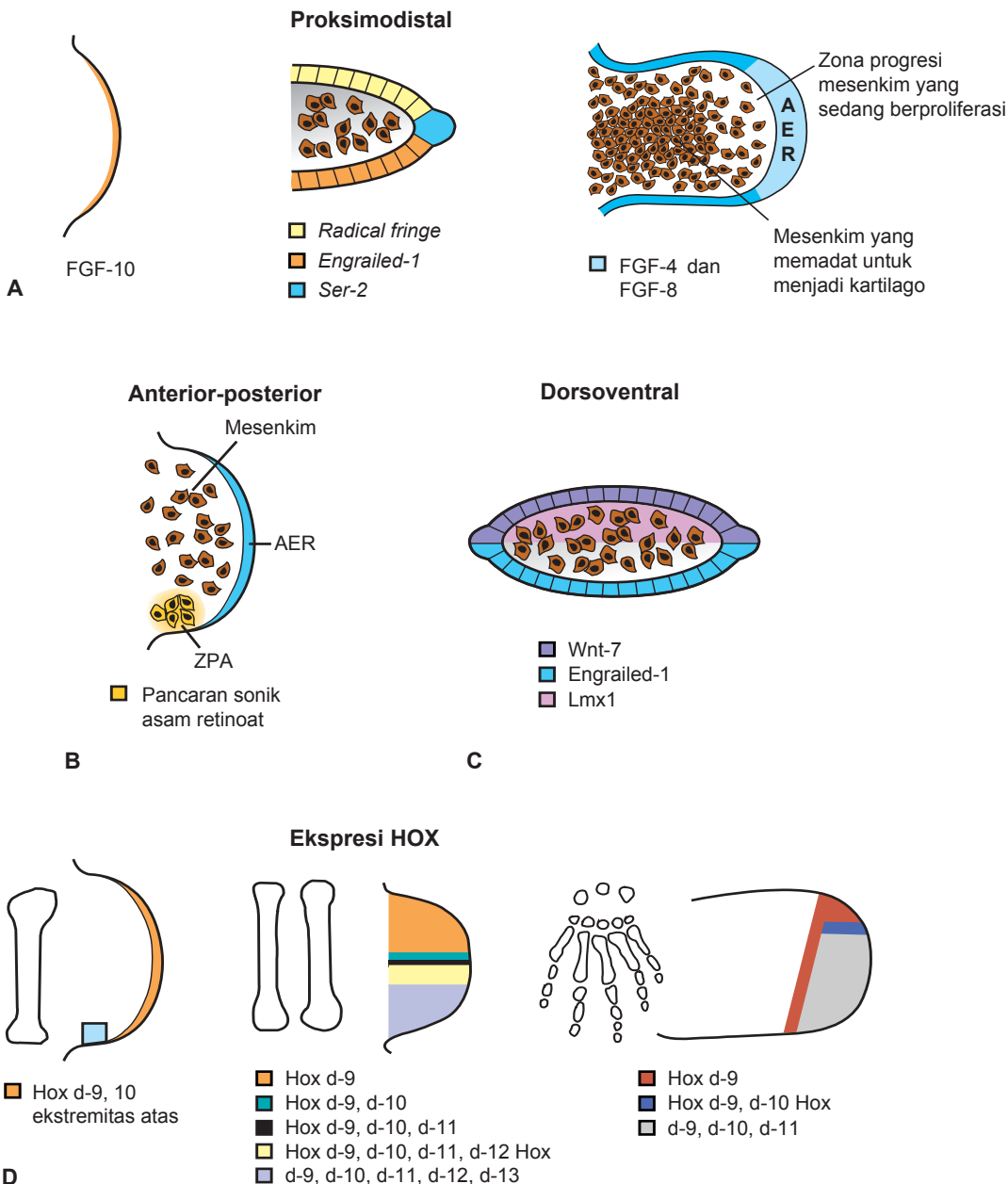
ekspresi **Radical fringe**. Sesudah terbentuk bubungan, bubungan tersebut mengekspresikan **FGF4** dan **FGF8**, yang mempertahankan **progress zone**, populasi sel mesenkim yang berproliferasi cepat yang berada di dekat bubungan (Gambar 12.9A). Pertumbuhan bagian distal ekstremitas kemudian dipengaruhi oleh sel-sel yang berproliferasi cepat ini di bawah pengaruh FGF. Seiring dengan terjadinya pertumbuhan, sel-sel mesenkim di ujung proksimal **progress zone** menjadi semakin jauh dari bubungan dan pengaruhnya serta mulai memperlambat laju pembelahannya dan mulai berdiferensiasi.

Pembentukan pola sumbu anteroposterior ekstremitas diatur oleh **zone of polarizing activity (ZPA)**, suatu kelompok sel di batas posterior ekstremitas dekat dengan dinding tubuh (Gambar 12.9B). Sel-sel ini menghasilkan **asam retinoat (vitamin A)**, yang memulai ekspresi **sonic hedgehog (SHH)**, suatu faktor yang disekresikan untuk mengatur sumbu anteroposterior.

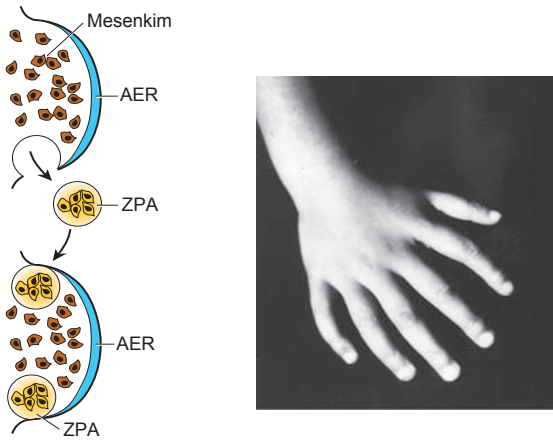
Karena itu, sebagai contoh, jari-jari muncul dalam urutan yang sesuai, dengan ibu jari di sisi radial (anterior). Seiring dengan pertumbuhan ekstremitas, ZPA bergerak ke arah distal agar tetap dekat dengan batas posterior AER. Kesalahan ekspresi asam retinoat atau **SHH** di batas anterior ekstremitas yang mengandung ZPA yang diekspresikan normal di batas posterior menyebabkan duplikasi cermin struktur-struktur ekstremitas tersebut (Gambar 12.10).

Sumbu dorsoventral juga diatur oleh BMP di ektoderm ventral, yang memicu ekspresi faktor transkripsi **EN1**. Pada gilirannya, **EN1** menekan ekspresi **WNT7a**, membatasinya di ektoderm dorsal

REGULASI PEMBENTUKAN POLA DAN PERTUMBUHAN EKSTREMITAS



Gambar 12.9 Regulasi molekular pembentukan pola dan pertumbuhan pada ekstremitas. **A.** Pertumbuhan tunas ekstremitas dipicu oleh FGF10 yang disekresi oleh mesoderm lempeng lateral di regio pembentuk ekstremitas. Sewaktu pertumbuhan tunas telah dimulai, AER dipicu oleh BMP dan dibatasi lokasinya oleh gen *Radical fringe* yang diekspresikan di ektoderm dorsal. Pada gilirannya, ekspresi ini memicu ekspresi *SER2* di sel-sel yang ditakdirkan untuk membentuk AER. Setelah AER terbentuk, bubungan ini mengekspresikan FGF4 dan FGFB untuk mempertahankan *progress zone*, sel-sel mesenkim yang berproliferasi cepat di dekat bubungan. **B.** Pembentukan pola anteroposterior pada ekstremitas dikendalikan oleh sel-sel di dalam ZPA di batas posterior. Sel-sel ini menghasilkan asam retinoat (vitamin A), yang memicu ekspresi *SHH*, yang mengatur pembentukan pola. **C.** Sumbu ekstremitas dorsoventral diarahkan oleh *WNT7a*, yang diekspresikan di ektoderm dorsal. Gen ini memicu ekspresi faktor transkripsi *LMX1* di mesenkim dorsal, menspesifikasi sel-sel ke dorsal. **D.** Jenis dan bentuk tulang diatur oleh gen *HOX*, yang ekspresinya ditentukan oleh ekspresi gabungan *SHH*, *FGF*, dan *WNT7a*. Kelompok *HOXA* dan *HOXD* adalah penentu utama morfologi tulang.



Gambar 12.10 Prosedur eksperimental untuk penanduran ZPA baru dari satu tunas ekstremitas ke tunas lainnya menggunakan mudigah ayam. Hasilnya adalah pembentukan ekstremitas dengan duplikasi cermin jari-jari seperti ditunjukkan pada gambar di sebelahnya, yang menunjukkan peran ZPA dalam mengatur pembentukan pola anteroposterior pada ekstremitas. Protein *SHH* adalah molekul yang disekresikan oleh ZPA yang berperan dalam regulasi ini.

ekstremitas. *WNT7a* adalah faktor yang disekresikan untuk memicu ekspresi *LMX1*, suatu faktor transkripsi yang mengandung *homeodomain*, di mesenkim dorsal (Gambar 12.9C). *LMX1* menspesifikasi sel-sel ke bagian dorsal, yang membentuk komponen dorsoventral. Selain itu,

WNT7a mempertahankan ekspresi *SHH* di dalam ZPA sehingga secara tidak langsung juga memengaruhi pembentukan pola anteroposterior. Kedua gen ini juga terhubung erat dalam jalur pembentukan sinyal di *Drosophila*, dan interaksi ini dipertahankan di vertebrata. Bahkan, seluruh gen pembentuk pola di ekstremitas memiliki lengkung umpan balik. Oleh sebab itu, FGF di AER mengaktifkan *SHH* di dalam ZPA, sementara *WNT7a* mempertahankan sinyal *SHH*.

Walaupun gen-gen pembentuk pola untuk sumbu ekstremitas telah diketahui, gen-gen *HOX* lah yang mengatur jenis dan bentuk tulang ekstremitas (Gambar 12.9D). Ekspresi gen *HOX* ini bergantung pada ekspresi gabungan dari gen-gen *FGF*, *SHH* dan *WNT7a* yang menimbulkan ekspresi *HOX* pada tiga fase di ekstremitas yang sesuai dengan regio proksimal (stilopod: humerus dan femur), medial (zeugopod: radius dan ulna; tibia dan fibula), dan distal (autopod; tangan dan kaki). Gen-gen kelompok *HOXA* dan *D* adalah penentu utama pada ekstremitas yang berperan dalam pembentukan pola tulang. Oleh sebab itu, pengekspresian yang salah dari salah satu dari dua gen ini dapat menyebabkan pemenggalan dan duplikasi anterior-posterior di ekstremitas. Sama seperti sumbu kraniokaudal pada mudigah, gen-gen *HOX* terkumpul dalam pola ekspresi yang tumpang-tindih yang entah bagaimana mengatur pembentukan pola (Gambar 12.9D). Faktor-faktor yang menentukan ekstremitas atas versus ekstremitas bawah adalah faktor transkripsi *TBX5* (ekstremitas atas) dan *TBX4* bersama dengan *PITX1* (ekstremitas bawah).

Korelasi Klinis

Usia Tulang

Para dokter radiologi menggunakan gambaran berbagai pusat osifikasi untuk menentukan apakah seorang anak telah mencapai usia maturasi yang sesuai. Informasi yang bermanfaat mengenai **usia tulang** diperoleh dari penelitian osifikasi di tangan dan pergelangan tangan anak. Analisis pranatal terhadap tulang janin menggunakan ultrasonografi memberikan informasi mengenai pertumbuhan janin dan usia kehamilan.

Defek Ekstremitas

Malformasi ekstremitas terjadi pada sekitar 6 per 10.000 kelahiran hidup, dengan 3,4 per 10.000 mengenai ekstremitas atas dan 1,1 per 10.000 mengenai ekstremitas bawah. Cacat ini sering dikaitkan dengan cacat lahir lain yang melibatkan sistem urogenital, jantung dan kraniofasial. Abnormalitas ekstremitas sangat bervariasi, dan dapat berupa kehilangan secara parsial (**meromelia**) atau komplit (**amelia**) satu ekstremitas atau lebih (Gambar 12.11A). Kadang, tidak terbentuk tulang panjang, dan dijumpai tangan dan kaki rudimenter yang melekat ke badan melalui tulang kecil dengan bentuk tidak teratur (**fokomelia**, bentuk meromelia) (Gambar 12.11B). Kadang, terdapat seluruh segmen ekstremitas namun terlalu pendek (**mikromelia**).

Walaupun abnormalitas ini jarang dijumpai dan terutama bersifat hereditas, kasus-kasus defek ekstremitas yang disebabkan teratogen pernah dilaporkan. Sebagai contoh, banyak anak dengan malformasi ekstremitas dilahirkan antara tahun 1957 dan 1962. Banyak ibu dari bayi ini telah meminum **thalidomid**, suatu obat yang secara luas dikenal sebagai pil tidur dan anti mual. Tidak lama kemudian, obat ini dipastikan menyebabkan sindrom malformasi khas yang terdiri dari kehilangan atau deformitas berat pada tulang panjang, atresia usus, dan anomali jantung. Penelitian menunjukkan bahwa minggu keempat dan kelima kehamilan merupakan periode paling sensitif untuk terjadinya defek ekstremitas.

(berlanjut)

(lanjutan)



Gambar 12.11 Defek pada jari. **A.** Brakhidaktili, jari-jari pendek. **B.** Sindaktili, jari menyatu. **C.** Polidaktili, jari tambahan. **D.** Celah pada kaki. Semua defek di atas dapat mengenai tangan atau kaki atau keduanya.

Karena obat ini kini digunakan untuk mengobati pasien Alap dan kanker, distribusi thalidomid diatur secara ketat untuk menghindari penggunaannya oleh ibu hamil.

Kategori lain untuk defek ekstremitas, adalah defek jari. Kadang, jari-jari berukuran pendek (**brakhidaktili**; Gambar 12.12A). Jika dua atau lebih jari tangan atau kaki menyatu maka disebut **sindaktili** (Gambar 12.12B). Normalnya, mesenkim di antara bakal jari di lempeng-tangan dan-kaki akan lenyap oleh kematian sel (apoptosis). Pada 1 per 2.000 kelahiran, proses ini gagal terjadi, dan akibatnya terjadi penyatuan antara dua atau lebih jari. Adanya jari tangan atau kaki tambahan disebut **polidaktili** (Gambar 12.12C). Jari tambahan sering tidak memiliki sambungan otot yang benar. Abnormalitas yang melibatkan polidaktili biasanya bersifat bilateral, sedangkan tidak adanya satu jari (**ektrodaktili**), misalnya ibu jari, biasanya terjadi secara unilateral.

Tangan dan kaki belah (cleft hand and foot) merujuk pada terdapatnya celah abnormal di antara jaringan lunak dan tulang metakarpal kedua dan keempat. Tulang falang dan metakarpal ketiga hampir selalu tidak ada, sementara ibu jari dan jari kedua serta jari keempat dan jari kelima dapat menyatu (Gambar 12.12D). Kedua bagian tangan tampak berhadapan satu sama lain.

Sejumlah mutasi gen yang mengenai ekstremitas dan kadang struktur lainnya telah diidentifikasi (lihat Tabel 10.1, hal. 139). Peran gen *HOX* dalam perkembangan ekstremitas digambarkan oleh dua fenotipe abnormal

yang dihasilkan oleh mutasi di dalam famili gen ini: mutasi pada ***HOXA13*** menyebabkan **sindrom tangan-kaki-genital**, yang ditandai dengan penyatuan tulang-tulang karpal dan jari kecil yang pendek. Wanita yang mengidap sindrom ini sering memiliki uterus yang terbagi secara parsial (bikornuata) atau secara komplet (didelfis) dan kelainan posisi ostium uretrae. Pria yang mengidap sindrom ini dapat mengalami hipospadia. Defek genital disebabkan oleh fakta bahwa ***HOXA13*** memiliki peranan penting dalam perkembangan kloaka menjadi sinus urogenital dan kanalis analis (lihat Bab 16). Mutasi pada ***HOXD13*** menyebabkan kombinasi sindaktili dan polidaktili (**sinpolidaktili**).

Mutasi ***TBX5*** (kromosom 12q24.1) menyebabkan **sindrom Holt-Oram**, yang ditandai dengan abnormalitas ekstremitas atas dan defek jantung yang sesuai dengan peranan gen ini pada perkembangan ekstremitas atas dan jantung. Hampir seluruh jenis defek ekstremitas yang mengenai ekstremitas atas telah diobservasi, meliputi tidak adanya jari, polidaktili, sindaktili, tidak adanya radius, dan hipoplasia tulang-tulang ekstremitas. Defek jantung mencakup defek septum atrium dan ventrikel serta abnormalitas konduksi.

Osteogenesis imperfekta ditandai dengan pemendekan, pembengkokan dan hipomineralisasi pada tulang-tulang panjang ekstremitas yang dapat mengakibatkan fraktur dan sklera biru (Gambar

(berlanjut)



Gambar 12.12 Defek pada jari. **A.** Brachidaktili, jari-jari pendek. **B.** Sindaktili, jari menyatu. **C.** Polidaktili, jari tambahan. **D.** Celah pada kaki. Semua defek di atas dapat mengenai tangan atau kaki atau keduanya.

12.13). Beberapa jenis osteogenesis imperfekta dapat terjadi, yang berkisar dari orang dengan peningkatan ringan frekuensi fraktur hingga bentuk berat yang bersifat letal pada periode neonatus. Pada sebagian besar kasus, mutasi dominan di gen **COL1A1** atau **COL1A2** yang terlibat dalam produksi **kolagen tipe I** yang menyebabkan abnormalitas.

Sindrom Marfan disebabkan oleh mutasi pada gen **fibrilin (FBN1)** yang terletak pada kromosom 15q21.1. Individu yang terkena sindrom ini biasanya tinggi kurus dengan ekstremitas yang panjang dan kurus dan wajah panjang tirus. Karakteristik lainnya berupa defek sternum (pectus excavatum atau carinatum), hiperfleksibilitas sendi, dilatasi dan/atau diseksi aorta ascendens, dan dislokasi lensa mata.

Artrogriposis atau **kontraktur sendi kongenital** (Gambar 12.14) biasanya mengenai lebih dari satu sendi dan dapat disebabkan oleh defek neurologis (defisiensi sel kornu motorik, meningomielokel), abnormalitas otot (miopati, agensis otot), masalah pada sendi dan jaringan *contiguous* (sinostosis, perkembangan abnormal), dan kepadatan dan keterbatasan janin (kelahiran multipel, oligohidramnion).



Gambar 12.13 Bayi baru lahir dengan osteogenesis imperfekta. Perhatikan pemendekan dan pembengkokan ekstremitas.

(lanjutan)



Gambar 12.14 Bayi dengan artrogriposis (kontraktur sendi kongenital)

Sebagai contoh, *club feet* sering disebabkan oleh keterbatasan janin *in utero* akibat terlalu sedikitnya cairan amnion (oligohidramnion).

Hilangnya atau defisiensi radius kongenital biasanya merupakan abnormalitas genetik yang dijumpai bersama malformasi pada struktur lainnya, seperti **sindrom kraniostosis-aplasia radius** (sindrom Baller-Gerold). Individu ini mengalami sinostosis pada satu atau lebih sutura kranialis, ketiadaan radius dan defek lainnya.

Pita amnion (*amniotic band*) dapat menimbulkan konstiksi cincin dan amputasi pada ekstremitas atau jari (Gambar 12.15; lihat juga Gambar 8.17, hal.110). Asal mula pita ini masih belum jelas, namun dapat menandakan perlekatan antara amnion dan struktur yang terkena pada janin. Peneliti lainnya meyakini bahwa pita amnion berasal dari robekan di amnion yang terlepas dan mengelilingi bagian dari janin.

Defisiensi ekstremitas transversa adalah defek ekstremitas dengan struktur proksimalnya yang masih utuh, namun struktur distal hingga suatu bidang transversal hilang sebagian atau sepenuhnya (Gambar 12.16). Defek ini dapat diakibatkan oleh disrupsi (gangguan) pada AER atau pembentukan sinyalnya atau akibat abnormalitas vaskular, seperti trombosis atau vasokonstriksi.



Gambar 12.15 Amputasi jari akibat pita amnion.



(berlanjut)

(lanjutan)



Gambar 12.16 Defisiensi ekstremitas transversa, yang dapat disebabkan oleh disrupsi pada AER atau akibat abnormalitas vaskular.

Dislokasi panggul kongenital berupa kurang berkembangnya asetabulum dan kaput femoris. Kelainan agak sering dijumpai dan terjadi paling sering pada bayi perempuan baru lahir. Walaupun dislokasi biasanya terjadi sesudah lahir, abnormalitas tulang terjadi pranatal. Karena banyak bayi dengan dislokasi panggul kongenital dilahirkan secara sungsang, diduga bahwa letak sungsang mungkin mengganggu perkembangan sendi panggul. Kelainan ini sering dikaitkan dengan longgarnya kapsul sendi.

Ringkasan

Ekstremitas terbentuk di akhir minggu keempat sebagai tunas-tunas di sepanjang dinding tubuh yang berdekatan dengan segmen spinal spesifik yang ditentukan oleh gen-gen **HOX** (ekstremitas atas, C5-T2; ekstremitas bawah L2-S2). **Apical ectodermal ridge (AER)** di batas distal ekstremitas mengatur pertumbuhan ekstremitas dengan menyekresi **FGF** yang mempertahankan suatu regio sel-sel yang sedang membelah cepat tepat di sebelah bubungan yang disebut *progress zone*. **Zone of polarizing activity (ZPA)** yang terletak di batas posterior ekstremitas menyekresikan **sonic hedgehog (SHH)** dan mengendalikan pembentukan pola anterior-posterior (ibu jari hingga jari kelima).

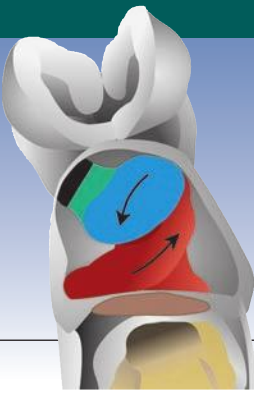
Tulang-tulang ekstremitas terbentuk melalui osifikasi endokondral dan berasal dari lapisan parietal mesoderm lempeng lateral. Sel-sel otot bermigrasi dari somit dalam cara bersegmen-segmen dan memisah menjadi kelompok otot dorsal dan ventral. Kemudian penyatuan dan pemisahan dari kelompok-kelompok ini menjadi otot-otot yang berbeda mengu-

bah pola segmental awal. Otot disarafi oleh ramus primer ventral yang membelah menjadi cabang dorsal dan ventral. Cabang dorsal dan ventral pada akhirnya menyatu menjadi nervus dorsalis dan ventralis untuk menyarafi, masing-masing, kompartemen dorsal (ekstensor) dan ventral (fleksor).

Jari-jari terbentuk ketika apoptosis (kematian sel yang terprogram) terjadi di AER untuk memisahkan struktur ini menjadi lima bubungan tersendiri. Pemisahan akhir jari diperoleh melalui apoptosis tambahan di ruang antarjari. Banyak defek jari yang terjadi terkait dengan pola kematian sel ini, termasuk polidaktili, sindaktili, dan celah (Gambar 12.12).

Masalah untuk Dipecahkan

1. Jika Anda menjumpai ketiadaan kongenital radius atau defek jari, seperti tidak adanya ibu jari atau polidaktili, apakah Anda akan mempertimbangkan untuk memeriksa bayi tersebut untuk malformasi lainnya? Mengapa?



Bab 13

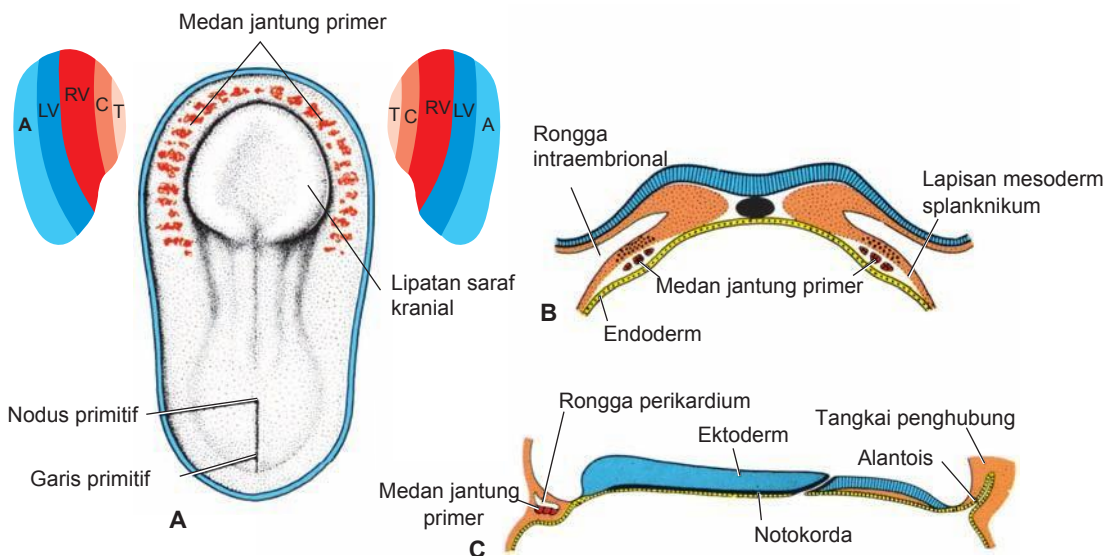
Sistem Kardiovaskular

PEMBENTUKAN DAN PEMBUATAN POLA MEDAN JANTUNG PRIMER

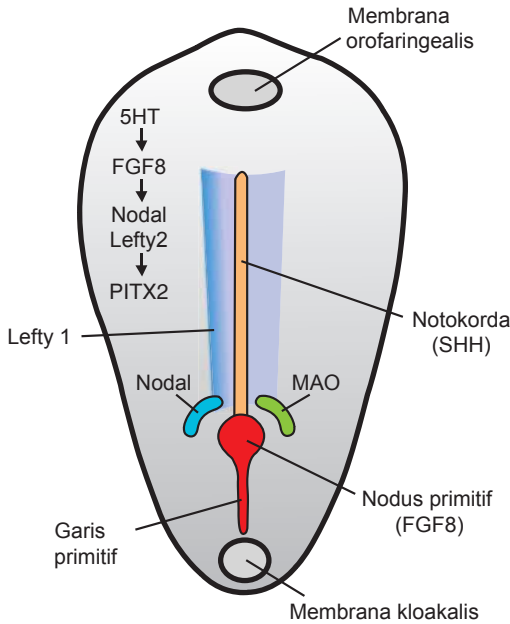
Sistem vaskular terbentuk di pertengahan minggu ketiga, ketika mudigah tidak lagi mampu memenuhi kebutuhan nutrisinya hanya melalui difusi. **Sel progenitor jantung** terletak di epiblas, tepat di sebelah ujung kranial garis primitif. Dari sini, sel-sel bermigrasi melalui garis primitif dan masuk ke lapisan splanknik mesoderm lempeng lateral tempat sel-sel ini membentuk suatu kelompok sel berbentuk tapal kuda yang disebut **medan jantung primer (PHF, primary heart field)** di sebelah kranial lipatan saraf (Gambar 13.1). Sewaktu sel progenitor jantung bermigrasi dan membentuk PHF selama hari ke-16 hingga ke-18, sel-sel ini dispesifikasikan di kedua sisi dari lateral ke-

medial untuk menjadi atrium, ventrikel kiri, dan sebagian besar ventrikel kanan (Gambar 13.1A). Pembentukan pola sel-sel ini terjadi bersamaan dengan pembentukan lateralitas (kiri-kanan) untuk seluruh mudigah dan proses ini serta jalur pembentukan sinyal yang diandalkan untuk proses ini (Gambar 13.2) sangat penting dalam pembentukan jantung normal.

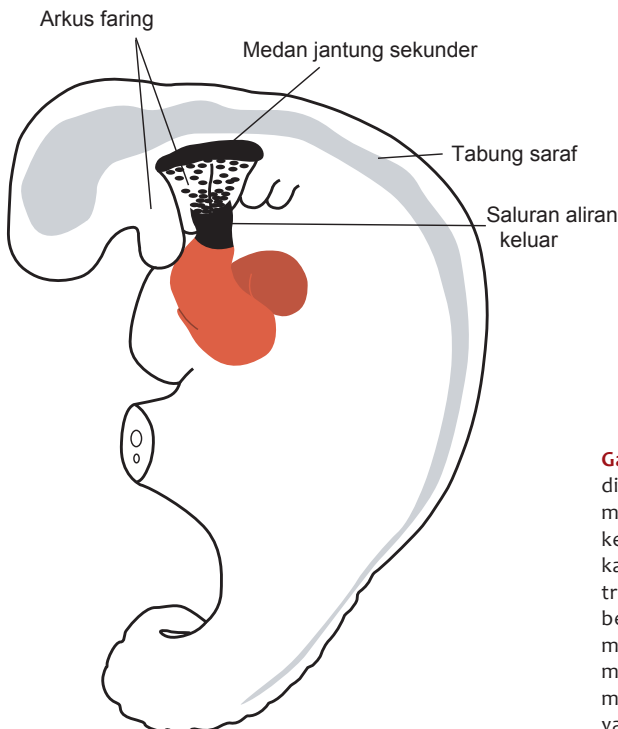
Bagian sisa jantung lainnya, termasuk bagian ventrikel kanan dan saluran aliran keluar (konus kordis dan trunkus arteriosus), berasal dari **medan jantung sekunder (SHF, secondary heart field)**. Medan sel ini muncul sedikit lebih lambat (hari ke-20 hingga ke-21) daripada PHF, terletak di mesoderm splanknik di sebelah ventral faring posterior, dan berperan dalam pemanjangan saluran aliran keluar (lihat Gambar 13.3). sel-sel di SHF juga menunjukkan lateralitas sedemikian ru-



Gambar 13.1 A. Pandangan dorsal mudigah pada tahap presomit lanjut (sekitar 18 hari) sesudah amnion diangkat. Sel progenitor jantung telah bermigrasi dan membentuk medan jantung primer (PHF, *primary heart field*) yang menyerupai tapal kuda dan terletak di lapisan splanknik mesoderm lempeng lateral. Sewaktu sel-sel ini bermigrasi, sel-sel PHF dispesifikasi untuk membentuk sisi kiri dan kanan jantung dan membentuk atrium, ventrikel kiri, dan sebagian ventrikel kanan. Sisa ventrikel kanan dan saluran aliran keluar yang terdiri dari konus kordis dan trunkus arteriosus dibentuk oleh medan jantung sekunder (SHF, *secondary heart field*). **B.** Potongan transversal melalui mudigah pada tahap serupa untuk menunjukkan posisi sel-sel PHF di lapisan mesoderm splanknik. **C.** Potongan sefalokaudal mudigah pada tahap serupa untuk menunjukkan posisi rongga perikardium dan PHF.



Gambar 13.2 Pandangan dorsal dari sebuah gambar mudigah berusia 16 hari yang menunjukkan jalur lateralitas. Jalur ini diekspresikan di mesoderm lempeng lateral di sisi kiri dan melibatkan sejumlah molekul pembentuk sinyal, termasuk serotonin (5HT), yang menghasilkan ekspresi faktor transkripsi PITX2, gen master untuk sisi kiri. Jalur ini menspesifikasi sisi kiri tubuh dan juga memprogram sel-sel jantung di PHF dan SHF. Sisi kanan juga dispesifikasikan, tetapi gen yang berperan dalam pembentukan pola ini belum sepenuhnya ditentukan. Gangguan terhadap jalur di sisi kiri menyebabkan abnormalitas lateralitas, termasuk berbagai cacat jantung.



pa sehingga sel yang berada di sisi kanan ikut membentuk bagian kiri dari regio saluran aliran keluar dan sel-sel di sisi kiri ikut membentuk bagian kanannya. Lateralitas ini ditentukan oleh jalur pembentukan sinyal yang sama dengan yang membentuk lateralitas untuk seluruh mudigah (Gambar 13.2) dan menjelaskan sifat arteri pulmonalis dan aorta yang memilin serta memastikan bahwa aorta keluar dari ventrikel kiri dan arteri pulmonalis keluar dari ventrikel kanan.

Saat sel membentuk PHF, sel-sel ini diinduksi oleh endoderm faring di bawahnya untuk membentuk mioblas jantung dan pulau darah yang akan membentuk sel-sel darah dan pembuluh darah melalui proses vas-kulogenesis (Bab 6, hal. 75). Seiring waktu, pulau-pulau menyatu dan membentuk tabung berlapis endotel yang **berbentuk tapal kuda** dikelilingi oleh mioblas. Regio ini dikenal sebagai **regio kardiogenik**; rongga intraembrional (badan primitif) di atasnya kemudian akan berkembang menjadi **rongga perikardium** (Gambar 13.1B,C).

Selain regio kardiogenik, pulau darah lainnya muncul secara bilateral, sejajar dan berada dekat dengan garis tengah selubung mudigah. Pulau-pulau ini membentuk sepasang pembuluh darah longitudinal, **aorta dorsalis**.

Gambar 13.3 Gambar menunjukkan SHF yang terletak di mesoderm splanknik di bagian posterior faring. SHF memberikan sel-sel yang memanjangkan regio aliran keluar jantung, yang mencakup bagian dari ventrikel kanan dan saluran aliran keluar (konus kordis dan trunkus arteriosus). Sel krista neuralis, yang bermigrasi dari bagian kranial lipatan saraf ke jantung melalui arkus faring di regio ini, mengatur SHF dengan mengendalikan konsentrasi FGF. Gangguan pada SHF menyebabkan pemendekan regio saluran aliran keluar, yang mengakibatkan defek pada saluran aliran keluar.

Korelasi Klinis

Lateralitas dan Cacat Jantung

Pembentukan lateralitas selama gastrulasi (lihat Bab 5, hal. 55-56) penting untuk perkembangan jantung yang normal karena proses ini menspesifikasi sel-sel yang ikut serta membentuk jantung dan membentuk pola sisi kanan dan kiri jantung. Prosesnya memerlukan kaskade pembentukan sinyal yang mencakup serotonin (5HT) sebagai molekul kunci untuk memulai jalur (Gambar 13.2). 5HT terkonsentrasi di sisi kiri mudigah, sebagian karena terdapat konsentrasi tinggi enzim pendegradasinya, monoamin oksidase (MAO), di sisi kanan dekat nodus primitif. Nodal dan FGF juga terakumulasi di sisi kiri dan bersama dengan 5HT, menyebarkan sinyal-sinyal yang memuncak pada ekspresi PITX2, gen master untuk sisi kiri. Sisi kanan juga mengalami spesifikasi, tetapi sinyal-sinyal yang berperan dalam kejadian ini belum diketahui dengan baik.

Sel-sel progenitor jantung juga dispesifikasi pada saat ini untuk bagian-bagian jantung yang akan dibentuk oleh sel-sel tersebut dan untuk pembentukan sisi kiri-kanan oleh jalur late ralitas. Oleh sebab itu, periode ini (hari ke-16 hingga 18) penting untuk pembentukan jantung dan studi percobaan menunjukkan bahwa gangguan (disrupsi) pada jalur lateralitas menyebabkan

berbagai tipe cacat jantung, meliputi dekstrokardia (jantung di sisi kanan), defek septum ventrikel (VSD, ventricular septal defect), defek septum atrium (ASD, atrial septa defect), double outlet right ventricle (DORV; aorta dan arteri pulmonalis keluar dari ventrikel kanan), dan defek pada saluran aliran keluar, seperti transposisi pembuluh darah besar, stenosis pulmonal dan lainnya. Defek lateralitas pada jantung, seperti isomerisme atrium dan ventrikel (kedua atrium atau kedua ventrikel memiliki karakteristik yang mirip, bukannya berbeda kiri-kanan layaknya pada jantung normal) dan inversi (karakteristik atrium atau ventrikel terbalik), juga terjadi karena gangguan pada proses spesifikasi sisi kiri dan kanan di sel-sel progenitor jantung.

Pentingnya lateralitas dalam perkembangan jantung yang normal dapat menjelaskan peran nyata dari antidepresan golongan selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) yang telah dikaitkan dengan peningkatan cacat jantung. Senyawa ini mengubah konsentrasi 5HT, yang dapat mengganggu pembentukan sinyal 5HT di jalur lateralitas yang mengakibatkan malformasi.

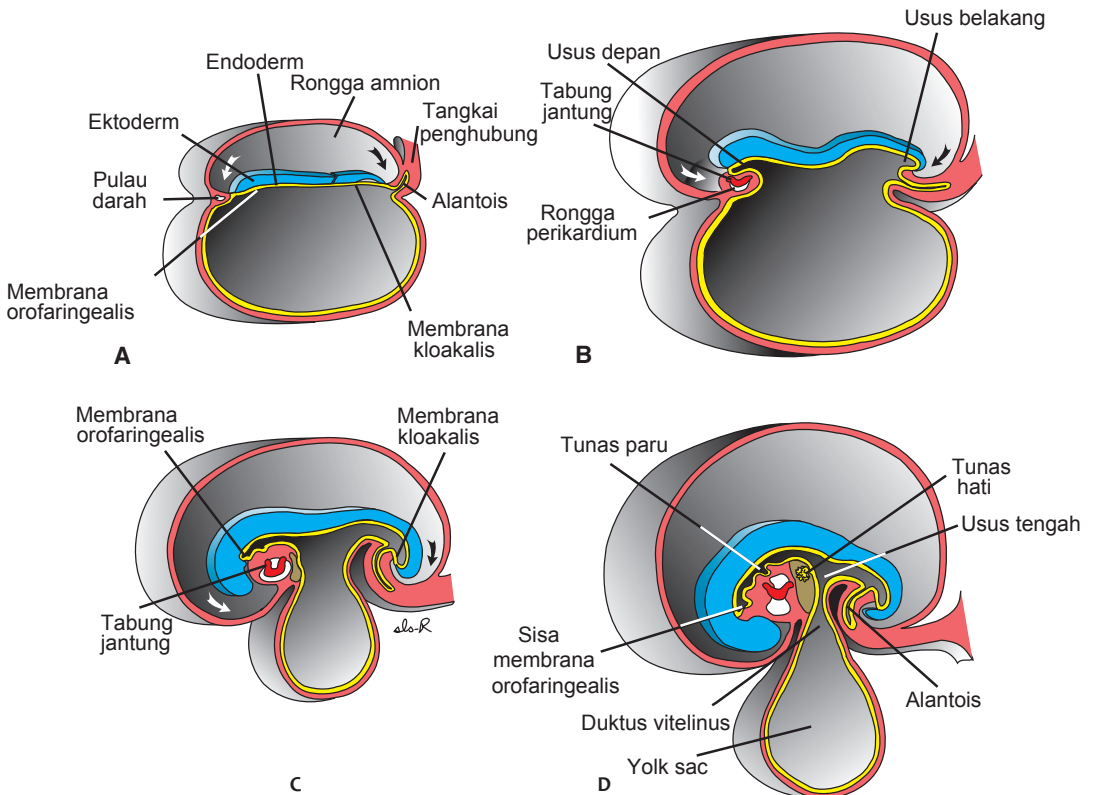
PEMBENTUKAN DAN POSISI TABUNG JANTUNG

Pada mulanya, bagian tengah area kardiogenik terletak di sebelah anterior membrana orofaringealis dan lempeng saraf (Gambar 13.4A). Namun, bersama dengan penutupan tabung saraf dan pembentukan vesikel otak, sistem saraf pusat tumbuh ke arah kranial dengan sangat cepat sehingga meluas melewati pusat area kardiogenik dan bakal rongga perikardium (Gambar 13.4). Akibat dari pertumbuhan otak dan pelipatan sefalik mudigah, **membrana orofaringealis** tertarik ke arah depan, sementara jantung dan rongga perikardium mula-mula bergerak ke regio servikal dan akhirnya ke toraks (Gambar 13.4).

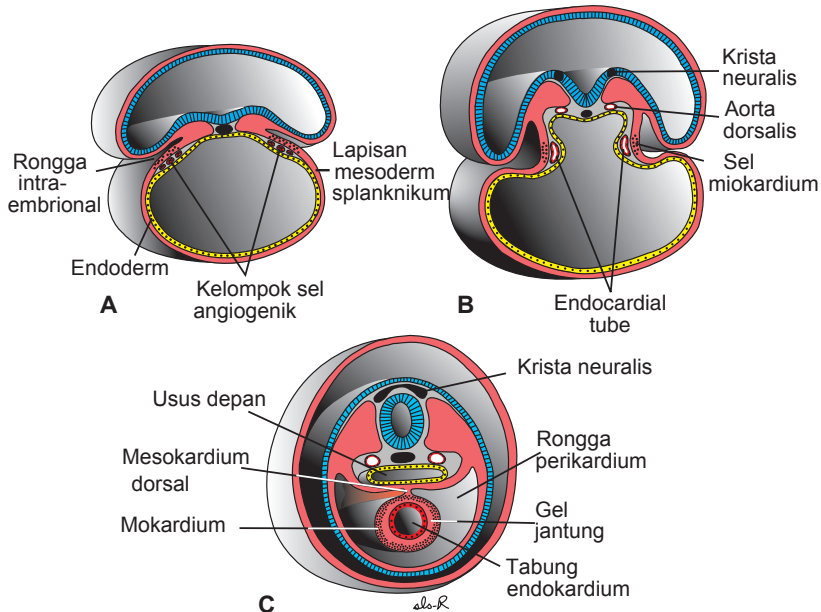
Sewaktu mudigah tumbuh dan melengkung secara sefalokaudal, mudigah juga melipat ke lateral (Gambar 13.5). Akibatnya, regio kaudal dari tabung jantung yang berpasangan menyatu kecuali di ujung paling kaudal (Gambar 13.6). Secara bersamaan, bagian tengah tabung yang berbentuk tapal kuda meluas untuk membentuk bakal saluran aliran keluar dan regio ventrikel. Oleh karenanya, jantung menjadi tabung yang terus meluas yang terdiri dari lapisan endotel di bagian dalam dan lapisan miokardium di bagian luar (Gambar 13.5C). Tabung jantung ini menerima drainase vena di kutub kaudalnya dan mulai memompa darah keluar dari arkus aortae pertama ke dalam aorta dorsalis di kutub kranialnya (Gambar 13.6 dan 13.7).

Tabung jantung yang sedang berkembang semakin menonjol ke dalam rongga perikardium. Namun, pada mulanya, tabung tetap melekat di sisi dorsal rongga perikardium melalui lipatan jaringan mesoderm, **mesokardium dorsal** (Gambar 13.5C dan 13.7). Mesokardium ventral tidak pernah terbentuk. Pada perkembangan selanjutnya, mesokardium dorsal lenyap, terbentuk **sinus perikardium transversal** yang menghubungkan kedua sisi rongga perikardium. Kini jantung tergantung di dalam rongga oleh pembuluh darah di kutub kranial dan kaudalnya (Gambar 13.7).

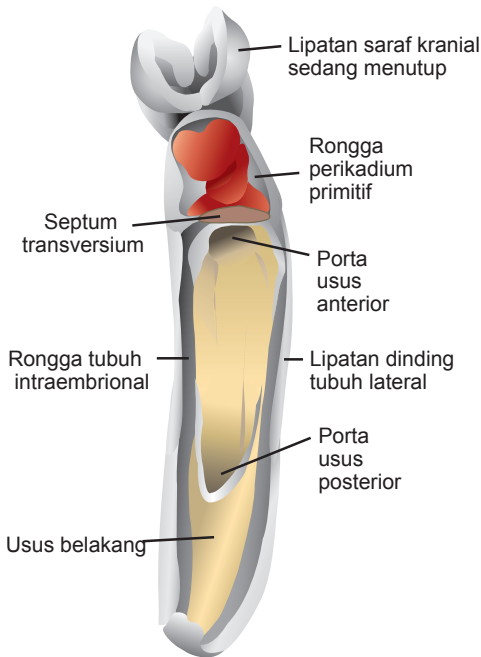
Selama proses ini, miokardium menebal dan menyekresikan suatu lapisan tebal matriks ekstraselular yang kaya asam hialuronat, yang memisahkan miokardium dari endotel (Gambar 13.5C). Selain itu, sel-sel mesotel di permukaan septum transversum membentuk **proepikardium** di dekat sinus venosus di ujung kaudalnya dan bermigrasi ke jantung untuk membentuk sebagian besar **epikardium**. Sisa epikardium dibentuk oleh sel-sel mesotel yang berasal dari regio saluran aliran keluar. Oleh sebab itu, tabung jantung terdiri dari tiga lapisan: (1) **endokardium**, membentuk lapisan endotel di bagian dalam jantung; (2) **miokardium**, membentuk dinding otot jantung; dan (3) **epikardium** atau **perikardium viseral**, yang melapisi bagian luar tabung. Lapisan luar ini berperan dalam pembentukan arteri koronaria, termasuk lapisan endotel dan otot polosnya.



Gambar 13.4 Gambar menunjukkan efek dari pertumbuhan otak yang cepat terhadap posisi jantung. Mula-mula area kardiogenik dan rongga perikardium berada di depan membrana orofaringealis. **A.** 18 hari. **B.** 20 hari. **C.** 21 hari. **D.** 22 hari.



Gambar 13.5 Potongan transversal melalui mudigah di berbagai tahap perkembangan, yang menunjukkan pembentukan satu tabung jantung dari primordia yang berpasangan. **A.** Mudigah presomit awal (17 hari). **B.** Mudigah presomit lanjut (18 hari). **C.** Tahap delapan somit (22 hari). Penyatuan hanya terjadi di regio kaudal tabung berbentuk tapal kuda (Gambar 12.4). Saluran aliran keluar dan sebagian besar regio ventrikel dibentuk oleh perluasan dan pertumbuhan bagian cekung dari tapal kuda.

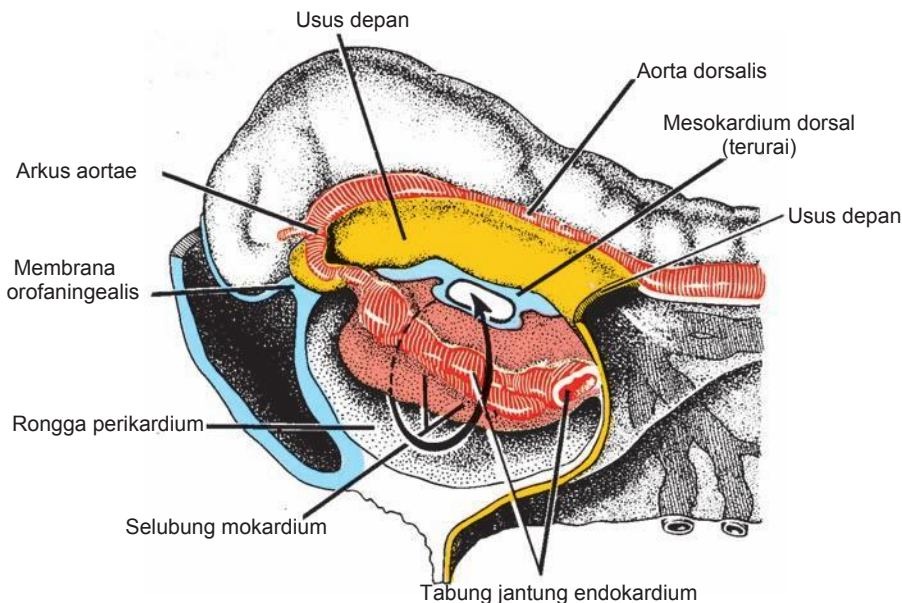


Gambar 13.6 Pandangan frontal dari mudigah yang menunjukkan jantung di dalam rongga perikardium dan tabung usus yang sedang berkembang dengan porta usus anterior dan posterior. Tabung primordia jantung yang mulanya berpasangan telah menyatu menjadi satu tabung kecuali di bagian ujung kaudalnya, yang tetap terpisah. Ujung kaudal tabung jantung terbenam di septum transversum, sementara saluran aliran keluar mengarah ke sakus aortikus dan arkus aortae.

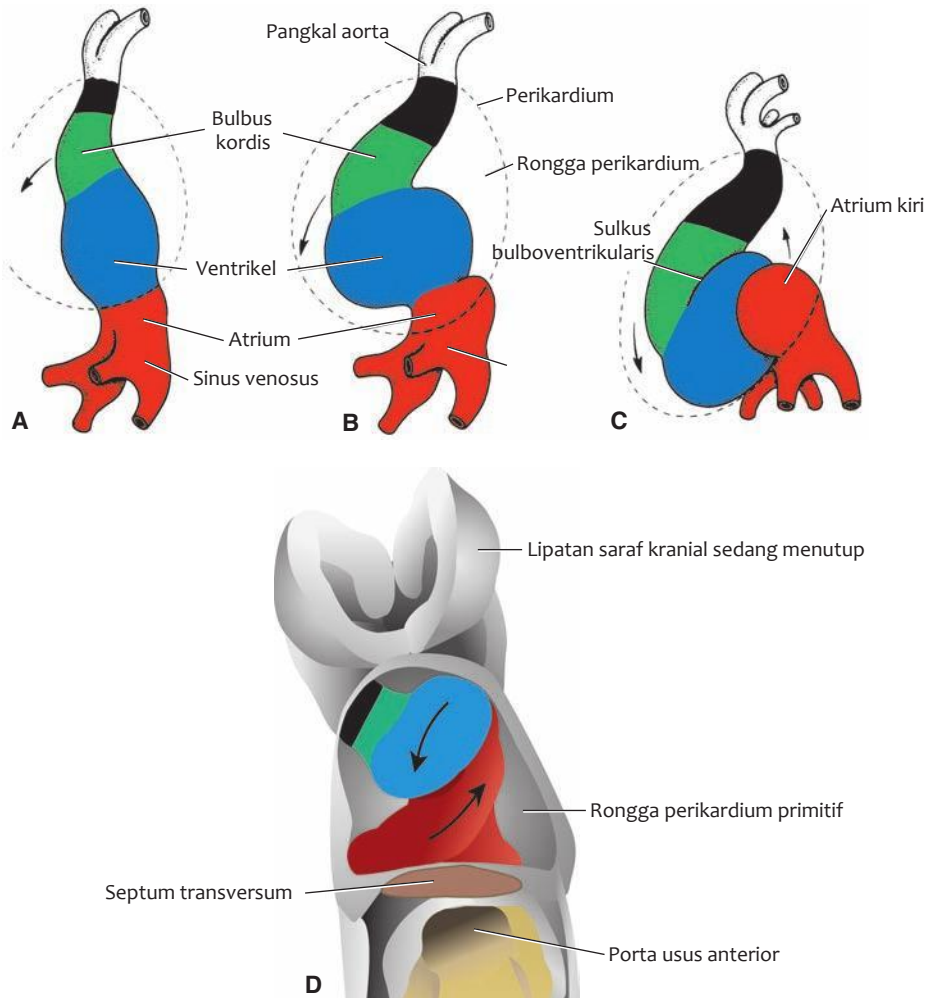
PEMBENTUKAN LENGKUNG JANTUNG

Tabung jantung terus memanjang seiring dengan sel-sel ditambahkan dari SHF ke ujung kranialnya (Gambar 13.3). Proses pemanjangan ini penting untuk pembentukan bagian ventrikel kanan dan regio saluran keluar (konus kordis dan trunkus arteriosus yang membentuk bagian aorta dan arteri pulmonalis) yang normal, dan untuk proses pelengkungan. Jika pemanjangan ini terhambat, akan muncul berbagai defek pada saluran aliran keluar, mencakup DORV (aorta dan arteri pulmonalis keluar dari ventrikel kanan), VSD, tetralogi Fallot (lihat Gambar 13.31), atresia pulmonal (lihat Gambar 13.33B), dan stenosis pulmonal. SHF diatur oleh sel krista neuralis yang mengendalikan konsentrasi FGF di area dan lewat di dekat SHF di arkus faring sewaktu mereka bermigrasi dari otak belakang untuk membuat septum di saluran aliran keluar (bandingkan Gambar 13.3 dengan Gambar 13.27).

Seiring dengan pemanjangan saluran aliran keluar, tabung jantung mulai melengkung pada hari ke-23. Bagian sefalik tabung melengkung ke arah ventral, kaudal dan ke kanan (Gambar 13.8); dan bagian atrium (kaudal) bergeser ke dorsokranial dan ke kiri (Gambar 13.8 dan 13.9A). Pelengkungan ini, yang dapat disebabkan oleh perubahan bentuk sel, menciptakan lengkung jantung. Pelengkungan ini tertuntaskan di hari ke-28. Sementara lengkung jantung sedang terbentuk, perluasan lokal mulai terlihat di seluruh panjang tabung. **Bagian atrium**, yang mula-mula suatu struktur berpasangan diluar rongga perikardium, membentuk satu-



Gambar 13.7 Ujung sefalik mudigah pada tahap somit awal. Endokardium tabung jantung yang sedang berkembang dan lapisan yang melekat padanya menonjol ke dalam rongga perikardium. Mesokardium dorsal mulai terurai.

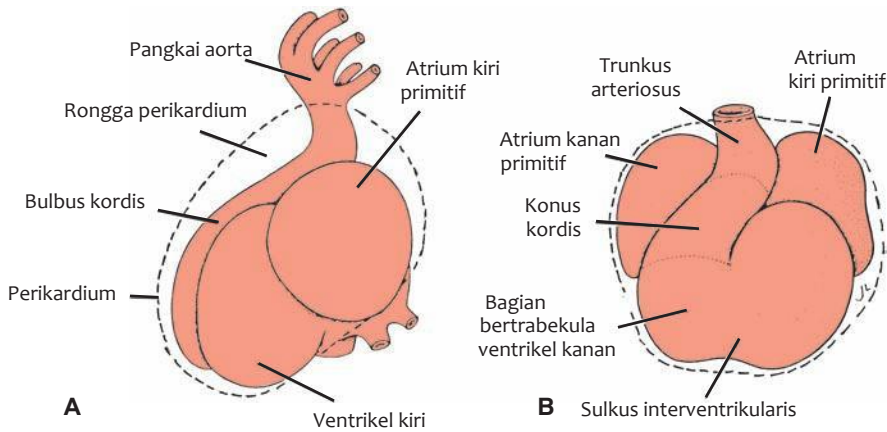


Gambar 13.8 Pembentukan lengkung jantung. **A.** 22 hari. **B.** 23 hari. **C.** 24 hari. **D.** Pandangan frontal tabung jantung yang sedang melengkung di rongga perikardium. Ventrikel primitif bergerak ke ventral dan ke kanan, sedangkan regio atrium bergerak ke dorsal dan ke kiri (tanda panah).

atrium bersama dan masuk ke dalam rongga perikardium (Gambar 13.8). **Taut atrioventrikel** (*atrioventricular junction*) tetap sempit dan membentuk **kanalis atrioventrikularis**, yang menghubungkan atrium bersama dan ventrikel mudigah dini (Gambar 13.10). **Bulbus kordis** terlihat sempit kecuali di sepertiga bagian proksimalnya. Bagian ini akan membentuk **bagian bertrabekula ventrikel kanan** (Gambar 13.8 dan 13.10). Bagian tengah, **konus kordis**, akan membentuk saluran aliran keluar dari kedua ventrikel. Bagian distal bulbus, **trunkus arteriosus**, akan membentuk pangkal dan bagian proksimal dari aorta dan arteri pulmonalis (Gambar 13.10). Taut di antara ventrikel dan bulbus kordis, yang ditandai dengan **sulkus bulboventrikularis** (Gambar 13.8C) di bagian eksternal, tetap menyempit. Taut ini disebut

foramen interventrikulare primer (Gambar 13.10). oleh sebab itu, tabung jantung tersusun oleh regio-regio di sepanjang sumbu kraniokaudalnya, masing-masing, dari konotrunkal ke ventrikel kanan ke ventrikel kiri ke regio atrium (Gambar 13.8A-C). Bukti-bukti menunjukkan bahwa susunan segmen-segmen ini diatur oleh gen *homeobox* dengan cara yang sama seperti untuk sumbu kraniokaudal mudigah (lihat Bab 6, hal. 81).

Pada akhir pembentukan lengkung, tabung jantung ber dinding licin ini mulai membentuk trabekula primitif di dua area yang berbatas tegas tepat di bagian proksimal dan distal dari foramen interventrikulare primer (Gambar 13.10). Bulbus sementara ini tetap ber dinding licin. Ventrikel primitif, yang kini bertrabekular, disebut **ventrikel kiri primitif**. Demikian juga, sepertiga proksimal-

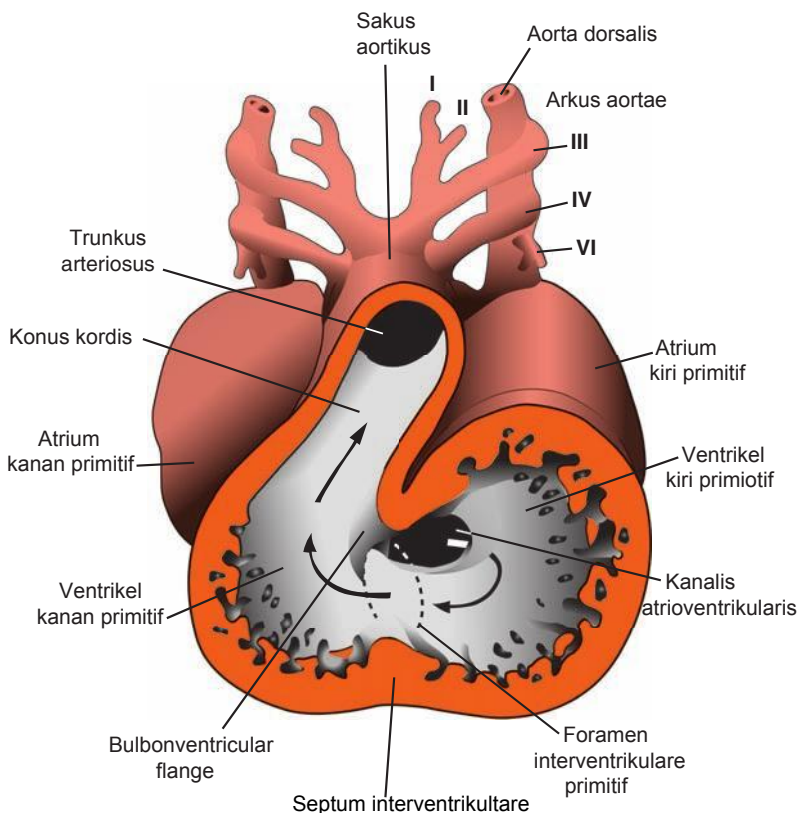


Gambar 13.9 Jantung dari mudigah berukuran 5 mm (28 hari). A. Dilihat dari kiri. B. Dilihat dari frontal. Bulbus kordis terbagi menjadi trunkus arteriosus, konus kordis dan bagian bertrabekula ventrikel kanan. Garis putus-putus, perikardium.

bulbus kordis yang bertrabekula disebut **ventrikel kanan primitif** (Gambar 13.10).

Bagian konotrunkal tabung jantung, mula-mula terletak di sisi kanan rongga perikardium, secara-

bertahap bergeser ke posisi lebih medial. Perubahan posisi ini menghasilkan pembentukan dua dilatasi transversal atrium, yang menonjol di kedua sisi bulbus kordis (Gambar 13.9B, dan 13.10).



Gambar 13.10 Potongan frontal pada jantung mudigah berusia 30 hari yang menunjukkan foramen interventrikulare primer dan pintu masuk atrium ke dalam ventrikel kiri primitif. Perhatikan kerah bulboventrikel. Tanda panah, arah aliran darah.

Korelasi Klinis

Abnormalitas Lengkung Jantung

Dekstrokardia adalah kondisi terletaknya jantung di sebelah kanan toraks bukan di sebelah kiri dan terjadi ketika jantung melengkung ke arah kiri bukannya ke kanan. Defek ini dapat diinduksi selama gastrulasi, ketika terbentuk lateralitas, atau tak lama setelahnya ketika terjadi pelengkungan jantung. Dekstrokardia da-

pat terjadi bersama dengan situs inversus, yaitu pembalikan total asimetri di seluruh organ, atau dapat dikaitkan dengan sekuens lateralitas yang pada kondisi ini, hanya beberapa posisi organ yang terbalik (lihat Bab 5).

REGULASI MOLEKULAR PERKEMBANGAN JANTUNG

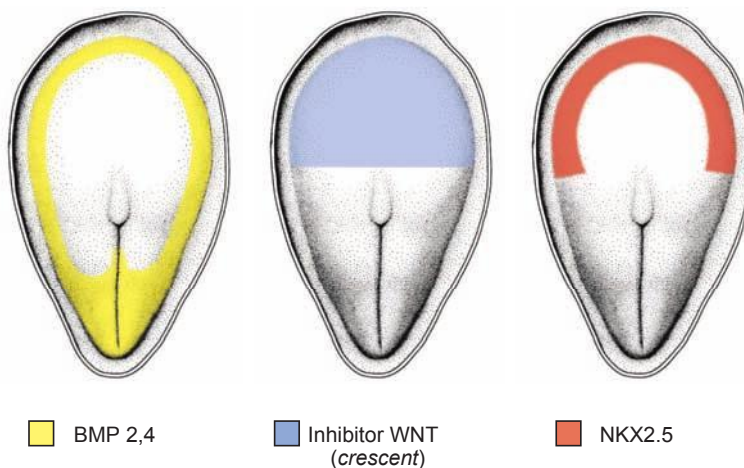
Sinyal dari endoderm anterior (kranial) menginduksi regio pembentuk-jantung pada mesoderm splanknik di atasnya dengan menginduksi faktor transkripsi **NKX2.5**. Sinyal ini memerlukan sekresi **BMP 2** dan **4** yang disekresikan oleh endoderm dan mesoderm lempeng lateral. Secara bersamaan, aktivitas **protein WNT** (3a dan 8), yang disekresi oleh tabung saraf, harus dihambat karena protein ini normalnya menghambat perkembangan jantung. Inhibitor protein WNT (*crescent* dan *cerberus*) dihasilkan oleh sel-sel endoderm yang terletak tepat di dekat mesoderm pembentuk-jantung di separuh anterior mudigah. Kombinasi aktivitas *bone morphogenetic protein* (BMP) dan inhibisi WNT oleh *crescent* dan *cerberus* menyebabkan ekspresi **NKX2.5**, gen master untuk perkembangan jantung (Gambar 13.1 dan 13.11). Ekspresi **BMP** juga meningkatkan ekspresi **FGF8** yang penting untuk ekspresi protein spesifik jantung.

Setelah tabung jantung terbentuk, bagian vena despesifikasi oleh **asam retinoat (RA, retinoic acid)** yang dihasilkan oleh mesoderm di sebelah struktur yang diduga sinus venosus dan atrium. Sesudah pajanan awal terhadap RA ini, struktur ini mengekspresikan gen untuk retinaldehid dehidrogenase, yang memungkinkan struktur

ini untuk diri dan membuatnya menjadi struktur jantung bagian kaudal. Konsentrasi RA yang rendah di regio jantung yang lebih anterior (ventrikel dan saluran aliran keluar) ikut berperan dalam spesifikasi struktur ini. Pentingnya RA dalam pembentukan sinyal jantung menjelaskan mengapa senyawa tersebut dapat mengakibatkan berbagai defek jantung.

NKX2.5 mengandung suatu *homeodomain* dan merupakan homolog dari gen *tinman* yang mengatur perkembangan jantung di *Drosophila*. **TBX5** adalah faktor transkripsi lainnya yang berisi motif pengikat DNA yang dikenal sebagai *T-box*. *T-box* diekspresikan lebih lambat daripada **NKX2.5** dan berperan penting dalam pembuatan septum.

Pelengkungan jantung bergantung pada beberapa faktor, termasuk jalur lateralitas dan ekspresi faktor transkripsi **PITX2** di mesoderm lempeng lateral di sisi kiri. **PITX2** mungkin berperan dalam pengendapan dan fungsi molekul matriks ekstraselular yang mengatur pelengkungan. Selain itu, **NKX2.5** meningkatkan ekspresi **HAND1** dan **HAND2**, faktor transkripsi yang diekspresikan di tabung jantung primitif dan kemudian, masing-masing, menjadi terbatas di bakal ventrikel kiri



Gambar 13.11 Induksi jantung, BMP yang disekresikan oleh endoderm dan mesoderm lempeng lateral bersama dengan inhibisi ekspresi WNT oleh *crescent* di separuh anterior mudigah, menginduksi ekspresi **NKX2.5** di regio pembentuk jantung di mesoderm lempeng lateral (lapisan splanknik). **NKX2.5** kemudian berperan dalam induksi jantung.

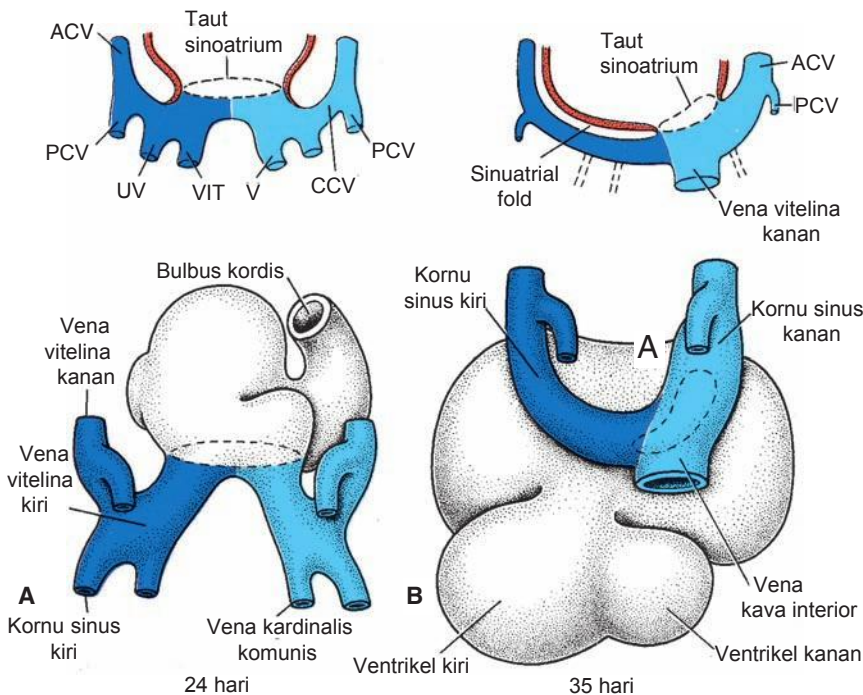
dan kanan. Efektor-efektor gen ini di sebelah hilir berperan dalam fenomena pelengkungan. **HAND1** dan **HAND2**, di bawah regulasi NKX2.5, juga berperan dalam perluasan dan diferensiasi ventrikel.

PERKEMBANGAN SINUS VENOSUS

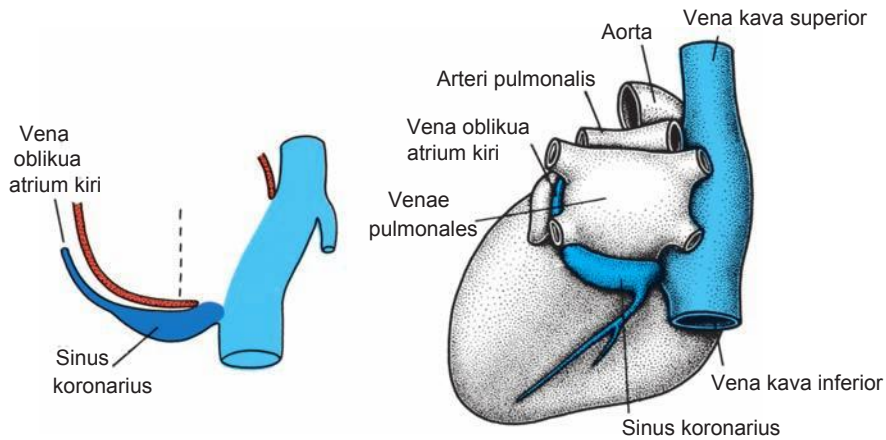
Di pertengahan minggu keempat, **sinus venosus** menerima darah vena dari **kornu sinus kanan** dan **kiri** (Gambar 13.12A). Setiap kornu menerima darah dari tiga vena penting: (1) **vena vitelina** atau vena omfalomesenterika, (2) **vena umbilikal**, dan (3) **vena kardinalis komunis**. Pada awalnya, hubungan antara sinus dan atrium berukuran besar. Namun, tidak lama kemudian, pintu masuk sinus bergeser ke kanan (Gambar 13.12B). Pergeseran ini disebabkan terutama akibat pirau darah kiri ke kanan, yang terjadi di sistem vena selama minggu keempat dan kelima perkembangan.

Dengan menutupnya vena umbilikal kanan dan vena vitelina kiri selama minggu kelima, kornu sinus kiri segera menjadi tidak penting (Gambar 13.12B). Ketika vena kardinalis komunis kiri menutup di minggu ke-10, yang tersisa dari kornu sinus kiri adalah **vena obliqua atrium kiri** dan **sinus koronarius** (Gambar 13.13).

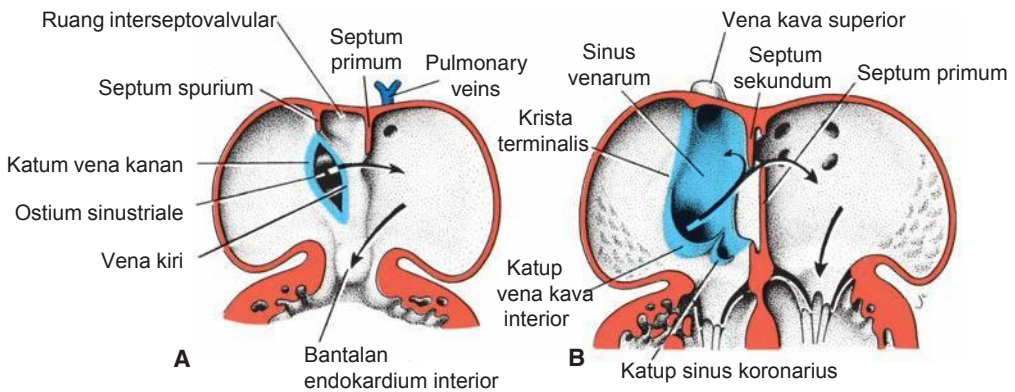
Akibat dari pirau darah kiri-ke-kanan, kornu sinus kanan dan vena menjadi sangat membesar. Kornu kanan, yang kini menjadi satu-satunya penghubung antara sinus venosus asih dan atrium, menyatu ke dalam atrium kanan untuk membentuk bagian atrium kanan yang berdinding licin (Gambar 13.14). Tempat masuknya, **ostium sinuatriale**, diapit di kedua sisi oleh lipatan valvular, **katup vena kanan** dan **kiri** (Gambar 13.14A). Di dorsokranial, katup-katup menyatu, membentuk bubungan (*ridge*) yang dikenal sebagai **septum spurium** (Gambar 13.14A). Mula-mula katup berukuran besar, tetapi ketika kornu sinus kanan menyatu ke dalam dinding atrium, katup vena kiri dan septum spurium menyatu dengan septum atrium yang sedang berkembang (Gambar 13.14B). Bagian superior katup vena kanan menghilang seluruhnya. Bagian inferior berkembang menjadi dua bagian: (1) **katup vena kava inferior** dan (2) **katup sinus koronarius** (Gambar 13.14B). Krista terminalis membentuk garis pembagi antara bagian bertrabekula atrium kanan asih dan bagian berdinding licin (**sinus venarum**), yang berasal dari kornu sinus kanan (Gambar 13.14B).



Gambar 13.12 Pandangan dorsal terhadap dua tahap perkembangan sinus venosus sekitar 24 hari **A** dan 35 hari **B**. *Garis putus-putus*, pintu masuk sinus venosus ke dalam rongga atrium. Setiap gambar disertai dengan skema untuk menunjukkan pada potongan transversal vena-vena besar dan hubungannya dengan rongga atrium. ACV, vena kardinalis anterior; PCV, vena kardinalis posterior; UV, vena umbilikal; VIT V, vena vitelina; CCV, vena kardinalis komunis. (Lihat juga Gambar 13.43).



Gambar 13.13 Tahap akhir perkembangan sinus venosus dan vena-vena besar.



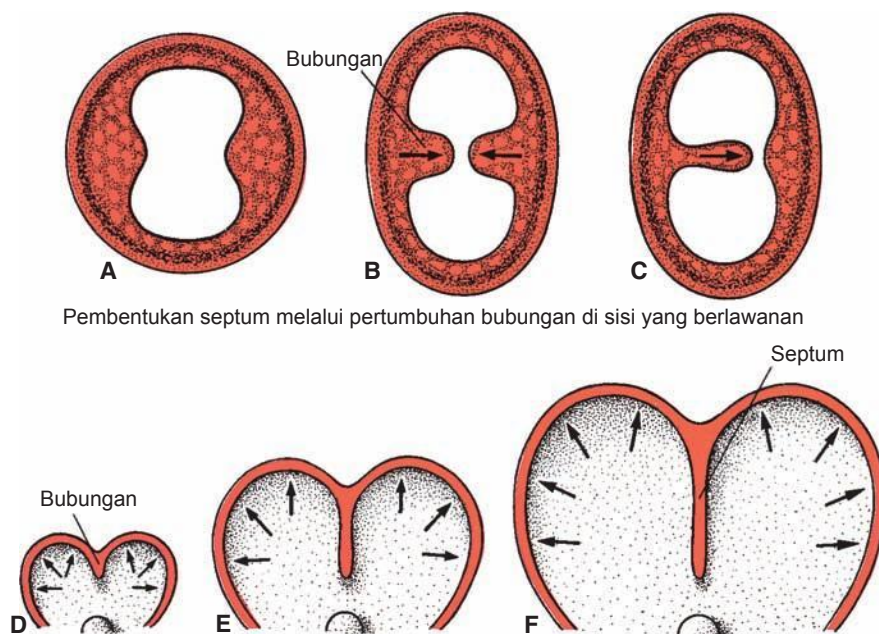
Gambar 13.14 Pandangan ventral terhadap potongan koronal yang melalui jantung setinggi kanalis atrioventrikularis untuk menunjukkan perkembangan katup-katup vena. **A.** 5 minggu. **B.** Tahap janin. Sinus venarum (biru) berdinding licin, struktur ini berasal dari kornu sinus kanan. Tanda panah, aliran darah

PEMBENTUKAN SEPTUM JANTUNG

Septum mayor jantung dibentuk di antara hari ke-27 hingga hari ke-37 perkembangan, ketika mudigah bertambah panjangnya dari 5 mm menjadi sekitar 16-17 mm. Salah satu metode bagaimana suatu septum (sekat) dapat terbentuk melibatkan dua mas-sa jaringan yang tumbuh secara aktif yang mendekat satu sama lain hingga keduanya menyatu, membagi lumen menjadi dua saluran yang terpisah (Gambar 13.15A,B). Septum yang demikian juga dapat terbentuk oleh pertumbuhan aktif massa jaringan tunggal yang terus meluas hingga mencapai sisi lumen yang berlawanan (Gambar 13.15C). Pembentukan massa jaringan yang demikian bergantung pada sintesis dan pengendapan matriks ekstraselular dan proliferasi sel. Massa-massa tersebut, yang dikenal sebagai **bantalan endokardium**, berkembang di regio **atrioventrikel** dan **konotrunkal**. Di kedua lokasi ini, massa-massa tersebut membantu pembentukan **septum atrium dan ventrikel (pars membranasea,**

katup dan kanalis atrioventrikularis (Gambar 13.16) serta **pembuluh aorta dan pulmonal** (Lihat Gambar 13.19). Karena lokasinya yang strategis abnormalitas pada pembentukan bantalan endokardium dapat menyebabkan malformasi jantung, termasuk defek septum **atrium** dan ventrikel (VSD) dan defek yang mengenai **pembuluh darah besar** (misal, **transposisi pembuluh darah besar, trunkus arteriosus komunis, dan tetralogi Fallot**).

Cara lainnya bagaimana suatu septum terbentuk, tidak melibatkan bantalan endokardium. Jika, misalnya, suatu bagian sempit jaringan di dinding atrium atau ventrikel mengalami kegagalan untuk tumbuh sementara area di kedua sisi membesar dengan cepat, terbentuk bubungan sempit di antara kedua bagian yang meluas (Gambar 13.15D,E). Saat pertumbuhan bagian yang meluas terus berlanjut di kedua sisi bagian yang sempit, kedua dinding saling mendekati satu sama lain dan pada akhirnya, menyatu, membentuk suatu septum (Gambar 13.15F). Septum yang demikian tidak pernah mem-



Gambar 13.15 A,B. Pembentukan septum melalui dua bubungan yang tumbuh secara aktif yang saling mendekat hingga menyatu C. Septum terbentuk oleh suatu massa sel yang tubuh secara aktif. D-F. Pembentukan septum melalui penyatuan dua bagian dinding jantung yang meluas, Septum yang demikian tidak pernah memisahkan kedua rongga secara total.

bagi lumen asli tetapi meninggalkan saluran penghubung sempit di antara kedua bagian yang meluas. Saluran ini biasanya tertutup secara sekunder oleh jaringan yang dibentuk oleh jaringan sekitar yang berproliferasi. Septum yang demikian membagi atrium dan ventrikel secara parsial.

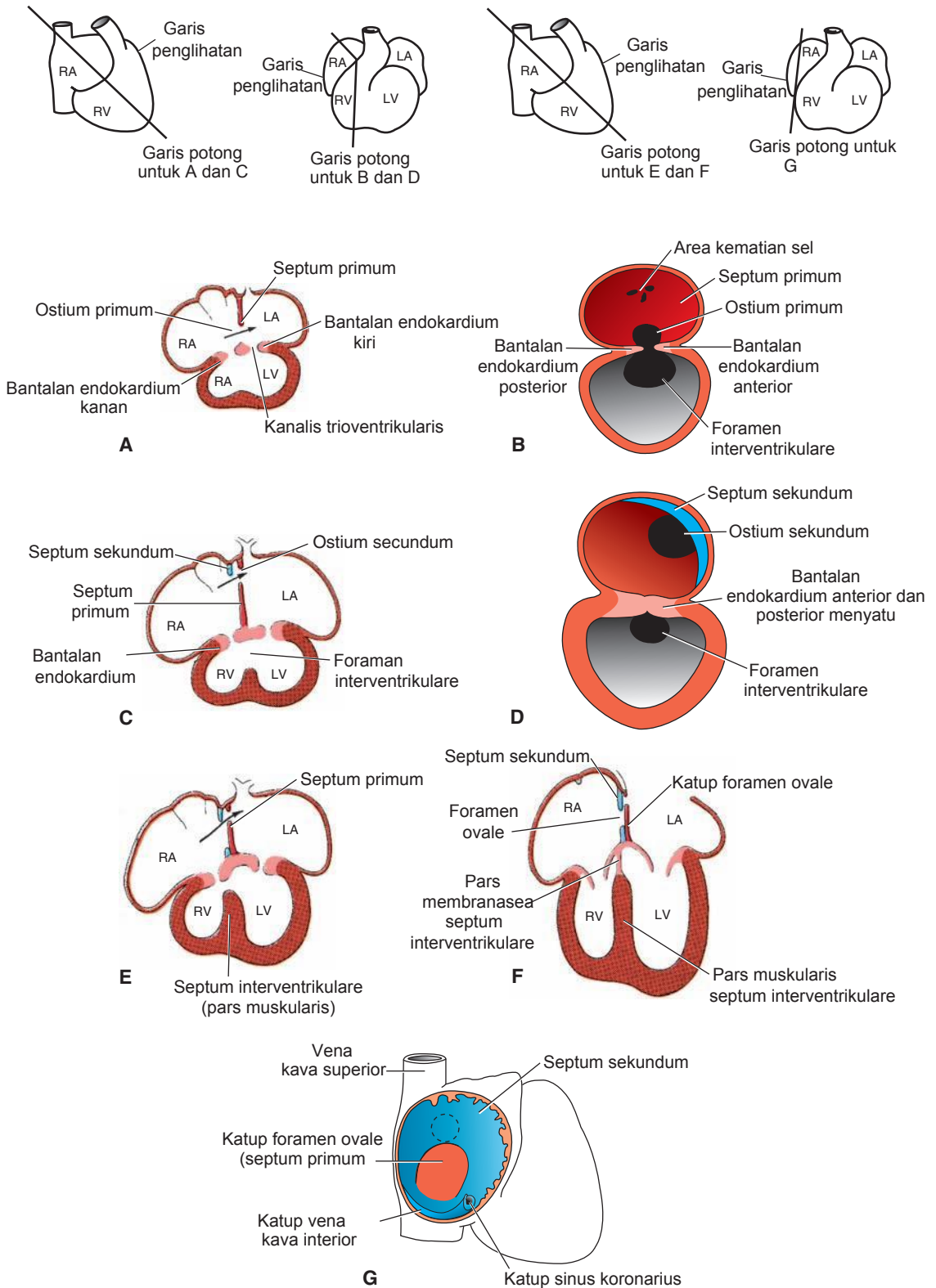
Pembentukan Septum di Atrium Komunis

Di akhir minggu keempat, krista berbentuk bulan sabit tumbuh dari atap atrium komunis ke dalam lumen. Krista ini adalah bagian pertama dari septum primum (Gambar 13.14A dan 13.16A,B). Kedua kaki dari septum ini meluas ke arah bantalan endokardium di kanalis atrioventrikularis. Lubang antara batas bawah septum primum dan bantalan endokardium adalah **ostium primum** (Gambar 13.16A,B). Pada perkembangan selanjutnya, perluasan bagian superior dan inferior bantalan endokardium tumbuh di sepanjang tepi septum primum, yang menutup ostium primum (Gambar 13.16C,D). Namun, sebelum penutupan terjadi sempurna, **kematian sel** menyebabkan perforasi di bagian atas septum primum. Penyatuan dari perforasi ini membentuk **ostium sekundum**, yang memastikan darah mengalir bebas dari atrium primitif kanan ke kiri (Gambar 13.16B,D).

Ketika lumen kanan meluas akibat menyatunya-

kornu sinus, terbentuk lipatan berbentuk bulan sabit yang baru. Lipatan baru ini, **septum sekundum** (Gambar 13.16C,D), tidak pernah membentuk pemisahan sempurna di rongga atrium (Gambar 13.16F,G). Bagian ekstremitas anteriornya meluas ke arah bawah menuju septum di kanalis atrioventrikularis. Saat katup vena kiri dan septum spurium menyatu dengan sisi kanan septum sekundum, tepi konkaf yang bebas dari septum sekundum mulai menutupi ostium sekundum (Gambar 13.16E,F). Lubang yang tersisa oleh septum sekundum disebut **foramen ovale**. Saat bagian atas septum primum perlahan-lahan menghilang, sisa bagian tersebut menjadi **katup foramen ovale**. Saluran antara kedua rongga atrium terdiri dari celah yang memanjang secara oblik (Gambar 13.16E-G) dan darah dari atrium kanan yang mengalir ke sisi kiri melalui celah ini (tanda panah di Gambar 13.14B dan 13.16E).

Sesudah lahir, ketika sirkulasi paru dimulai dan tekanan di dalam atrium kin meningkat, katup foramen ovale tertekan ke septum sekundum, mengakibatkan penutupan foramen ovale dan memisahkan atrium kanan dan kiri. Pada sekitar 20% kasus, penyatuan septum primum dan septum sekundum tidak terjadi sempurna, sehingga tersisa celah oblik sempit di antara kedua atrium. Kondisi ini disebut **probe patency** foramen ovale; saluran ini tidak memungkinkan terjadi pirau (pengalihan) darah di dalam jantung.



Gambar 13.16 Septum atrium di berbagai tahap perkembangan. **A.** 30 hari (6mm). **B.** Tahap yang sama dengan **A**, dilihat dari kanan **C.** 33 hari (9 mm). **D.** Tahap yang sama dengan **C**, dilihat dari kanan. **E.** 37 hari (14 mm). **F.** Bayi baru lahir. **G.** Septum atrium dari kanan; tahap yang sama dengan **F**.

Diferensiasi Atrium Lebih Lanjut

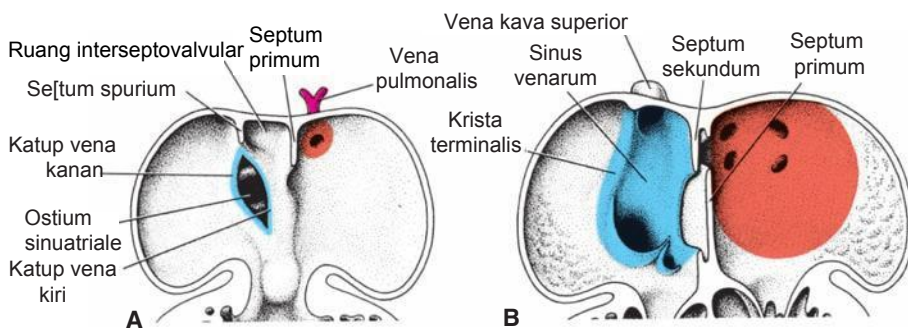
Sementara atrium kanan primitif membesar akibat menyatunya kornu sinus kanan, atrium kiri primitif juga membesar. Pada awalnya, satu **vena pulmonalis** embrional berkembang sebagai satu pertumbuhan keluar dari dinding atrium kin posterior, tepat di sebelah kiri septum primum (Gambar 13.17A). Vena ini membentuk hubungan dengan vena-vena dari tunas paru yang sedang berkembang. Selama perkembangan selanjutnya, vena pulmonalis dan percabangannya masuk ke dalam atrium kiri, membentuk bagian atrium dewasa yang **berdinding licin dan luas**. Walaupun awalnya satu vena masuk ke atrium kin, tetapi pada akhirnya, empat vena pulmonalis yang masuk (Gambar 13.17B) sewaktu cabang-cabangnya menyatu ke dalam dinding atrium yang membesar.

Pada jantung yang telah berkembang sempurna, atrium kin embrional asli diwakili oleh tidak lebih dari **apendiks atrium bertrabekula**, sementara bagian berdinding licin berasal dari vena pulmonalis (Gambar 13.17). Di sisi kanan, atrium kanan embrional asli menjadi **apendiks atrium kanan** bertrabekula yang mengandung muskuli pektinati dan **sinus venarum** berdinding licin berasal dari kornu kanan sinus venosus.

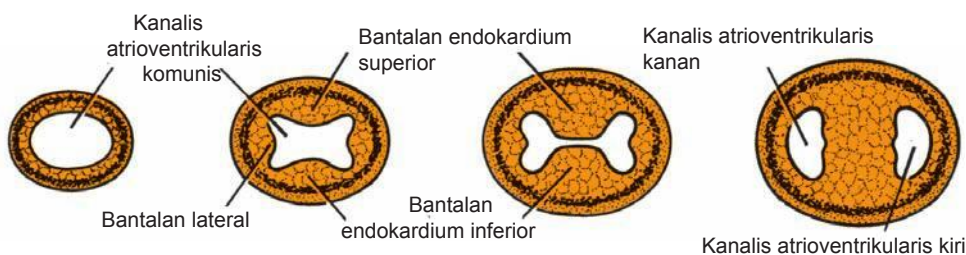
Pembentukan Septum di dalam Kanalis Atrioventrikularis

Di akhir minggu keempat, dua bantalan mesenkim, **bantalan endokardium atrioventrikel**, muncul di batas anterior dan posterior kanalis atrioventrikularis (Gambar 13.18 dan 13.19). Mula-mula, kanalis atrioventrikularis hanya memberi akses pada ventrikel kin primitif dan dipisahkan dari bulbus kordis oleh **bulbo (cono) ventricular flange** (kerah bulbo (kono) ventrikel) (Gambar 13.10). Namun, mendekati akhir minggu kelima, ekstremitas posterior kerah ini berakhir hampir di pertengahan pangkal bantalan endokardium superior dan kurang menonjol dibanding sebelumnya (Gambar 13.19). Sejak kanalis atrioventrikularis membesar ke kanan, darah yang melewati ostium atrioventrikulare kini mempunyai akses langsung ke ventrikel kin primitif dan juga ventrikel kanan primitif.

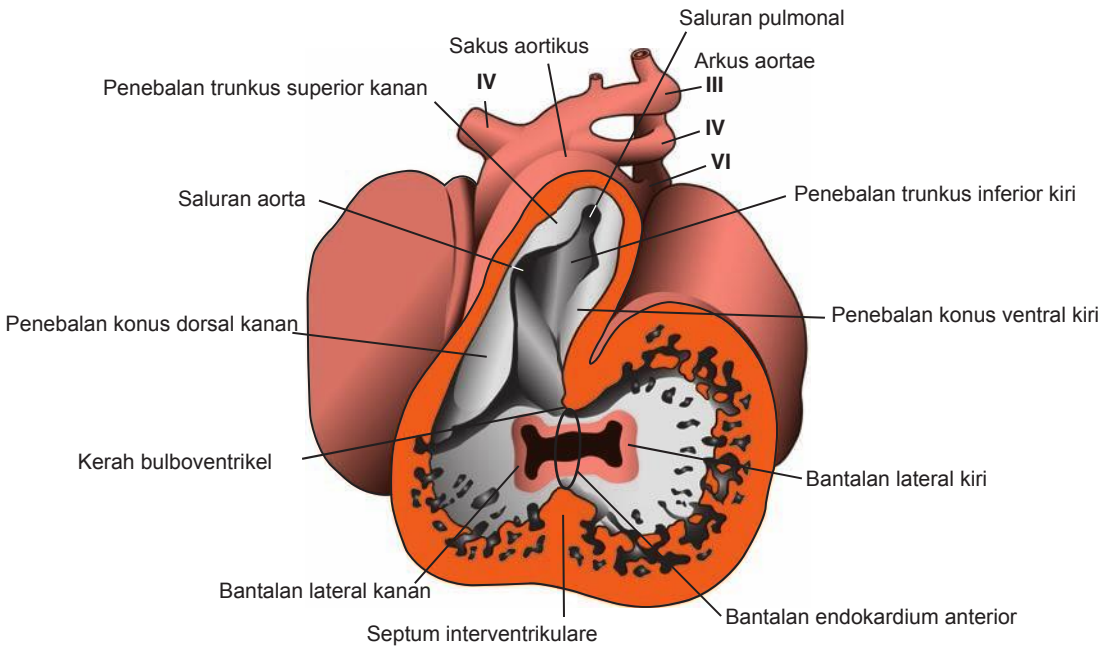
Selain bantalan endokardium anterior dan posterior, dua **bantalan atrioventrikel lateral** muncul di batas kanan dan kiri kanalis (Gambar 13.18 dan 13.19). Sementara itu, bantalan anterior dan posterior, semakin menonjol ke dalam lumen dan menyatu, yang menyebabkan kanalis terbagi sempurna menjadi ostium atrio ventrikulare kanan



Gambar 13.17 Potongan koronal melalui jantung untuk menunjukkan perkembangan bagian berdinding licin pada atrium kanan dan kiri. Dinding kornu sinus kanan (*biru*) dan vena pulmonalis (*merah*) menyatu ke dalam jantung untuk membentuk bagian berdinding licin dari atrium.



Gambar 13.18 Pembentukan septum di kanalis atrioventrikularis. Dari kiri ke kanan, hari ke-23, ke-26, ke-31 dan ke-35. Lubang yang mulanya sirkular melebar secara transversal.



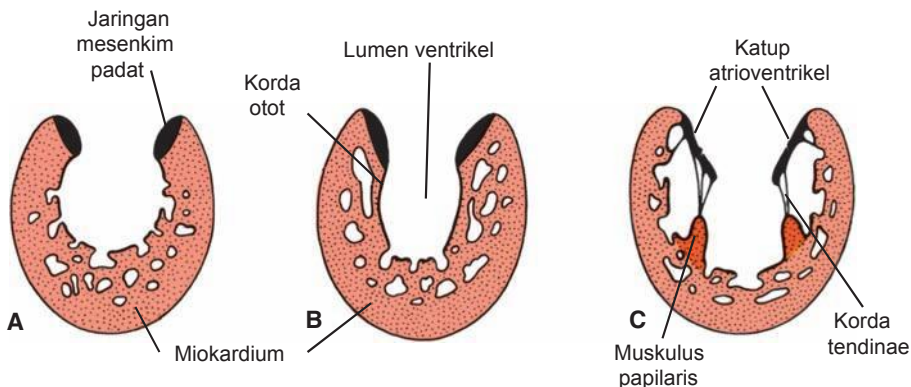
Gambar 13.19 Potongan frontal melalui jantung pada mudigah berusia 35 hari. Pada tahap perkembangan ini, darah dari rongga atrium masuk ke ventrikel kiri primitif dan juga ventrikel kanan primitif. Perhatikan perkembangan bantalan di kanalis atrioventrikularis. Bantalan di trunkus dan konus juga dapat terlihat. *Cincin*, foramen interventrikulare primitif. *Tanda panah*, aliran darah.

dan kiri pada akhir minggu kelima (Gambar 13.16B,D dan 13.18).

Katup Atrioventrikel

Sesudah bantalan endokardium atrioventrikel menyatu, setiap ostium atrioventrikulare dikelilingi oleh proliferasi lokal jaringan mesenkim (Gambar 13.20A). Saat aliran darah melubangi dan menipiskan jaringan di permukaan ventrikel dari proliferasi ini, terbentuk katup-katup dan tetap melekat pada dinding ventrikel melalui korda otot (Gambar 13.20B). Akhirnya, jaringan otot di korda

mengalami degenerasi dan digantikan oleh jaringan ikat yang padat. Katup-katup kemudian terdiri dari jaringan ikat yang dilapisi oleh endokardium. Katup-katup ini terhubung dengan trabekula tebal di dinding ventrikel, **muskuli papilares**, melalui **korda tendinae** (Gambar 13.20C). Dengan cara ini, terbentuk dua daun katup, yang terdiri dari **katup bikuspid** (atau **mitral**) di kanalis atrioventrikularis kiri, dan tiga daun katup, yang terdiri dari **katup trikuspid**, di sisi kanan.



Gambar 13.20 Pembentukan katup atrioventrikel dan korda tendinae. Katup-katup dilubangi dari sisi ventrikel namun tetap melekat pada dinding ventrikel melalui korda tendinae.

Korelasi Klinis

Cacat jantung

Abnormalitas jantung dan vaskular merupakan kategori terbesar dari cacat lahir pada manusia dan terdapat pada 1% kelahiran hidup. Insidensi di antara stillborn (mati saat lahir) adalah 10 kali lebih tinggi. Diperkirakan bahwa 12% dari bayi yang mengidap cacat jantung mempunyai abnormalitas kromosom, dan sebaliknya, bahwa 33% dari bayi yang mempunyai abnormalitas kromosom, mengidap cacat jantung. Pada beberapa kondisi, seperti trisomi 18, insidensi cacat jantung sebesar 100%. Sekitar 2% cacat jantung disebabkan oleh agen lingkungan, tetapi kebanyakan diakibatkan oleh interaksi yang kompleks antara pengaruh genetik dan lingkungan (penyebab **multifaktor**). Contoh klasik teratogen kardiovaskular mencakup **virus rubela** dan **thalidomid**. Lainnya meliputi RA (**Accutane**), **alkohol**, dan berbagai senyawa lainnya. Penyakit pada ibu, seperti **diabetes** dependen-insulin, juga telah dikaitkan dengan cacat jantung.

Target untuk kecacatan jantung yang dipicu oleh pengaruh genetik atau teratogen mencakup set-set progenitor jantung dari PHF dan SHF, set krista neuralis, bantalan endokardium, dan tipe set lain yang penting untuk perkembangan jantung. Fakta bahwa malformasi yang sama dapat disebabkan oleh gangguan pada berbagai target (misal, transposisi arteri-arteri besar dapat diakibatkan oleh gangguan pada SHF atau set krista neuralis) berarti bahwa penyebab cacat jantung bersifat heterogen dan sulit untuk digolongkan secara epidemiologis.

Gen-gen yang mengatur perkembangan jantung telah diidentifikasi dan dipetakan, dan mutasi yang menyebabkan cacat jantung telah diketahui. Sebagai contoh, mutasi di gen penspesifikasi jantung **NKX2.5** di kromosom 5q35, dapat menimbulkan ASD (tipe sekundum), tetralogi Fallot dan penundaan konduksi atrioventrikel yang bersifat dominan-autosom. Mutasi pada gen **TBX5** menyebabkan **sindrom Holt-Oram**, yang ditandai dengan abnormalitas ekstremitas praaksial (radius) dan ASD. Defek pada pars muskularis septum interventrikulare juga dapat terjadi. Sindrom Holt-Oram adalah salah satu kelompok **sindrom jantung-tangan** yang menunjukkan bahwa gen yang sama dapat berperan dalam berbagai proses perkembangan. Sebagai contoh, **TBX5** mengatur perkembangan ekstremitas atas dan berperan dalam pembentukan septum jantung. Sindrom Holt-Oram diwariskan secara dominan autosom dengan frekuensi 1/100.000 kelahiran hidup.

Mutasi di sejumlah gen yang mengatur produksi protein sarkomer menyebabkan **kardiomiopati hipertrofi** yang dapat mengakibatkan kematian mendadak pada atlet dan populasi umum. Penyakit ini diturunkan secara dominan autosom, dan kebanyakan mutasi (45%) menargetkan gen rantai-berat 3-miosin (14q11.2). Akibatnya adalah hipertrofi jantung akibat gangguan pada susunan sel-sel otot jantung (**kekacauan miokardium**), yang dapat mengganggu curah jantung (*cardiac output*) dan/atau konduksi jantung.

Inversi ventrikel adalah defek yang berupa terletaknya ventrikel kiri morfologik di sebelah kanan dan terhubung dengan atrium kanan melalui katup mitral. Ventrikel kanan morfologik terletak di sebelah kiri dan terhubung dengan atrium kiri melalui katup trikuspid. Defeknya kadang disebut sebagai **L-transposisi arteri-arteri besar** karena arteri pulmonalis keluar dari ventrikel kiri morfologik dan aorta keluar dari ventrikel kanan morfologik. Meskipun, arteri-arteri terletak pada posisi normal, tetapi ventrikelnnya terbalik. Abnormalitas terjadi selama pembentukan lateralitas dan spesifikasi sisi kiri dan kanan jantung melalui jalur lateralitas.

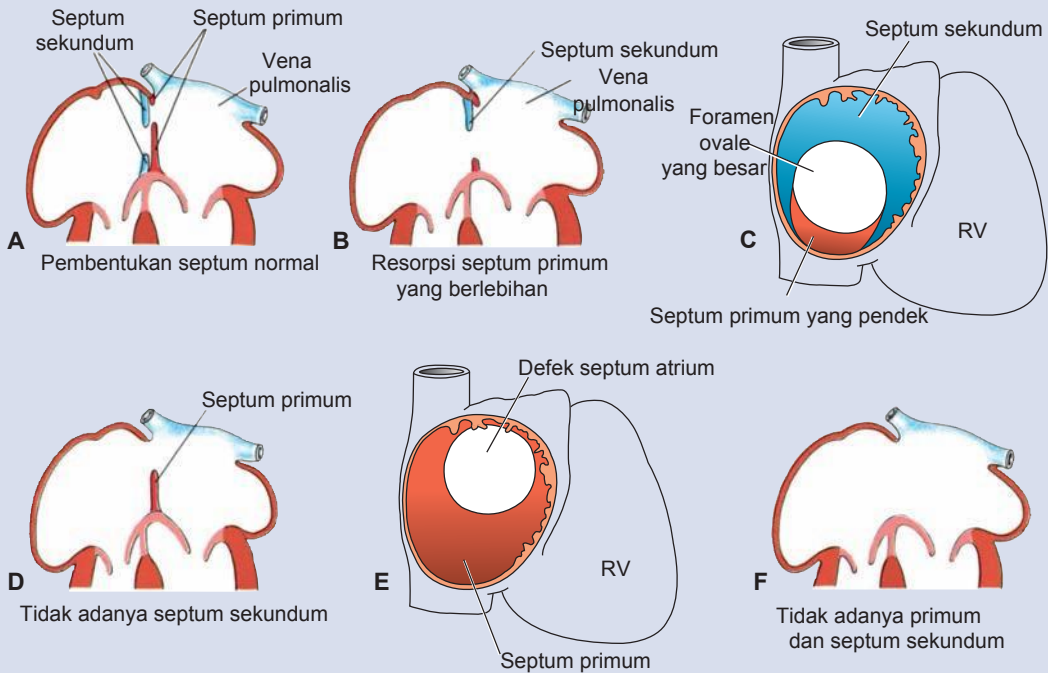
Defek septum atrium (ASD, atrial septa defect) adalah abnormalitas jantung kongenital dengan insidensi 6,4/10.000 kelahiran dan dengan prevalensi 2:1 pada bayi perempuan dibanding bayi laki-laki. Salah satu defek yang paling signifikan adalah defek **ostium sekundum**, yang ditandai oleh lubang yang besar di antara atrium kiri dan kanan. Dapat disebabkan oleh kematian sel yang berlebihan dan resorpsi septum primum (Gambar 13.21B,C) atau perkembangan septum sekundum yang tidak adekuat (Gambar 13.21D,E). Bergantung pada ukuran lubang, pirau (pengalihan) di dalam jantung yang bermakna dapat terjadi dari kiri ke kanan.

Abnormalitas yang paling serius dalam kelompok ini adalah tidak adanya septum atrium secara total (Gambar 13.21F). Kondisi ini, dikenal sebagai atrium komunis (atrium bersama) atau **cor triloculare biventriculare**, selalu dikaitkan defek yang serius di tempat lainnya di dalam jantung.

Kadang, foramen ovale menutup selama kehidupan pranatal. Abnormalitas ini, **penutupan prematur foramen ovale**, menyebabkan hipertrofi masif pada atrium dan ventrikel kanan dan kurang

(berlanjut)

(lanjutan)



Gambar 13.21 A. Pembentukan septum atrium normal. B,C. Defek ostium sekundum akibat resorpsi septum primum yang berlebihan. D,E. Defek yang serupa akibat kegagalan perkembangan septum sekundum. F. Atrium komunis atau car trioculare biventriculare, yang disebabkan oleh kegagalan total terbentuknya septum primum dan septum sekundum.

berkembangnya bagian kiri jantung. Kematian biasanya terjadi sesaat sesudah bayi lahir.

Bantalan endokardium pada kanalis atrioventrikularis tidak hanya membagi saluran ini menjadi ostium kanan dan kiri, tetapi juga berperan dalam pembentukan pars membranasea septum interventrikulare dan dalam penutupan ostium primum (Gambar 13.16). Regio ini tampak seperti bentuk salib, dengan septum atrium dan ventrikel membentuk sumbu tegaknya, dan bantalan atrioventrikel merupakan garis silangnya (Gambar 13.16E). Keutuhan bentuk salib ini merupakan tanda penting dalam pemindaian ultrasonografi pada jantung. Bila bantalan atrioventrikel gagal menyatu, akibatnya adalah **kanalis atrioventrikularis persisten**, bersama dengan defek di septum jantung (Gambar 13.22A). Defek septum ini mempunyai komponen atrium dan ventrikel, yang dipisahkan oleh daun katup abnormal di satu ostium atrioventrikulare (Gambar 13.22B,C).

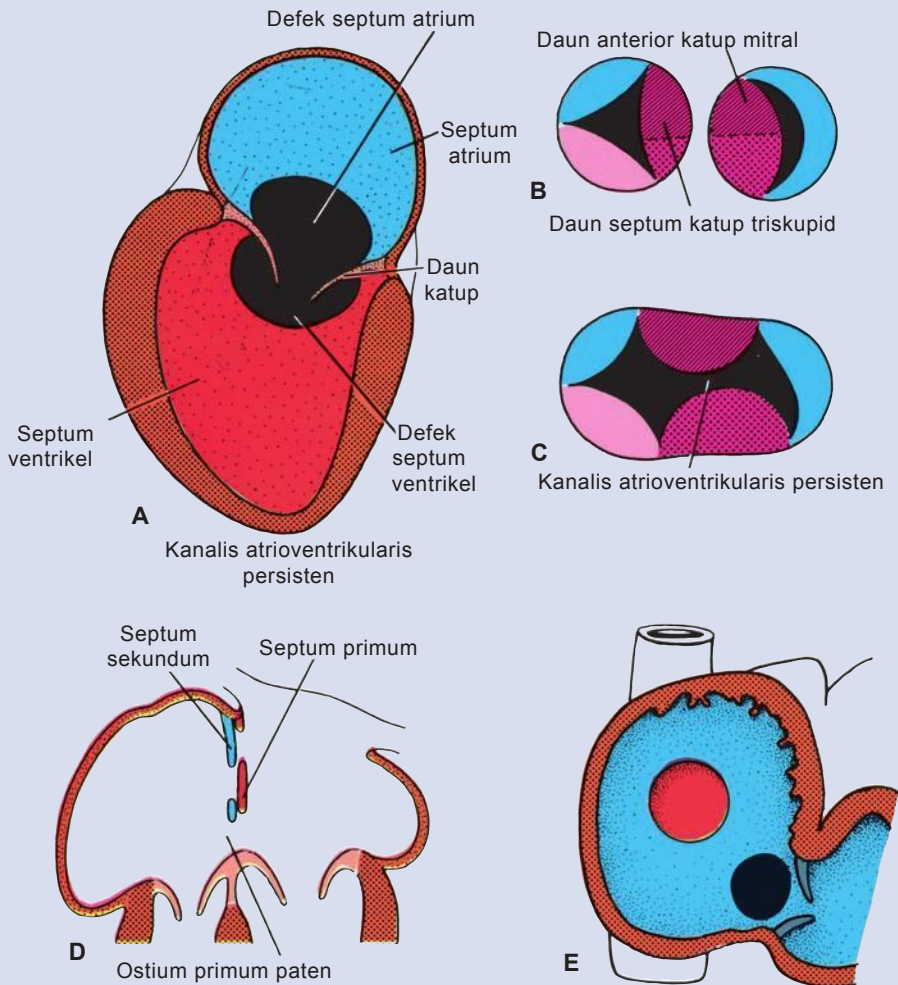
Kadang, bantalan endokardium di kanalis atrioventrikularis menyatu sebagian. Akibatnya adalah defek di septum atrium, tetapi septum interventrikulare menutup (Gambar 13.22D,E). Defek ini, **defek ostium primum**, biasanya disertai dengan celah di daun anterior katup trikuspid (Gambar 13.22C).

Atresia trikuspid, yang melibatkan tertutupnya ostium atrioventrikulare kanan (Gambar 13.23) ditandai dengan hilangnya atau menyatunya katup-katup trikuspid. Atresia trikuspid selalu dikaitkan dengan (1) patensi foramen ovale, (2) VSD, (3) kurang berkembangnya ventrikel kanan, dan (4) hipertrofi ventrikel kiri.

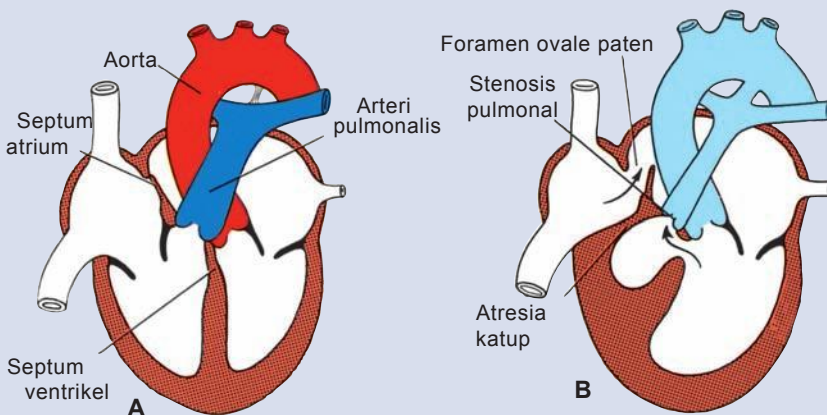
Anomali Ebstein adalah kondisi terjadinya pergeseran letak katup trikuspid ke arah apeks ventrikel kanan. Daun katup terletak abnormal, dan yang anterior biasanya membesar. Akibatnya, terjadi hipertrofi atrium kanan dengan ventrikel kanan yang kecil.

(berlanjut)

(lanjutan)



Gambar 13.22 A. Kanalisis atrioventrikularis komunis persisten. Abnormalitas ini selalu disertai dengan defek septium pemisah jantung di atrium dan juga di bagian ventrikel. B. Katup-katup di ostium atrioventrikulare dalam kondisi yang normal. C. Katup gterbelah di kanalisis atrioventrikularis persisten. D.E. Defek ostium primum akibat penyatuam tidak sempurna dari bantalan endokardium atrioventrikel.



Gambar 13.23 A. Jantung normal B. Atresia triskupid. Perhatikan Ventrikel kanan yang kecil dan ventrikel kiri yang besar.

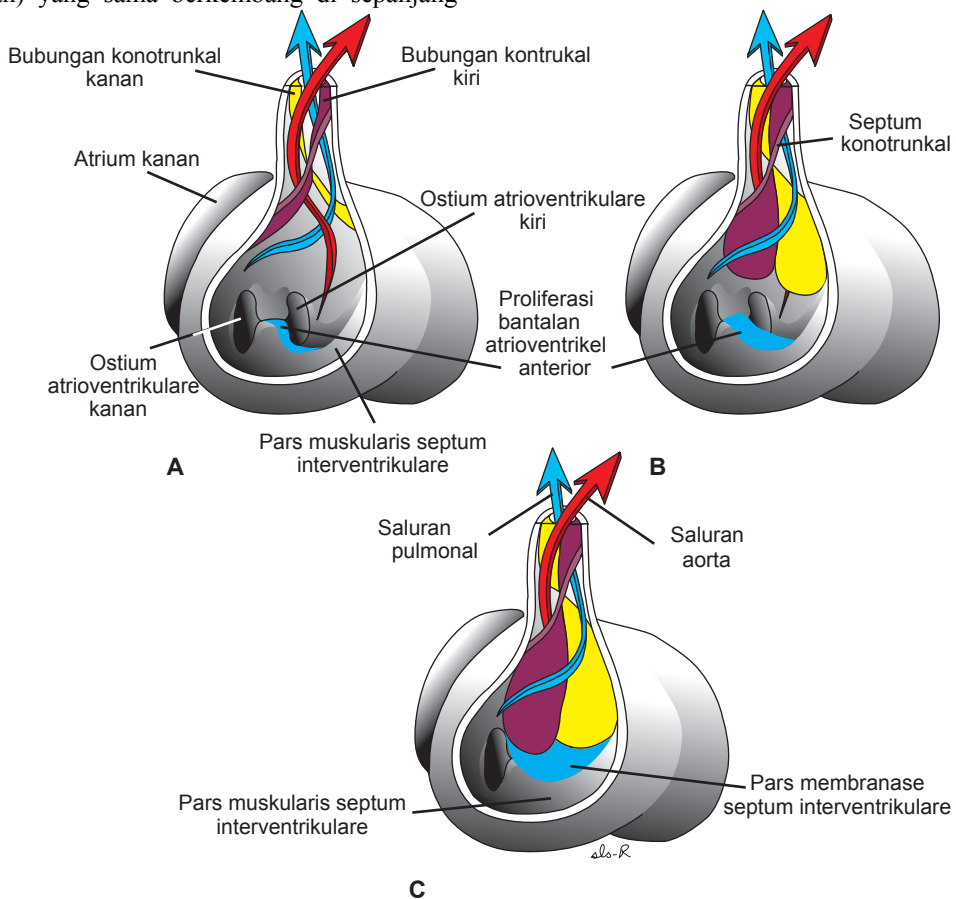
Pembentukan Septum di Trunkus Arteriosus dan Konus Kordis

Selama minggu kelima, muncul pasangan bubungan yang berlawanan di dalam trunkus. Bubungan-bubungan ini, **penebalan trunkus**, atau **bantalan**, terletak di dinding superior kanan (**penebalan trunkus superior kanan**) dan di dinding inferior kiri (**penebalan trunkus inferior kiri**) (Gambar 13.19). Penebalan trunkus superior kanan tumbuh ke distal dan ke kiri, dan penebalan trunkus inferior kiri tumbuh ke distal dan ke kanan. Oleh karenanya, sambil tumbuh ke arah sakus aortikus, penebalan saling memilin satu sama lain, memberikan gambaran perjalanan bakal septum yang berbentuk spiral (Gambar 13.24). Sesudah penyatuan sempurna, bubungan membentuk **septum aortikopul-monale**, yang membagi trunkus menjadi **saluran aorta** dan **pulmonal**.

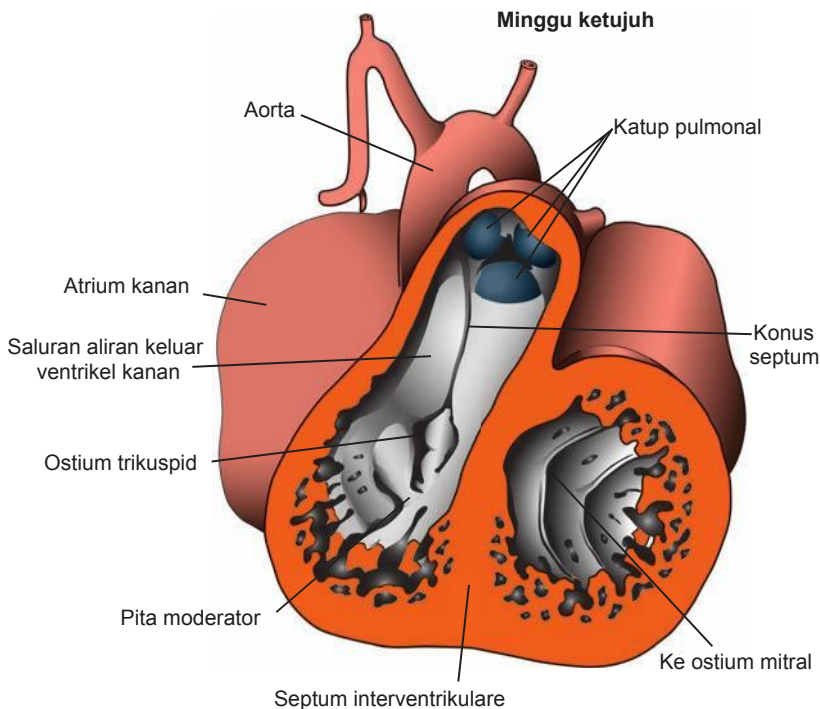
Saat penebalan trunkus muncul, penebalan (bantalan) yang sama berkembang di sepanjang

dinding dorsal kanan dan ventral kiri **konus kordis** (Gambar 13.19 dan 13.24). Penebalan konus tumbuh ke arah satu sama lain dan ke distal untuk menyatu dengan septum trunkus. Saat kedua penebalan konus telah menyatu, septum membagi konus menjadi bagian anterolateral (saluran aliran keluar ventrikel kanan) (Gambar 13.25) dan bagian posteromedial (saluran aliran keluar ventrikel kiri) (Gambar 13.26).

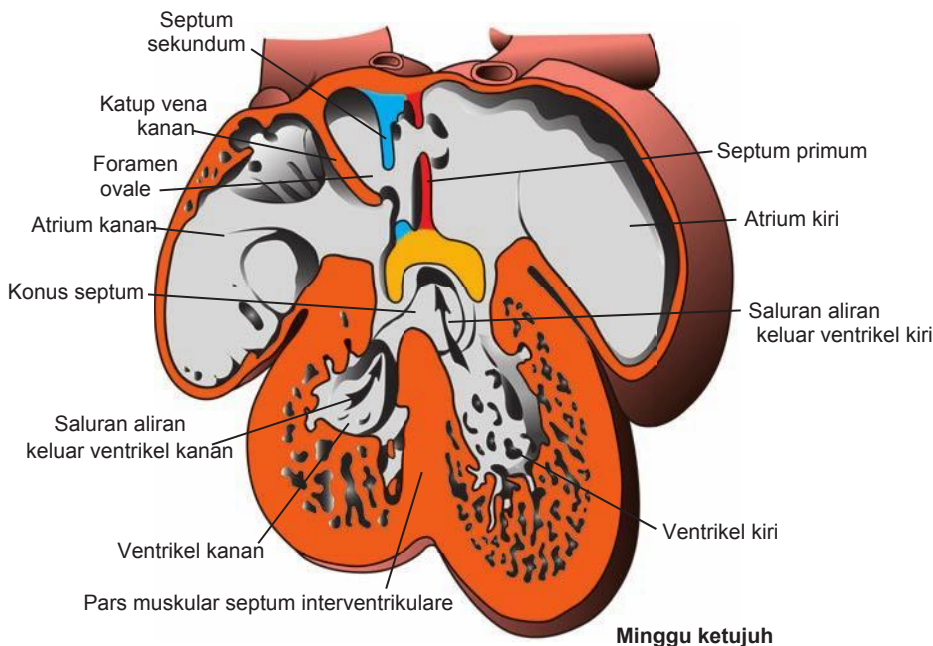
Sel krista neuralis, berasal dari tepi lipatan saraf di regio otak belakang, bermigrasi melalui arkus faring 3, 4, dan 6 ke regio saluran keluar jantung, yang diinvasi oleh sel-sel ini (Gambar 13.27). Di lokasi ini, sel-sel ini berperan dalam pembentukan bantalan endokardium di kedua konus kordis dan trunkus arteriosus. Sel-sel krista neuralis ini juga mengendalikan produksi sel dan pemanjangan regio saluran aliran keluar melalui SHF. Oleh sebab itu, defek pada saluran aliran keluar dapat terjadi melalui beberapa mekanisme: gangguan langsung pada SHF; gangguan pada sel



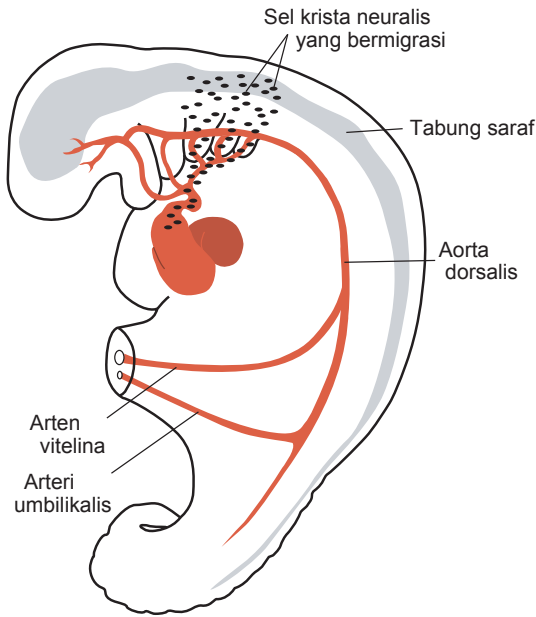
Gambar 13.24 perkembangan bubungan (bantalan) konotrunkal dan penutupan foramen interventrikulare. Proiferasi bantalan konus kanan dan kiri bersama dengan proiferasi bantalan endokardium anterior, menutup forameb interventrikulare dan membentuk pars membranasea septum interventrikulare **A.** 6 minggu (12 mm) **B.** Permulaan minggu ketujuh (14.5 mm) **C.** Akhir minggu ketujuh (20 mm).



Gambar 13.25 Potongan frontal jantung seorang mudigah berusia 7 minggu. Perhatikan konus septum dan posisi katup pulmonal.



Gambar 13.36 Potongnya frontal melalui jantung mudigah di akhir minggu ke tujuh. Konus septum terbentuk sempurna dan arah dari ventrikel kiri masuk ke aorta. Perhatikan di rego atrium.



Gambar 13.37 Gambar menunjukkan asal dari sel kista neuralis dari otak belakang dan migrasinya melalui arkus faring 3,4, dan 6 ke saluran aliran keluar jantung. Di lokasi ini, sel-sel ini berperan dalam pembentukan septum di korius cordis dan trunkus arteriosus.

krista neuralis yang mengganggu pembentukan septum konotrunkal; gangguan pada sel kista neuralis yang mengganggu sinyalnya pada SHF, yang diatur oleh sel ini. Defek jantung yang disebabkan oleh mekanisme ini, mencakup tetralogi Fallot (Gambar 13.31), stenosis pulmonal, trunkus arteriosus (komunis) persisten (Gambar 13.32), dan transposisi pembuluh darah besar (Gambar 13.33). **Karena sel kista neuralis juga berperan dalam perkembangan kranio-fasial, tidaklah jarang dijumpai abnormalitas wajah dan jantung pada orang yang sama** (lihat Bab 17, hal. 269-270).

Pembentukan Septum di Ventrikel

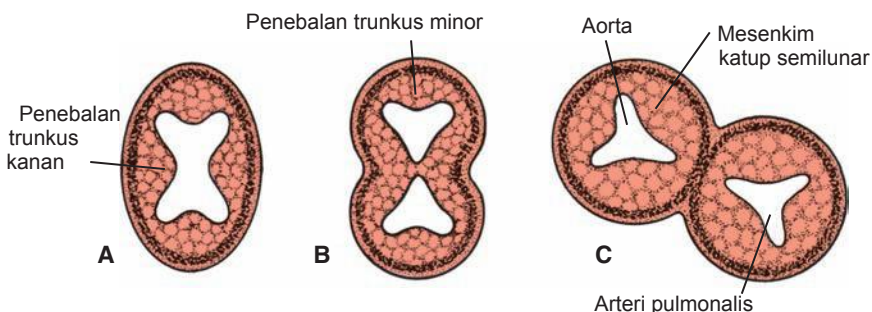
Di akhir minggu keempat, kedua ventrikel primitif mulai meluas. Hal ini dilakukan dengan pertumbuhan miokardium secara terus menerus di bagian luar serta divertikulasi yang terus berlangsung dan pembentukan trabekula di bagian dalam (Gambar 13.19 dan 13.26).

Dinding medial ventrikel yang sedang berkembang menjadi saling berdekatan dan secara bertahap menyatu, membentuk **pars muskularis septum interventrikulare** (Gambar 13.26). Kadang, kedua dinding tersebut tidak menyatu dengan sempurna, dan terbentuk celah apikal yang lebih atau kurang dalam di antara kedua ventrikel. Ruang di antara tepi bebas pars muskularis septum interventrikulare dan bantalan endokardium yang menyatu, memungkinkan adanya hubungan di antara kedua ventrikel.

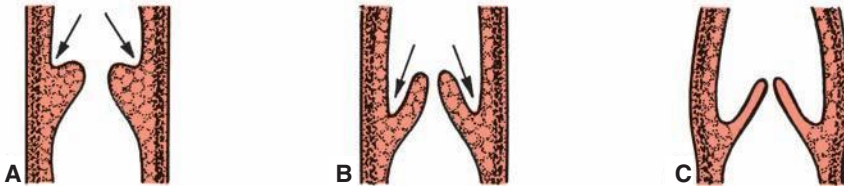
Foramen interventrikulare, di atas pars muskularis septum interventrikulare, mengecil saat **konus septum** tuntas terbentuk (Gambar 13.24). Selama perkembangan selanjutnya, pertumbuhan keluar jaringan dari bantalan endokardium anterior (inferior) di sepanjang bagian atas pars muskularis septum interventrikulare, menutup foramen tersebut (Gambar 13.16E,F). Jaringan ini menyatu dengan bagian-bagian konus septum yang berbatasan. Penutupan foramen interventrikulare secara sempurna membentuk **pars membranasea septum interventrikulare** (Gambar 13.16F).

Katup Semilunar

Ketika pemisahan trunkus arteriosus hampir tuntas, primordia katup semilunar mulai tampak sebagai tuberkel kecil yang ditemukan di penebalan trunkus utama. Satu dari setiap pasangan ini ditakdirkan masing-masing untuk menjadi saluran pulmonal dan aorta (Gambar 13.28). Tuberkel ketiga muncul di kedua saluran di seberang penebalan trunkus yang menyatu. Secara bertahap, tuberkel membentuk cekungan di permukaan atasnya, membentuk **katup semilunar** (Gambar 13.29). Bukti terakhir menunjukkan bahwa sel kista neuralis berperan dalam pembentukan katup-katup ini.



Gambar 13.28 Potongan transversal melalui trunkus arteriosus setinggi katup semilunar pada minggu ke-5. A. ke-6. B. dan ke-7. C. . perkembangan.



Gambar 13.29 Potongan longitudinal melalui katup semilunar pada minggu ke-6. A ke-7. B. dan ke-9. C. perkembangan. Permukaan atas mengalami pengecukan (tanda panah) untuk membentuk katup.

Korelasi Klinis

Cacat Jantung

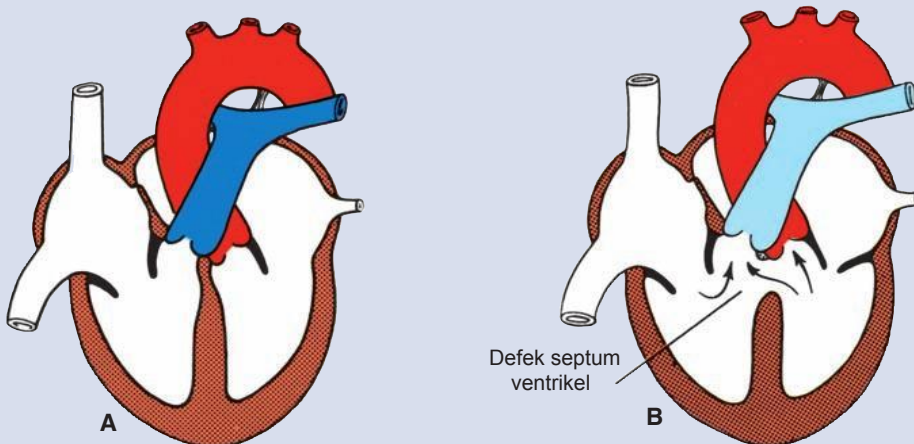
Defek septum ventrikel (VSD, ventricular septal defect) yang mengenai pars membranasea atau pars muskularis septum (Gambar 13.30) adalah malformasi jantung kongenital yang paling sering dijumpai, yang muncul sebagai kondisi tersendiri pada 12/10.000 kelahiran. Sebagian besar (80%) terjadi di pars muskularis septum dan membaik seiring dengan pertumbuhan anak. VSD pada pars membranasea biasanya mencerminkan defek yang lebih serius dan sering dikaitkan dengan abnormalitas pada pemisahan regio konotrunkal. Bergantung pada ukuran lubang, darah yang dibawa oleh arteri pulmonalis dapat 1,2 hingga 1,7 kali lebih banyak dari yang dibawa oleh aorta.

Tetralogi Fallot, abnormalitas regio **konotrunkal** yang paling sering terjadi (Gambar 13.31), disebabkan oleh pembelahan konus yang tidak seimbang akibat pergeseran septum konotrunkal ke anterior. Pergeseran septum menyebabkan empat perubahan kardiovaskular: (1) regio saluran aliran keluar ventrikel kanan yang sempit, **stenosis infundibular pulmonal**; (2) defek yang besar di septum interventrikulare; (3) *overriding aorta* yang timbul tepat di atas defek septum; dan (4) hipertrofi dinding ventrikel kanan akibat tekanan yang lebih tinggi di sisi kanan. Tetralogi Fallot, yang tidak

fatal, terjadi pada 9,6/10.000 kelahiran.

Trunkus arteriosus persisten (komunis) timbul ketika bubungan konotrunkal gagal terbentuk sedemikian rupa sehingga tidak ada pemisahan saluran aliran keluar (Gambar 13.32). Pada kasus yang demikian, yang terjadi pada 0,8/10.000 kelahiran, arteri pulmonalis muncul agak jauh di atas asal trunkus yang tidak terbagi. Karena bubungan juga ikut dalam pembentukan septum interventrikulare, trunkus persisten selalu disertai dengan defek pada septum interventrikulare. Oleh sebab itu, trunkus yang tidak terbagi menumpang (*overriding*) kedua ventrikel dan menerima darah dari kedua sisi.

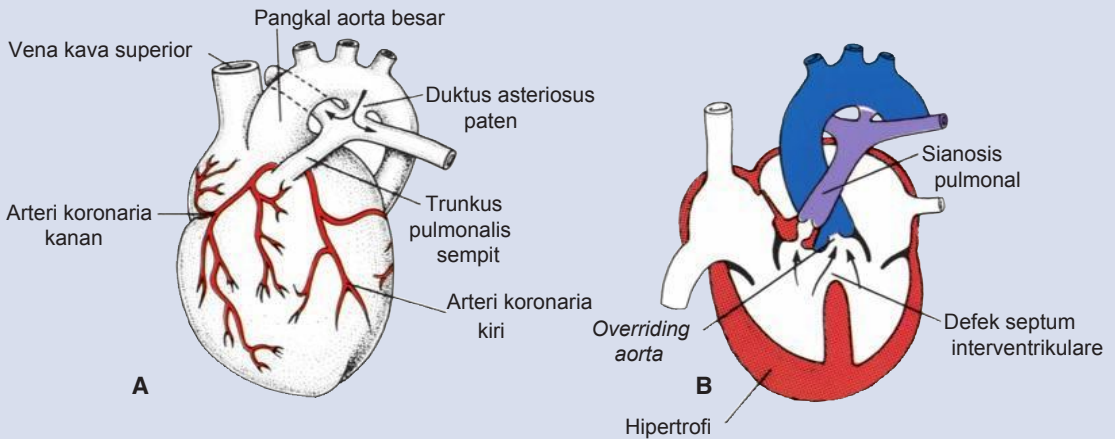
Transposisi pembuluh darah besar timbul ketika septum konotrunkal gagal mengikuti jalur normalnya yang berbentuk spiral dan berjalan lurus ke bawah (Gambar 13.33A). Sebagai akibatnya, aorta keluar dari ventrikel kanan, dan arteri pulmonalis keluar dari ventrikel kiri. Kondisi ini, yang timbul pada 4,8/10.000 kelahiran, kadang dikaitkan dengan defek di pars membranasea septum interventrikulare. Kondisi ini biasanya disertai oleh duktus arteriosus yang terbuka. Karena SHF dan sel krista neuralis, masing-masing ikut dalam pembentukan saluran aliran keluar dan pembentukan



Gambar 13.30 A. Jantung normal. B. Defek tersendiri di pars membranasea septum interventrikulare. Darah dari ventrikel kiri mengalir ke ventrikel kanan melalui foramen interventrikulare (tanda panah).

(berlanjut)

(lanjutan)



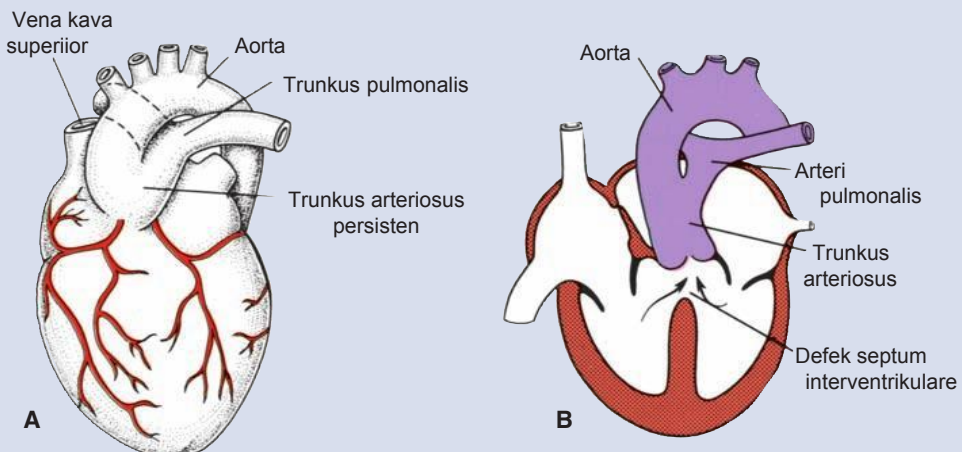
Gambar 13.31 Tetralogi Fallot. **A.** Pandangan di permukaan. **B.** Empat komponen defek: stenosis pulmonal, overriding aorta, defek septum interventrikulare dan hipertrofi ventrikel kanan.

septumnya, maka gangguan terhadap sel-sel ini turut menyebabkan cacat jantung yang mengenai saluran aliran keluar.

Sekuens DiGeorge adalah contoh sindrom delesi 22q11 (lihat Bab 17, hal. 269) yang ditandai dengan suatu pola malformasi yang berasal dari perkembangan kista neuralis yang abnormal. Anak-anak yang mengidap sindrom ini mengalami defek pada wajah, hipoplasia timus, disfungsi paratiroid, dan abnormalitas jantung yang mengenai saluran aliran keluar, seperti trunkus arteriosus persisten dan tetralogi Fallot. Malformasi kraniofasial sering dikaitkan

dengan cacat jantung karena sel kista neuralis berperan penting dalam perkembangan wajah dan jantung.

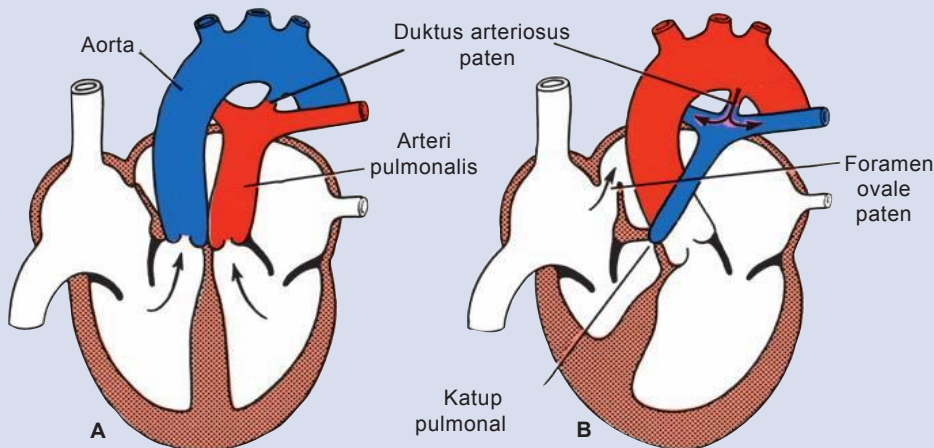
Stenosis katup pada arteri pulmonalis atau aorta terjadi bila katup semilunar menyatu dengan panjang bervariasi. Insidensi abnormalitas ini sama untuk kedua regio, yaitu sekitar 3-4/10.000 kelahiran. Pada kasus **stenosis katup arteri pulmonalis**, trunkus arteri pulmonalis sempit atau bahkan mengalami atresia (Gambar 13.33B). Foramen ovale paten kemudian membentuk satu-satunya pintu keluar untuk darah dari sisi kanan jantung. Duktus arteriosus



Gambar 13.32 Trunkus arteriosus persisten. Arteri pulmonalis berasal dari trunkus komunis. **A.** Septum di trunkus dan konus telah gagal terbentuk. **B.** Abnormalitas ini selalu disertai dengan defek pada septum interventrikulare.

berlanjut)

(lanjutan)



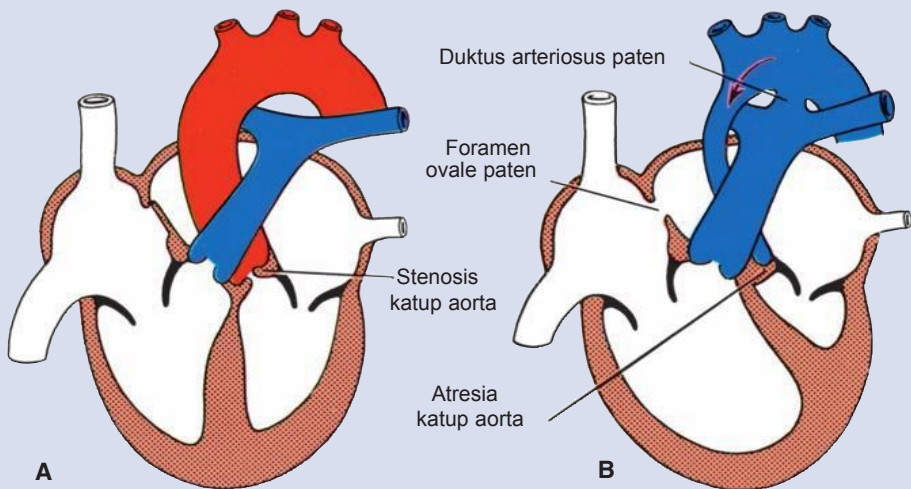
Gambar 13.33 A. Transposisi pembuluh darah besar. B. Atresia katup pulmonal dengan pangkal aorta yang normal. Satu-satunya jalan masuk ke paru adalah melalui duktus arteriosus paten.

yang selalu paten adalah satu-satunya jalan masuk ke sirkulasi paru.

Pada stenosis katup aorta (Gambar 1 3.34A), penyatuan katup-katup yang menebal dapat sedemikian sempurna sehingga hanya tersisa sebuah lubang seukuran jarum. Ukuran aorta sendiri biasanya normal.

Bila penyatuan katup semilunar aorta terjadi sempurna-atresia katup aorta (Gambar 1 3.34B)—aorta, ventrikel kiri dan atrium kiri secara nyata menjadi kurang berkembang. Abnormalitas ini biasanya disertai oleh duktus arteriosus yang terbuka, yang mengalirkan darah ke dalam aorta.

Ektopia kordis adalah anomali yang jarang dijumpai berupa terletaknya jantung di permukaan dada. Anomali ini disebabkan oleh kegagalan mudigah untuk menutup dinding tubuh ventral (lihat Bab 7, hal. 87).



Gambar 13.34 A. Stenosis katup aorta. B. Atresia katup aorta. Tanda panah di arkus aorta menunjukkan arah aliran darah. Arteri koronaria disuplai melalui aliran balik ini. Perhatikan ventrikel kiri yang kecil dan ventrikel kanan yang besar.

PEMBENTUKAN SISTEM KONDUKSI JANTUNG

Mula-mula, pacemaker (pemacu) jantung terletak di bagian kaudal tabung jantung kiri. Kemudian, sinus venosus mengambil fungsi ini, dan sewaktu sinus masuk ke dalam atrium kanan, jaringan pemacu terletak dekat dengan muara vena kava superior. Dengan demikian, terbentuklah nodus sinoatrium.

Nodus dan berkas atrioventrikel (berkas His) berasal dari dua sumber: (1) sel-sel di dinding kiri sinus venosus dan (2) sel-sel dari kanalis atrioventrikularis. Saat sinus venosus masuk ke dalam atrium kanan, sel-sel ini terletak di posisi akhirnya di dasar septum interatriale.

PEMBENTUKAN VASKULAR

Perkembangan pembuluh darah terbentuk melalui dua mekanisme: (1) vaskulogenesis yaitu berupa pembentukan pembuluh darah melalui penyatuan angioblas dan (2) angiogenesis yaitu pembuluh darah tumbuh keluar dari pembuluh yang sudah ada. Pembuluh darah besar, termasuk aorta dorsalis dan vena kardinalis, dibentuk melalui vaskulogenesis. Kemudian sisa sistem vaskular dibentuk melalui angiogenesis. Keseluruhan sistem dibentuk polanya dengan panduan sinyal yang melibatkan vascular endothelial growth factor (VEGF) dan faktor pertumbuhan lainnya (lihat Bab 6, hal. 75).

Sistem Arteri

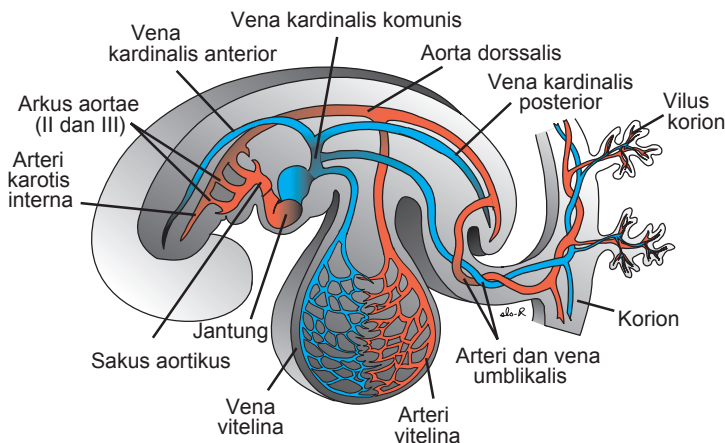
Arkus Aortae

Ketika arkus faring terbentuk selama minggu keempat dan kelima perkembangan, setiap arkus menerima saraf kranial dan arterinya masing-masing (lihat Bab 17). Arteri ini, arkus aortae, berasal dari sakus aortikus, bagian pa-

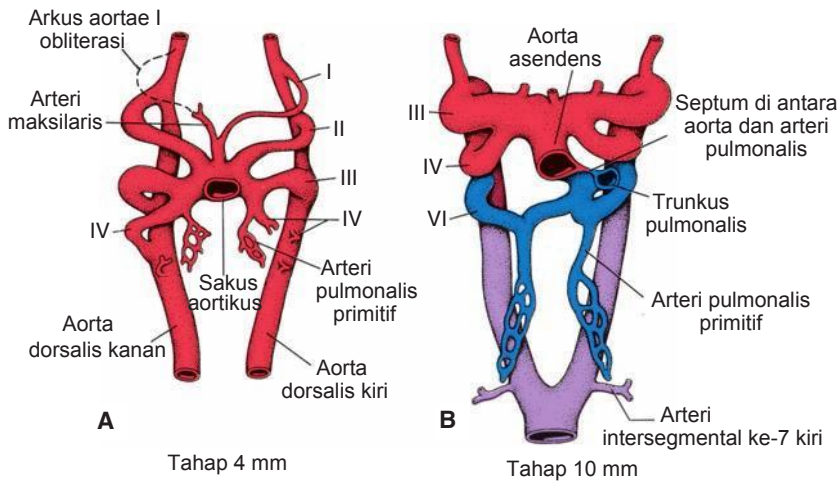
paling distal trunkus arteriosus (Gambar 13.10 dan 13.35). Arkus aortae tertanam di dalam mesenkim arkus faring dan berakhir di aorta dorsalis kanan dan kiri. (Di regio arkus, aorta dorsalis tetap berpasangan, tetapi di sebelah kaudal dari regio ini, aorta dorsalis menyatu membentuk satu pembuluh darah). Arkus faring dan pembuluh darahnya muncul dalam urutan kranial-ke-kaudal sehingga arkus dan pembuluh darah tersebut tidak semua muncul secara bersamaan. Sakus aortikus ikut membentuk cabang untuk setiap arkus baru yang terbentuk, yang secara keseluruhan menghasilkan lima pasang arteri. (Arkus kelima dapat tidak terbentuk sama sekali atau terbentuk sebagian dan kemudian mengalami regresi. Oleh sebab itu, kelima arkus diberi nomor I, II, III, IV, dan VI [Gambar 13.36 dan 13.37A1.] Selama perkembangan selanjutnya, pola arteri ini mengalami modifikasi, dan beberapa pembuluh darah mengalami regresi secara sempurna.

Pembelahan trunkus arteriosus oleh septum aortikopulmonale membagi saluran aliran keluar jantung menjadi aorta ventralis dan trunkus pulmonalis. Kemudian sakus aortikus membentuk kornu kanan dan kiri, yang kemudian masing-masing menghasilkan arteri brakiosefalika dan bagian proksimal arkus aortae (Gambar 13.37B,C).

Pada hari ke-27, sebagian besar arkus aortae pertama telah lenyap (Gambar 13.36), walaupun sebagian kecil menetap untuk membentuk arteri maksilaris. Demikian juga, arkus aortae kedua tidak lama kemudian lenyap. Bagian tersisa dari arkus ini adalah arteri hioidea dan arteri stapediais. Arkus ketiga berukuran besar; arkus keempat dan keenam sedang dalam proses pembentukan. Walaupun arkus keenam belum terbentuk sempurna, sudah terdapat arteri pulmonalis primitif sebagai cabang utama (Gambar 13.36A).



Gambar 13.35 Arteri (merah) dan vena (biru) intraembrional dan ekstraembrional utama pada mudigah berukuran 4 mm (akhir minggu keempat). Hanya pembuluh darah di sisi kiri mudigah yang terlihat.



Gambar 13.36 A. Arkus aortae di akhir minggu keempat. Arkus pertama mengalami obliterasi sebelum arkus keenam terbentuk. B. Sistem arkus aortae di awal minggu keenam. Perhatikan septum aortikopulmonale dan arteri pulmonalis yang besar.

Pada mudigah berusia 29 hari, arkus aortae pertama dan kedua telah lenyap (Gambar 13.36B). Arkus ketiga, keempat dan keenam berukuran besar. Regio konotrunkal telah terbagi sehingga arkus keenam kini bersambungan dengan trunkus pulmonalis.

Pada perkembangan selanjutnya, sistem arkus aortae kehilangan bentuk yang semula simetris, sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 13.37A dan membentuk pola definitif seperti yang digambarkan pada Gambar 13.37B,C. Gambaran ini dapat memperjelas transformasi dari sistem arteri mudigah ke sistem arteri dewasa. Terjadi perubahan-perubahan sebagai berikut:

Arkus aortae ketiga membentuk arteri karotis komunis dan bagian pertama arteri karotis interna. Sisa arteri karotis interna dibentuk oleh bagian kranial aorta dorsalis. Arteri karotis eksterna adalah pertumbuhan keluar dari arkus aortae ketiga.

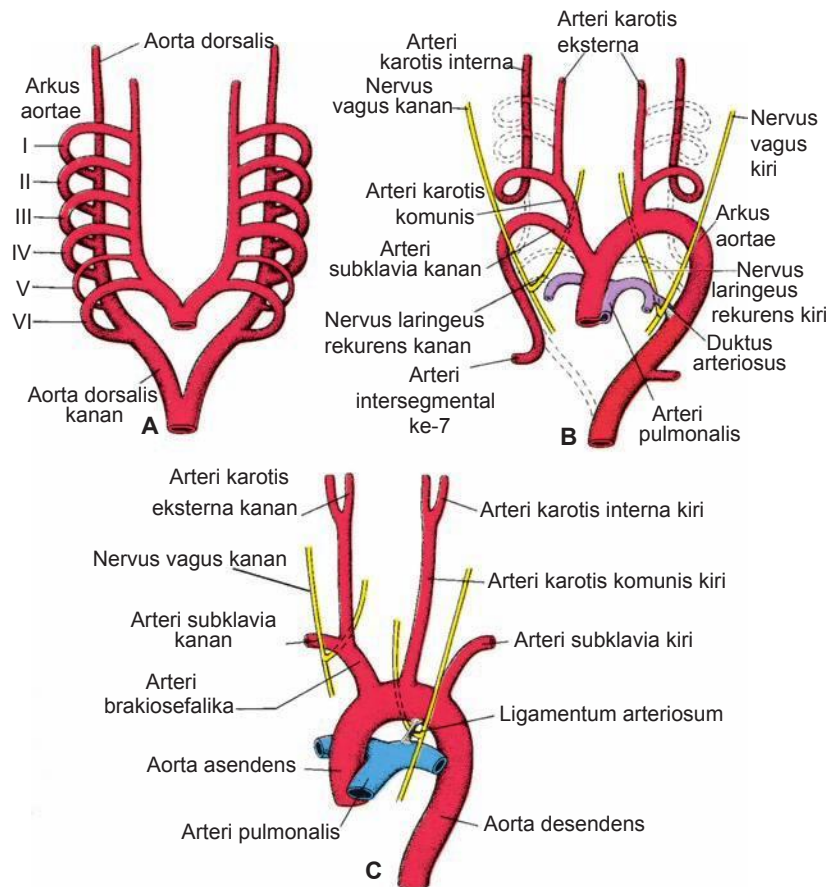
Arkus aortae keempat tetap ada di kedua sisi, tetapi hasil akhirnya berbeda untuk sisi kanan dan kiri. Di sisi kiri, arkus aortae ini membentuk bagian arkus, di antara arteri karotis komunis kin dan arteri subklavia kiri. Di sisi kanan, arkus aortae ini membentuk bagian paling proksimal arteri subklavia kanan, yang bagian distalnya dibentuk oleh bagian dari aorta dorsalis kanan dan arteri intersegmental ketujuh (Gambar 13.37B).

Arkus aortae kelima dapat tidak terbentuk sama sekali atau terbentuk tidak sempurna dan kemudian mengalami regresi.

Arkus aortae keenam, juga dikenal sebagai arkus pulmonal, memberikan cabang penting yang tumbuh ke arah tunas paru yang sedang berkembang (Gambar 13.37B). Di sisi kanan, bagian proksimal menjadi segmen proksimal arteri pulmonalis kanan. Bagian distal dari arkus ini kehilangan-

hubungannya dengan aorta dorsalis dan lenyap. Di sisi kiri, bagian distal tetap ada selama kehidupan intrauterin sebagai duktus arteriosus. Tabel 13.1 meringkas perubahan dan turunan-turunan pada sistem arkus aortae.

Sejumlah perubahan lainnya terjadi bersama dengan perubahan pada sistem arkus aortae: (1) aorta dorsalis di antara pintu masuk arkus ketiga dan keempat, yang dikenal sebagai duktus karotikus, mengalami obliterasi (Gambar 13.38); (2) aorta dorsalis kanan menghilang di antara pangkal arteri intersegmental ketujuh dan tautannya dengan aorta dorsalis kiri (Gambar 13.38); (3) pelipatan sefalik, pertumbuhan otak depan dan pemanjangan leher mendorong jantung masuk ke dalam rongga toraks. Oleh sebab itu, arteri karotis dan arteri brakiosefalika semakin memanjang (Gambar 13.37C) sebagai akibat dari kelanjutan pergeseran ke arah kaudal ini, arteri subklavia kiri, yang terfiksasi di distal di tunas lengan, menggeser titik pangkalnya dari aorta setinggi arteri intersegmental ketujuh (Gambar 13.37B) ke titik yang semakin tinggi hingga mendekati pangkal arteri karotis komunis kiri (Gambar 13.37C); (4) sebagai akibat dari pergeseran jantung ke kaudal dan hilangnya berbagai bagian arkus aortae, perjalanan nervus laringeus rekurens menjadi berbeda di sisi kanan dan kiri. Mula-mula, nervus ini, mencabangkan nervus vagus, yang menyuplai arkus faring keenam. Ketika jantung turun, nervus-nervus ini mengait arkus aortae keenam dan naik kembali ke laring, yang menyebabkan perjalanan nervus ini berbalik. Di sisi kanan, ketika bagian distal arkus aortae keenam dan arkus aortae kelima lenyap, nervus laringeus rekurens berjalan ke atas dan mengait arteri subklavia kanan. Di sisi kiri, nervus tidak berjalan ke atas, karena bagian distal-



Gambar 13.37 A. Arkus aortae dan aorta dorsalis sebelum berubah menjadi pola vaskular definitif. B. Arkus aortae dan aorta dorsalis sesudah perubahan. Garis putus-putus, komponen yang mengalami obliterasi. Perhatikan duktus arteriosus paten dan posisi arteri intersegmental ketujuh di kiri. C. Arteri-arteri besar pada orang dewasa. Bandingkan jarak letak pangkal arteri karotis komunis kiri dan arteri subklavia kiri pada B dan C. Setelah hilangnya bagian distal arkus aortae keenam (arkus kelima tidak pernah terbentuk sempurna), nervus laringeus rekurens kanan mengait arteri subklavia kanan. Di sisi kiri, nervus ini tetap berada di tempat dan mengait ligamentum arteriosum.

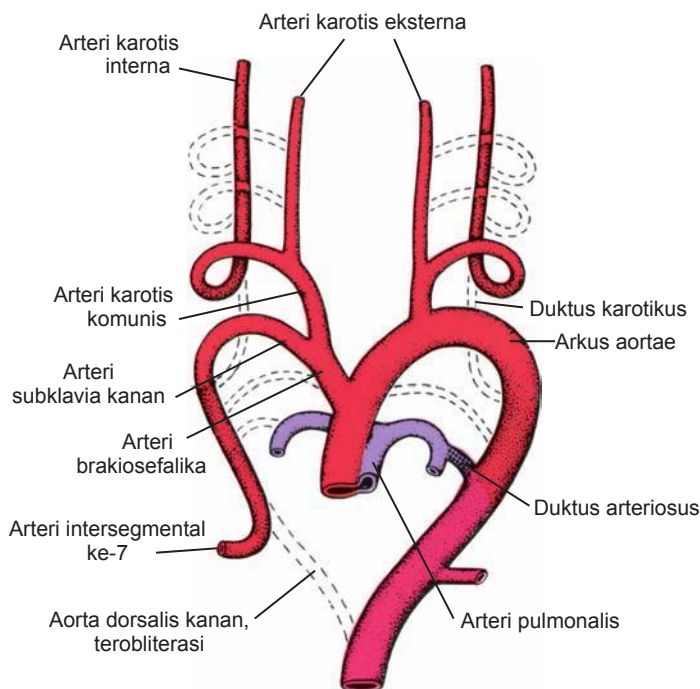
TABEL 13.1 Turunan Arkus Aortae

Arkus	Turunan Arteri
1	A. maksilaris
2	A. hioidea dan a. stapedialis
3	A. karotis komunis dan bagian pertama a. karotis interna
4 Sisi kiri	Arkus aortae dari a. karotis komunis kiri ke a. subklavia kiri
Sisi kanan	A. subklavia kanan (bagian proksimal) ^c
6 Sisi kiri	A. pulmonalis kiri dan duktus arteriosus
Sisi kanan	A. pulmonalis kanan

^aSisa a. karotis interna berasal dari aorta dorsalis; a. karotis eksterna tumbuh dari arkus aortae ketiga.

^bbagian proksimal arkus aortae berasal dari kornu kiri sakus aortikus; kornu kanan sakus ini membentuk a. brakiosefalika.

^cBagian distal a. subklavia kanan, dan juga a. subklavia kiri, terbentuk dari a. intersegmental ketujuh di sisinya masing-masing.



Gambar 13.38 Perubahan dari sistem arkus aortae yang asli.

arkus aortae keenam menetap sebagai duktus arteriosus, yang kemudian membentuk ligamentum arteriosum (Gambar 13.37).

Arteri Vitelina dan Arteri Umbilikal

Arteri vitelina, yang pada awalnya berupa sejumlah pembuluh darah berpasangan yang menyuplai yolk sac (Gambar 13.35), secara bertahap menyatu dan membentuk arteri di mesenterium dorsal usus. Pada orang dewasa, pembuluh darah ini diwakili oleh arteri seliaka, dan arteri mesenterika superior. Arteri mesenterika inferior berasal dari arteri umbilikal. Ketiga pembuluh darah ini, masing-masing menyuplai turunan usus depan, usus tengah, dan usus belakang.

Arteri umbilikal, yang mula-mula berpasangan dengan cabang ventral dari aorta dorsalis, berjalan keplasenta berdekatan dengan alantois (Gambar 13.35). Namun, selama minggu keempat, setiap arteri memperoleh hubungan sekunder dengan cabang dorsal dari aorta, arteri iliaka komunis, dan kehilangan pangkal aslinya.

Sesudah lahir, bagian proksimal arteri umbilikal tetap menetap sebagai arteri iliaka interna dan arteri vesikalis superior, dan bagian distal mengalami obliterasi membentuk ligamentum umbilikale medianum.

Arteri Koronaria

Arteri koronaria berasal dari dua sumber: (1) angioblas yang dibentuk dari pertumbuhan sinus venosus yang didistribusi di seluruh permukaan jantung melalui migrasi sel dan (2) epikardium itu sendiri. Beberapa sel epikardium mengalami transisi dari epitel-ke-mesenkim yang diinduksi oleh miokardium di bawahnya. Sel-sel mesenkim yang baru terbentuk kemudian ikut membentuk sel-sel otot polos dan endotel arteri koronaria. Sel krista neuralis juga ikut membentuk sel otot polos di sepanjang segmen proksimal arteri-arteri ini. Hubungan arteri koronaria ke aorta terjadi melalui pertumbuhan ke dalam sel-sel endotel arteri dari arteri ke dalam aorta. Melalui mekanisme ini, arteri koronaria "menginvasi" aorta.

Korelasi Klinis

Defek Sistem Arteri

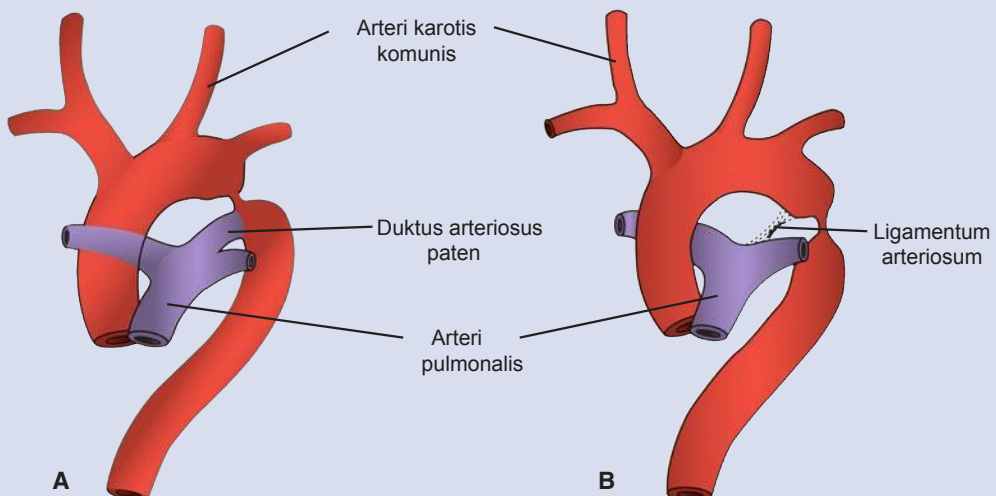
Dalam kondisi normal, duktus arteriosus secara fungsional tertutup segera sesudah lahir melalui kontraksi dinding ototnya untuk membentuk ligamentum arteriosum. Penutupan anatomic melalui proliferasi tunika intima membutuhkan waktu 1 hingga 3 bulan. Duktus arteriosus paten, salah satu abnormalitas yang paling sering terjadi pada pembuluh darah besar (8/10.000 kelahiran), terutama pada bayi prematur, dapat muncul dalam bentuk abnormalitas tunggal atau dapat menyertai cacat jantung lainnya (Gambar 13.31A dan 13.33). Secara khusus, defek yang menyebabkan perbedaan besar antara tekanan aorta dan pulmonal dapat mengakibatkan peningkatan aliran darah melalui duktus arteriosus, yang mencegah penutupannya secara normal.

Pada koarktasio aorta (Gambar 13.39A,B), yang terjadi pada 3,2/10.000 kelahiran, lumen aorta di bawah pangkal arteri subklavia kiri secara signifikan menyempit. Sebab konstiksi dapat terjadi di atas atau di bawah pintu masuk duktus arteriosus, dapat dibedakan dua tipe (praduktus dan pascaduktus). Penyebab penyempitan aorta terutama adalah abnormalitas di tunika media aorta, yang diikuti oleh proliferasi tunika intima. Pada tipe praduktus, duktus arteriosus tetap ada; sedangkan pada tipe pascaduktus, yang lebih sering dijumpai, saluran ini biasanya mengalami obliterasi. Pada tipe pascaduktus,-

terbentuk sirkulasi kolateral antara bagian proksimal dan distal aorta melalui arteri torasika interna dan interna dan arteri interkostalis yang membesar. Melalui cara ini, bagian bawah tubuh disuplai oleh darah. Tanda klinis klasik terkait kondisi ini mencakup hipertensi di lengan kanan bersamaan dengan penurunan tekanan darah pada kaki.

Kelainan pangkal arteri subklavia kanan (Gambar 13.40A,B) terjadi ketika arteri dibentuk oleh bagian distal dari aorta dorsalis kanan dan arteri intersegmental ketujuh. Arkus aortae keempat kanan dan bagian proksimal aorta dorsalis kanan mengalami obliterasi. Dengan memendeknya aorta di antara arteri karotis komunis kiri dan arteri subklavia kiri, pangkal arteri subklavia kanan yang abnormal pada akhirnya terletak tepat di bawah pangkal arteri subklavia kiri. Karena pembuluh utamanya berasal dari aorta dorsalis kanan, pembuluh ini harus menyilang garis tengah di belakang esofagus untuk mencapai lengan kanan. Lokasi ini biasanya tidak menyebabkan masalah pada saat menelan atau bernapas, karena baik esofagus maupun trakea tidak begitu tertekan.

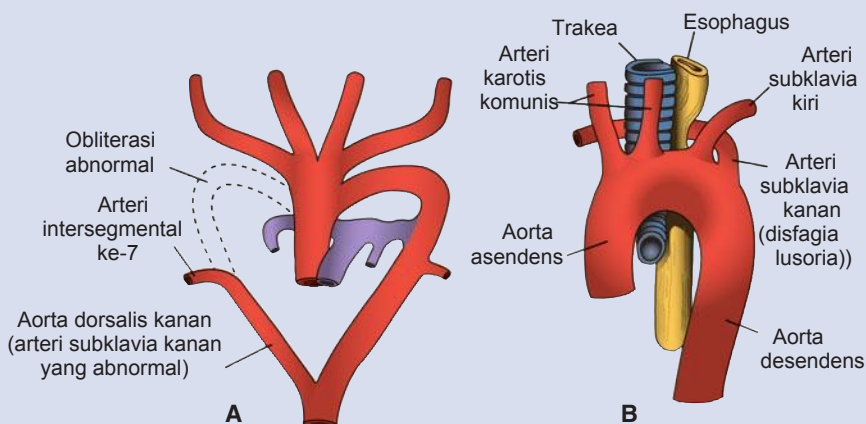
Dengan arkus aortae ganda, aorta dorsalis kanan menetap di antara pangkal arteri intersegmental ketujuh dan tautannya dengan aorta dorsalis kiri (Gambar 13.41). Letak cincin vaskular di sekeliling-



Gambar 13.39 Koarktasio aorta. **A.** Tipe praduktus. **B.** Tipe pascaduktus. Bagian kaudal tubuh disuplai oleh hipertrofi arteri torasika interna dan arteri interkostalis yang membesar.

(berlanjut)

(lanjutan)

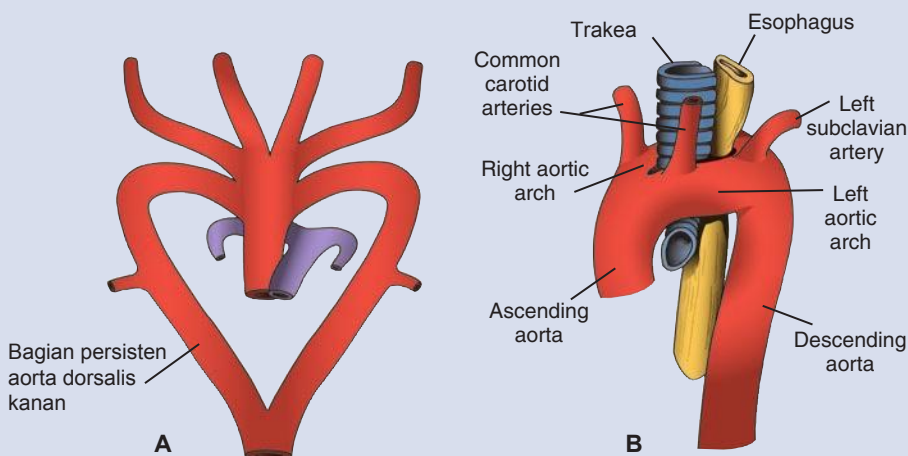


Gambar 13.40 Kelainan pangkal arteri subklavia kanan. **A.** Obliterasi pada arkus aortae keempat kanan dan bagian proksimal aorta dorsalis kanan dengan persistensi bagian distal aorta dorsalis kanan. **B.** Arteri subklavia kanan abnormal menyilang garis tengah di belakang esofagus dan dapat menekan struktur ini.

trakea dan esofagus serta seringnya menekan struktur-struktur ini, menyebabkan kesulitan dalam bernapas dan menelan.

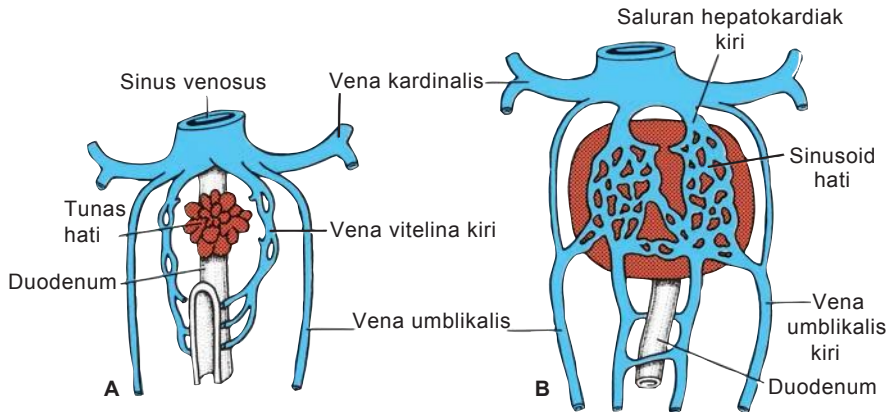
Pada arkus aortae kanan, arkus keempat kiri dan aorta dorsalis kiri mengalami obliterasi dan digantikan oleh pembuluh darah yang setara di sisi kanan. Kadang, bila ligamentum arteriosum terletak di sisi kiri dan berjalan di belakang esofagus, ligamentum ini menyebabkan keluhan saat menelan.

Arkus aortae terinterupsi disebabkan oleh obliterasi arkus aortae keempat di sisi kiri (Gambar 13.42A,B). Kondisi ini sering disertai dengan kelainan pangkal arteri subklavia kanan. Duktus arteriosus tetap terbuka, sementara aorta descendens dan arteri subklavia disuplai oleh darah dengan kandungan oksigen yang rendah. Trunkus aorta menyuplai kedua arteri karotis komunis.



Gambar 13.41 Arkus aortae ganda. **A.** Persistensi bagian distal aorta dorsalis kanan. **B.** Arkus aortae ganda membentuk cincin vaskular di sekeliling trakea dan esofagus.

(berlanjut)



Gambar 13.44 Perkembangan vena vitelina dan vena umblikalis selama minggu keempat **A** dan kelima **B**. Perhatikan pleksus di sekeliling duodenum pembentukan sinusoid hati dan permulaan pirau kiri-ke-kanan antara vena-vena vitelina.

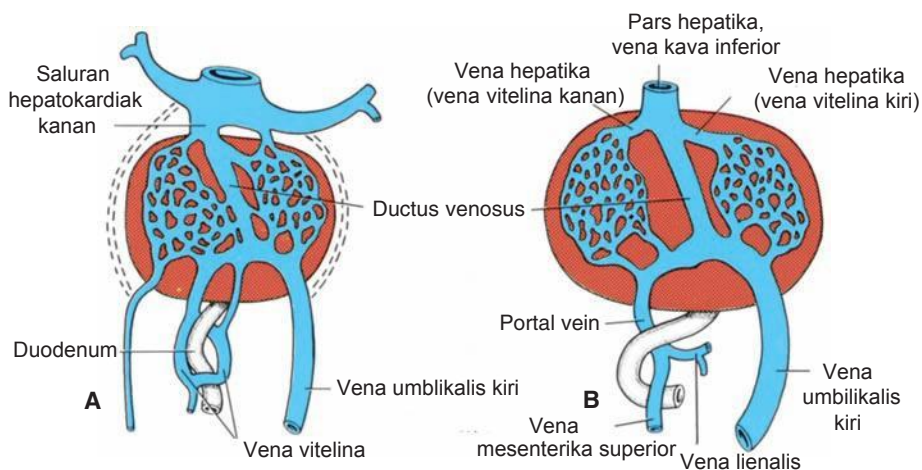
Vena Umbilikalis

Mula-mula, vena umbilikalis berjalan di kedua sisi hati, tetapi sebagian berhubungan dengan sinusoid hati (Gambar 13.44A,B). Bagian proksimal kedua vena umblikalis dan sisa vena umblikalis kanan kemudian lenyap sehingga vena kiri adalah satu-satunya pembuluh yang membawa darah dari plasenta ke hati (Gambar 13.45). Dengan peningkatan sirkulasi plasenta, terbentuk hubungan langsung antara vena umbilikalis kiri dan saluran hepatokardiak kanan, duktus venosus (Gambar 13.45A,B). Pembuluh darah ini memintas pleksus-

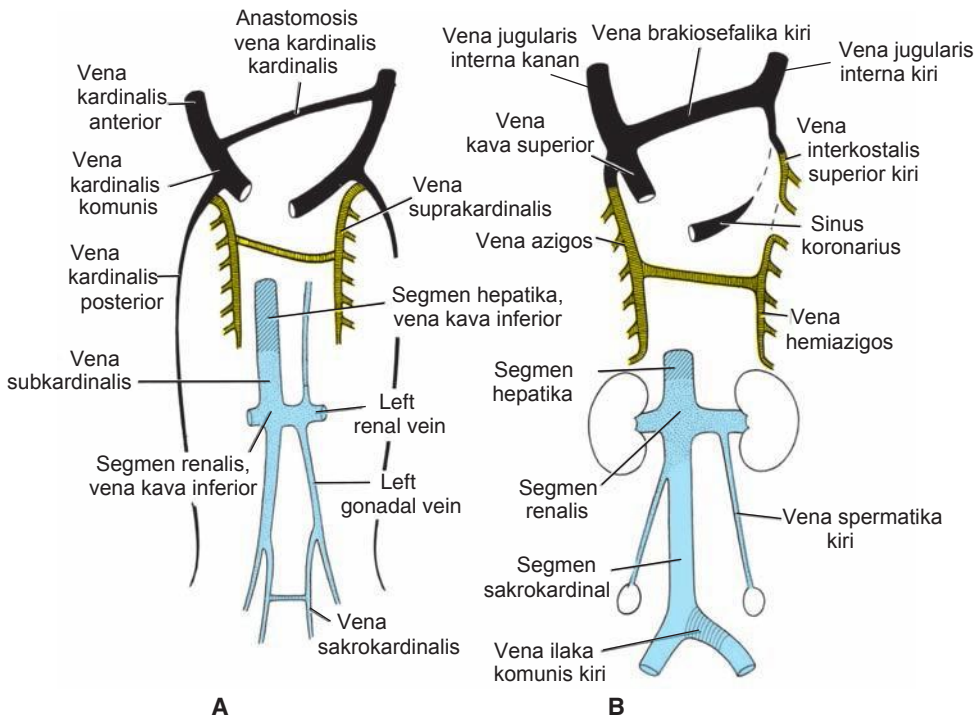
sinusoid hati. Sesudah lahir, vena umbilikalis kiri dan duktus venosus mengalami obliterasi dan masing-masing membentuk ligamentum teres hepatis dan ligamentum venosum.

Vena Kardinalis

Mula-mula, vena kardinalis membentuk sistem drainase vena utama pada mudigah. Sistem ini terdiri dari vena kardinalis anterior, yang mengalirkan darah dari bagian sefalik mudigah, dan vena kardinalis posterior, yang mengalirkan darah dari bagian tubuh mudigah lainnya. Vena kardinalis anterior dan posterior bergabung sebelum masuk ke kornu sinus dan membentuk vena kardinalis komunis yang pendek. Selama minggu keempat, vena kardinalis membentuk sistem yang simetris (Gambar 13.43).



Gambar 13.45 Perkembangan vena vitelina dan vena umbilikalis di bulan kedua **A** dan ketiga **B**. Perhatikan pembuatan duktus venosus, vena porta, dan pars hepatica vena kava inferior. Vena lienalis dan vena mesenterika superior masuk ke vena porta



Gambar 13.46 Perkembangan vena kava inferior, vena azigos, dan vena kava superior. **A.** Minggu ketujuh. Anastomosis terletak di antara vena subkardinalis, vena suprakardinalis, vena sakrokardinalis dan vena kardinalis anterior. **B.** Sistem vena saat lahir menunjukkan ketiga komponen vena kava inferior.

Selama minggu kelima hingga ketujuh, terbentuk sejumlah vena tambahan: (1) vena subkardinalis, yang terutama mengalirkan darah dari ginjal; (2) vena sakrokardinalis, yang mengalirkan darah dari ekstremitas bagian bawah; dan (3) vena suprakardinalis, yang mengalirkan darah dari dinding tubuh melalui vena interkostalis, mengambil alih fungsi vena kardinalis posterior (Gambar 13.46).

Pembentukan sistem vena kava ditandai dengan munculnya anastomosis antara bagian kiri dan kanan sedemikian rupa sehingga darah dari kiri disalurkan ke sisi kanan.

Anastomosis antara vena kardinalis anterior berkembang menjadi vena brakiosefalika kiri (Gambar 13.46A,B). Sebagian besar darah dari sisi kiri kepala dan bagian atas ekstremitas kiri kemudian disalurkan ke kanan. Bagian terminal vena kardinalis posterior kiri yang masuk ke dalam vena brakiosefalika kiri dipertahankan sebagai suatu pembuluh darah kecil, vena interkostalis superior kiri (Gambar 13.46B). Pembuluh darah ini menerima darah dari ruang interkostal kedua dan ketiga. Vena kava superior dibentuk oleh vena kardinalis komunis kanan dan bagian proksimal vena kardinalis an-

terior merupakan drainase vena primer dari kepala selama minggu keempat perkembangan dan pada akhirnya, membentuk vena jugularis interna (Gambar 13.46). Vena jugularis eksterna berasal dari pleksus pembuluh darah vena di wajah dan mengalirkan darah dari wajah dan bagian samping kepala ke vena subklavia.

Anastomosis antara vena subkardinalis membentuk vena renalis kiri. Saat hubungan ini telah terbentuk, vena subkardinalis kiri lenyap, dan hanya bagian distalnya yang tersisa sebagai vena gonadalis kiri. Dengan demikian, vena subkardinalis kanan menjadi saluran drainase utama dan berkembang menjadi segmen renalis, vena kava inferior (Gambar 13.46B).

Anastomosis antara vena sakrokardinalis membentuk vena iliaka komunis kiri (Gambar 13.46B). Vena sakrokardinalis kanan menjadi segmen sakrokardinal vena kava inferior. Ketika segmen renalis vena kava inferior terhubung dengan segmen hepatis, yang berasal dari vena vitelina kanan, maka vena kava inferior, yang terdiri dari segmen hepatis, renalis dan sakrokardinal, terbentuk dengan sempurna.

Dengan obliterasi pada bagian utama vena kardinalis posterior, vena suprakardinalis mengam-

bil peran yang lebih besar dalam mengalir darah dari dinding tubuh. Vena interkostalis kanan IV hingga XI mengosongkan isinya ke dalam vena suprakardinalis kanan, yang bersama dengan sebagian vena kardinalis posterior membentuk **vena azigos** (Gambar 13.46).

Di sisi kiri, vena interkostalis IV hingga VII masuk ke dalam vena suprakardinalis kiri dan kemudian vena suprakardinalis kiri, yang dikenal sebagai vena hemiazigos, mengosongkan isinya ke vena **hemiazigos** (Gambar 13.46B).

Korelasi Klinis

Defek Sistem Vena

Pembentukan vena kava yang rumit mungkin menjadi penyebab seringnya dijumpai penyimpangan dari pola normal. Juga, fakta bahwa pola asli aliran balik vena dibentuk secara bilateral dan kemudian bergeser ke kanan kemungkinan menyebabkan fakta bahwa abnormalitas vena kava sering ditemukan pada individu dengan defek lateralitas (sisi kiri-kanan).

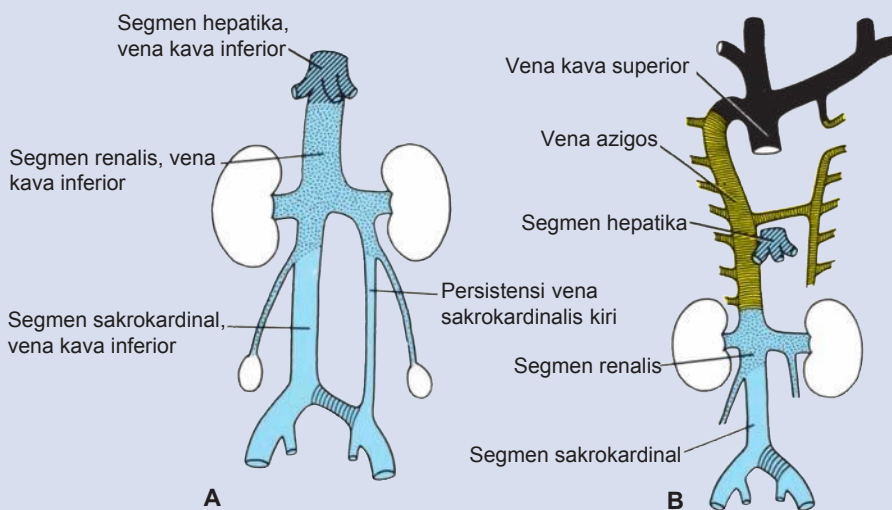
Vena kava inferior ganda timbul ketika vena sakrokardinalis kiri gagal memutuskan hubungannya dengan vena subkardinalis kiri (Gambar 13.47A). Vena iliaka komunis kiri dapat ada atau tidak, tetapi vena gonadalis kiri tetap ada seperti kondisi normal.

Tidak adanya vena kava inferior terjadi bila vena subkardinalis kanan gagal untuk membuat hubungan dengan hati dan memintaskan darahnya langsung ke vena suprakardinalis kanan (Gambar 13.46 dan I 3.47B). Dengan demikian, aliran darah dari bagian kaudal tubuh mencapai jantung melalui-

vena azigos dan vena kava superior. Vena hepatika masuk ke atrium kanan di tempat masuk vena kavainferior. Biasanya, abnormalitas ini disertai dengan malformasi jantung lainnya.

Vena kava superior kiri disebabkan oleh persistensi vena kardinalis anterior kiri dan obliterasi pada vena kardinalis komunis dan bagian proksimal vena kardinalis anterior di kanan (Gambar 13.48A). Pada kasus yang demikian, darah dari kanan disalurkan ke arah kiri melalui vena brakiosefalika. Vena kava superior kiri mengalirkan darahnya ke dalam atrium kanan melalui kornu sinus kiri, yaitu, sinus koronarius.

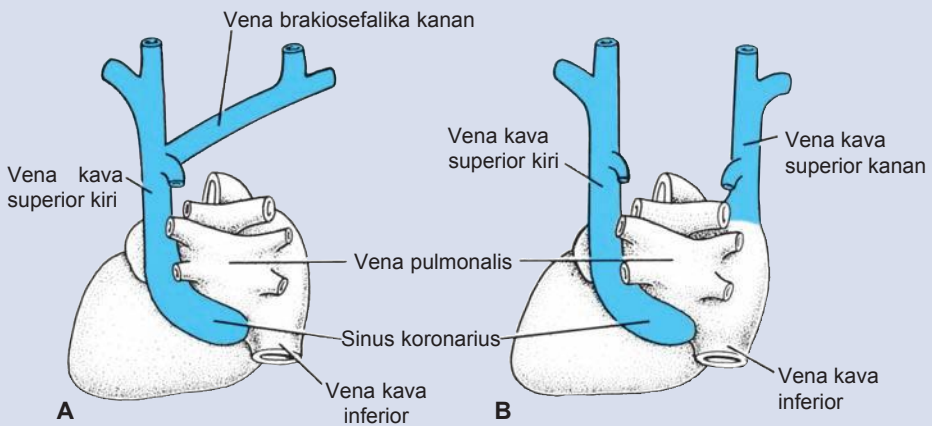
Vena kava superior ganda ditandai dengan persistensi vena kardinalis anterior kiri dan kegagalan terbentuknya vena brakiosefalika kiri (Gambar I 3.48B). Persistensi vena kardinalis anterior kiri, **vena kava superior kiri**, mengalirkan darahnya ke dalam atrium kanan melalui sinus koronarius.



Gambar 13.47 A. Vena kava inferior ganda setinggi lumbal berasal dari persistensi vena sakrokardinalis kiri. B. Tidak adanya vena kava inferior. Darah dari separuh bagian bawah tubuh mengalir ke vena azigos, yang masuk ke vena kava superior. Vena hepatika masuk ke jantung di tempat masuk vena kavainferior.

(berlanjut)

(lanjutan)



Gambar 13.48 A. Vena kava superior kiri mengalirkan darahnya ke dalam atrium kanan melalui sinus koronarius (dilihat dari dorsal). B. Vena kava superior ganda. Vena penghubung (brakiosefalika) antara dua vena kardinalis anterior telah gagal terbentuk (pandangan dorsal).

SIRKULASI SEBELUM DAN SESUDAH LAHIR

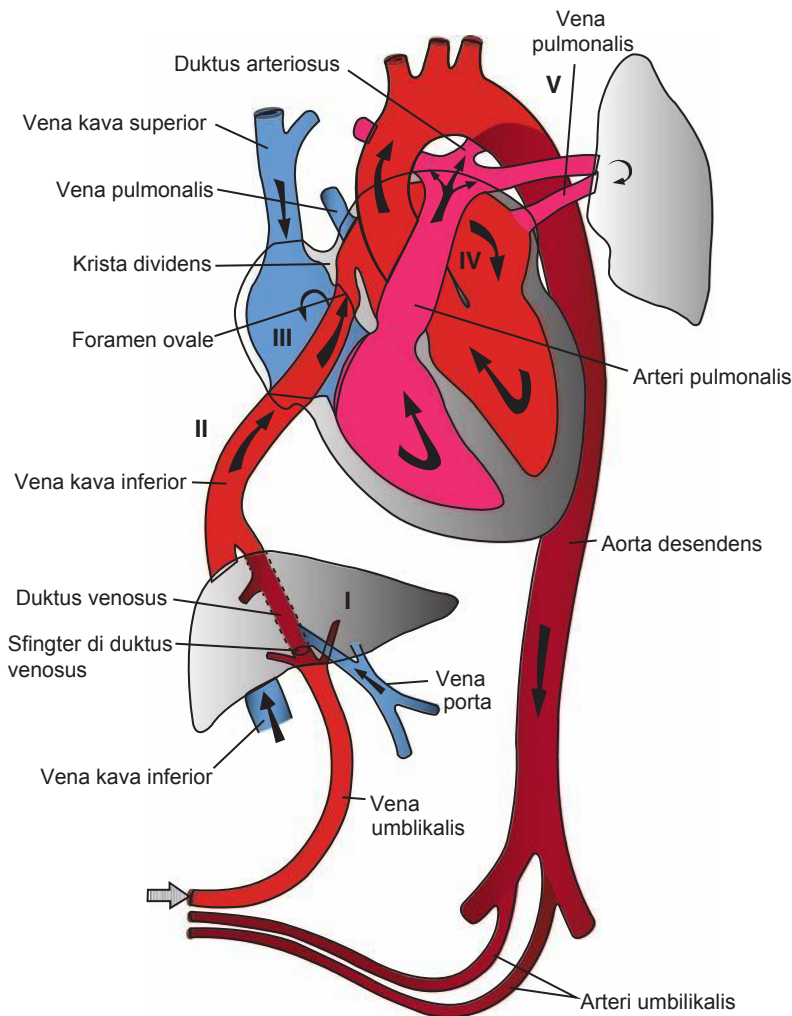
Sirkulasi Janin

Sebelum lahir, darah dari plasenta, yang sekitar 80% tersaturasi dengan oksigen, kembali ke janin melalui vena umbilikal. Sewaktu mendekati hati, sebagian besar dari darah ini mengalir melalui duktus venosus langsung masuk ke vena kava inferior, memintasi hati. Sejumlah kecil darah masuk ke sinusoid hati dan bercampur dengan darah dari sirkulasi porta (Gambar 13.49). **Mekanisme sfingter** di dalam **duktus venosus**, dekat dengan pintu masuk vena umbilikal, mengatur aliran darah tali pusat melalui sinusoid hati. Sfingter ini menutup ketika kontraksi uterus menyebabkan aliran balik vena terlalu tinggi, sehingga dapat mencegah pembebanan berlebihan yang mendadak pada jantung.

Sesudah perjalanan singkat di vena kava inferior, tempat darah plasenta bercampur dengan darah terdeoksigenasi yang kembali dari ekstremitas bawah, darah plasenta masuk ke atrium kanan. Di sini, darah plasenta diarahkan ke foramen ovale oleh katup vena kava inferior, dan sebagian besar darah dialirkan langsung ke dalam atrium kiri. Sejumlah kecil darah tidak dapat melewati jalur tersebut karena terhambat tepi bawah septum sekundum, **krista dividens**, dan tetap berada di dalam atrium kanan. Di sini, darah bercampur dengan darah terdesaturasi yang kembali dari kepala dan lengan melalui vena kava superior.

Dan atrium kiri, tempat darah bercampur dengan sejumlah kecil darah terdesaturasi yang kembali dari paru, darah masuk ke ventrikel kiri dan aorta ascendens. Sebab arteri koronaria dan arteri karotis adalah cabang-cabang pertama dari aorta ascendens, otot jantung dan otak disuplai oleh darah yang teroksigenasi dengan baik. Darah terdesaturasi dari vena kava superior mengalir melalui ventrikel kanan ke dalam trunkus pulmonalis. Selama kehidupan janin, tahanan di dalam pembuluh darah paru tinggi sehingga sebagian besar dari darah ini mengalir langsung melalui **duktus arteriosus** ke dalam aorta descendens, tempat darah bercampur dengan darah dari bagian proksimal aorta. Setelah berjalan melalui aorta descendens, darah mengalir ke arah plasenta melalui dua arteri umbilikal. Saturasi oksigen di dalam arteri umbilikal sekitar 58%.

Selama perjalanannya dari plasenta ke organ-organ janin, darah di dalam vena umbilikal secara bertahap kehilangan kandungan oksigennya yang tinggi sewaktu darah ini bercampur dengan darah yang terdesaturasi. Secara teoritis, percampuran dapat terjadi di tempat-tempat berikut (Gambar 13.49I-V): di hati (I), bercampur dengan sejumlah kecil darah yang kembali dari sistem porta; di vena kava inferior (II), yang membawa darah terdeoksigenasi yang kembali dari ekstremitas bawah, pelvis, dan ginjal; di dalam atrium kanan (III), bercampur dengan darah yang kembali dari kepala dan ekstremitas; di atrium kiri (IV), bercampur dengan-



Gambar 13.49 Sirkulasi janin sebelum lahir. Tanda panah, arah aliran darah. Perhatikan tempat darah teroksigenasi bercampur dengan darah terdeoksigenasi di: hati (I), vena kava inferior (II), atrium kanan (III), atrium kiri (IV), dan di muara duktus arteriosus ke dalam aorta desendens (V).

darah yang kembali dari paru; dan di muara duktus arteriosus ke dalam aorta desendens (V).

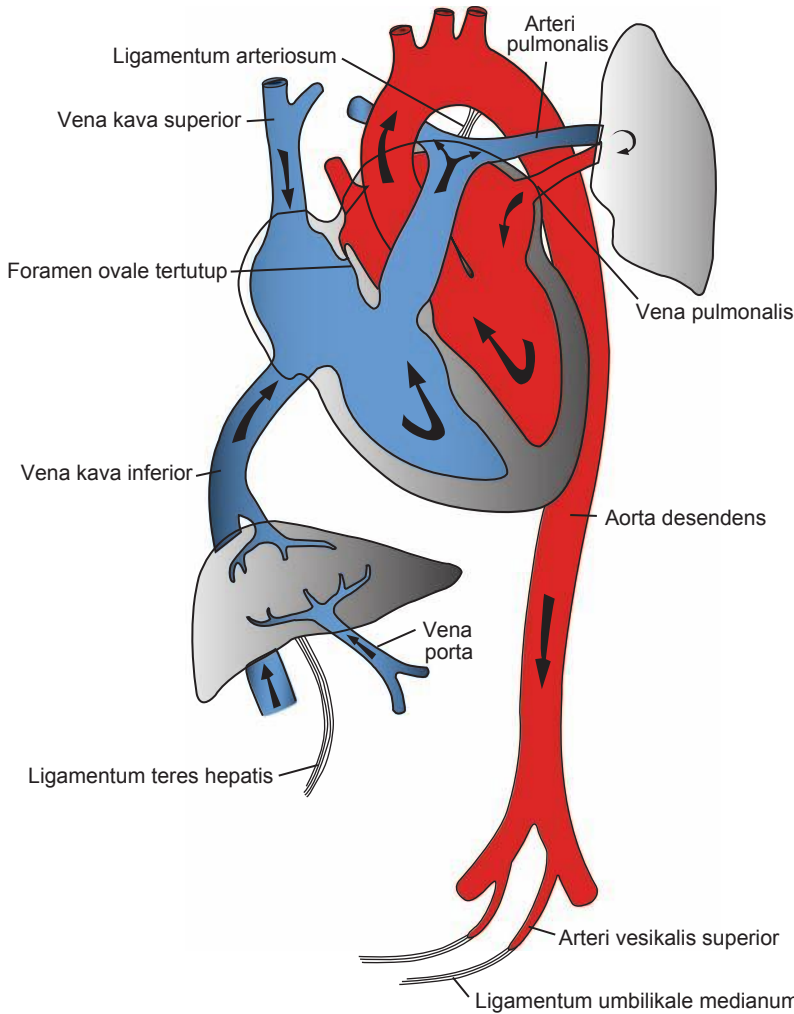
Perubahan Sirkulasi saat Lahir

Perubahan pada sistem vaskular saat lahir disebabkan oleh penghentian aliran darah plasenta dan permulaan pernapasan. Karena duktus arteriosus menutup akibat kontraksi otot pada dindingnya, jumlah darah yang mengalir melalui pembuluh darah paru meningkat dengan cepat. Hal ini, kemudian, meningkatkan tekanan di dalam atrium kiri. Secara bersamaan, tekanan di atrium kanan menurun sebagai akibat terhentinya aliran darah plasenta. Lalu septum primum melekat ke septum sekundum sehingga foramen ovale menutup secara fungsional.

Ringkasnya, perubahan berikut terjadi di dalam sistem vaskular sesudah lahir (Gambar 13.50):

Penutupan arteri umbilikalis, akibat kontraksi otot polos di dindingnya, kemungkinan disebabkan oleh rangsangan suhu dan mekanis serta perubahan dalam tegangan oksigen. Secara fungsional, arteri menutup beberapa menit sesudah lahir, walaupun obliterasi lumen sesungguhnya oleh proliferasi fibrosa mungkin memerlukan waktu 2 hingga 3 bulan. Bagian distal arteri umbilikalis membentuk **ligamentum umbilikale medianum**, dan bagian proksimal tetap terbuka sebagai **arteri vesikalis superior** (Gambar 13.50).

Penutupan vena umbilikalis dan duktus venosus terjadi segera sesudah penutupan arteri umbilikalis. Dengan demikian, darah dari plasenta dapat masuk ke bayi baru lahir selama beberapa waktu sesudah lahir. Setelah mengalami obliterasi,-



Gambar 13.50 Sirkulasi janin setelah lahir. Perhatikan perubahan yang terjadi akibat dimulainya pernapasan dan terhentinya aliran darah plasenta. Tanda panah, arah aliran darah.

vena umbilicalis membentuk **ligamentum teres hepatis** di tepi bawah ligamentum falsiforme. Duktus venosus, yang berjalan dari ligamentum teres hepatis ke vena kava inferior, juga mengalami obliterasi dan membentuk **ligamentum venosum**.

Penutupan duktus arteriosus oleh kontraksi dinding ototnya terjadi hampir segera sesudah lahir; hal ini diperantarai oleh **bradikinin**, suatu zat yang dilepaskan dari paru selama permulaan pengembangan paru. Obliterasi anatomis sempurna akibat proliferasi tunika intima diperkirakan membutuhkan waktu 1 hingga 3 bulan. Pada orang dewasa, duktus arteriosus yang mengalami obliterasi ini membentuk **ligamentum arteriosum**.

Penutupan foramen ovale disebabkan oleh peningkatan tekanan di atrium kiri, disertai dengan penurunan tekanan di sisi kanan. Tarikan napas pertama menekan septum primum ke septum sekun-

dum. Namun, selama hari-hari pertama kehidupan, penutupan ini bersifat reversibel. Tangisan bayi menciptakan pirau (shunt) dari kanan ke kiri, yang menjadi penyebab periode sianotik pada bayi baru lahir. Penempelan yang terus menerus secara perlahan menyebabkan penyatuan kedua septum dalam waktu 1 tahun. Namun, pada 20% individu, penutupan anatomis secara sempurna mungkin tidak pernah terjadi (*probe patent foramen ovale*).

Sistem Limfe

Sistem limfe memulai perkembangannya lebih lambat daripada sistem kardiovaskular dan tidak terlihat hingga minggu kelima kehamilan. Pembuluh limfe muncul sebagai pertumbuhan keluar seperti kantong dari endotel vena. Terbentuk enam sakus limfatikus primer: dua **sakus jugularis**, di-

taut vena subklavia dan vena kardinalis anterior; dua **sakus iliakus**, di taut vena iliaka dan vena kardinalis posterior; satu **sakus retroperitonealis**, dekat pangkal mesenterium; dan satu *cisterna chyli*, di sebelah dorsal sakus retroperitonealis. Terdapat banyak saluran yang menghubungkan sakus-sakus ini dan mengalirkan limfe dari ekstremitas, dinding tubuh, kepala dan leher. Dua saluran utama, duktus torasikus kanan dan kiri, menyatukan sakus jugularis dengan cisterna chyli, dan tidak lama kemudian terbentuk anastomosis di antara duktus-duktus ini. Kemudian **duktus torasikus** terbentuk dari bagian distal duktus torasikus kanan, anastomosisnya, dan bagian kranial duktus torasikus kiri. **Duktus limfatikus kanan** berasal dari bagian kranial duktus torasikus kanan. Kedua duktus mempertahankan hubungan asalnya dengan sistem vena dan mengosongkan isinya ke taut vena jugularis interna dan vena subklavia. Terdapat banyak anastomosis yang menghasilkan beragam variasi dalam bentuk akhir duktus torasikus.

Spesifikasi turunan limfatik diatur oleh faktor transkripsi **PROX1** yang meningkatkan gen-gen pembuluh limfe dan menurunkan gen-gen pembuluh darah. Gen penting yang mengalami peningkatan adalah **VEGFR3**, yaitu reseptor untuk faktor parakrin **VEGFC**. Protein ini menyebabkan **PROX1** yang mengekspresikan sel endotel tumbuh keluar dari vena yang sudah ada untuk memulai pertumbuhan pembuluh limfe.

Ringkasan

Pada sekitar hari ke-16, **sel progenitor jantung** bermigrasi melalui garis primitif ke posisi di sebelah kranial lipatan saraf tempat sel-sel ini membentuk regio berbentuk tapal kuda di dalam lapisan splanknik dari mesoderm lempeng lateral yang disebut **medan jantung primer (PHF, primary heart field)** (Gambar 13.1). Sewaktu sel-sel ini bermigrasi, sel-sel ini dispesifikasi oleh jalur lateralitas (Gambar 13.2) untuk ikut membentuk sisi kanan dan kiri jantung, dan untuk membentuk regio jantung spesifik, mencakup atrium, ventrikel kiri, dan sebagian ventrikel kanan (Gambar 13.1A). Sisa bagian jantung lainnya, termasuk sebagian ventrikel kanan, konus kordis dan trunkus arteriosus (saluran aliran keluar), berasal dari sel-sel di medan jantung sekunder (SHF, secondary heart field) (Gambar 13.3). SHF terletak di mesoderm splanknik dekat dengan dasar bagian posterior faring dan diatur oleh sel-sel krista neuralis yang bermigrasi melalui arkus faring di regio ini (Gambar 13.3 dan 13.27). Gangguan terhadap jalur lateralitas menyebabkan berbagai jenis cacat jantung, sementara gangguan pada SHF menyebabkan defek pada saluran aliran keluar, termasuk transposisi pembuluh darah besar, ste-

nosis pulmonal, DORV dan lainnya.

Induksi pada regio kardiogenik diawali oleh endoderm anterior di bawah sel progenitor jantung, dan menyebabkan sel-sel ini menjadi mioblas dan pembuluh darah. **BMP** yang disekresikan oleh endoderm ini bersama dengan penghambatan ekspresi **WNT** menginduksi ekspresi **NKX2.5**, gen master untuk perkembangan jantung. Beberapa sel di PHF menjadi sel endotel, dan membentuk tabung berbentuk tapal kuda, sementara lainnya membentuk mioblas di sekeliling tabung. Pada hari ke-22 perkembangan, lipatan dinding tubuh lateral mengarahkan kedua sisi tapal kuda (Gambar 13.5) ke garis tengah tempat kedua sisi ini menyatu (kecuali bagian ujung kaudalnya [atrium]) untuk membentuk satu tabung jantung yang agak bengkok (Gambar 13.8) yang terdiri dari tabung endokardium di bagian dalam dan selubung miokardium di sekelilingnya (Gambar 13.5C). Selama minggu keempat, jantung mengalami **pelengkungan jantung**. Proses ini menyebabkan jantung melipat dirinya sendiri dan menempati posisi normalnya di bagian kiri toraks dengan atrium di sebelah posterior dan ventrikel di posisi yang lebih ke anterior. Kegagalan jantung untuk melengkung sebagaimana mestinya menyebabkan **dekstrokardia** sehingga jantung terletak di sebelah kanan. Dekstrokardia juga dapat terjadi pada waktu yang lebih awal saat pembentukan lateralitas.

Pembentukan septum di jantung sebagian berasal dari perkembangan jaringan **bantalan endokardium** di kanalis atrioventrikularis (**bantalan atrioventrikel**) dan di regio konotrunkal (**penebalan konotrunkal**). Karena lokasi jaringan bantalan yang strategis, banyak mal-formasi jantung yang terkait dengan kelainan morfogenesis bantalan tersebut.

Pembentukan Septum di Atrium. **Septum primum**, suatu krista berbentuk sabit yang turun dari atap atrium, mulai membagi atrium menjadi dua namun menyisakan sebuah lumen, **ostium primum**, untuk menghubungkan kedua sisi atrium tersebut (Gambar 13.16). Kemudian, ketika ostium primum mengalami obliterasi akibat penyatuan septum primum dengan bantalan endokardium, terbentuk ostium sekundum melalui kematian sel yang membuat lubang di septum primum. Pada akhirnya, terbentuk **septum sekundum**, tetapi lubang antara atrium, **foramen ovale**, menetap. Hanya **saat lahir**, ketika tekanan atrium kin meningkat, kedua septum saling menekan satu sama lain dan menutup hubungan di antara keduanya. Abnormalitas pada septum atrium dapat bervariasi dari ketiadaan total (Gambar 13.21) hingga lubang kecil yang dikenal sebagai **probe potency** foramen ovale.

Pembentukan Septum di Kanalis Atrioventrikularis. Terdapat empat **bantalan endokardium** di sekeliling kanalis atrioventrikularis. Penyatuan-

bantalan superior dan inferior yang saling berhadapan membagi ostium menjadi kanalis atrioventrikularis kanan dan kiri (Gambar 13.16B-D). Kemudian jaringan bantalan menjadi fibrosa dan membentuk katup mitral (bikuspid) di kiri dan katup trikuspid kanan (Gambar 13.16F). Persistensi kanalis atrioventrikularis komunis (Gambar 13.22) dan kelainan pembentukan katup adalah defek yang terjadi akibat abnormalitas pada jaringan bantalan endokardium ini.

Pembentukan Septum di Ventrikel. Septum interventrikulare terdiri dari pars **muskularis** yang tebal dan pars **membranasea** yang tipis (Gambar 13.16F dan 13.26) yang dibentuk oleh (1) bantalan atrioventrikel endokardium inferior, (2) penebalan konus kanan, dan (3) penebalan konus kiri (Gambar 13.24). Pada banyak kasus, ketiga komponen ini gagal menyatu, sehingga menyebabkan terbukanya foramen interventrikulare. Walaupun dapat muncul secara sendiri, sering kali abnormalitas ini disertai dengan defek yang bersifat kompensatorik lainnya (Gambar 13.30 dan 13.31).

Pembentukan Septum di Bulbus. Bulbus terbagi menjadi (1) trunkus (aorta dan trunkus pulmonalis), (2) konus (saluran aliran keluar aorta dan trunkus pulmonalis), dan (3) bagian ber dinding licin ventrikel kanan. Regio trunkus terbagi oleh **septum aortikopulmonale** yang berbentuk spiral menjadi dua arteri utama (Gambar 13.24). Penebalan konus membagi saluran aliran keluar dari aorta dan saluran pulmonal dan bersama dengan jaringan dari bantalan endokardium inferior, menutup foramen interventrikulare (Gambar 13.24). Banyak abnormalitas vaskular, seperti **transposisi pembuluh darah besar**, dan **atresia katup pulmonal**, disebabkan oleh kelainan pembagian regio konotrunkal; penyebabnya mungkin melibatkan **sel krista neuralis** yang ikut berperan dalam pembentukan septum di regio konotrunkal (Gambar 13.27).

Arkus aortae terletak di kelima arkus faring (Gambar 13.35 dan 13.37). Empat turunan penting dari sistem arkus aortae adalah (1) arteri karotis (arkus ketiga); (2) arkus aortae (arkus aortae keempat kiri); (3) arteri pulmonalis (arkus aortae keenam), yang selama kehidupan janin terhubung dengan aorta melalui duktus arteriosus dan (4) arteri subklavia kanan yang dibentuk oleh arkus aortae keempat kanan, bagian distal aorta dorsalis kanan, dan arteri intersegmental ketujuh (Gambar 13.37B). Abnormalitas pembuluh arkus aortae yang paling sering dijumpai meliputi (1)-

terbukanya duktus arteriosus dan koarktasio aorta (Gambar 13.39) dan (2) arkus aortae kanan persisten dan kelainan arteri subklavia kanan (Gambar 13.40 dan 13.41), yang dapat menyebabkan keluhan saat bernapas dan menelan.

Arteri vitelina mula-mula menyuplai yolk sac namun kemudian membentuk **arteri seliaka** dan **arteri mesenterika superior**. **Arteri mesenterika inferior berasal dari arteri umbilikalisis**. **Ketiga arteri ini masing-masing menyuplai regio usus depan, usus tengah, dan usus belakang.**

Arteri umbilikalisis yang berpasangan berasal dari arteri iliaka komunis. Sesudah lahir, bagian distal arteri ini mengalami obliterasi untuk membentuk **ligamentum umbilikale medianum**, sedangkan bagian proksimal menetap sebagai **arteri iliaka interna dan arteri vesikalis**.

Sistem Vena. Dapat dikenali tiga sistem: (1) **sistem vitelina**, yang berkembang menjadi **sistem porta**; (2) sistem kardinalis, yang membentuk **sistem kava**; dan (3) **sistem umbilikalisis**, yang lenyap sesudah lahir. Sistem kava yang rumit ditandai oleh berbagai abnormalitas, seperti vena kava superior dan inferior ganda, dan vena kava superior kiri (Gambar 13.48) yang juga dikaitkan dengan defek lateralitas.

Perubahan saat Lahir. Selama kehidupan pranatal, sirkulasi plasenta memberikan oksigen kepada janin, tetapi sesudah lahir, paru mengambil alih pertukaran gas. Pada sistem sirkulasi, perubahan berikut ini terjadi saat lahir dan pada bulan-bulan pertama pascanatal: (1) duktus arteriosus menutup; (2) foramen ovale menutup; (3) vena umbilikalisis dan duktus venosus menutup dan menetap sebagai **ligamentum teres hepatis dan ligamentum venosum**; dan (4) arteri umbilikalisis membentuk **ligamentum umbilikale medianum**.

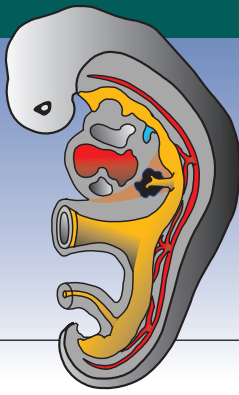
Sistem Limfe. Sistem limfe berkembang lebih lambat daripada sistem kardiovaskular, berasal dari endotel vena sebagai lima sakus: dua sakus jugularis, dua sakus iliakus, satu sakus retroperitonealis, dan satu *cisterna chyli*. Terbentuk banyak saluran untuk menghubungkan sakus-sakus ini dan menjadi tempat drainase dari struktur-struktur lainnya. Pada akhirnya, terbentuk **duktus torasikus** dari anastomosis duktus torasikus kanan dan kiri, bagian distal duktus torasikus kanan, dan bagian kranial duktus torasikus kiri. **Duktus limfatikus kanan** dibentuk dari bagian kranial duktus torasikus kanan.

Masalah untuk Dipecahkan

1. Hasil ultrasonografi pranatal pada seorang wanita berusia 35 tahun dengan usia kehamilan 12 minggu, menunjukkan adanya pencitraan abnormal pada jantung janin. Tidak dijumpai adanya gambaran empat ruang yang ditandai dengan bentuk salib yang khas dan bagian yang tepat berada di bawah persilangan tidak terlihat. Struktur apakah yang membentuk garis silang, dan defek apakah yang mungkin diidap oleh janin tersebut?
2. Seorang anak dilahirkan dengan defek kraniofasial berat dan transposisi pembuluh darah besar.

Populasi sel apakah yang mungkin memiliki peranan dalam kedua abnormalitas tersebut, dan gangguan tipe apa yang mungkin menyebabkan efek ini?

3. Jaringan jenis apa yang penting dalam pembagian jantung menjadi empat ruang dan saluran aliran keluar menjadi saluran aorta dan pulmonal?
4. Seorang pasien mengeluh sulit menelan. Abnormalitas vaskular atau abnormalitas lain apakah yang mungkin menyebabkan keluhan ini? Darimanakah asal embriologisnya?



Bab 14

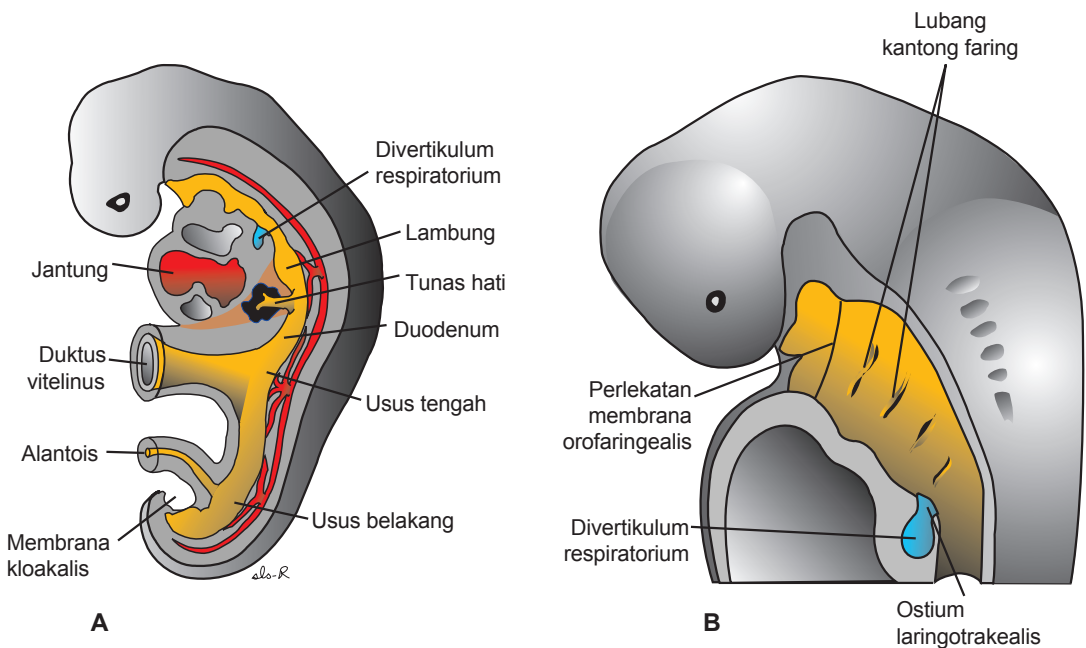
Sistem Pernapasan

PEMBENTUKAN TUNAS PARU

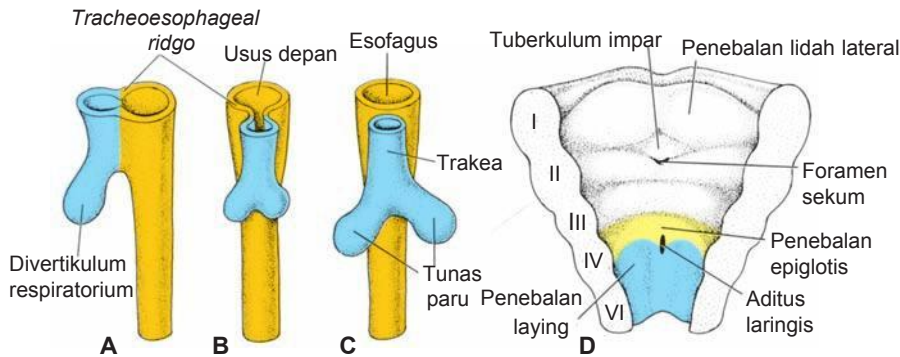
Saat mudigah berusia sekitar 4 minggu, **divertikulum respiratorium (tunas paru)** muncul sebagai pertumbuhan keluar dari dinding ventral usus depan (Gambar 14.1A). Kemunculan dan lokasi tunas paru bergantung pada peningkatan **asam retinoat (RA)** yang dihasilkan oleh mesoderm di sekitarnya. Peningkatan RA ini menyebabkan bertambahnya faktor transkripsi **TBX4** yang diekspresikan di dalam endoderm tabung usus di tempat divertikulum respiratorium. **TBX4** menginduksi pembentukan **tunas** serta pertumbuhan dan diferensiasi paru selanjutnya. Oleh sebab itu, **epitel** yang melapisi bagian dalam laring, trakea, dan bronkus serta paru, seluruhnya berasal dari endoderm. Komponen **kartilago, otot-**

dan **jaringan ikat** trakea dan paru berasal **dari mesoderm splanknik** yang mengelilingi usus depan.

Mulanya, tunas paru berhubungan langsung dengan usus depan (Gambar 14.1B). Namun, sewaktu divertikulum meluas ke kaudal, terbentuk dua bubungan longitudinal, *tracheoesophageal ridge* yang memisahkannya dengan usus depan (Gambar 14.2A). Selanjutnya, saat bubungan-bubungan ini menyatu untuk membentuk **septum trakeoesofageale**, usus depan terbagi menjadi bagian dorsal, **esofagus**, dan bagian ventral, **trakea** dan **tunas paru** (Gambar 14.2B,C). Primordium respiratorium mempertahankan hubungannya dengan faring melalui **aditus laringis** (Gambar 14.2D).



Gambar 14.1 A. Mudigah pada usia kehamilan sekitar 25 hari yang menunjukkan hubungan divertikulum respiratorium dengan jantung, lambung dan hati. B. Potongan sagital melalui ujung sefalik mudigah berusia 5 minggu yang menunjukkan lubang kantong faring dan aditus laringotrakealis.

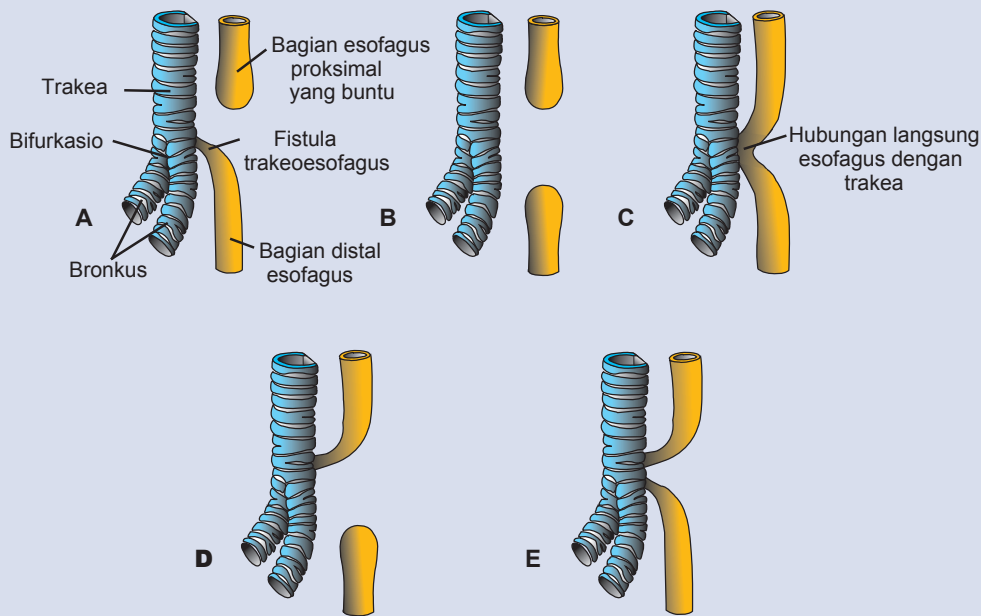


Gambar 14.2 A-C. Urutan tahap perkembangan divertikulum respiratorium yang menunjukkan *tracheoesophageal ridge* dan pembentukan septum, yang membagi usus depan menjadi esofagus dan trakea serta tunas paru. D. Bagian ventral faring dilihat dari atas yang menunjukkan aditus laringis dan penebalan di sekitarnya.

Korelasi Klinis

Abnormalitas dalam pembagian esofagus dan trakea oleh septum trakeoesofageale menyebabkan **atresia esofagus** dengan atau tanpa **fistula trakeoesofagus (FTE)**. Defek ini timbul pada sekitar 1/3.000 kelahiran, dan 90% di antaranya menyebabkan bagian atas esofagus berakhir dalam kantong buntu dan segmen bawahnya membentuk fistula dengan trakea (Gambar 14.3A). Atresia esofagus saja (Gambar 14.3B) dan FTE tipe H tanpa atresia esofagus (Gambar 14.3C), masing-masing, mencakup 4% dari defek ini. Variasi lainnya (Gambar 14.3D,E) masing-masing mencakup 1% dari defek ini.

Abnormalitas ini dikaitkan dengan cacat lahir lainnya, termasuk abnormalitas jantung, yang timbul pada 33% dari kasus ini. Dalam hal ini, FTE merupakan komponen dari asosiasi **VACTERL** (anomali **V**ertebra, **A**tresia **A**nus, cacat jantung (**C**ardiac defect), **F**istula **T**rakeoesofagus, **A**tresia **E**sophagus, anomali **R**enal (ginjal), dan defek ekstremitas (**L**imb), suatu kumpulan defek yang tidak diketahui penyebabnya, tetapi timbul lebih sering dari yang diperkirakan timbul-



Gambar 14.3 Berbagai tipe atresia esofagus dan/atau FTE. A. Abnormalitas yang paling sering dijumpai (90% kasus) timbul dengan bagian atas esofagus berakhir dalam kantong buntu dan segmen bawah yang membentuk dengan trakea. B. Atresia esofagus saja (4% kasus). D,E. Variasi lainnya (masing-masing 1% kasus).

(berlanjut)

(lanjutan)

secara kebetulan saja.

Komplikasi beberapa FTE adalah polihidramnion, karena pada beberapa FTE, cairan amnion saat dite-

lan tidak melewati lambung dan usus. Juga, isi lambung dan/atau cairan amnion saat lahir dapat masuk ke trakea melalui fistula, yang menyebabkan pneumonitis dan pneumonia.

LARING

Lapisan bagian dalam laring berasal dari endoderm, namun kartilago dan otot-ototnya berasal dari mesenkim **arkus faring keempat** dan **keenam**. Sebagai hasil dari proliferasi cepat mesenkim ini, penampakan aditus laringis berubah dari celah sagital menjadi lubang berbentuk T (Gambar 14.4A). Selanjutnya, ketika mesenkim dari kedua arkus berubah menjadi **kartilago tiroidea**, **krikoid**, dan **aritenoid**, bentuk khas aditus laringis dewasa telah dapat dikenali (Gambar 14.4B).

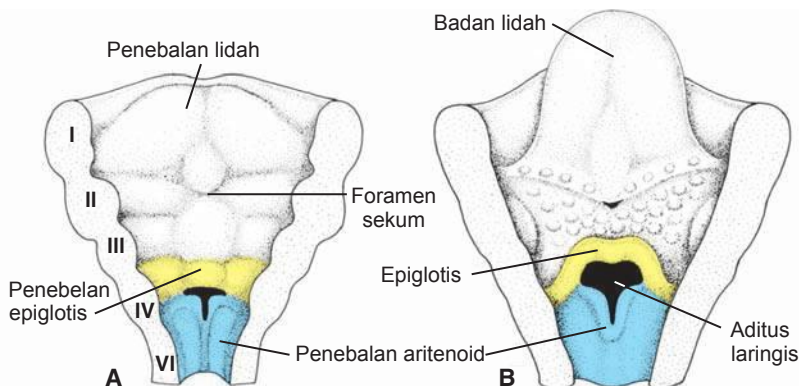
Pada saat kartilago terbentuk, epitel laring juga berproliferasi cepat, yang menimbulkan penutupan lumen untuk sementara. Selanjutnya, vakuolisasi dan rekanalisasi menghasilkan sepasang resesus lateral, **ventrikulus laringis**. Resesus (cekungan) ini dibatasi oleh lipatan-lipatan jaringan yang berdifrensiasi menjadi **pita suara sejati** dan **palsu**.

Karena otot-otot laring berasal dari mesenkim arkus faring keempat dan keenam, seluruh otot laring disarafi oleh cabang-cabang saraf kranial kesepuluh, **nervus vagus: nervus laringeus superior** menyarafi turunan-turunan arkus faring keempat dan **nervus laringeus rekurens** menyarafi turunan-turunan arkus faring keenam. (Untuk rincian lebih lanjut mengenai kartilago laring, lihat Bab 17, hal. 263).

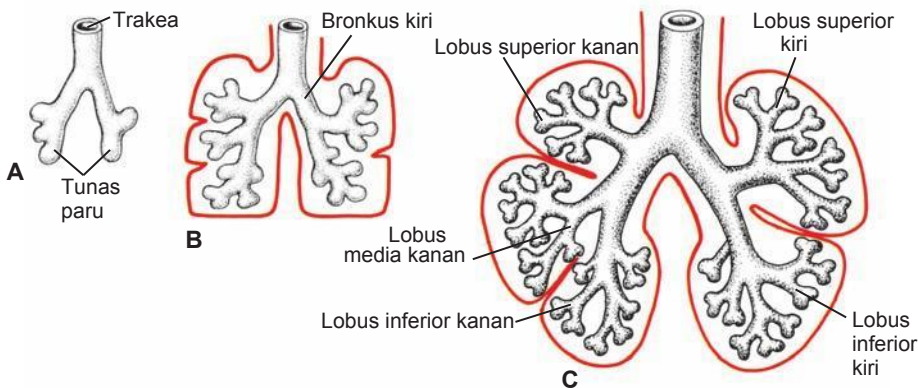
TRAKEA, BRONKUS, DAN PARU

Selama pemisahannya dari usus depan, **tunas paru** membentuk trakea dan dua kantong luar lateral, **tunas bronkus** (Gambar 14.2B,C). Di awal minggu kelima, setiap tunas ini membesar membentuk bronkus utama kanan dan kiri. Tunas sebelah kanan kemudian membentuk tiga bronkus sekunder, dan sebelah kiri membentuk dua bronkus sekunder (Gambar 14.5A) sehingga mengisyaratkan adanya tiga lobus di paru bagian kanan dan dua lobus di bagian kiri (Gambar 14.5B,C).

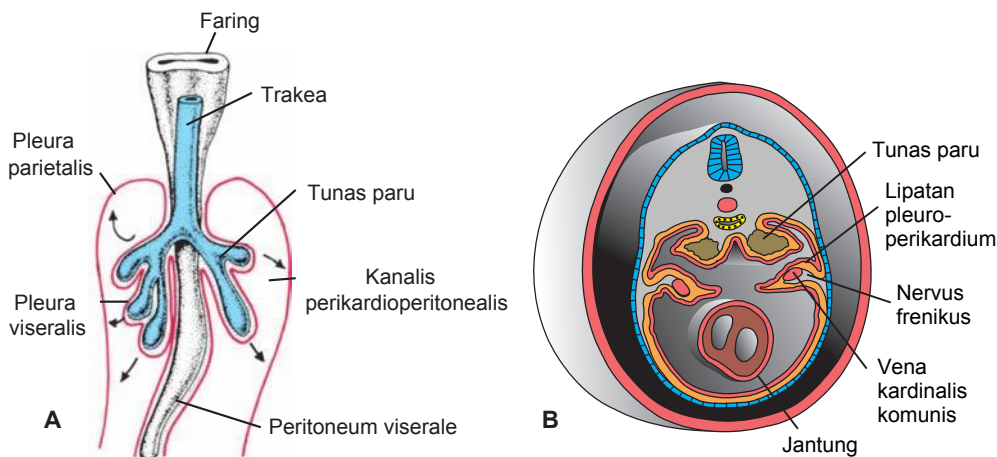
Seiring dengan pertumbuhan selanjutnya ke arah kaudal dan lateral, tunas paru meluas ke dalam rongga tubuh (Gambar 14.6). **Ruang untuk paru, kanalis perikardioperitonealis**, berukuran sempit. Ruang ini terletak di kedua sisi usus depan dan secara bertahap terisi oleh tunas paru yang terus meluas. Pada akhirnya, lipatan pleuroperitoneum dan pleuroperikardium, masing-masing memisahkan kanalis perikardioperitonealis dari rongga peritoneum dan rongga perikardium, dan ruang yang tersisa membentuk **rongga pleura primitif** (lihat Bab 7). Mesoderm, yang melapisi bagian luar paru, berkembang menjadi **pleura visceralis**. Lapisan mesoderm somatik, yang melapisi dinding tubuh-



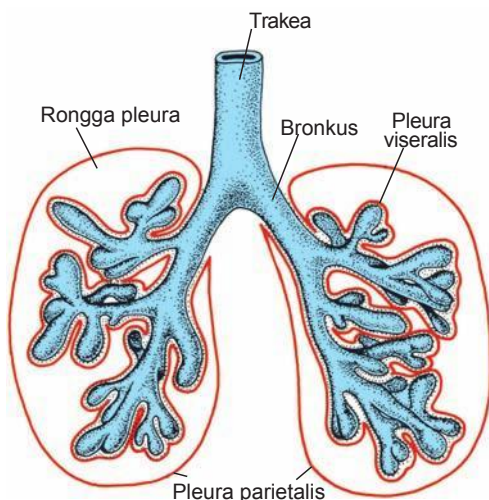
Gambar 14.4 Aditus laringis dan penebalan di sekitarnya pada tahap perkembangan yang berurutan. A. 6 minggu. B. 12 minggu.



Gambar 14.5 Tahapan perkembangan trakea dan paru. **A.** 5 minggu. **B.** 6 minggu. **C.** 8 minggu.



Gambar 14.6 Perluasan tunas paru ke dalam kanal perikardioperitonealis. Di tahap ini, saluran-saluran ini berhubungan dengan rongga peritoneum dan perikardium. **A.** Tunas paru dilihat dari ventral. **B.** Potongan transversal melalui tunas paru yang menunjukkan lipatan pleuroperikardium yang akan membagi bagian toraks dari rongga tubuh menjadi rongga pleura dan perikardium.



Gambar 14.7 Setelah kanal perikardioperitonealis terpisah dari rongga perikardium dan peritoneum, paru meluas di dalam rongga pleura. Perhatikan pleura viseralis dan parietalis serta rongga pleura definitif. Pleura viseralis meluas di antara lobus-lobus paru.

dari dalam, menjadi **pleura parietalis** (Gambar 14.6A). Ruang di antara pleura parietalis dan viseralis adalah **rongga pleura** (Gambar 14.7).

Selama perkembangan selanjutnya, bronkus sekunder membelah berulang-ulang secara dikotomi, membentuk 10 bronkus **tersier (bronkus segmentalis)** di paru kanan dan 8 di paru kiri, yang menciptakan **segmentum bronkopulmonale** paru dewasa. Di akhir bulan keenam, telah terbentuk sekitar 17 generasi anak cabang. Namun, sebelum percabangan bronkus mencapai bentuk akhirnya, **terbentuk enam cabang tambahan selama kehidupan pascanatal**. Percabangan diatur oleh interaksi epitel-mesenkim antara endoderm tunas paru dan mesoderm splanknik yang mengelilinginya. Pembentukan sinyal untuk membentuk cabang, yang keluar dari mesoderm, melibatkan anggota-anggota dari famili faktor pertumbuhan fibroblas. Selagi semua anak cabang baru ini mulai terbentuk dan percabangan bronkus sedang berkembang, paru terletak semakin ke kaudal sehingga-

TABEL 14.1 **Maturasi Paru**

Periode pseudoglandular	5–16 minggu	Percabangan berlanjut membentuk bronkiolus terminalis. Tidak terdapat bronkiolus respiratorius atau alveolus.
Periode kanalikular	16–26 minggu	Setiap bronkiolus terminalis membelah menjadi dua atau lebih bronkiolus respiratorius, yang kemudian membelah menjadi tiga hingga enam duktus alveolaris.
Periode sakus terminalis	26 minggu hingga lahir	Sakus terminalis (alveolus primitif) terbentuk, dan kapiler membentuk kontak erat.
Periode alveolar	8 bulan hingga masa kanak-kanak	Alveolus matur telah memiliki kontak epitel-endotel (kapiler) yang sempurna

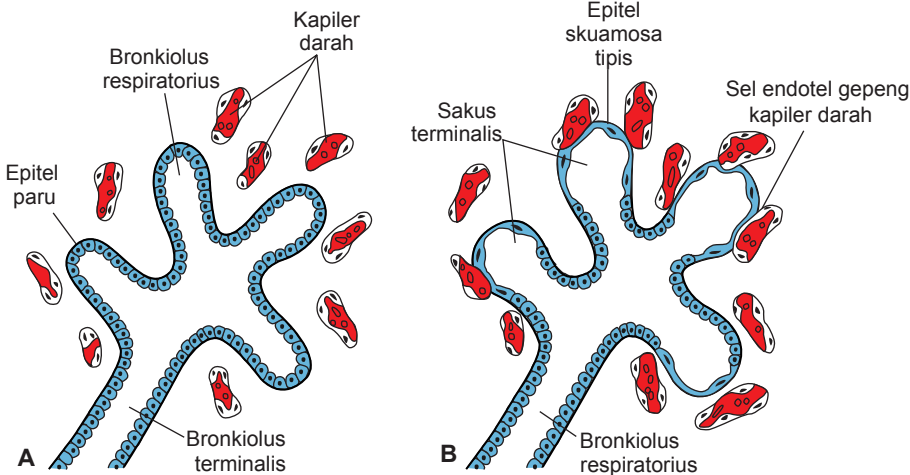
pada saat lahir, bifurkasio trakeae terletak setinggi vertebra torakal keempat.

MATURASI PARU

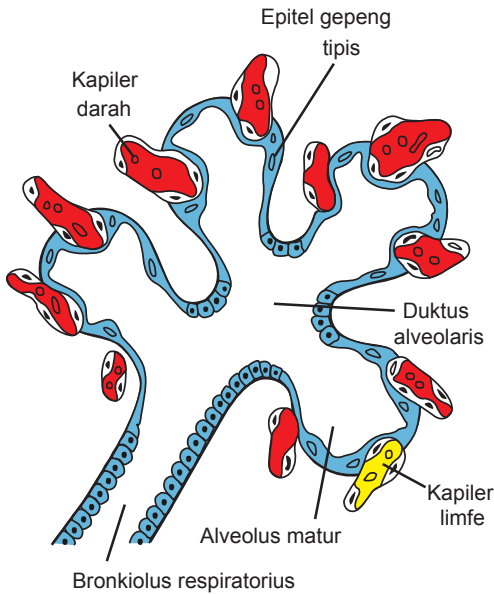
Hingga bulan ketujuh pranatal, bronkiolus membelah berulang-ulang menjadi saluran-saluran yang semakin banyak dan semakin kecil (fase kanalikular) dan suplai vaskular semakin bertambah banyak (Gambar 14.8A). **Bronkiolus terminalis** membelah membentuk **bronkiolus respiratorius** dan setiap bronkiolus ini membelah menjadi tiga hingga enam duktus alveolaris (Gambar 14.8B). Duktus berakhir di **sakus terminalis (alveolus primitif)** yang dikelilingi oleh sel-sel alveolus gepeng yang berkontak erat dengan kapiler di sekitarnya (Gambar 14.8B). Pada akhir bulan ketujuh, terdapat sakulus alveolaris matur dan kapiler dalam jumlah yang cukup untuk menjamin pertukaran gas yang adekuat, dan bayi yang dilahirkan prematur mampu bertahan hidup (Gambar 14.9) (Tabel 14.1).

Selama 2 bulan terakhir kehidupan pranatal dan selama beberapa tahun sesudahnya, jumlah sakus terminalis terus bertambah. Selain itu, sel-sel yang melapisi sakus, dikenal sebagai **sel epitel alveolus tipe I**, menjadi lebih gepeng, sehingga kapiler di sekitarnya menonjol ke dalam sakulus alveolaris (Gambar 14.9). Kontak erat antara sel endotel dan epitel ini membentuk **sawar darah-udara**. **Alveolus matur** tidak terdapat sebelum lahir. Selain sel-sel endotel dan sel epitel alveolus gepeng, tipe sel lainnya berkembang di akhir bulan keenam. Sel-sel ini, **sel epitel alveolus tipe II** menghasilkan **surfaktan**, suatu cairan kaya fosfolipid yang mampu menurunkan tegangan permukaan di pertemuan udara-alveolus.

Sebelum lahir, paru dipenuhi oleh cairan yang mengandung klorida berkonsentrasi tinggi, sedikit protein, sejumlah mukus dari kelenjar bronkus, dan surfaktan dari sel epitel alveolus (tipe II). Jumlah surfaktan di dalam cairan bertambah, terutama selama 2 minggu terakhir sebelum lahir.



Gambar 14.8 Perkembangan histologic dan fungsional paru. **A.** Periode kanalikular berlangsung dari minggu ke-16 hingga minggu ke-26. Perhatikan sel-sel kuboid yang melapisi bronkiolus respiratorius. **B.** Periode sakus terminalis dimulai di akhir minggu keenam dan di awal bulan ketujuh pranatal. Sel-sel kuboid menjadi sangat tipis dan berkontak erat dengan endotel kapiler darah dan limfe atau membentuk sakus terminalis (alveolus primitif).



Gambar 14.9 Jaringan paru pada bayi baru lahir. Perhatikan sel epitel gepeng yang tipis (juga dikenal sebagai **sel epitel alveolus, tipe I**) dan kapiler di sekitarnya yang menonjol ke dalam alveolus matur.

Seiring peningkatan konsentrasi surfaktan selama minggu ke-34 kehamilan, beberapa fosfolipid ini masuk ke cairan amnion dan bekerja pada makrofag di dalam rongga amnion. Saat "teraktivasi",

bukti menunjukkan bahwa makrofag-makrofag ini bermigrasi melewati korion ke dalam uterus tempat makrofag ini mulai memproduksi protein sistem imun, termasuk **interleukin-1 β (1L-1 β)**. Peningkatan protein-protein ini menghasilkan peningkatan produksi prostaglandin yang menyebabkan kontraksi uterus. Oleh sebab itu, kemungkinan terdapat sinyal dari janin yang ikut berperan dalam me-

Gerakan bernapas janin dimulai sebelum lahir dan menyebabkan aspirasi cairan amnion. Gerakan ini penting untuk merangsang perkembangan paru dan mengondisikan otot-otot pernapasan. Sewaktu pernapasan dimulai saat lahir, sebagian besar cairan paru secara cepat diserap oleh kapiler darah dan limfe, dan sebagian kecil kemungkinan dikeluarkan melalui trakea dan bronkus selama persalinan. Ketika cairan diserap dari sakulus alveolaris, surfaktan tetap mengendap sebagai selubung fosfolipid tipis di membran sel alveolus. Seiring dengan udara masuk ke dalam alveolus saat bernapas pertama kali, selubung surfaktan mencegah terbentuknya pertemuan udara-air (darah) dengan tegangan permukaan yang tinggi. Tanpa lapisan surfaktan yang mengandung lemak ini, alveolus akan kolaps selama ekspirasi (atektasis).

Korelasi Klinis

Surfaktan sangat penting agar **bayi prematur** dapat bertahan hidup. Bila jumlah surfaktan tidak cukup, tegangan membran permukaan udara-cairan (darah) menjadi tinggi, yang beresiko tinggi menyebabkan alveolus kolaps selama ekspirasi. Akibatnya, terjadi **respiratory distress syndrome (RDS)**. Hal ini merupakan penyebab umum kematian pada bayi prematur. Pada kasus yang demikian, alveolus yang kolaps sebagian, mengandung cairan dengan kandungan tinggi protein, banyak membran hialin, dan badan lamelar, yang kemungkinan berasal dari lapisan surfaktan. RDS, yang sebelumnya dikenal sebagai **penyakit membran hialin**, merupakan penyebab pada sekitar 20% kematian di antara bayi baru lahir. Penanganan bayi prematur menggunakan surfaktan buatan dan juga penanganan ibu dengan persalinan prematur menggunakan glukokortikoid untuk merangsang produksi surfaktan, telah menurunkan mortalitas akibat RDS.

Walaupun telah sering dilaporkan adanya abnormalitas pada paru dan percabangan bronkus (misal, trakea yang berakir buntu dengan tidak adanya paru dan agenesis satu paru), kebanyakan ab-

normalitas berat ini jarang ditemukan. Pembelahan abnormal pada percabangan bronkus lebih sering dijumpai; beberapa menimbulkan *supernumerary lobules* (penambahan jumlah lobulus). Variasi percabangan bronkus ini tidak banyak memiliki dampak fungsional, tetapi dapat menyebabkan kesulitan yang tak-terduga sewaktu tindakan bronkoskopi.

Abnormalitas yang lebih menarik adalah **lobus paru ektopik** yang berasal dari trakea atau esofagus. Diyakini bahwa lobus ini dibentuk dari tunas respiratorius tambahan dari usus depan yang berkembang sendiri dari sistem pernapasan utama.

Abnormalitas yang paling penting secara klinis adalah **kista paru kongenital**, yang terbentuk oleh dilatasi bronkus terminalis atau bronkus yang lebih besar. Kista ini dapat berukuran kecil dan multipel, yang membuat paru tampak seperti sarang lebah pada radiografi, atau hanya satu atau lebih yang agak membesar. Drainase struktur kista paru biasanya kurang baik dan sering menyebabkan infeksi kronis.

Gerakan napas sesudah lahir membawa udara ke dalam paru, yang mengembangkan dan mengisi rongga pleura. Walaupun ukuran alveolus agak bertambah besar, pertumbuhan paru sesudah lahir disebabkan terutama oleh peningkatan jumlah bronkiolus respiratorius dan alveolus. Diperkirakan bahwa hanya seperenam dari jumlah alveolus pada orang dewasa yang terdapat pada saat lahir. Sisa alveolus terbentuk selama 10 tahun pertama kehidupan pascanatal melalui pembentukan alveolus primitif baru secara terus menerus.

Ringkasan

Sistem pernapasan adalah pertumbuhan keluar dari dinding ventral usus depan, dan epitel laring, trakea, bronkus dan alveolus berasal dari endoderm. Komponen kartilago, otot, dan jaringan ikat berasal dari mesoderm. Pada minggu keempat perkembangan, **septum trakeoesofageale** memisahkan trakea dari usus depan, membelah usus depan menjadi **tunas paru** di bagian anterior dan esofagus di bagian posterior. Kontak di antara keduanya dipertahankan melalui laring, yang dibentuk oleh jaringan dari arkus faring keempat dan keenam. Tunas paru berkembang menjadi dua bronkus utama: bronkus kanan membentuk tiga bronkus sekunder dan tiga lobus; bronkus kiri membentuk dua bronkus sekunder dan dua lobus. Gangguan pemisahan usus depan oleh septum trakeoesofageale menyebabkan atresia esofagus dan FTE (Gambar 14.3).

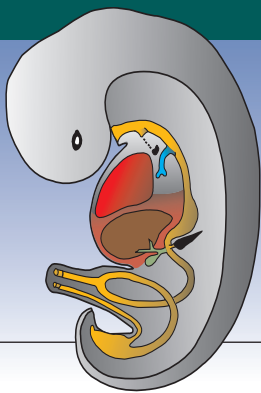
Sesudah fase pseudoglandular (minggu ke-5 hingga ke-16) dan kanalikular (minggu ke-16 hingga ke-26), sel-sel kuboid yang melapisi bronkiolus respiratorius berubah menjadi sel gepeng-

yang tipis, **sel epitel alveolus tipe I**, yang berkontak erat dengan kapiler darah dan limfe. Pada bulan ketujuh, telah dapat terjadi pertukaran gas antara darah dan udara di dalam **alveolus primitif**. Sebelum lahir, paru terisi oleh cairan dengan sedikit protein, sejumlah mukus, dan **surfaktan**, yang dihasilkan oleh **sel epitel alveolus tipe II** dan yang membentuk selubung fosfolipid di membran alveolus. Di awal pernapasan, cairan paru diserap kecuali untuk selubung surfaktan, yang mencegah kolapsnya alveolus selama ekspirasi dengan menurunkan tegangan permukaan di pertemuan udara-kapiler darah. Tidak adanya atau tidak cukupnya surfaktan pada bayi prematur menyebabkan **respiratory distress syndrome (RDS)** akibat kolapsnya alveolus primitif (**penyakit membran hialin**).

Pertumbuhan paru sesudah lahir terutama disebabkan oleh penambahan **jumlah** bronkiolus respiratorius dan alveolus dan bukan karena penambahan **ukuran** alveolus. Alveolus yang baru akan terbentuk selama 10 tahun pertama kehidupan pascanatal.

Masalah Untuk Dipecahkan

1. Ultrasonografi pranatal mengungkapkan adanya polihidramnion, dan saat lahir, bayi memiliki cairan berlebihan di mulutnya. Cacat lahir tipe apakah yang mungkin ditemukan, dan apakah asal embriologisnya? Apakah Anda akan memeriksa bayi tersebut secara cermat untuk mencari cacat lahir lainnya? Mengapa?
2. Seorang bayi yang dilahirkan pada usia kehamilan 6 bulan mengalami kesulitan bernapas. Mengapa?



Bab 15

Sistem Pencernaan

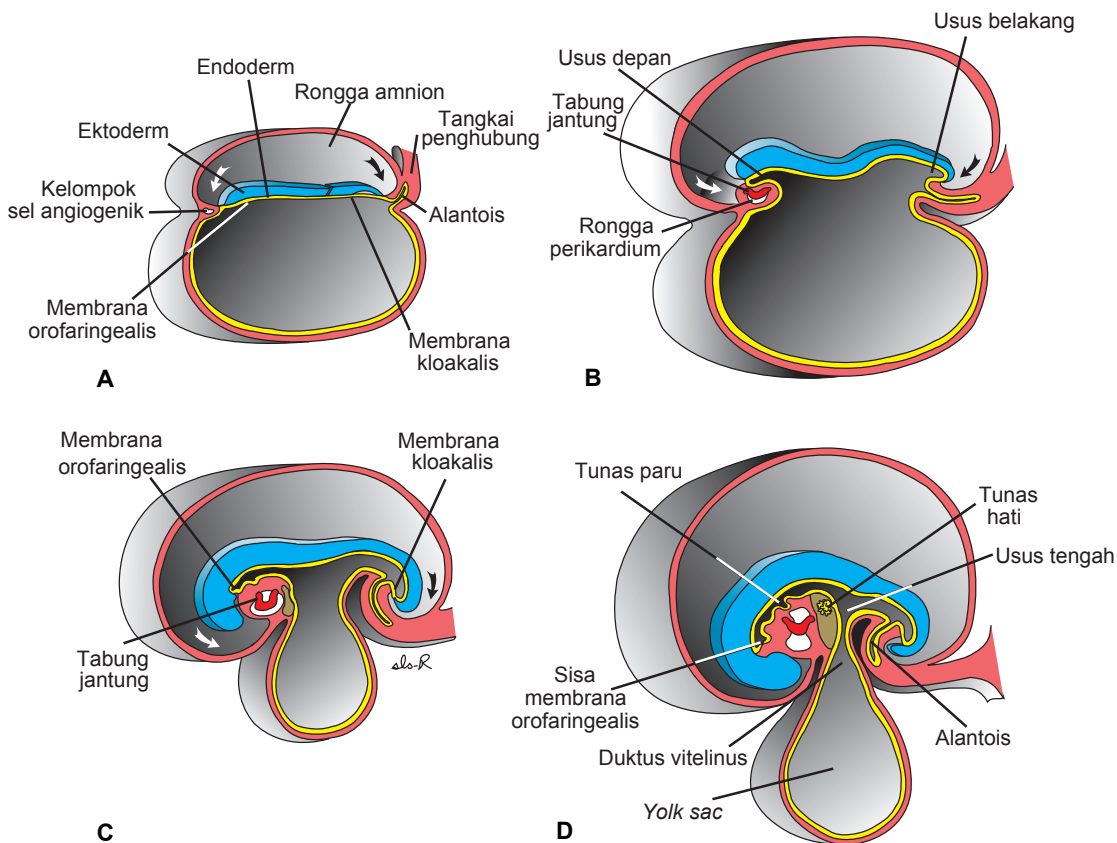
PEMBAGIAN TABUNG USUS

Sebagai akibat pelipatan mudigah ke sefalokaudal dan lateral, sebagian rongga *yolk sac* yang dilapisi endoderm masuk ke mudigah untuk membentuk **usus primitif**. Dua bagian rongga yang dilapisi endoderm lainnya, *yolk sac* dan **alantois**, tetap berada di luar mudigah (Gambar 15.1A-D).

Di bagian sefalik dan kaudal mudigah, usus primitif membentuk tabung buntu, **usus depan** dan **usus belakang**. Bagian tengah, **usus tengah**, tetap terhubung dengan *yolk sac* untuk sementara mela-

lui **duktus vitelinus**, atau *yolk stalk* (Gambar 15.1D).

Perkembangan usus primitif dan turunannya biasanya dibahas dalam empat bagian: (a) **Usus faring** atau **faring**, berjalan dari membrana orofaringealis ke divertikulum respiratorium dan merupakan bagian dari usus depan; bagian ini sangat penting untuk perkembangan kepala dan leher dan hal ini dibahas dalam Bab 17. (b) **Sisa usus depan** terletak di sebelah kaudal tabung faring dan berjalan ke kaudal sejauh pertumbuhan tunas hati. (c) **Usus tengah** dimulai dari sebelah-



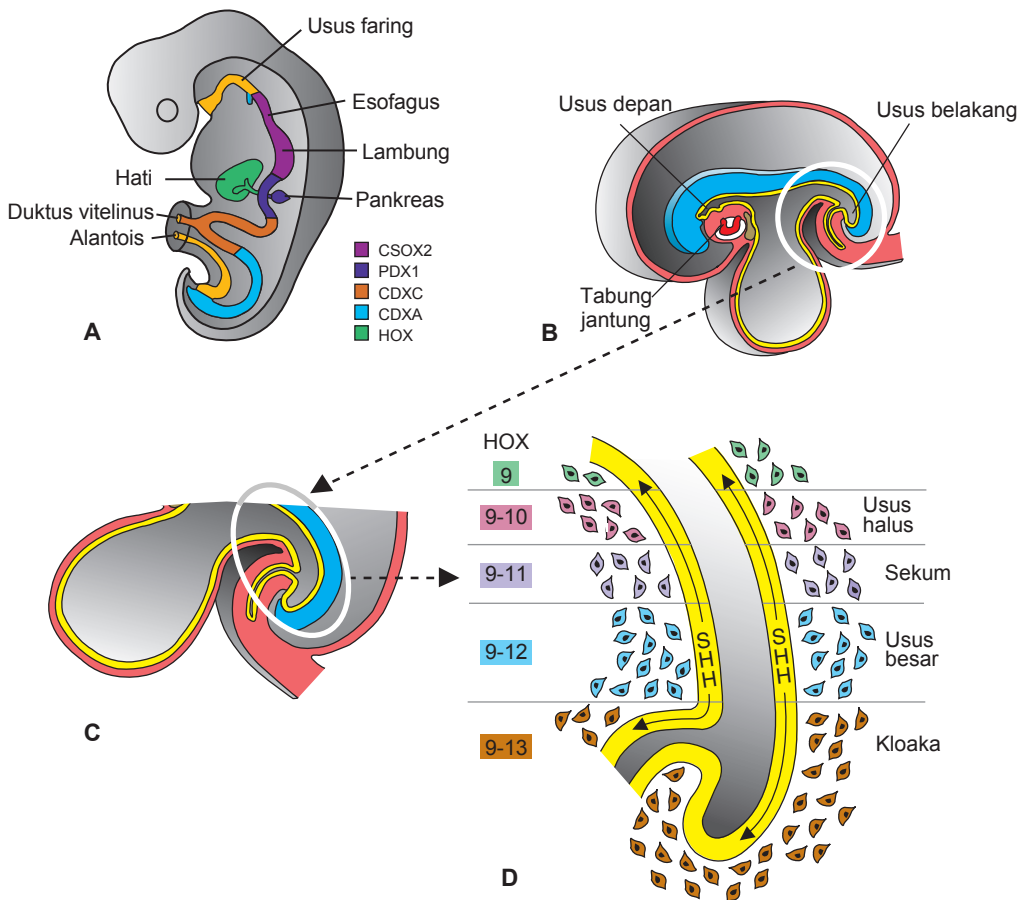
Gambar 15.1 Potongan sagital mudigah di berbagai tahap perkembangan yang menunjukkan efek pelipatan sefalokaudal dan lateral terhadap posisi rongga yang dilapisi endoderm. Perhatikan pembentukan usus depan, usus tengah, dan usus belakang. **A.** Mudigah prasomit. **B.** Mudigah dengan tujuh somit. **C.** Mudigah dengan 14 somit. **D.** Di akhir bulan pertama

kaudal tunas hati dan berjalan ke persimpangan dua pertiga kanan dan sepertiga kiri kolon transversum pada orang dewasa. (d) **Usus belakang** berjalan dari sepertiga kiri kolon transversum ke membrana kloakalis (Gambar 15.1). **Endoderm** membentuk lapisan epitel pada saluran cerna dan menghasilkan sel-sel spesifik (**parenkim**) kelenjar, seperti hepatosit dan sel-sel eksokrin dan endokrin pankreas. **Stroma** (jaringan ikat) untuk kelenjar berasal dari mesoderm viseral. Otot, jaringan ikat, dan komponen peritoneum pada dinding usus juga berasal dari mesoderm viseral.

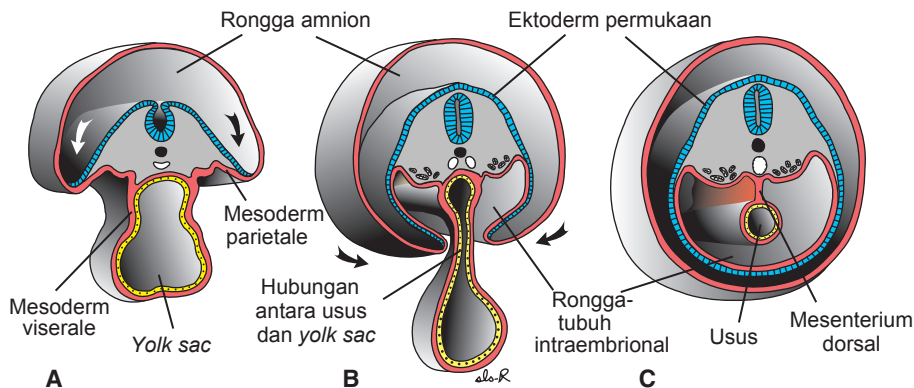
REGULASI MOLEKULAR PERKEMBANGAN TABUNG USUS

Spesifikasi regional tabung usus menjadi berbagai komponen terjadi pada saat lipatan tubuh lateral membawa kedua sisi tabung mendekat (Gambar 15.2 dan 15.3). Spesifikasi diawali oleh suatu gradien-

konsentrasi asam retinoat (RA) dari faring, yang terpapar ke RA dalam konsentrasi rendah atau tidak sama sekali, ke kolon, yang terpapar dengan RA dalam konsentrasi yang tinggi. Gradien RA ini menyebabkan faktor transkripsi diekspresikan di berbagai regio tabung usus. Dengan demikian, **SOX2** "menspesifikasi" esofagus dan lambung; **PDX1**, duodenum; **CDXC**, usus halus; dan **CDXA**, usus besar dan rektum (Gambar 15.2A). Pembentukan pola awal ini distabilkan oleh interaksi timbal balik antara endoderm dan mesoderm viseral yang berdekatan dengan tabung usus (Gambar 15.2B-D). **Interaksi epitel-mesenchim** ini diawali oleh *ekspresi sonic hedgehog* (SHH) di sepanjang tabung usus. Ekspresi SHH meningkatkan faktor-faktor di mesoderm yang kemudian menentukan tipe struktur yang dibentuk dari tabung usus, misalnya lambung, duodenum, usus halus, dsb. Sebagai contoh, di-



Gambar 15.2 Diagram menunjukkan regulasi molekular perkembangan usus. **A.** Diagram dengan warna yang menunjukkan gen-gen yang berperan untuk permulaan spesifikasi regional usus menjadi esofagus, lambung, duodenum, dsb. **B-D.** Gambar menunjukkan contoh dari regio usus tengah dan usus belakang yang memperlihatkan betapa dininya spesifikasi usus mengalami stabilisasi. Stabilisasi dipengaruhi oleh interaksi epitel-mesenchim antara endoderm usus dan mesoderm viseral (splanknik) di sekitarnya. Sel-sel endoderm memulai proses stabilisasi dengan menyekresikan SHH, yang menghasilkan ekspresi bertingkat dari gen-gen HOX di mesoderm. Interaksi ini menghasilkan kaskade genetik yang mengatur spesifikasi setiap regio usus sebagaimana ditunjukkan untuk regio usus halus dan usus besar di dalam diagram ini.



Gambar 15.3 Potongan transversal melalui mudigah di berbagai tahap perkembangan. **A.** Rongga intraembryonal, yang dibatasi oleh lapisan viseral dan somatik dari mesoderm lempeng lateral, memiliki hubungan langsung dengan rongga ekstraembryonal. **B.** Rongga intraembryonal kehilangan hubungannya yang lebar dengan rongga ekstraembryonal. **C.** Di akhir minggu keempat, lapisan mesoderm viseral menyatu di garis tengah dan membentuk membran berlapis ganda (mesenterium dorsal) di antara separuh kanan dan kiri rongga tubuh. Mesenterium ventral hanya terdapat di regio septum transversum (tidak diperlihatkan).

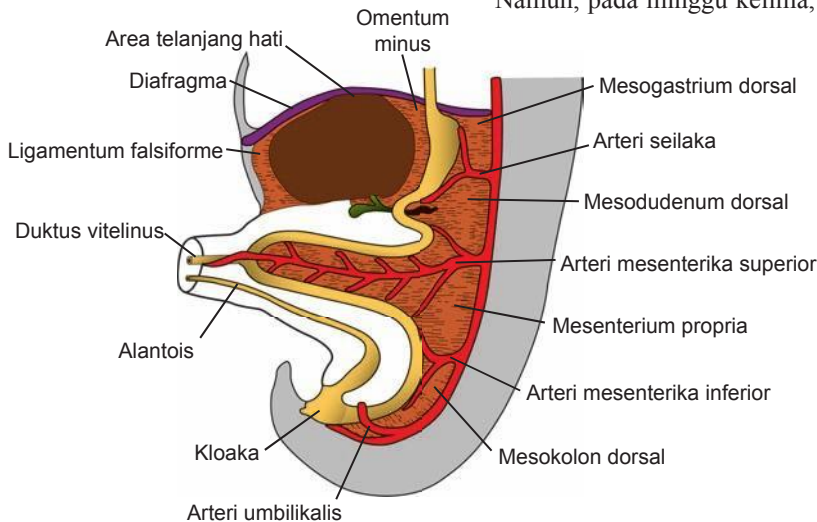
regio batas kaudal usus tengah dan seluruh usus belakang, ekspresi SHH menghasilkan ekspresi bertingkat dari **gen-gen HOX** di mesoderm (Gambar 15.2D). Sewaktu mesoderm dispesifikasi oleh kode ini, kemudian kode ini menginstruksikan endoderm untuk membentuk berbagai komponen regio usus tengah dan usus belakang, termasuk sebagian usus halus, saekum, kolon, dan kloaka (Gambar 15.2).

MESENTERIUM

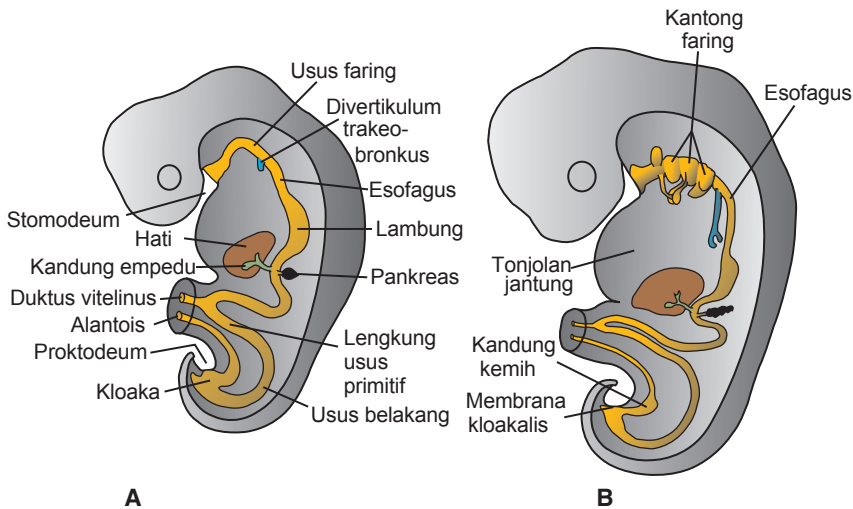
Bagian dari tabung usus dan turunannya digantung dari dinding tubuh dorsal dan ventral oleh **mesenterium**, yaitu lapisan ganda peritoneum yang menyelubungi organ dan menghubungkan-

nya dengan dinding tubuh. Organ yang demikian disebut **intraperitoneum**, sedangkan organ yang terletak menempel dinding tubuh posterior dan diselubungi oleh peritoneum hanya di permukaan anteriornya saja (misal, ginjal) disebut organ **retroperitoneum**. **Ligamentum peritoneale** adalah lapisan ganda peritoneum (mesenterium) yang berjalan dari satu organ ke organ lainnya atau dari satu organ ke dinding tubuh. Mesenterium dan ligamentum memberikan jalan bagi pembuluh darah, saraf dan pembuluh limfe yang menuju ke dan berasal dari visera abdomen (Gambar 15.3 dan 15.4).

Pada awalnya usus depan, usus tengah dan usus belakang berkontak secara luas dengan mesenkim dari dinding abdomen posterior (Gambar 15.3). Namun, pada minggu kelima, jembatan jaringan-



Gambar 15.4 Mesenterium dorsal dan ventral primitif. Hati terhubung dengan dinding abdomen ventral dan dengan lambung, masing-masing melalui ligamentum falsiforme dan omentum minus. Arteri mesenterika superior berjalan melalui mesenterium propria dan berlanjut ke arah yolk sac sebagai arteri vitelina.



Gambar 15.5 Mudigah selama perkembangan minggu keempat **A** dan kelima **B** menunjukkan pembentukan saluran cerna dan berbagai turunan yang berasal dari lapisan germinativum endoderm.

ikat telah menyempit dan bagian kaudal usus depan, usus tengah, dan sebagian besar usus belakang digantung dari dinding abdomen oleh **mesenterium dorsal** (Gambar 15.3C dan 15.4), yang membentang dari ujung bawah esofagus ke regio kloaka usus belakang. Di regio lambung, mesenterium ini membentuk **mesogastrium dorsal** atau **omentum mayus**; di regio duodenum, mesenterium ini membentuk **mesoduodenum dorsal**; dan di regio kolon, mesenterium membentuk **mesokolon dorsal**. Mesenterium dorsal di lengkung jejunum dan ileum membentuk **mesenterium propria**.

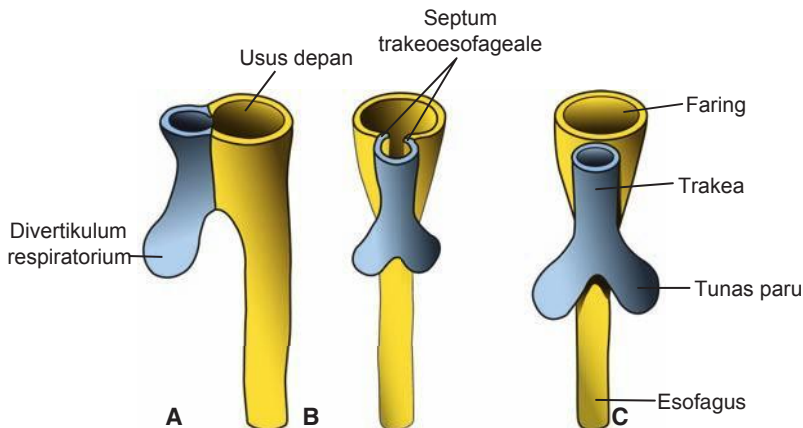
Mesenterium ventral, yang hanya terdapat di regio bagian terminal esofagus, lambung dan bagian atas duodenum (Gambar 15.4), berasal dari **septum transversum**. Pertumbuhan hati ke dalam mesenkim septum transversum membagi-

mesenterium ventral menjadi (a) **omentum minus**, yang membentang dari bagian bawah esofagus, lambung dan bagian atas duodenum ke hati dan (b) **ligamentum falsiforme**, yang membentang dari hati ke dinding tubuh ventral (Gambar 15.4; lihat Bab 7).

USUS DEPAN

Esofagus

Ketika mudigah berusia sekitar 4 minggu, **divertikulum respiratorium (tunas paru)** muncul di dinding ventral usus depan di perbatasan dengan usus faring (Gambar 15.5). **Septum trakeoesofageale** secara bertahap membentuk sekat pemisah di **divertikulum** ini dari bagian dorsal usus depan (Gambar 15.6). Dengan cara ini, usus depan terbagi-



Gambar 15.6 Urutan tahap perkembangan divertikulum respiratorium dan esofagus melalui pembentukan sekat pada usus depan. **A**, Di akhir minggu ketiga (dilihat dari lateral). **B, C**, Selama minggu keempat (dilihat dari ventral).

menjadi bagian ventral, **primordium respiratorium** (lihat Bab 14), dan bagian dorsal, **esofagus**.

Pada mulanya, esofagus berukuran pendek (Gambar 15.5A), tapi dengan turunnya jantung dan paru, esofagus memanjang secara cepat (Gambar

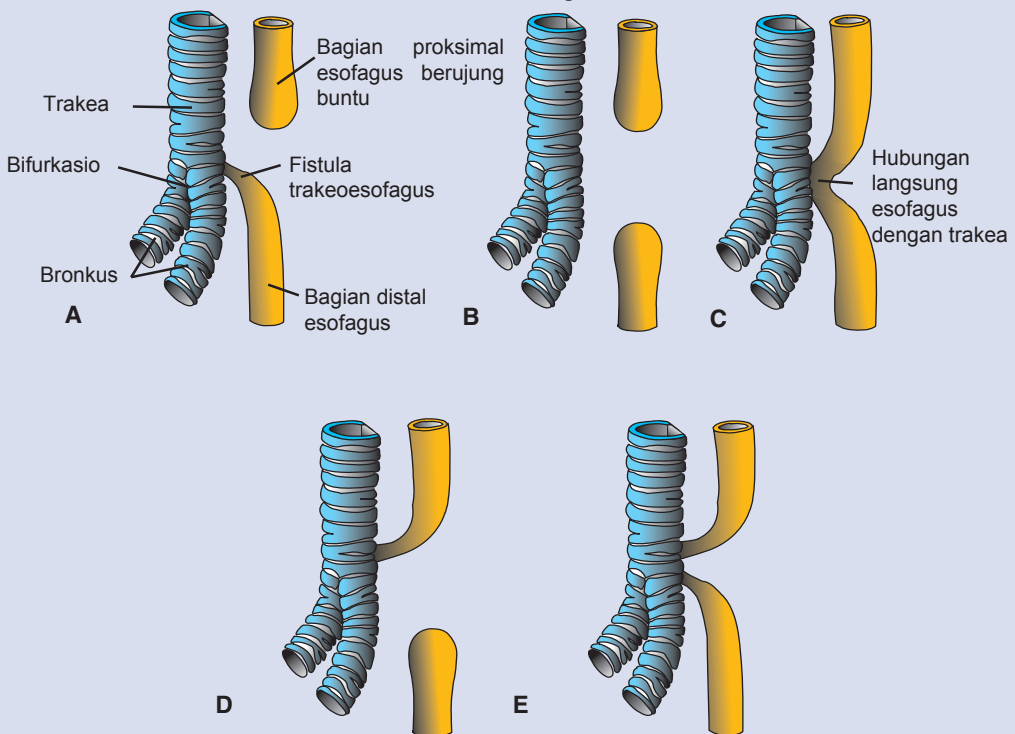
15.5B). Lapisan otot, yang dibentuk oleh mesenkim splanknik di sekelilingnya, bersifat lurik di dua pertiga bagian atas dan disarafi oleh nervus vagus; lapisan otot bersifat polos di sepertiga bawah dan disarafi oleh plexus splanknikus.

Korelasi Klinis

Abnormalitas Esofagus

Atresia esofagus dan/atau **fistula trakeoesofagus** dapat disebabkan oleh deviasi posterior secara spontan dari **septum trakeoesofageale** atau akibat beberapa faktor mekanis yang mendorong dinding dorsal usus depan ke anterior. Dalam bentuknya yang tersering, bagian proksimal esofagus berakhir sebagai suatu kantong buntu, dan bagian distalnya terhubung dengan trakea melalui saluran sempit tepat di atas percabangan (bifurkasio) (Gambar 15.7A). Jenis defek lainnya di regio ini lebih jarang terjadi (Gambar 15.7 B-E) (lihat Bab 14).

Atresia esofagus mencegah lewatnya cairan amnion secara normal ke dalam saluran cerna, yang menyebabkan akumulasi cairan yang berlebihan di dalam kantong amnion (**poli hidramnion**). Selain atresia, lumen esofagus mungkin sempit, menyebabkan **stenosis esofagus**, yang biasanya terjadi di sepertiga bawah. Stenosis dapat disebabkan oleh rekanalisasi yang tidak sempurna, abnormalitas vaskular atau kelainan yang mengganggu aliran darah. Kadang, esofagus gagal mencapai panjang yang memadai, dan lambung tertarik ke atas ke dalam hiatus esofagus melalui diafragma. Akibatnya adalah **hernia hiatus kongenital**.

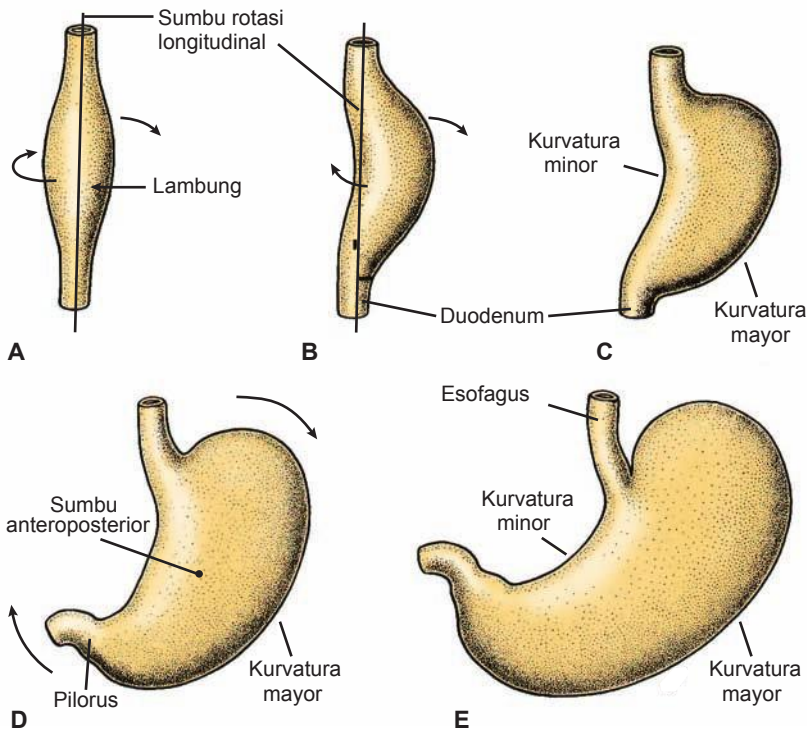


Gambar 15.7 Variasi atresia esofagus dan/atau fistula trakeoesofagus sesuai urutan frekuensi kejadiannya: **A.** 90%; **B.** 4%; **C.** 4%; **D.** 1%; dan **E.** 1%.

Lambung

Lambung muncul sebagai pelebaran fusiform usus depan di minggu keempat perkembangan (Gambar 15.8). Selama minggu-minggu berikutnya, penampakan dan posisinya berubah banyak akibat perbedaan kecepatan pertumbuhan di berbagai regio din-

dingnya dan perubahan posisi organ-organ di sekitarnya. Perubahan posisi lambung paling mudah dijelaskan dengan menganggapnya berputar mengelilingi sumbu longitudinal dan anteroposterior (Gambar 15.8).



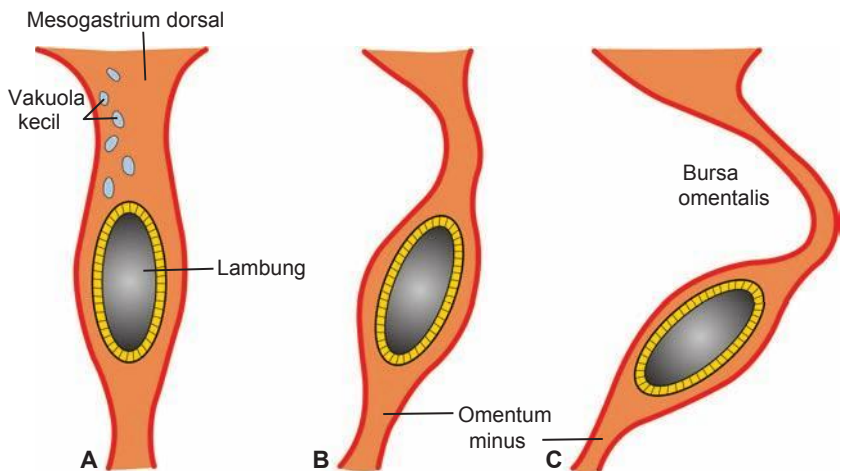
Gambar 15.8 A-C. Perputaran lambung di sepanjang sumbu longitudinalnya, dilihat dari anterior. D,E. Perputaran lambung mengelilingi sumbu anteroposterior. Perhatikan perubahan posisi pilorus dan kardia.

Lambung berputar 90° searah jarum jam mengelilingi sumbu longitudinalnya, yang menyebabkan sisi kirinya menghadap ke anterior dan sisi kanannya menghadap ke posterior (Gambar 15.8A-C). Dengan demikian, nervus vagus kiri, yang pada mulanya menyarafi sisi kiri lambung, kini menyarafi dinding anterior; demikian juga nervus kanan kini menyarafi dinding posterior. Selama perputaran ini, dinding posterior lambung yang asih tumbuh lebih cepat daripada bagian anterior, sehingga membentuk **kurvatura mayor** dan **minor** (Gambar 15.8C).

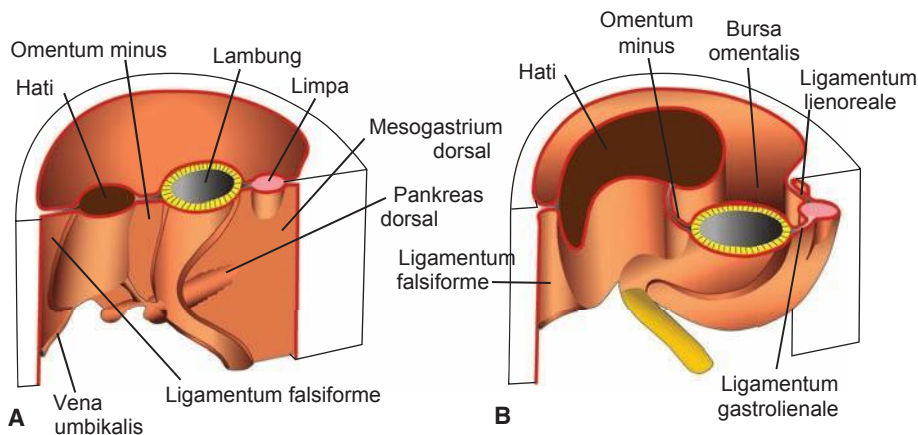
Ujung sefalik dan kaudal lambung aslinya terletak di garis tengah, namun selama pertumbuhan selanjutnya, lambung berputar mengelilingi sumbu anteroposterior sedemikian rupa sehingga bagian kaudal atau **pilorus** bergerak ke kanan dan ke atas, dan bagian sefalik atau **kardia** bergerak ke kiri dan agak ke bawah (Gambar 15.8D,E). Dengan demikian, lambung berada di posisi akhirnya, dengan sumbu yang berjalan dari kiri atas ke kanan bawah.

Karena lambung melekat ke dinding tubuh dorsal melalui **mesogastrium dorsal** dan ke dinding tubuh ventral melalui **mesogastrium ventral** (Gambar 15.4 dan 15.9A), perputaran dan pertumbuhannya yang tidak seimbang mengubah posisi mesenterium ini. Perputaran di sumbu longitudinal menarik mesogastrium dorsal-

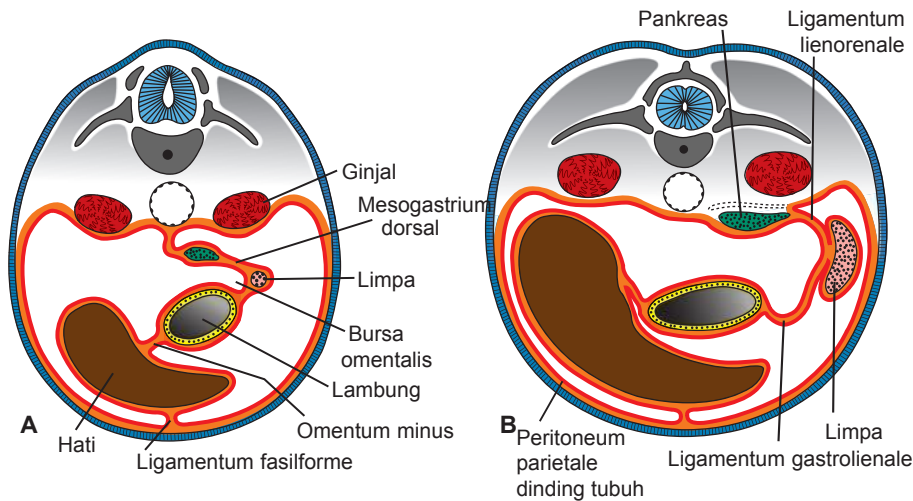
ke kiri, menciptakan suatu ruang di belakang lambung yang disebut **bursa omentalis (kantong peritoneum minor)** (Gambar 15.9 dan 15.10). Perputaran ini juga menarik mesogastrium ventral ke kanan. Sewaktu proses ini berlanjut di minggu kelima perkembangan, primordium limpa muncul sebagai proliferasi mesoderm di antara dua lapisan mesogastrium dorsal (Gambar 15.10 dan 15.11). Dengan berlanjutnya perputaran lambung, mesogastrium dorsal memanjang dan bagian di antara limpa dan garis tengah dorsal memutar ke kiri dan menyatu dengan peritoneum dari dinding abdomen posterior (Gambar 15.10 dan 15.11). Lapisan posterior mesogastrium dorsal dan peritoneum di sepanjang garis penyatuan ini mengalami degenerasi. Limpa, yang tetap berada di intraperitoneum, kemudian terhubung dengan dinding tubuh di bagian ginjal kiri melalui **ligamentum lienorenale** dan ke lambung melalui **ligamentum gastrolieale** (Gambar 15.10 dan 15.11). Pemanjangan dan penyatuan mesogastrium dorsal ke dinding tubuh posterior juga menentukan posisi akhir pankreas. Pada awalnya, organ ini tumbuh ke dalam mesoduodenum dorsal, tapi pada akhirnya, kauda pankreas memanjang ke dalam mesogastrium dorsal (Gambar 15.10A). Karena bagian bagian mesogastrium dorsal ini menyatu dengan dinding tubuh dorsal, kauda-



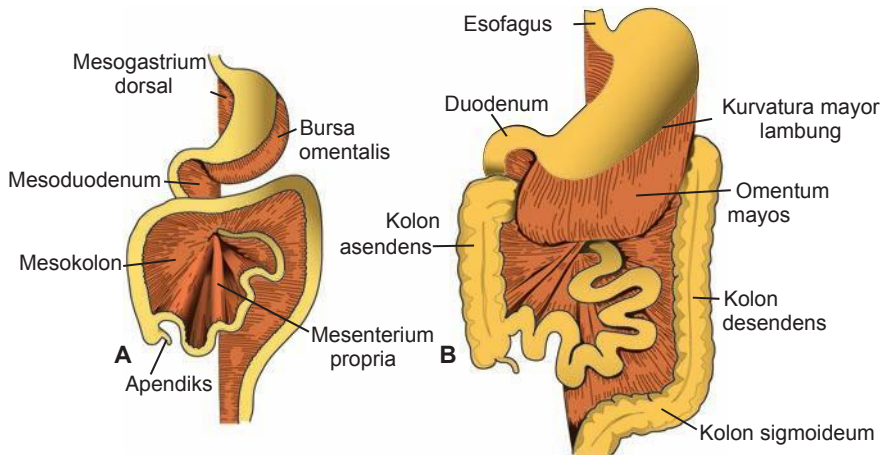
Gambar 15.9 A. Potongan transversal melalui mudigah berusia 4 minggu yang menunjukkan celah interselular yang muncul di mesogastrium dorsal. B, C. Celah-celah telah menyatu, dan terbentuk bursa omentalis sebagai perluasan sisi kanan rongga intraembryonal di belakang lambung.



Gambar 15.10 A. Posisi limpa, lambung dan pankreas di akhir minggu kelima. Perhatikan posisi limpa dan pankreas di mesogastrium dorsal. B. Posisi limpa dan lambung di minggu ke-I. Perhatikan pembentukan bursa omentalis (kantong peritoneum minor).



Gambar 15.11 Potongan transversal melalui regio lambung, hati dan limpa, yang memperlihatkan pembentukan bursa omentalis (kantong peritoneum minor), perputaran lambung dan penempatan limpa dan kauda pankreas di antara kedua lapisan mesogastrium dorsal. Pada perkembangan selanjutnya, pankreas terletak di posisi retroperitoneum.



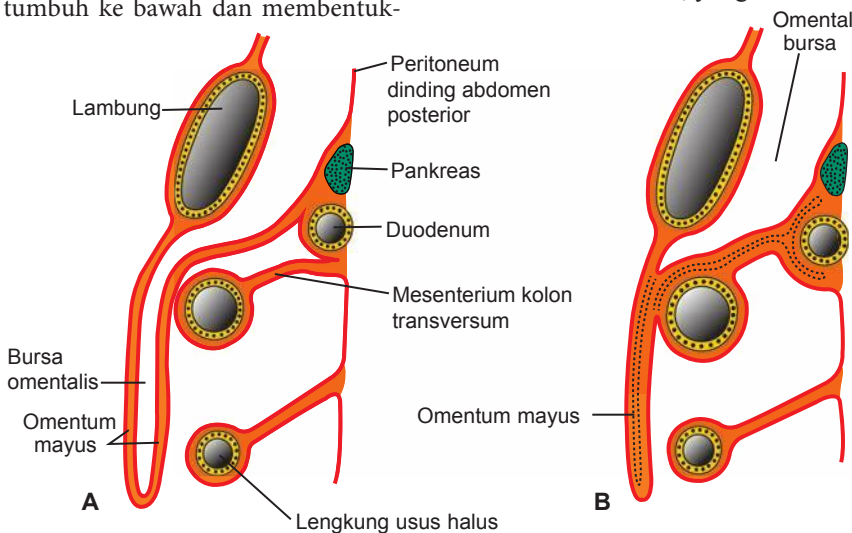
Gambar 15.12 A. Turunan-turunan mesenterium dorsal di akhir bulan ketiga. Mesogastrium dorsal menonjol di sisi kiri lambung tempat mesogastrium ini membentuk bagian dari tepi bursa omentalis. B. Omentum mayus tergantung dari kurvatura mayor lambung di depan kolon transversum.

pankreas menempel pada regio ini (Gambar 15.11). Sewaktu lapisan posterior mesogastrium dorsal dan peritoneum dinding tubuh posterior mengalami degenerasi di sepanjang garis penyatuan, kauda pankreas diselubungi oleh peritoneum hanya di permukaan anteriornya saja sehingga terletak di retroperitoneum. (Organorgan, seperti pankreas, yang awalnya diselubungi oleh peritoneum, tapi kemudian menyatu dengan dinding tubuh posterior sehingga terletak **retroperitoneum**, dikatakan bersifat **retroperitoneum sekunder**).

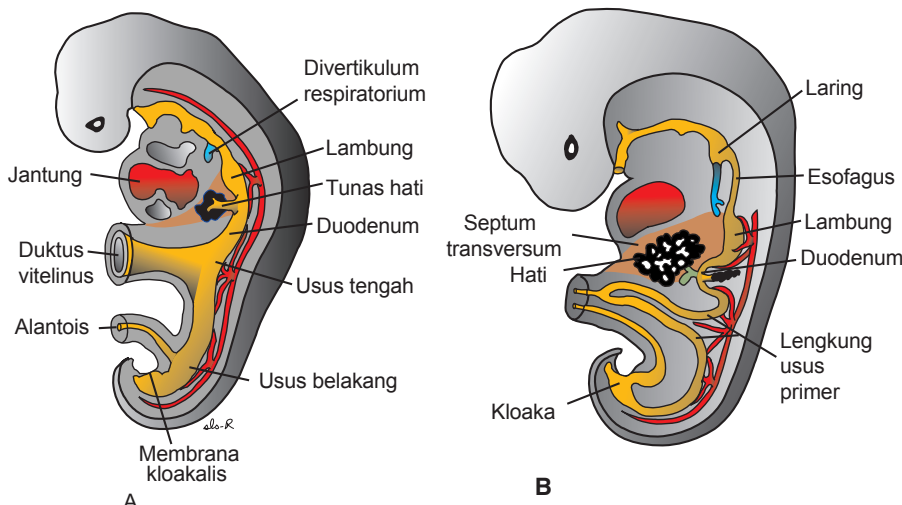
Sebagai akibat dari perputaran lambung di sumbu anteroposteriornya, mesogastrium dorsal menonjol ke bawah (Gambar 15.12). Mesogastrium ini terus tumbuh ke bawah dan membentuk-

suatu kantong berlapis ganda yang meluas ke kolon transversum dan lengkung usus halus seperti sebuah celemek (Gambar 15.13A). Celemek berlapis ganda ini adalah **omentum mayus**; kemudian lapisan-lapisannya menyatu membentuk satu lembaran yang menggantung dari kurvatura mayor lambung (Gambar 15.13B). Lapisan posterior omentum mayus juga menyatu dengan mesenterium kolon transversum (Gambar 15.13B).

Omentum minus dan **ligamentum falsiforme** terbentuk dari mesogastrium ventral, yang berasal dari mesoderm septum transversum. Ketika korda hati tumbuh ke dalam septum, septum menipis untuk membentuk (a) peritoneum hati, (b) **ligamentum falsiforme**, yang membentang dari hati-



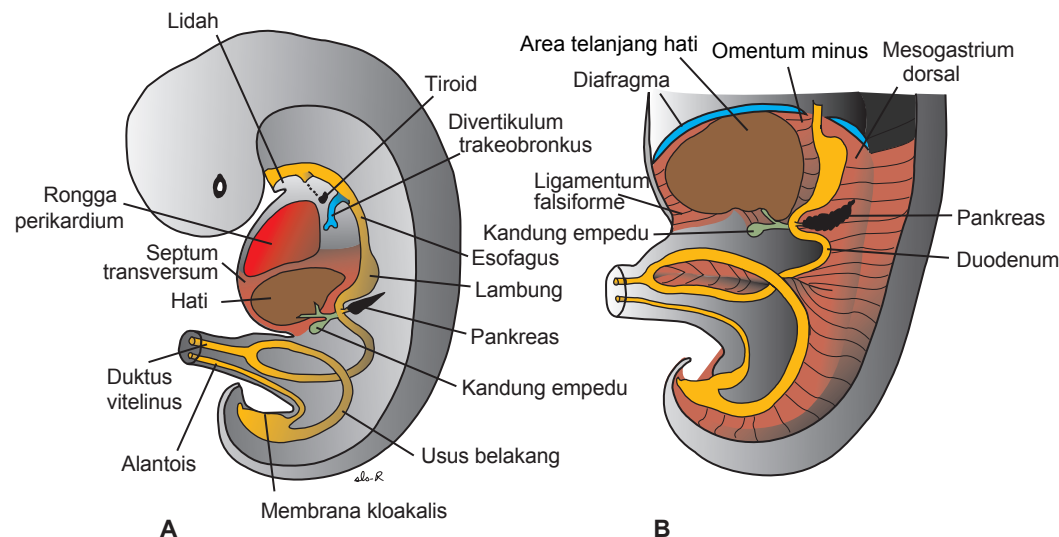
Gambar 15.13 A. Potongan sagital yang menunjukkan hubungan omentum mayus, lambung, kolon transversum, dan lengkung usus halus pada usia 4 bulan. Pankreas dan duodenum telah terletak di retroperitoneum. B. Potongan yang serupa dengan A pada bayi baru lahir. Lapisan omentum mayus telah menyatu sama lain dan dengan mesokolon transversum. Mesokolon transversum menutupi duodenum, yang menyatu dengan dinding tubuh posterior agar berada di retroperitoneum.



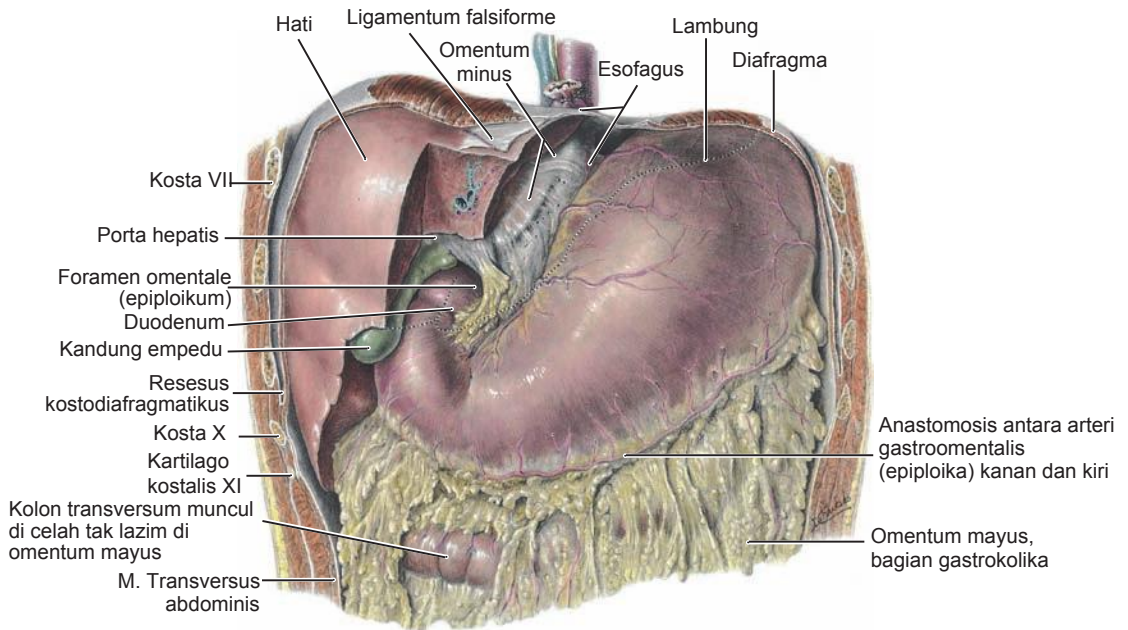
Gambar 15.14 **A.** Mudigah berukuran 3 mm (sekitar usia 25 hari) yang menunjukkan saluran cerna primitif dan pembentukan tunas hati. Tunas ini dibentuk oleh endoderm yang melapisi usus depan. **B.** Mudigah berukuran 5 mm (sekitar usia 32 hari). Epitel korda hati menembus mesenkim septum transversum.

ke dinding tubuh ventral; dan (c) **omentum minus**, yang meluas dari lambung dan bagian atas duodenum ke hati (Gambar 15.14 dan 15.15). Tepi bebas ligamentum falsiforme mengandung vena umbilikal (Gambar 15.10A), yang mengalami obliterasi sesudah lahir dan membentuk ligamentum rotundum hati (**ligamentum teres hepatis**). Tepi bebas omentum minus meng-

hubungkan duodenum dan hati (ligamentum hepatoduodenale) mengandung duktus biliaris, vena porta, dan arteri hepatis (trias porta). Tepi bebas ini juga membentuk atap foramen epiploikum Winslow, yang merupakan lubang yang menghubungkan bursa omentalis (kantong minor) dengan sisa rongga peritoneum (kantong mayor) (Gambar 15.16).



Gambar 5.15 **A.** Mudigah berukuran 9 mm (sekitar usia 36 hari). Hati meluas ke kaudal ke dalam rongga abdomen. Perhatikan pepadatan mesenkim di area antara hati dan rongga perikardium, yang menandakan pembentukan diafragma dari bagian septum transversum. **B.** Mudigah yang agak sedikit lebih tua. Perhatikan ligamentum falsiforme yang membentang di antara hati dan dinding abdomen anterior dan omentum minus yang membentang di antara hati dan usus depan (lambung dan duodenum). Hati seluruhnya dikelilingi oleh peritoneum kecuali di area yang berkontak dengan diafragma. Ini adalah area telanjang dari hati.



Gambar 15.16 Omentum minus yang membentang dari hati ke kurvatura minor lambung (ligamentum hepatogastrikum) dan ke duodenum (ligamentum hepatoduodenale). Di tepi bebasnya di sebelah anterior foramen omentale (foramen epiploikum Winslow), terdapat arteri hepatica, vena porta, dan duktus biliaris (trias porta).

Duodenum

Bagian akhir usus depan dan bagian sefalik usus tengah membentuk duodenum. Taut antara kedua bagian ini terletak tepat di distal pangkal tunas hati (Gambar 15.14 dan 15.15). Sewaktu lambung berputar, duodenum membuat bentuk lengkung C

dan berputar ke kanan. Perputaran ini, bersama dengan pertumbuhan kaput pankreas yang cepat, menggeser duodenum dari posisi yang semula terletak di garis tengah ke sisi kanan rongga abdomen (Gambar 15.10A dan 15.17). Duodenum dan kaput pankreas menekan dinding tubuh dorsal, dan permukaan kanan mesoduodenum dorsal menyatu dengan peritoneum di dekatnya. Kedua lapisan kemudian lenyap, dan duodenum dan kaput pankreas menjadi terfiksasi dalam **posisi retroperitoneum**. Dengan demikian, seluruh pankreas terletak di retroperitoneum. Mesoduodenum dorsal lenyap seluruhnya kecuali di regio pilorus lambung, tempat sebagian kecil duodenum (*duodenal cap*) mempertahankan mesenteriumnya dan tetap terletak intraperitoneum.

Selama bulan kedua, lumen duodenum mengalami obliterasi oleh proliferasi sel-sel di dindingnya. Namun, lumen ini mengalami rekanalisasi tidak lama kemudian (Gambar 15.18A,B). Karena **usus depan** disuplai oleh **arteri seliaka**, dan usus tengah disuplai oleh **arteri mesenterika superior**, maka duodenum disuplai oleh cabang-cabang dari kedua arteri tersebut (Gambar 15.14).

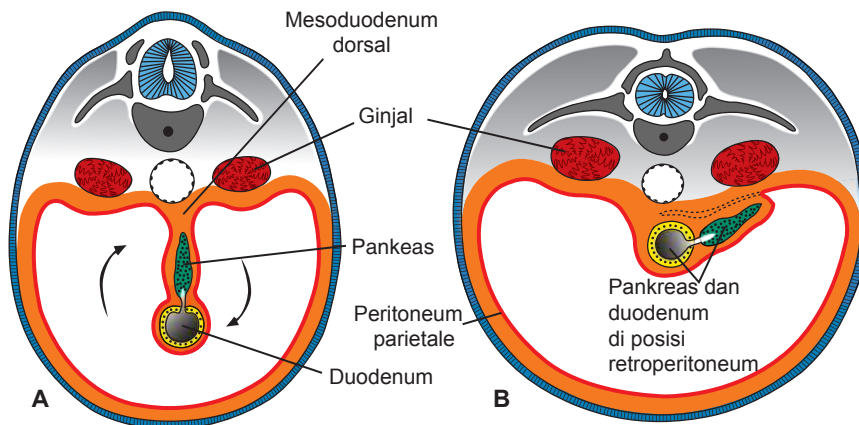
Hati dan Kandung Empedu

Primordium hati muncul di pertengahan minggu ketiga sebagai penonjolan epitel endodermis di ujung distal usus depan (Gambar 15.14 dan 15.15). Penon-

Korelasi Klinis

Abnormalitas Lambung

Stenosis pilorus terjadi jika otot sirkular dan, dengan derajat yang lebih rendah, otot longitudinal lambung di regio pilorus mengalami hipertrofi. Stenosis pilorus, salah satu abnormalitas lambung yang paling sering dijumpai pada bayi, sebelumnya diyakini berkembang hanya selama periode janin, meskipun terdapat fakta bahwa kebanyakan kasus ditemukan 3-5 hari sesudah lahir. Namun, data terakhir menunjukkan bahwa paparan pascalahir (misal, pengobatan dengan eritromisin saat bayi baru lahir) sangat meningkatkan risiko terjadinya stenosis pilorus, yang menandakan bahwa pada beberapa kasus, defek ini dapat timbul kemudian. Stenosis pilorus ditandai dengan penyempitan ekstrim lumen pilorus, dan jalur lewatnya makanan terhambat, yang menyebabkan muntah proyektil hebat. Pada beberapa kasus, pilorus mengalami atresia. Malformasi lambung lainnya, seperti duplikasi dan septum prapilorus jarang dijumpai.



Gambar 15.17 Potongan transversal melalui regio duodenum di berbagai tahap perkembangan. Pada mulanya, duodenum dan kaput pankreas terletak di bidang median **A**, namun kemudian, keduanya bergeser ke kanan dan terletak di posisi retroperitoneum **B**.

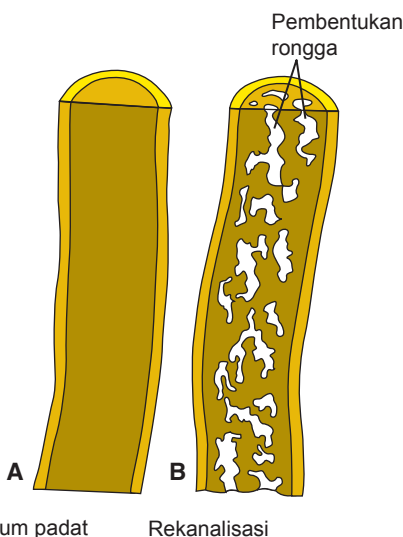
jolan ini, **divertikulum hati** atau **tunas hati**, terdiri dari sel-sel yang berproliferasi cepat yang menembus **septum transversum**, yaitu, lempeng mesoderm di antara rongga perikardium dan tangkai *yolksac* (Gambar 15.14 dan 15.15). Sementara sel-sel hati terus menembus septum, hubungan antara divertikulum hati dan usus depan (duodenum) menyempit, membentuk **duktus biliaris**. Duktus biliaris ini membentuk tonjolan kecil di ventral dan tonjolan ini membentuk **kandung empedu** dan **duktus sistikus** (Gambar 15.15). Selama perkembangan selanjutnya, epitel korda hati bercampur dengan vena vitelina dan vena umbi-

likalis, yang membentuk sinu-soid hati. Korda hati berdiferensiasi menjadi **parenkim (sel-sel hati)** dan membentuk lapisan duktus biliaris. **Sel hematopoietik, sel Kupffer, dan sel jaringan ikat** berasal dari mesoderm septum transversum.

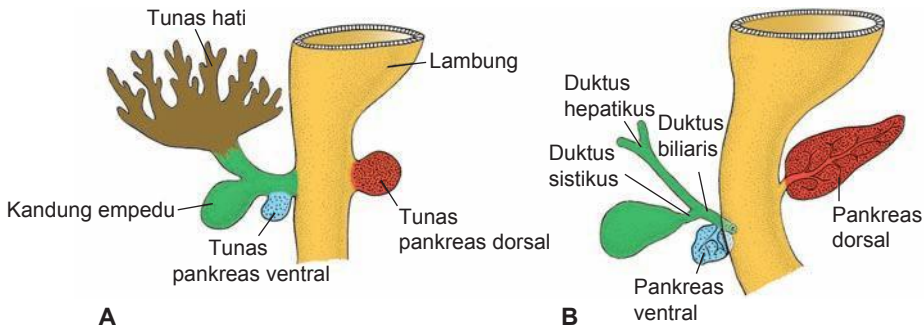
Ketika sel-sel hati telah menginvasi seluruh septum transversum, sehingga organ ini menonjol di kaudal ke dalam rongga abdomen, mesoderm septum transversum yang terletak di antara hati dan usus depan serta di antara hati dan dinding abdomen ventral menjadi membranosa, masing-masing membentuk **omentum minus**, dan **ligamentum falsiforme**. Bersama-sama, setelah membentuk hubungan peritoneum antara usus depan dan dinding abdomen ventral, keduanya dikenal sebagai **mesenterium ventral** (Gambar 15.15).

Mesoderm di permukaan hati berdiferensiasi menjadi peritoneum viserale kecuali di permukaan kranialnya (Gambar 15.15B). Di regio ini, hati tetap berkontak dengan sisa septum transversum yang asih. Bagian septum ini, yang terdiri dari mesoderm yang tersusun rapat, akan membentuk tendon sentral **diafragma**. Permukaan hati yang berkontak dengan bakal diafragma tidak pernah tertutupi oleh peritoneum; inilah yang disebut **area terbuka hati** (Gambar 15.15).

Di minggu ke-10 perkembangan, berat hati sekitar 10% dari berat badan total. Walaupun hal ini mungkin sebagian disebabkan oleh banyaknya jumlah sinusoid, faktor penting lainnya adalah **fungsi hematopoietik** hati. Sarang besar berisi sel-sel yang berproliferasi, yang menghasilkan sel darah merah dan sel darah putih, terletak di antara sel-sel hati dan dinding pembuluh darah. Aktivitas ini secara bertahap mereda selama 2 bulan terakhir kehidupan intra-



Gambar 15.18 Bagian atas duodenum yang menunjukkan stadium padat **A** dan pembentukan rongga **B** yang dihasilkan oleh rekanalisasi.



Gambar 15.19 Stadium perkembangan pankreas. **A.** 30 hari (sekitar 5 mm). **B.** 35 hari (sekitar 7 mm). Mula-mula, tunas pankreas ventral terletak dekat dengan tunas hati tapi kemudian bergerak ke posterior mengelilingi duodenum menuju ke tunas pankreas dorsal.

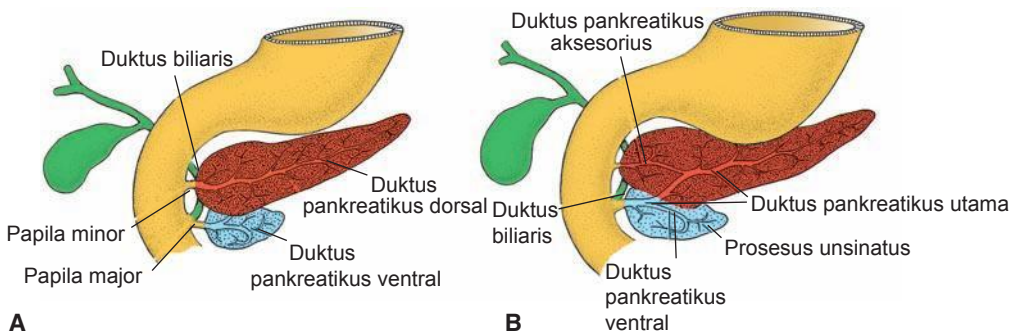
uterin, dan hanya sedikit pulau hematopoietik yang tersisa saat lahir. Berat hati saat lahir hanya 5% dari berat badan total.

Fungsi penting hati lainnya dimulai pada sekitar minggu ke-12, saat empedu dibentuk oleh sel-sel hati. Sementara itu, karena **kandung empedu** dan **duktus sistikus** telah berkembang dan duktus sistikus telah bergabung dengan duktus hepatikus membentuk **duktus biliaris** (Gambar 15.15), empedu dapat masuk ke saluran cerna. Akibatnya, isi saluran cerna menjadi berwarna hijau tua. Karena perubahan posisi duodenum, muara duktus biliaris secara bertahap bergeser dari posisi awalnya di anterior menjadi ke posterior sehingga duktus biliaris berjalan di belakang duodenum (Gambar 15.19 dan 15.20).

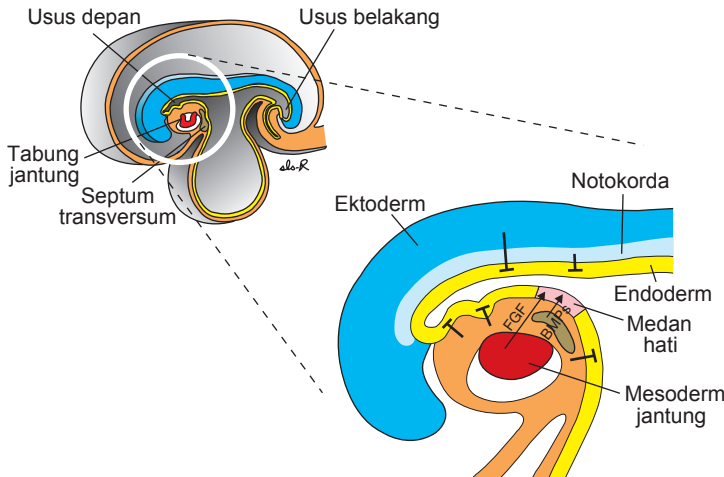
REGULASI MOLEKULAR PEMBENTUKAN HATI

Seluruh endoderm usus depan memiliki potensi untuk mengekspresikan gen spesifik-hati dan berdiferensiasi menjadi jaringan hati. Meskipun-

demikian, ekspresi ini dihambat oleh faktor-faktor yang diproduksi oleh jaringan di sekitarnya, termasuk ektoderm, mesoderm non jantung dan terutama notokorda (Gambar 15.21). Kerja inhibitor ini dihambat regio bakal hati oleh **fibroblast growth factor (FGF2)** yang disekresikan oleh mesoderm jantung dan oleh sel endotel pembentuk-pembuluh darah yang berdekatan dengan tabung usus di tempat tonjolan tunas hati. Dengan demikian, mesoderm jantung bersama dengan sel endotel vaskular di sekitarnya "memerintah" endoderm usus untuk mengekspresikan gen spesifik-hati dengan menghambat faktor inhibitorik gen-gen serupa tersebut. Faktor lainnya yang berperan dalam "perintah" ini adalah **bone morphogenetic protein (BMP)** yang disekresikan oleh septum transversum. BMP muncul untuk meningkatkan kompetensi endoderm bakal hati untuk berespons terhadap FGF2. Setelah "perintah" ini diterima, sel-sel di dalam medan hati berdiferensiasi menjadi hepatosit dan turunan sel empedu, suatu proses yang paling tidak sebagian diatur oleh **hepatocyte nuclear transcription factor (HNF3 dan 4)**.



Gambar 15.20 **A.** Pankreas selama minggu keenam perkembangan. Tunas pankreas ventral berkontak erat dengan tunas pankreas dorsal. **B.** Penyatuan duktus-duktus pankreatikus. Duktus pankreatikus utama masuk ke duodenum bersama dengan duktus biliaris di papila mayor. Duktus pankreatikus aksesorius (bila ada) masuk ke duodenum di papila minor.



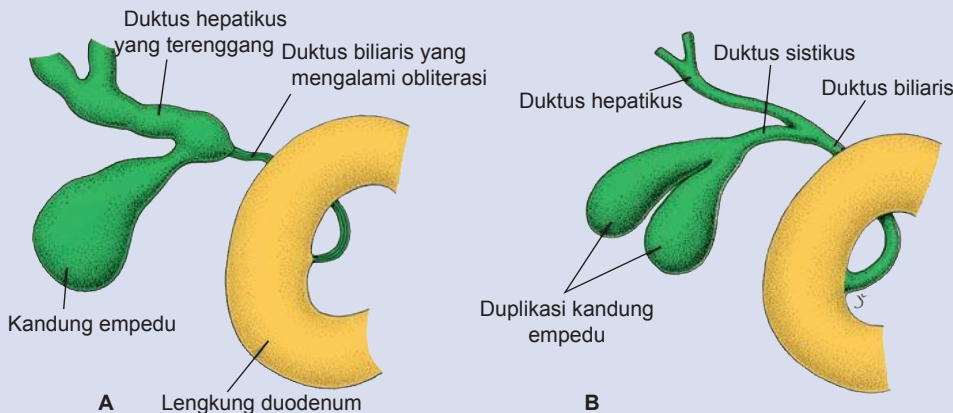
Gambar 15.21 Diagram regio pembentuk-jantung dan pembentuk-hati yang menggambarkan induksi perkembangan hati. Seluruh endoderm usus mempunyai potensi untuk membentuk jaringan hati, namun kapasitas ini ditekan oleh inhibitor yang disekresi oleh mesoderm, ektoderm dan notokorda di sekitarnya. Stimulasi perkembangan hati dicapai melalui sekresi BMP oleh septum transversum dan **FGF2** oleh mesoderm jantung. **BMP** meningkatkan kompetensi endoderm bakal hati untuk merespons pada **FGF2**. Kemudian, **FGF2** menghambat aktivitas inhibitor sehingga terbentuk medan hati dan memulai perkembangan hati. Interaksi ini menunjukkan bahwa tidak semua proses induktif adalah hasil dari pembentukan sinyal langsung oleh molekul penginduksi, namun dapat terjadi melalui peniadaan sinyal penekan.

Korelasi Klinis

Abnormalitas Hati dan Kandung Empedu

Variasi pada lobus hati sering dijumpai namun tidak signifikan secara klinis. **Duktus hepatikus aksesorius dan duplikasi kandung empedu** (Gambar 15.22) juga sering dijumpai dan biasanya asimtomatis. Namun, kondisi ini menjadi penting secara klinis dalam kondisi-kondisi patologis. Pada beberapa kasus duktus, yang melewati fase padat dalam perkembangannya, gagal melakukan rekanalisasi (Gambar 15.22). Defek ini, **atresia biliaris ektrahati**, terjadi pada 1/15.000 kelahiran hidup. Di antara pasien dengan

atresia biliaris ekstrahepatal, 15-20% pasien memiliki duktus proksimal paten dan defek yang dapat dikoreksi, tetapi sisanya biasanya meninggal kecuali mereka menjalani transplantasi hati. Masalah lain pada pembentukan duktus terletak di dalam hati itu sendiri; yaitu **hipoplasia dan atresia duktus biliaris intrahepatal**. Abnormalitas yang jarang dijumpai ini (1/100.000 kelahiran hidup) dapat disebabkan oleh infeksi pada janin. Kelainan ini dapat mematikan tetapi biasanya memiliki perjalanan penyakit yang lama dan jinak.



Gambar 15.22 **A.** Obliterasi pada duktus biliaris yang menyebabkan peregangan kandung empedu dan duktus hepatikus yang terletak di sebelah distal dari obliterasi. **B.** Duplikasi kandung empedu.

PANKREAS

Pankreas dibentuk oleh dua tunas, dorsal dan ventral, yang berasal dari endoderm yang melapisi duodenum (Gambar 15.19). Sementara **tunas pankreas dorsal** terletak di mesenterium dorsal, **tunas pankreas ventral** terletak dekat dengan duktus biliaris (Gambar 15.19). Sewaktu duodenum berputar ke kanan dan berbentuk C, tunas pankreas ventral bergerak ke dorsal dalam cara yang serupa dengan pergeseran muara duktus biliaris (Gambar 15.19). Pada akhirnya, tunas ventral berada tepat di bawah dan di belakang tunas dorsal (Gambar 15.20). Selanjutnya, parenkim dan sistem duktus dari tunas pankreas dorsal dan ventral menyatu (Gambar 15.20B). Tunas ventral membentuk **prosesus uncinatus** dan bagian inferior kaput pankreas. Bagian kelenjar sisanya berasal dari tunas dorsal. **Duktus pankreatikus utama (Wirsung)** dibentuk oleh bagian distal duktus pankreatikus dorsal dan seluruh duktus pankreatikus ventral (Gambar 15.20B). Bagian proksimal duktus pankreatikus dorsal dapat mengalami obliterasi atau menetap sebagai sebuah saluran kecil, **duktus pankreatikus aksesorius (Santorini)**. Duktus pankreatikus utama, bersama dengan duktus biliaris, masuk ke duodenum di tempat **papila mayor**; muara duktus aksesorius (bila ada) berada di **papila minor**. Pada sekitar 10% kasus, sistem duktus ga-

gal duktus gagal menyatu dan sistemganda yang asli menetap.

Pada bulan ketiga kehidupan janin, **pulau pankreas (Langerhans)** terbentuk dari jaringan pankreas parenkimatososa dan tersebar di seluruh pankreas. **Sekresi insulin** dimulai pada sekitar bulan kelima. Sel-sel penyekresi-glukagon dan somatostatin juga dibentuk dari sel-sel parenkim. Mesoderm viseral di sekitar tunas pankreas membentuk jaringan ikat pankreas.

Regulasi Molekular Pembentukan Pankreas

Fibroblast growth factor 2 (FGF2) dan **aktivin** (anggota famili TGF-(β) yang dihasilkan oleh notokorda dan endotel aorta dorsalis menekan ekspresi SHH di endoderm usus yang ditakdirkan untuk membentuk tunas pankreas dorsal. Tunas ventral diinduksi oleh mesoderm viseral. Akibatnya, ekspresi **gen pancreatic and duodenal homeobox 1 (PDX)** meningkat. Walaupun seluruh efektor di hilir pada pembentukan pankreas belum diketahui, tampak bahwa ekspresi gen homeobox **PAX4** dan **6** yang berpasangan menentukan turunan sel endokrin sedemikian rupa sehingga sel-sel yang mengekspresikan kedua gen tersebut menjadi **sel β (insulin)**, **δ (somatostatin)**, dan **γ (polipeptida pankreas)**; sedangkan sel-sel yang hanya mengekspresikan PAX6 menjadi **sel α (glukagon)**.

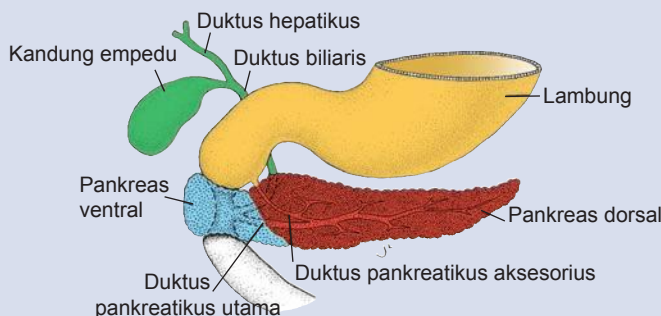
Korelasi Klinis

Abnormalitas Pankreas

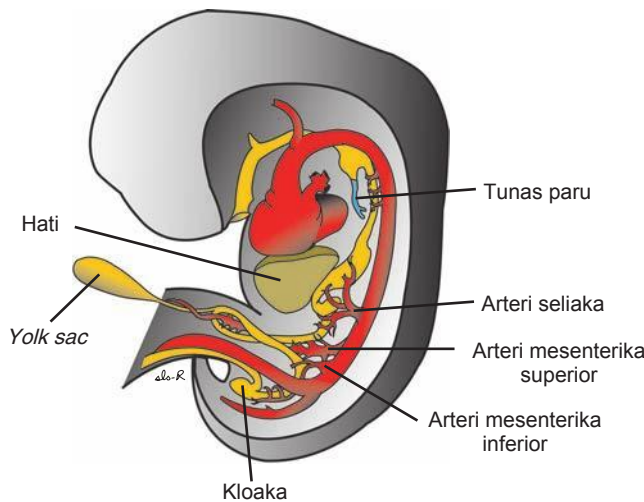
Tunas pankreas ventral terdiri dari dua komponen yang normalnya menyatu dan berputar mengelilingi duodenum sehingga menjadi terletak di bawah tunas pankreas dorsal. Namun, kadang-kadang bagian kanan tunas ventral bermigrasi sepanjang jalur normalnya, tetapi bagian kiri bermigrasi ke arah yang berlawanan. Dengan cara ini, duodenum dikelilingi oleh jaringan pankreas, dan terbentuk **pankreas anu-**

lar (Gambar 15.23). Malformasi ini kadang menyebabkan konstiksi pada duodenum dan mengakibatkan obstruksi total.

Jaringan pankreas tambahan dapat berada di mana saja dari ujung distal esofagus hingga ujung lengkung usus primer. Paling sering terletak di mukosa lambung dan di divertikulum Meckel, tempat jaringan ini mungkin memperlihatkan seluruh karakteristik histologis pankreas.



Gambar 15.23 Pankreas anular. Pankreas ventral terbelah dan membentuk suatu cincin yang mengelilingi duodenum, kadang menyebabkan stenosis duodenum.



Gambar 15.24 Mudigah selama minggu keenam perkembangan, yang menunjukkan suplai darah ke segmen usus serta pembentukan dan perputaran lengkung usus primer. Arteri mesenterika superior membentuk sumbu perputaran ini dan menyuplai usus tengah. Arteri seliaka dan arteri mesenterika inferior masing-masing menyuplai usus depan dan usus belakang.

USUS TENGAH

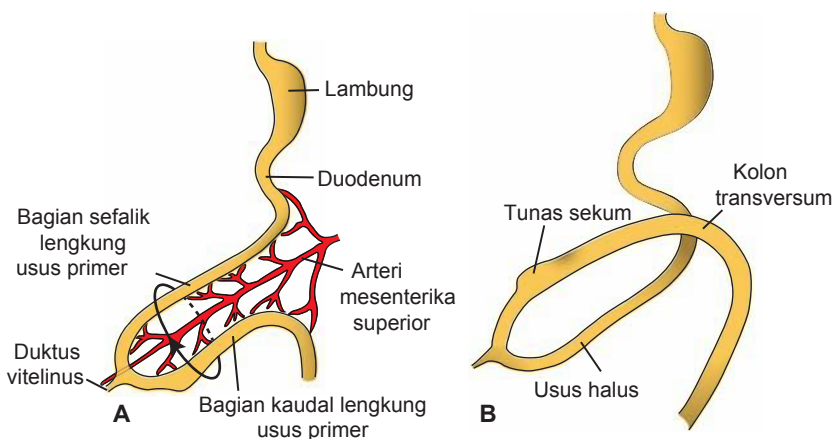
Pada mudigah berusia 5 minggu, usus tengah digantung dari dinding abdomen dorsal oleh mesenterium pendek dan berhubungan dengan *yolk sac* melalui **duktus vitelinus** atau *yolk stalk* (Gambar 15.1 dan 15.24). Pada orang dewasa, usus tengah dimulai tepat di distal muara duktus biliaris ke dalam duodenum (Gambar 15.15) dan berakhir di tautan dua pertiga proksimal kolon transversum dengan sepertiga distalnya. Di seluruh panjangnya, usus tengah disuplai oleh **arteri mesenterika superior** (Gambar 15.24).

Perkembangan usus tengah ditandai oleh pemanjangan cepat usus dan mesenteriumnya, yang menghasilkan pembentukan **lengkung usus primer**

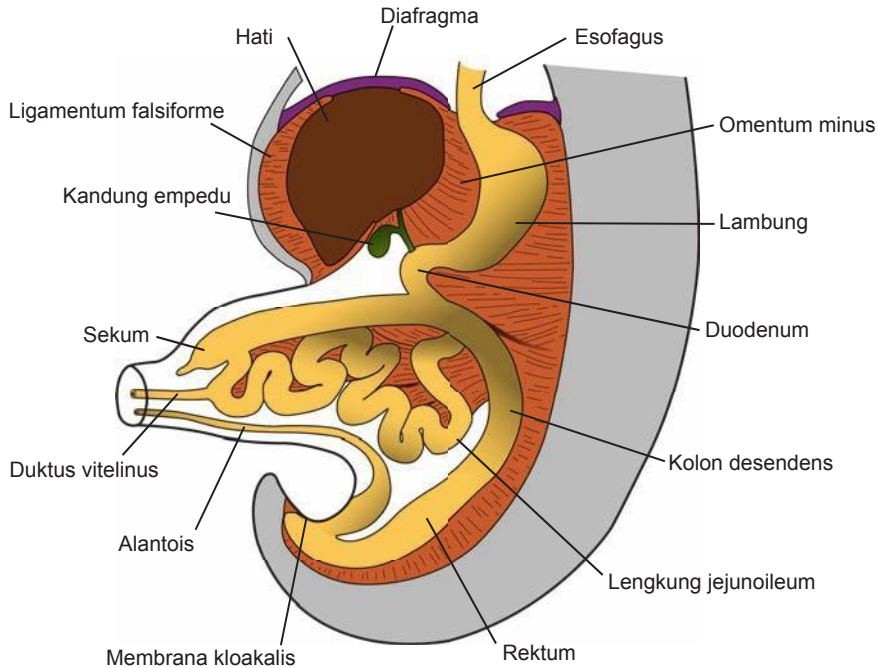
(Gambar 15.24 dan 15.25). Di puncaknya, lengkung usus tetap berhubungan langsung dengan *yolk sac* melalui **duktus vitelinus** yang sempit (Gambar 15.24). Bagian sefalik dari lengkung berkembang menjadi bagian distal duo-denum, jejunum dan sebagian ileum. Bagian kaudal menjadi bagian bawah ileum, saekum, apendiks, kolon asendens, dan dua pertiga proksimal kolon transversum.

Herniasi Fisiologis

Perkembangan lengkung usus primer ditandai dengan pemanjangan cepat, khususnya pada bagian sefalik. Akibat dari pertumbuhan dan perluasan hati yang cepat, rongga abdomen untuk sementara menjadi terlalu kecil untuk menampung seluruh-



Gambar 15.25 **A.** Lengkung usus primer sebelum berputar (dilihat dari lateral). Arteri mesenterika superior membentuk sumbu lengkung. *Tanda panah*, perputaran berlawanan arah jarum jam. **B.** Sudut pandang yang sama **A.** yang menunjukkan lengkung usus primer sesudah perputaran 180° berlawanan arah jarum jam. Kolon transversum berjalan di depan duodenum.



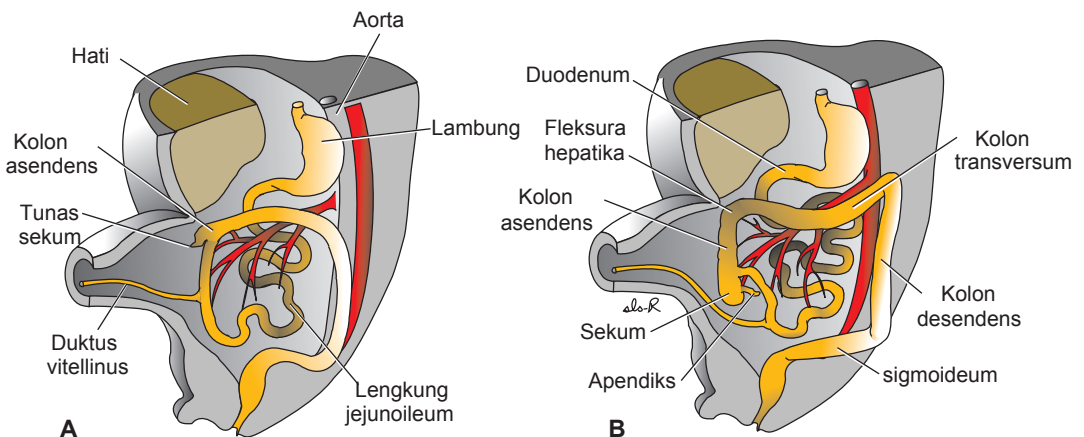
Gambar 15.26 Herniasi umbilikalis lengkung usus pada mudigah berusia sekitar 8 minggu (panjang puncak kepala-bokong, 35 mm). Pembentukan kumparan lengkung usus halus dan pembentukan saekum terjadi selama herniasi. Perputaran 90° pertama terjadi selama herniasi; perputaran 180° sisanya terjadi selama kembalinya usus ke dalam rongga abdomen pada bulan ketiga.

lengkung usus, dan lengkung usus ini masuk ke rongga ekstraembrional melalui tali pusat selama minggu keenam perkembangan (**herniasi umbilikalis fisiologis**) (Gambar 15.26).

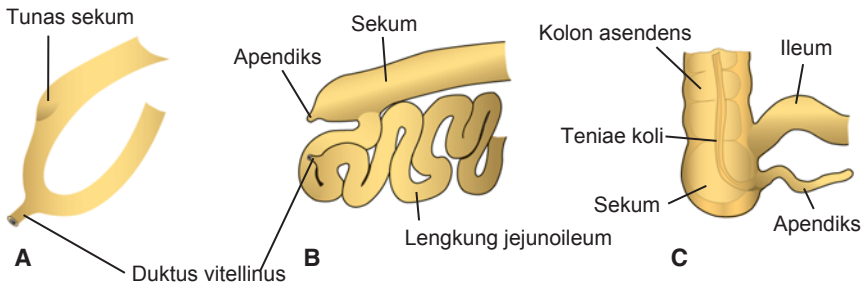
Perputaran Usus Tengah

Bersamaan dengan pertumbuhan panjangnya, lengkung usus primer berputar mengelilingi sumbu yang dibentuk oleh **arteri mesenterika superior** (Gambar 15.25). Bila dilihat dari depan, perputaran-

ini berlawanan arah dengan jarum jam, dan besarnya sekitar 270° ketika selesai (Gambar 15.24 dan 15.25). Bahkan selama berputar, pemanjangan lengkung usus halus terus berlanjut, dan jejunum beserta ileum membentuk sejumlah lengkung berbentuk kumparan (Gambar 15.26). Usus besar juga memanjang namun tidak ikut dalam fenomena pembentukan kumparan. Perputaran terjadi selama herniasi (sekitar 90°, dan juga selama kembalinya lengkung usus ke dalam rongga abdomen (180° sisanya) (Gambar 15.27).



Gambar 15.27 **A.** Sudut pandang anterior terhadap lengkung usus sesudah perputaran 270° berlawanan arah jarum jam. Perhatikan pembentukan kumparan lengkung usus halus dan posisi tunas saekum di kuadran kanan atas abdomen. **B.** Sudut pandang yang sama seperti pada **A** dengan lengkung usus pada posisi akhirnya. Bergesernya saekum dan apendiks ke kaudal menempatkan kedua organ ini di kuadran kanan bawah abdomen.



Gam bar 15.28 Urutan tahap perkembangan saekum dan apendiks. A. 7 minggu. B. 8 minggu. C. Bayi baru lahir.

Retraksi Lengkung yang Mengalami Herniasi

Selama minggu ke-10, lengkung usus yang mengalami herniasi mulai kembali ke dalam rongga abdomen. Walaupun faktor-faktor yang berperan untuk pengembalian usus ini tidak diketahui pasti, diduga bahwa regresi ginjal mesonefrik, berkurangnya pertumbuhan hati dan meluasnya rongga abdomen, memainkan peranan yang penting.

Bagian proksimal jejunum, bagian pertama yang masuk kembali ke rongga abdomen, menjadi berada di sisi kiri (Gambar 15.27A). Lengkung usus yang masuk selanjutnya secara bertahap terletak semakin ke kanan. **Tunas saekum**, yang muncul di minggu keenam sebagai suatu pelebaran kecil berbentuk kerucut di bagian kaudal lengkung usus primer, adalah bagian usus terakhir yang masuk kembali ke rongga abdomen. Untuk sementara, bagian ini terletak di kuadran kanan atas tepat di bawah lobus kanan hati (Gambar 15.27A). Dari sini, bagian ini turun ke dalam fossa iliaka kanan, yang menempatkan **kolon asendens** dan **fleksura hepatica** di sisi kanan rongga abdomen (Gambar 15.27B). Selama proses ini, ujung distal tunas saekum membentuk divertikulum yang sempit, **apendiks** (Gambar 15.28).

Karena apendiks berkembang selama turunnya kolon, posisi akhirnya sering berada di posterior saekum atau kolon. Posisi-posisi apendiks ini masing-masing disebut **retrosaekum** atau **retrokolon** (Gambar 15.29).

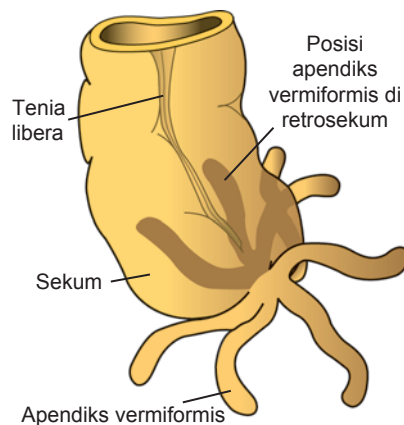
Mesenterium Lengkung Usus

Mesenterium lengkung usus primer, **mesenterium propria**, mengalami perubahan mencolok seiring dengan perputaran dan pembentukan kumparan usus. Sewaktu bagian kaudal lengkung bergerak ke sisi kanan rongga abdomen, mesenterium dorsal terpuntir mengelilingi pangkal **arteri mesenterika superior** (Gambar 15.24). Selanjutnya, sewaktu kolon bagian asen-

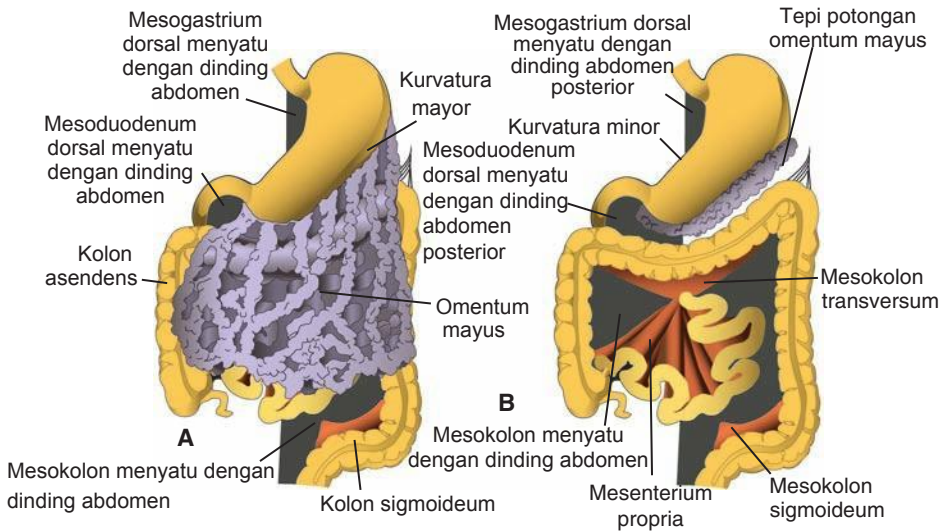
dens dan desendens menempati posisi definitifnya, mesenterium kedua kolon ini menekan peritoneum dinding abdomen posterior (Gambar 15.30). Sesudah menyatunya kedua lapisan ini, kolon asendens dan desendens secara permanen terletak di posisi retroperitoneum. Namun, apendiks, ujung bawah saekum, dan kolon sigmoideum, tetap mempertahankan mesenterium bebasnya (Gambar 15.30B).

Mesokolon transversum memiliki nasib yang berbeda. Mesokolon ini menyatu dengan dinding posterior omentum mayus (Gambar 15.30) tetapi tetap mempertahankan mobilitasnya. Garis perlekatannya pada akhirnya membentang dari fleksura hepatica kolon asendens hingga fleksura splenika kolon desendens (Gambar 15.30B).

Mesenterium lengkung jejunoileum mula-mula bersambungan dengan mesenterium kolon asendens (Gambar 15.30A). Sewaktu mesenterium mesokolon asendens menyatu dengan dinding abdomen posterior, mesenterium lengkung jejunoileum memperoleh garis perlekatan baru yang membentang dari area tempat duodenum menjadi intraperitoneum hingga tautan ileosaekum (Gambar 15.30B).



Gambar 15.29 Berbagai posisi apendiks. Pada sekitar 50% kasus, apendiks terletak retrosaekum atau retrokolon.



Gambar 15.30 pandangan frontal lengking usus dengan A dan setelah pengangkatan B omentum mayus. Area abu-abu, bagian mesenterium dorsal yang menyatu dengan dinding abdomen posterior. Perhatikan garis perlekatan mesenterium propria.

Korelasi Klinis

Abnormalitas Mesenterium

Normalnya, kolon asendens, kecuali di bagian paling caudal (sekitar 1 inci), menyatu ke dinding abdomen posterior dan dilapisi oleh peritoneum di permukaan anterior dan sisinya. Menetapnya satu bagian mesokolon menimbulkan **mobile cecum**. Dalam bentuk yang paling ekstrim, mesenterium kolon asendens gagal menyatu dengan dinding tubuh posterior. Mesenterium yang sedemikian panjang memungkinkan usus bergerak secara abnormal atau bahkan menimbulkan **volvulus** pada saekum dan kolon. Demikian juga, penyatuan yang tidak sempurna dari mesenterium dengan dinding tubuh posterior dapat menyebabkan terbentuknya kantong retrokolon di belakang mesokolon asendens. **Hernia retrokolon** adalah terjabaknya sebagian usus halus di belakang mesokolon.

Defek Dinding Tubuh

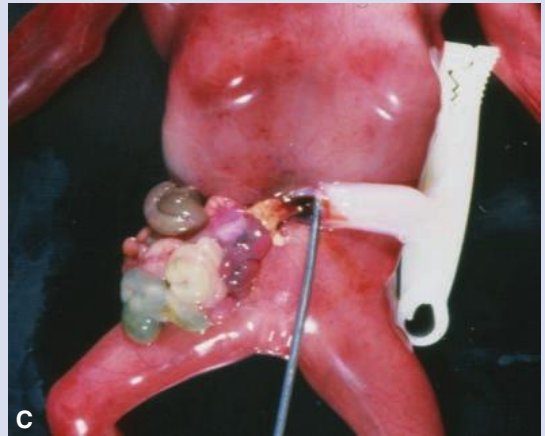
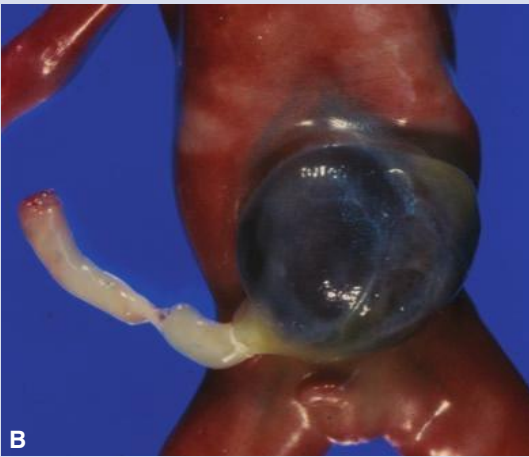
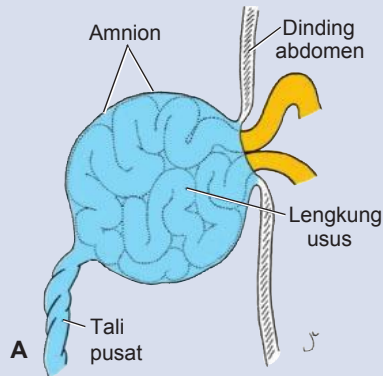
Omfalokel (Gambar 15.31A,B) melibatkan herniasi visera abdomen melalui cincin umbilikus yang melebar. Visera, yang dapat mencakup hati, usus halus dan usus besar, lambung, limpa, atau kandung empedu, terlapi oleh amnion. Penyebab cacat ini adalah kegagalan usus untuk kembali ke rongga tubuh melalui herniasi fisiologisnya selama minggu keenam hingga minggu kesepuluh. Omfalokel terjadi pada 2,5/10.000 kelahiran dan terkait dengan angka mortalitas yang tinggi (25%) dan malformasi berat, seperti anomali jantung (50%), dan defek tabung saraf (40%). Sekitar 15% bayi lahir hidup dengan omfalokel mempunyai abnormalitas kromosom.

Gastroskisis (Gambar 15.31 C) adalah istilah yang digunakan untuk menonjol isi abdomen melalui dinding tubuh secara langsung ke rongga amnion. Kondisi ini terjadi di sebelah lateral umbilikus dan biasanya berada di sebelah kanan, dan defek ini kemungkinan besar disebabkan oleh penutupan abnormal dinding tubuh di sekeliling tangkai penghubung (lihat Bab 7). Visera tidak dilapisi oleh peritoneum atau amnion, dan usus dapat menjadi rusak akibat pajanan pada cairan amnion. Gastroskisis terjadi pada 1/10.000 kelahiran tapi frekuensinya semakin meningkat, terutama pada wanita muda (<20 tahun). Alasan peningkatan ini dan mengapa defek ini lebih sering pada bayi yang dilahirkan oleh wanita muda, tidak diketahui. Tidak seperti omfalokel, gastroskisis tidak terkait dengan abnormalitas kromosom atau defek berat lainnya sehingga angka kelangsungan hidupnya baik. Namun, volvulus (perputaran usus) yang menyebabkan gangguan pada suplai darah, dapat mematikan sebagian besar regio usus dan menyebabkan kematian janin.

Abnormalitas Duktus Vitelinus

Pada 2-4% orang, sebagian kecil **duktus vitelinus** menetap, membentuk suatu kantong keluar di ileum, **divertikulum Meckel** atau **divertikulum ileum** (Gambar 15.32A). Pada orang dewasa, divertikulum ini, yang berjarak sekitar 40-60 cm dari katup ileosaekum di batas antimesenterium ileum,

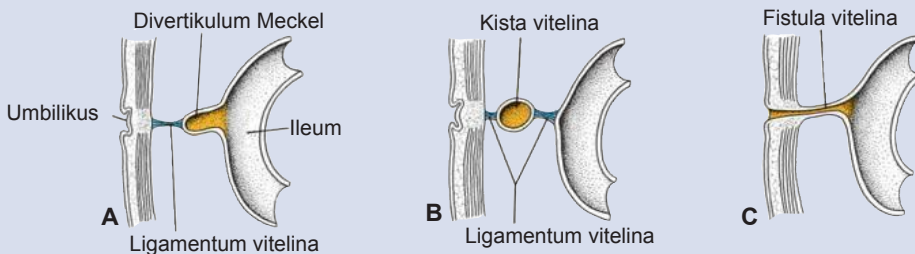
(lanjutan)



Gambar 15.31 **A.** Omfalokel yang menunjukkan kegagalan lengkung usus untuk kembali ke rongga tubuh sesudah herniasi fisiologis. Lengkung yang mengalami herniasi dilapisi oleh amnion. **B.** Omfalokel pada bayi baru lahir. **C.** Bayi baru lahir dengan gastroskisis. Lengkung usus terulur melalui defek penutupan di dinding tubuh ventral dan tidak dilapisi oleh amnion (lihat Bab 7).

biasanya tidak menimbulkan gejala apapun. Namun, bila divertikulum ini mengandung jaringan pankreas heterotopik atau mukosa lambung, divertikulum ini dapat

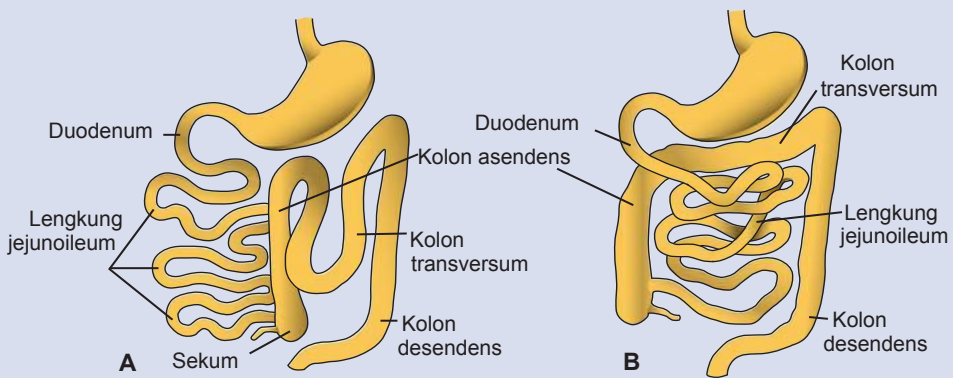
menyebabkan ulserasi, perdarahan, atau bahkan perforasi. Kadang, kedua ujung duktus vitelinus berubah menjadi korda fibrosa, dan bagian tengah



Gambar 15.32 Sisa duktus vitelinus. **A.** Divertikulum Meckel atau divertikulum ileum bersama dengan korda fibrosa (ligamentum vitelina). **B.** Kista vitelina melekat ke umbilikus dan dinding ileum melalui ligamentum vitelina. **C.** Fistula vitelina yang menghubungkan lumen ileum dengan umbilikus.

(berlanjut)

(lanjutan)



Gambar 15.33 A. Perputaran abnormal lengkung usus primer. Kolon berada di sisi kiri abdomen, dan lengkung usus halus berada di kanan. Ileum memasuki saekum dari kanan. B. Lengkung usus primer berputar 90° searah jarum jam (rotasi terbalik). Kolon transversum berjalan di belakang duodenum.

membentuk kista besar, **enterokistoma**, atau **kista vitelina** (Gambar 15.32B). Sejak korda fibrosa melintasi rongga peritoneum, lengkung usus dapat terpuntir mengelilingi pita fibrosa dan mengalami obstruksi, yang menyebabkan strangulasi atau volvulus. Pada variasi lainnya, duktus vitelinus tetap paten di seluruh panjangnya, yang membentuk hubungan langsung antara umbilikus dan traktus intestinum. Abnormalitas ini dikenal sebagai **fistula umbilikus**, atau **fistula vitelina** (Gambar 15.32C). Oleh karenanya, tinja janin dapat ditemukan di umbilikus.

Defek Rotasi Usus

Kelainan perputaran lengkung usus dapat menyebabkan terpuntirnya usus (**volvulus**) dan mengganggu suplai darah. Normalnya, lengkung usus primer berputar 270° berlawanan arah jarum jam. Namun, kadang-kadang rotasi yang terjadi hanya sebesar 90°. Bila hal ini terjadi, kolon dan saekum adalah bagian usus pertama yang kembali dari tali pusat, dan keduanya menetap di sisi kiri rongga abdomen (Gambar 15.33A). Lengkung yang kembali belakangan kemudian bergerak semakin ke kanan sehingga terjadi **kolon sisi-kiri**.

Rotasi terbalik lengkung usus terjadi bila lengkung usus primer berputar 90° searah jarum jam. Pada abnormalitas ini, kolon transversum berjalan di belakang duodenum (Gambar 15.33B) dan terletak di belakang arteri mesenterika superior.

Duplikasi lengkung usus dan kista dapat terjadi di mana saja di sepanjang tabung usus. Kedua kondisi ini paling sering ditemukan di regio ileum, tempat kondisi ini dapat bervariasi dari divertikulum dengan segmen yang panjang hingga yang kecil. Gejala biasanya muncul di awal kehidupan, dan 33% terkait dengan kecacatan lainnya, seperti atresia usus, anus imperforata, gastroskisis dan omfalokel. Penyebab kedua kondisi ini

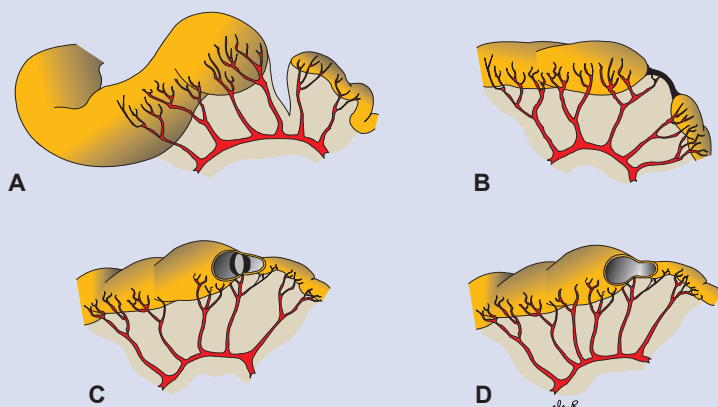
tidak diketahui, walaupun dapat disebabkan oleh proliferasi parenkim usus yang abnormal.

Atresia dan Stenosis Usus

Atresia dan stenosis dapat terjadi di mana saja di sepanjang usus. Sebagian besar terjadi di duodenum, paling sedikit di kolon dan sama banyaknya di jejunum dan ileum (1/1.500 kelahiran). Atresia di bagian atas duodenum kemungkinan disebabkan oleh tidak adanya rekanalisasi (Gambar 15.18). Namun, dari bagian distal duodenum ke arah kaudal, stenosis dan atresia diduga disebabkan oleh "**gangguan mendadak**" **vaskular** yang menyebabkan penekanan aliran darah dan nekrosis jaringan di satu bagian usus sehingga menimbulkan kecacatan. Diperkirakan bahwa gangguan ini mungkin disebabkan oleh kelainan rotasi, volvulus, gastroskisis, omfalokel, dan faktor lainnya. Namun, bukti-bukti baru menunjukkan bahwa masalah pada diferensiasi usus juga dapat menyebabkan kecacatan ini. Dengan demikian, kesalahan ekspresi beberapa gen HOX serta gen dan reseptor di famili FGF menyebabkan atresia usus. Pada 50% kasus, satu regio usus lenyap, dan pada 20%, korda fibrosa tetap ada (Gambar 15.34A,B). Pada 20% lainnya, terdapat penyempitan, dengan diafragma tipis yang memisahkan bagian usus yang besar dan kecil (Gambar 15.34C). Stenosis dan atresia multipel merupakan penyebab 10% sisa kecacatan ini, dengan frekuensi masing-masing sebesar 5% (Gambar 15.34D). **Apple peel atresia** merupakan penyebab 10% atresia. Atresia berada di bagian proksimal jejunum dan usus berukuran pendek, dengan bagian di sebelah distal lesi mem-

(berlanjut)

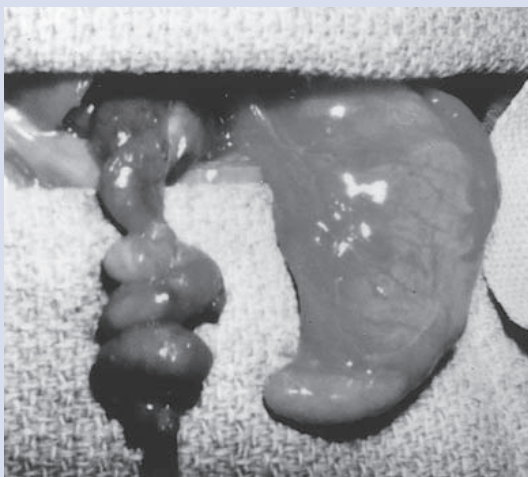
(lanjutan)



Gambar 15.34 Berbagai atresia dan stenosis usus yang paling sering dijumpai. A. Paling sering, terjadi pada 50% kasus; B dan C masing-masing terjadi pada 20% kasus, dan D terjadi pada 5% kasus. Kelainan-kelainan ini dapat disebabkan oleh masalah pada ekspresi HOX dan FGF dan reseptor FGF tertentu selama diferensiasi usus atau oleh gangguan vaskular; kelainan yang terjadi di bagian atas duodenum dapat disebabkan oleh tidak terjadinya rekanalisasi. Atresia A-C terjadi pada 95% kasus, dan stenosis D hanya pada 5%.

bentuk kumparan yang mengelilingi sisa mesenterium (Gambar 15.35). Pengaruh lahir tergantung pada jumlah usus yang mengalami kerusakan dan lokasinya. Bebe-

rapa bayi dengan keterlibatan usus yang luas mempunyai berat badan lahir rendah dan abnormalitas lainnya.



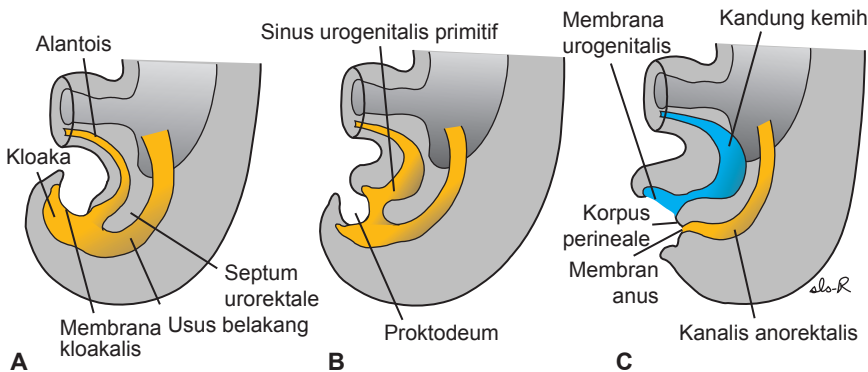
Gambar 15.35 Apple peel atresia, yang terjadi di jejunum dan menjadi penyebab 10% atresia usus. Bagian usus yang terkena membentuk kumparan di sekeliling sisa mesenterium.

USUS BELAKANG

Usus belakang membentuk sepertiga distal kolon transversum, kolon desendens, kolon sigmoideum, rektum dan bagian atas kanalis analis. Endoderm usus belakang juga membentuk lapisan dalam pada kandung kemih dan uretra (lihat Bab 16).

Bagian akhir usus belakang masuk ke dalam regio posterior kloaka, **kanalis anorektalis** primitif; alantois masuk ke bagian anterior, **sinus urogenitalis** primitif (Gambar 15.36A). Kloaka itu sendiri merupakan rongga yang dilapisi oleh endoderm dan di batas ventralnya dilapisi oleh ektoderm permukaan. Batas antara endoderm dan ektoderm ini membentuk **membrana kloakalis** (Gambar 15.36). Lapisan mesoderm, **septum urorektale**, memisahkan regio antara alantois dan usus belakang. Septum ini berasal dari penyatuan mesoderm yang melapisi *yolk sac* dan alantois di sekitarnya (Gambar 15.1 dan 15.36). Seiring dengan pertumbuhan mudigah dan berlanjutnya pelipatan kaudal, ujung septum urorektale menjadi berada dekat dengan membrana kloakalis (Gambar 15.36B,C). Pada akhir minggu ketujuh, membrana kloakalis ruptur, sehingga terbentuk lubang anus untuk usus belakang dan lubang ventral untuk sinus urogenitalis. Di antara kedua-

nya, ujung septum urorektale membentuk korpus perineale (badan perineum) (Gambar 15.36C). Bagian atas (dua pertiga) kanalis analis berasal dari endoderm usus belakang; bagian bawah (sepertiga) berasal dari ektoderm di sekitar **proktodeum** (Gambar 15.36B,C). Ektoderm di regio proktodeum di permukaan bagian kloaka berproliferasi dan melakukan invaginasi untuk membuat **celah anus** (Gambar 15.37D). Selanjutnya, degenerasi **membrana kloakalis** (kini disebut **membran anus**) membentuk kontinuitas di antara bagian atas dan bawah kanalis analis. Karena bagian kaudal kanalis analis berasal dari ektoderm, maka bagian ini disuplai oleh **arteri rektalis inferior**, cabang dari **arteri pudenda interna**. Namun, bagian kranial kanalis analis berasal dari endoderm sehingga disuplai oleh **arteri rektalis superior** yang merupakan kelanjutan dari **arteri mesenterika inferior**, yaitu arteri usus belakang. Taut antara regio endoderm dan ektoderm di kanalis analis ditandai oleh **linea pektinata**, tepat di bawah kolumna analis. Di garis ini, epitel berubah dari epitel silindris menjadi epitel gepeng berlapis.



Gambar 15.36 Regio kloaka di mudigah dalam berbagai tahapan perkembangan. A. Usus belakang masuk ke bagian posterior kloaka, bakal kanalis anorektalis; alantois masuk ke bagian anterior, bakal sinus urogenitalis. Septum urorektale dibentuk oleh penyatuan mesoderm yang melapisi alantois dan *yolk sac* (Gambar 14.10). Membrana kloakalis, yang membentuk batas ventral kloaka, terdiri dari ektoderm dan endoderm. B. Seiring dengan berlanjutnya pelipatan kaudal mudigah, septum urorektale bergerak mendekati membrana kloakalis. C. Pemanjangan tuberkulum genitale menarik bagian urogenital kloaka ke anterior; rupturnya membrana kloakalis menciptakan satu lubang untuk usus belakang dan satu lubang untuk sinus urogenitalis. Ujung septum urorektale membentuk korpus perineale.

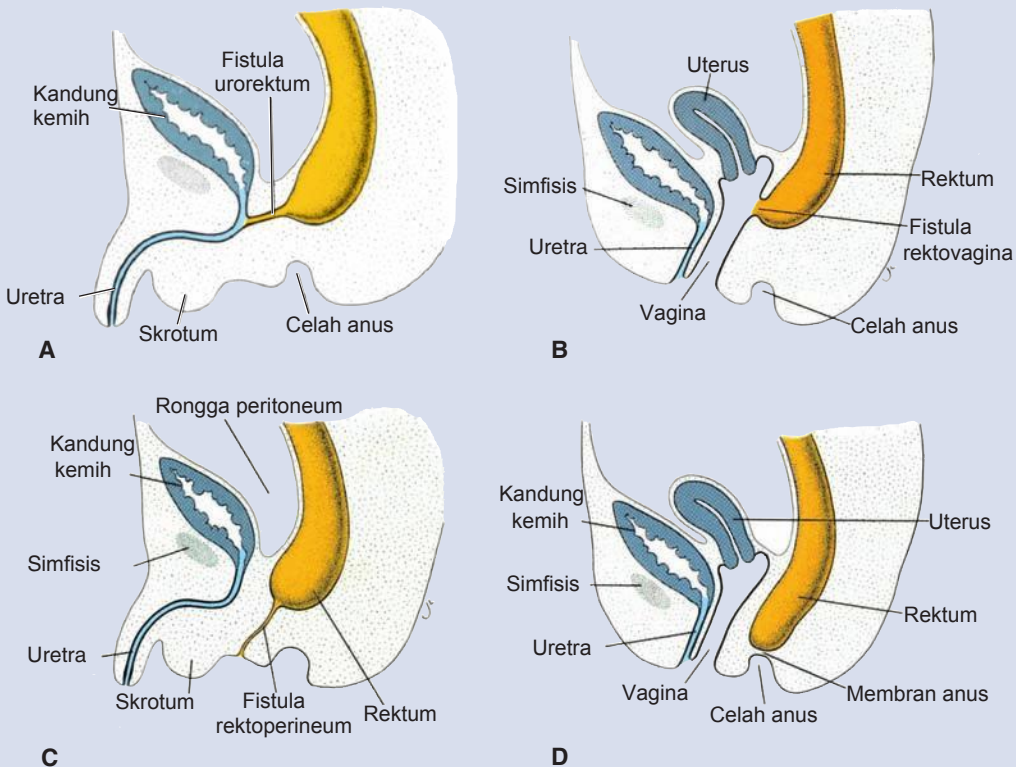
Korelasi Klinis

Abnormalitas Usus Belakang

Fistula rektouretra dan **rektovagina**, yang terjadi pada 1/5.000 kelahiran hidup, dapat disebabkan oleh abnormalitas pada pembentukan kloaka dan/atau septum urorektale. Sebagai contoh, jika kloaka terlalu kecil, atau jika septum urorektale tidak meluas cukup jauh ke kaudal, maka lubang usus belakang bergeser ke anterior sehingga lubang usus belakang masuk ke uretra atau vagina (Gambar 15.37A,B). **Fistula dan atresia** rektoanus bervariasi dalam derajat keparahannya dan dapat meninggalkan tabung sempit atau sisa fibrosa yang terhubung dengan permukaan perineum (Gambar 15.37C). Defek ini kemungkinan diakibatkan oleh kesalahan ekspresi gen-gen selama pembentukan sinyal epitel-mesenkim. **Anus imperforata**

terjadi jika membran anus gagal memecah (Gambar 15.37D).

Megacolon kongenital disebabkan oleh tidak adanya ganglion parasimpatis di dinding usus (**megacolon aganglionik** atau **penyakit Hirschsprung**). Ganglion ini berasal dari sel kista neuralis yang bermigrasi dari lipatan saraf ke dinding usus. Mutasi pada gen RET, suatu reseptor tirosin kinase yang terlibat dalam migrasi sel kista (lihat Bab 17), dapat menyebabkan megacolon kongenital. Pada sebagian besar kasus, rektum ikut terkena dan pada 80%, defek ini meluas ke titik tengah kolon sigmoideum. Hanya pada 10-20% yang mengenai kolon transversum dan segmen kanan kolon, dan pada 3% mengenai seluruh kolon.



Gambar 15.37 Fistula urorektum **A** dan rektovagina **B** yang disebabkan pemisahan usus belakang yang tidak sempurna dari sinus urogenitalis oleh septum urorektale. Defek ini juga dapat terjadi jika kloaka terlalu kecil, yang menyebabkan lubang di usus belakang bergeser ke anterior. **C**, fistula rektoperineum. Defek mungkin diakibatkan oleh kesalahan ekspresi gen selama pembentukan sinyal epitel-mesenkim di regio ini. **D**, Anus imperforata disebabkan oleh kegagalan membran anus untuk pecah.

Ringkasan

Epitel sistem pencernaan dan parenkim turunannya berasal dari endoderm; jaringan ikat, komponen otot, dan komponen peritoneum berasal dari mesoderm. Berbagai regio tabung usus, seperti esofagus, lambung, duodenum, dsb. ditentukan oleh gradien RA yang menyebabkan ekspresi faktor transkripsi yang unik untuk masing-masing regio (Gambar 15.2A). Selanjutnya, diferensiasi usus dan turunannya bergantung interaksi timbal balik antara endoderm usus (epitel) dan mesoderm di sekitarnya (interaksi epitel-mesenkim). Gen HOX di mesoderm diinduksi oleh SHH yang disekresikan oleh endoderm usus dan mengatur penyusunan kraniokaudal pada usus dan turunannya. Sistem usus berjalan dari membrana orofaringealis ke membrana kloakalis (Gambar 15.5) dan terbagi menjadi usus faring, usus depan, usus tengah dan usus belakang. Usus faring membentuk faring dan kelenjar terkait (lihat Bab 17).

Usus depan membentuk esofagus, trakea dan tunas paru, lambung, dan duodenum di sebelah proksimal muara duktus biliaris. Selain itu, hati, pankreas dan aparatus biliaris berkembang sebagai pertumbuhan keluar dari epitel endoderm bagian atas duodenum (Gambar 15.15). Karena bagian atas usus depan terbagi oleh suatu septum (septum trakeoesofageale) menjadi esofagus di bagian posterior serta trakea dan tunas paru di bagian anterior, deviasi septum dapat menyebabkan adanya lubang abnormal di antara trakea dan esofagus. Epitel korda hati dan sistem biliaris yang tumbuh keluar masuk ke dalam septum transversum (Gambar 15.15) berdiferensiasi menjadi parenkim. Sel-sel hematopoietik (terdapat di dalam hati dalam jumlah yang lebih besar sebelum lahir dibandingkan dengan sesudah lahir), sel Kupffer, dan sel jaringan ikat berasal dari mesoderm. Pankreas berkembang dari tunas ventral dan tunas dorsal yang kemudian menyatu membentuk pankreas definitif (Gambar 15.19 dan 15.20). Kadang, kedua bagian tersebut mengelilingi duodenum (pankreas anular), yang menyebabkan konstiksi pada usus (Gambar 15.23).

Usus tengah membentuk lengkung usus primer (Gambar 15.24), yang menghasilkan duodenum di sebelah distal muara duktus biliaris, dan berlanjut ke tautan dua pertiga proksimal kolon transversum dengan sepertiga distalnya. Di puncaknya, lengkung usus primer untuk sementara tetap terhubung langsung dengan yolk sac melalui duktus vitelinus. Selama minggu keenam, lengkung tumbuh secara cepat sehingga menonjol ke dalam-

tali pusat (herniasi fisiologis) (Gambar 15.26). Selama minggu kesepuluh, lengkung usus ini kembali ke dalam rongga abdomen. Sementara proses ini berlangsung, lengkung usus tengah berputar 270° berlawanan arah jarum jam (Gambar 15.27). Sisa duktus vitelinus, kegagalan usus tengah untuk kembali ke rongga abdomen, kelainan perputaran, stenosis dan duplikasi bagian-bagian usus, merupakan abnormalitas yang sering dijumpai.

Usus belakang membentuk regio dari sepertiga distal kolon transversum ke bagian atas kanalis analis; bagian distal kanalis analis dibentuk dari ektoderm. Usus belakang masuk ke regio posterior kloaka (bakal kanalis anorektalis), dan alantois masuk ke regio anterior (bakal sinus urogenitalis). Septum urorektale akan membagi kedua regio ini (Gambar 15.36) dan terpecahnya membrana kloakalis yang menutupi area ini akan membuat hubungan ke bagian luar bagi anus dan sinus urogenitalis. Abnormalitas ukuran di regio posterior kloaka menggeser lubang anus ke arah anterior, yang menyebabkan timbulnya atresia dan fistula rektovagina dan rektouretra (Gambar 15.37).

Kanalis analis itu sendiri berasal dari endoderm (bagian kranial) dan ektoderm (bagian kaudal). Bagian kaudal dibentuk melalui invaginasi ektoderm di sekitar proktodeum. Suplai vaskular ke kanalis analis mencerminkan asalnya yang berbeda. Oleh sebab itu, bagian kranial disuplai oleh arteri rektalis superior dari arteri mesenterika inferior yaitu arteri usus belakang, sedangkan bagian kaudal disuplai oleh arteri rektalis inferior, cabang dari arteri pudenda interim.

Masalah untuk Dipecahkan

1. Ultrasonografi pranatal menunjukkan adanya polihidramnion pada usia kehamilan 36 minggu dan saat lahir, bayi memiliki cairan yang berlebihan di dalam mulutnya dan mengalami kesulitan bernapas. Cacat lahir apakah yang mungkin menyebabkan kondisi ini?
2. Ultrasonografi pranatal pada usia kehamilan 20 minggu mengungkapkan adanya massa di garis tengah yang tampaknya berisi usus dan dibungkus oleh membran. Diagnosis apa yang akan Anda tegakkan, dan bagaimanakah prognosisnya untuk janin ini?
3. Saat lahir, seorang bayi perempuan mengeluarkan mekonium dari vaginanya dan tidak terdapat lubang anus. Cacat lahir tipe apakah yang dimiliki oleh bayi ini dan apa asal embriologisnya?



Bab 16

Sistem Urogenital

Secara fungsional, sistem urogenital dapat dibagi menjadi dua komponen yang sama sekali berbeda: **sistem urinarium** dan **sistem genitalia**. Namun secara embriologis dan anatomis, keduanya berkaitan erat. Keduanya berasal dari satu *mesodermal ridge* (**mesoderm intermediat**) di sepanjang dinding posterior rongga abdomen, dan pada mulanya, saluran ekskresi kedua sistem masuk ke rongga yang sama, kloaka.

SISTEM URINARIUM

Sistem Ginjal

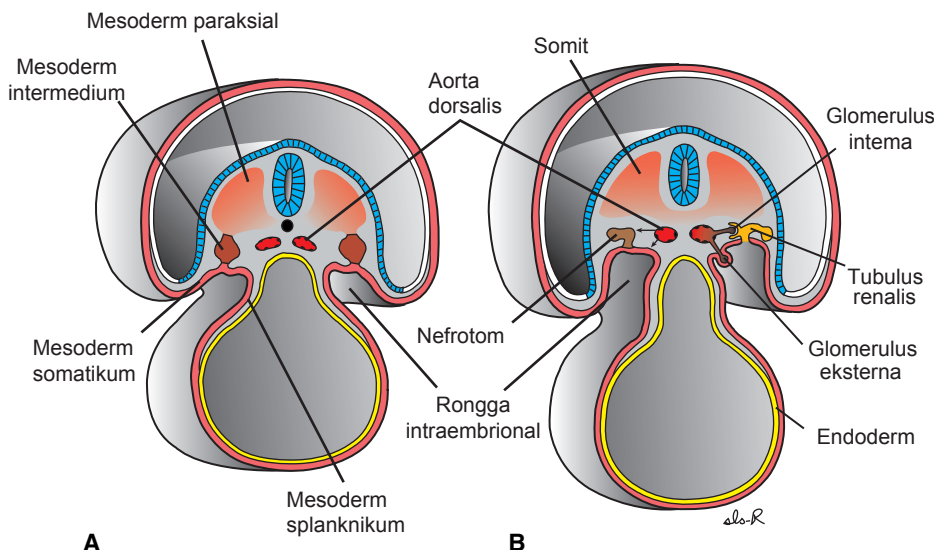
Selama kehidupan intrauterin, pada manusia terbentuk tiga sistem ginjal yang sedikit tumpang-tindih dalam urutan dari kranial-ke-kaudal: **pronefros**, **mesonefros** dan **metanefros**. Pronefros bersifat rudimenter dan non-fungsional; mesonefros mungkin berfungsi dalam jangka pendek selama awal kehidupan janin; metanefros membentuk ginjal permanen.

Pronefros

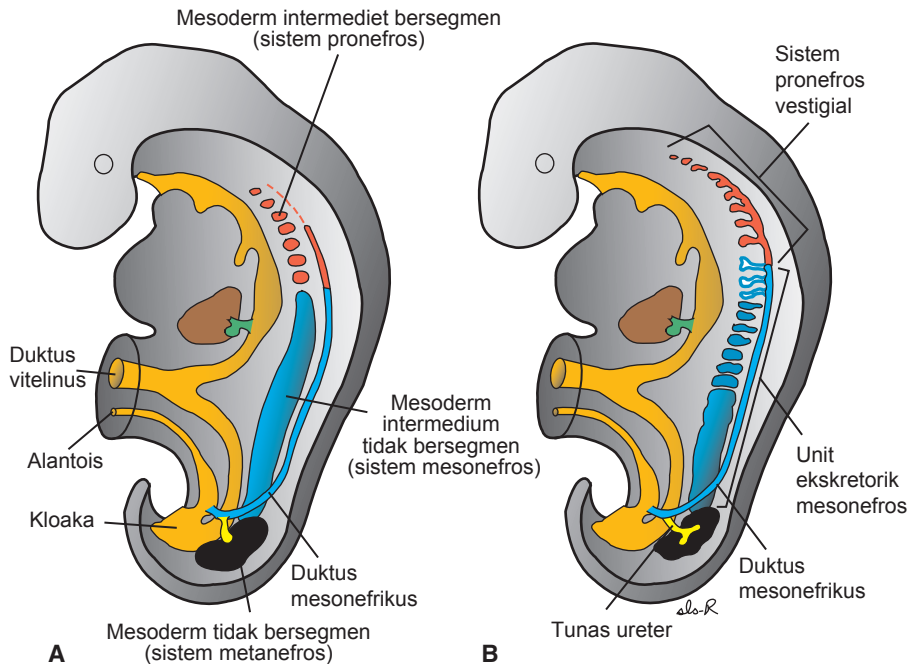
Di awal minggu keempat, pronefros terdiri dari 7-10 kelompok sel padat di regio servikal (Gambar 16.1 dan 16.2). Kelompok ini membentuk unit ekskretorik vestigial, nefrotom, yang mengalami regresi sebelum kelompok yang terletak lebih ke kaudal terbentuk. Pada akhir minggu keempat, semua tanda adanya sistem pronefros telah lenyap.

Mesonefros

Mesonefros dan duktus mesonefrikus berasal dari mesoderm intermediat dari segmen atas toraks hingga segmen atas lumbal (L3) (Gambar 16.2). Di awal minggu keempat perkembangan, selama regresi sistem pronefros, muncul tubulus ekskretorik pertama pada sistem mesonefros. Tubulus-tubulus ini memanjang dengan cepat, membentuk lengkung berbentuk S, dan mendapat berkas kapiler yang akan membentuk sebuah glomerulus di ekstremitas medialnya (Gambar 16.3A). Di sekitar glomerulus, tubulus membentuk **kapsula Bowman**, dan bersama-sama, struktur ini



Gambar 16.1 Potongan transversal melalui mudigah dalam berbagai tahapan perkembangan yang menunjukkan pembentukan tubulus renalis. A. 21 hari. B. 25 hari. Perhatikan pembentukan glomerulus eksterna dan interna dan adanya hubungan langsung antara rongga intraembrional dan tubulus renalis.



Gambar 16.2 A. Hubungan mesoderm intermediet pada sistem pronefros, mesonefros dan metanefros. Di regio servikal dan toraks atas, mesoderm intermediet berseghmen; di regio toraks bawah, lumbal dan sakral, mesoderm membentuk massa jaringan tak berseghmen yang padat, korda nefrogenik. Perhatikan duktus koligens longitudinal, mulanya terbentuk oleh pronefros, namun kemudian dibentuk oleh mesonefros (duktus mesonefrikus). B. Tubulus ekskretorik sistem pronefros dan mesonefros pada mudigah berusia 5 minggu.

membentuk **korpuskulum renis**. Di lateral, tubulus masuk ke duktus koligens (*collecting duct*) longitudinal yang dikenal sebagai **duktus mesonefrikus** atau **duktus Wolffii** (Gambar 16.2 dan 16.3).

Di pertengahan bulan kedua, mesonefros membentuk organ ovoid besar di kedua sisi garis tengah (Gambar 16.3). Karena gonad yang sedang berkembang terletak di sisi medial, bubungan yang terbentuk oleh kedua organ dikenal sebagai **urogenital ridge** (bubungan urogenital) (Gambar 16.3). Sementara tubulus kaudal masih berdiferensiasi, tubulus kranial dan glomerulus menunjukkan perubahan degeneratif, dan pada akhir bulan kedua, sebagian besar telah lenyap. Pada pria, beberapa tubulus kaudal dan duktus mesonefrikus menetap dan ikut dalam pembentukan sistem genitalia, tetapi struktur-struktur ini menghilang pada wanita.

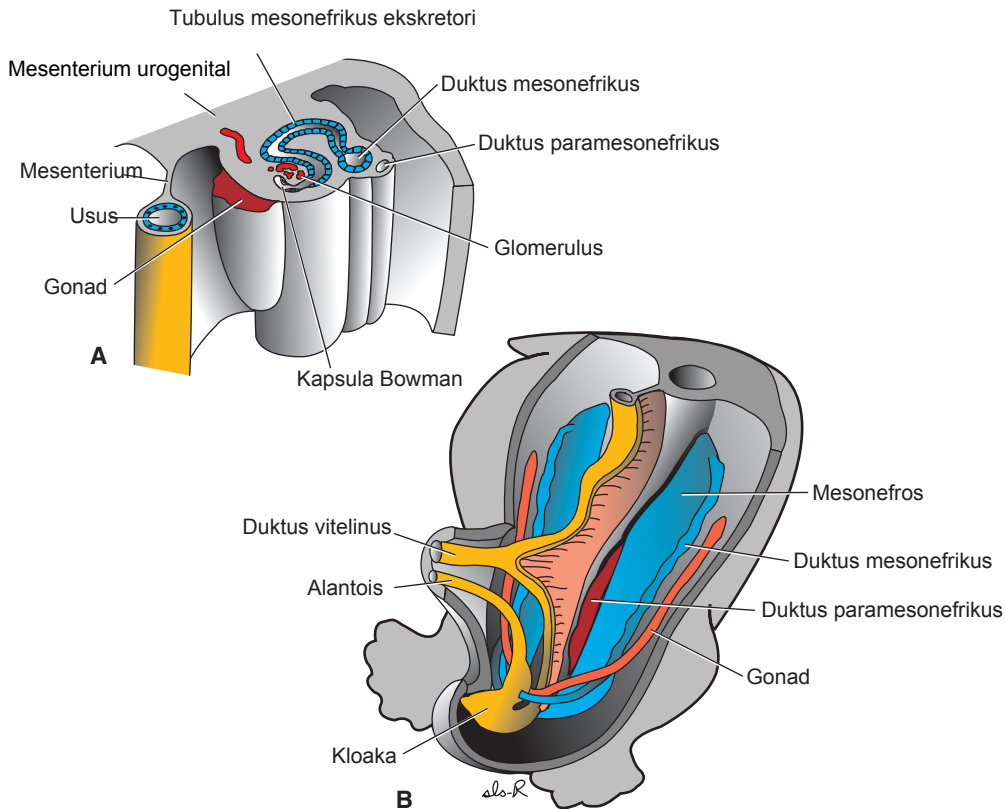
Metanefros: Ginjal Definitif

Organ urinarium ketiga, **metanefros** atau **ginjal permanen**, muncul di minggu kelima. Unit ekskretoriknya dibentuk dari **mesoderm metanefros** (Gambar 16.4) dengan cara yang sama seperti pada sistem mesonefros. Perkembangan sistem duktusnya berbeda dengan sistem ginjal lainnya.

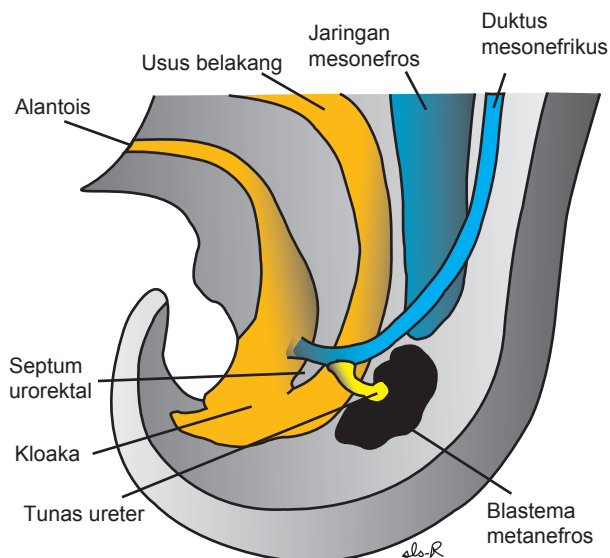
Sistem Pengumpul

Duktus koligens pada ginjal permanen dibentuk dari **tunas ureter**, suatu pertumbuhan keluar dari duktus mesonefrikus di dekat muaranya ke kloaka (Gambar 16.4). Tunas ini menembus jaringan metanefros, yang ujung distalnya terbentuk seperti topi (Gambar 16.4). Kemudian, tunas ini melebar, membentuk **pelvis renalis** primitif, dan terbelah menjadi bagian kranial dan kaudal, yaitu bakal **kaliks mayor** (Gambar 16.5A,B).

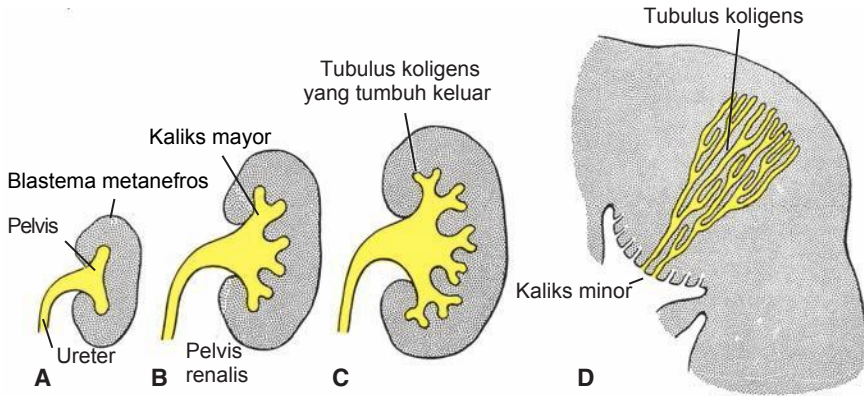
Setiap kaliks membentuk dua tunas baru sambil menembus jaringan metanefros. Tunas ini terus membelah hingga terbentuk 12 generasi tubulus atau lebih (Gambar 16.5). Sementara itu, di perifer, lebih banyak tubulus yang terbentuk hingga akhir bulan kelima. Tubulus-tubulus ordo kedua membesar dan menyerap tubulus generasi ketiga dan keempat, membentuk **kaliks minor** pelvis renalis. Selama perkembangan selanjutnya, tubuli koligentes (*collecting tubules*) pada generasi kelima dan berikutnya memanjang dan berkumpul di kaliks minor, membentuk **piramidis renalis** (Gambar 16.5D). **Tunas ureter membentuk ureter, pelvis renalis, kaliks mayor dan minor, dan sekitar 1-3 juta tubuli koligentes.**



Gambar 16.3 **A.** Potongan transversal melalui *urogenital ridge* di regio toraks bawah pada mudigah berusia 5 minggu yang menunjukkan pembentukan tubulus ekskretori pada sistem mesonefros. Perhatikan kemunculan kapsula Bowman dan gonadal ridge. Mesonefros dan gonad menempel pada dinding abdomen posterior melalui mesenterium urogenital yang lebar. **B.** Hubungan gonad dan mesonefros. Perhatikan ukuran mesonefros. Duktus mesonefrikus (duktus wolffii) berjalan di sepanjang sisi lateral mesonefros.



Gambar 16.4 Hubungan usus belakang dan kloaka di akhir minggu kelima. Tunas ureter menembus mesoderm metanefros (blastema).

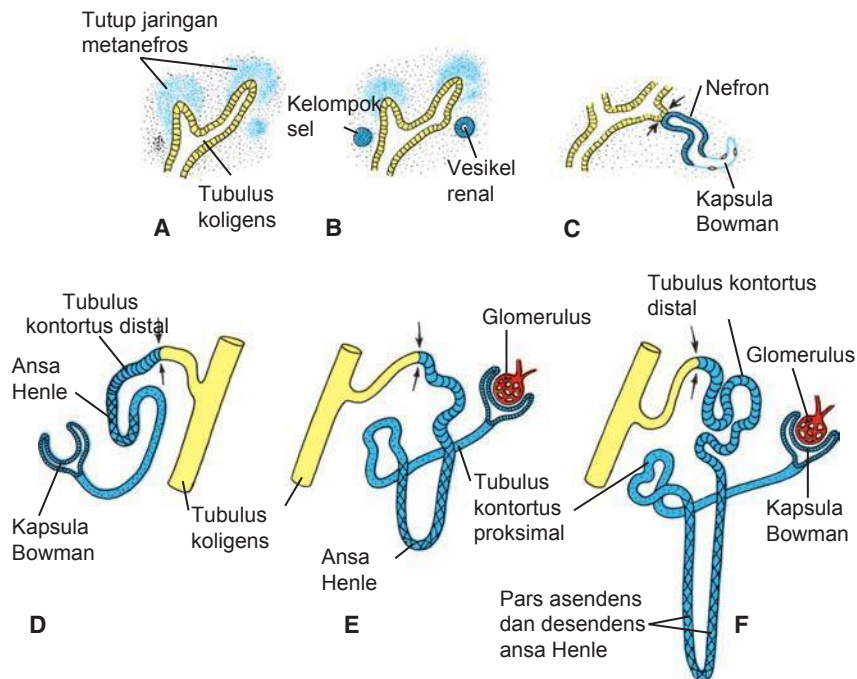


Gambar 16.5 Perkembangan pelvis renalis, kaliks, dan tubulus koligens pada metanefros. **A.** 6 minggu. **B.** Di akhir minggu keenam. **C.** 7 minggu. **D.** Bayi baru lahir. Perhatikan bentuk piramid dari tubuli koligentes yang masuk ke kaliks minor.

Sistem Ekskretorik

Setiap tubulus koligens yang baru terbentuk, di bagian distalnya ditutupi oleh **tutup jaringan metanefros** (Gambar 16.6A). Di bawah pengaruh induktif tubulus, sel-sel jaringan penutup membentuk vesikel kecil, **vesikel renal**, yang nantinya akan membentuk tubulus berbentuk S yang kecil (Gambar 16.6B,C). Kapiler-kapiler tumbuh ke dalam kantong di salah satu ujung S dan berdiferensiasi menjadi **glomerulus**. Tubulus

ini bersama dengan glomerulusnya, membentuk **nefron**, atau **unit ekskretorik**. Ujung proksimal setiap nefron membentuk **kapsula Bowman**, yang mengalami indentasi dalam oleh glomerulus (Gambar 16.6C,D). Ujung distal membentuk hubungan langsung dengan salah satu tubulus koligens, yang membentuk saluran dari kapsula Bowman ke unit pengumpul. Pemanjangan tubulus ekskretorik secara terus-menerus menyebabkan pembentukan **tubulus kontortus proksimal**, **ansa**



Gambar 16.4 Hubungan usus belakang dan kloaka di akhir minggu kelima. Tunas ureter menembus mesoderm metanefros (blastema).

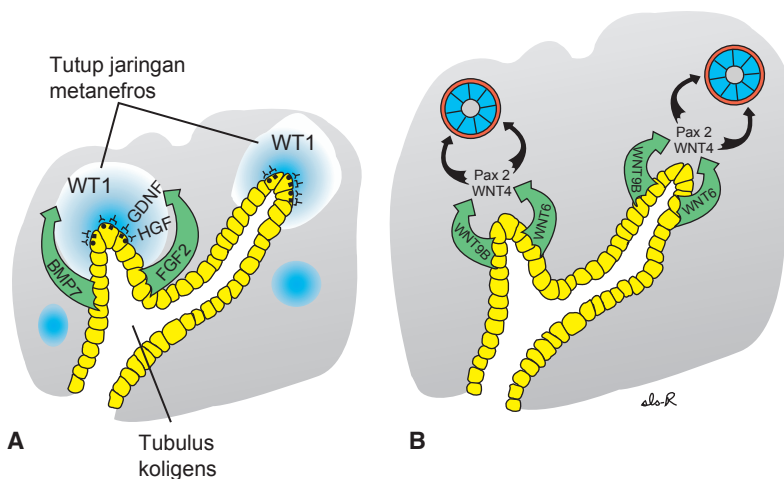
Henle, dan tubulus kontortus distal (Gambar 16.6E,F). Dengan demikian, ginjal terbentuk dari dua sumber: (1) mesoderm metanefros, yang membentuk unit ekskretorik dan (2) tunas ureter, yang membentuk sistem pengumpul.

Nefron terus terbentuk hingga saat lahir, yaitu saat terdapat sekitar 1 juta nefron pada masing-masing ginjal. Produksi urin dimulai di awal kehamilan, segera sesudah diferensiasi kapiler glomerulus, yang mulai terbentuk pada minggu ke-10. Saat lahir, ginjal tampak berlobus, tetapi gambaran berlobus ini menghilang selama masa bayi akibat pertumbuhan nefron lebih lanjut, walaupun jumlahnya tidak bertambah.

Regulasi Molekular Pembentukan Ginjal

Seperti halnya pada sebagian besar organ, diferensiasi ginjal melibatkan interaksi epitel mesenkim. Pada contoh ini, epitel tunas ureter dari mesonefros berinteraksi dengan mesenkim blastema metanefros (Gambar 16.7). Mesenkim mengekspresikan **WT1**, suatu faktor transkripsi yang membuat jaringan ini kompeten untuk berespons terhadap induksi oleh tunas ureter. WT1 juga mengatur pembentukan **glial-derived neurotrophic factor (GDNF)** dan **hepatocyte growth factor (HGF atau scatter factor)** oleh mesenkim, dan protein-protein ini merangsang

percabangan dan pertumbuhan tunas ureter (Gambar 16.7A). **Reseptor tirosin kinase RET**, untuk GDNF, dan **MET**, untuk HGF, disintesis oleh epitel tunas ureter, yang membentuk jalur pembentukan sinyal di antara kedua jaringan. Selanjutnya, tunas menginduksi mesenkim melalui **fibroblast growth factor 2 (FGF2)** dan **bone morphogenetic protein 7 (BMP7)** (Gambar 16.7A). Kedua faktor pertumbuhan ini menghambat apoptosis dan merangsang proliferasi di mesenkim metanefros sambil mempertahankan produksi **WT1**. Perubahan mesenkim menjadi epitel untuk pembentukan nefron juga diperantarai oleh tunas ureter melalui ekspresi **WNT9B** dan **WNT6**, yang meningkatkan **PAX2** dan **WNT4** di mesenkim metanefros. **PAX2** mendorong pepadatan mesenkim yang bersiap untuk membentuk tubulus, sedangkan **WNT4** menyebabkan mesenkim yang telah memadat mengalami epitelisasi dan membentuk tubulus (Gambar 16.7B). Karena interaksi-interaksi ini, terjadi pula modifikasi di dalam matriks ekstraselular. Dengan demikian, **fibronektin**, **kolagen I**, dan **kolagen III** digantikan oleh **laminin** dan **kolagen tipe IV**, yang khas untuk lamina basalis epitel (Gambar 16.7B). Selain itu, juga disintesis molekul adhesi sel **syndecan** dan **E-cadherin** yang penting untuk pepadatan mesenkim menjadi epitel.



Gambar 16.7 Gen-gen yang terlibat dalam diferensiasi ginjal. A. WT1, diekspresikan oleh mesenkim, memungkinkan jaringan ini untuk berespons terhadap induksi oleh tunas ureter. GDNF dan HGF, yang juga dihasilkan oleh mesenkim, berinteraksi melalui reseptornya, masing-masing yaitu RET dan MET, di epitel tunas ureter, untuk merangsang pertumbuhan tunas dan mempertahankan interaksinya. Faktor pertumbuhan FGF2 dan BMP7 merangsang proliferasi mesenkim dan mempertahankan ekspresi WT1. B. WNT9B dan WNT6 yang disekresi oleh cabang-cabang epitel tunas ureter menyebabkan peningkatan PAX2 dan WNT4 di mesenkim sekitar. Selanjutnya, gen-gen ini menyebabkan mesenkim mengalami epitelisasi (PAX2) dan kemudian membentuk tubulus (WNT4). Perubahan dalam matriks ekstraselular juga terjadi sedemikian rupa sehingga laminin dan kolagen tipe IV membentuk membrana basalis (oranye) untuk sel epitel.

Korelasi Klinis

Tumor dan Cacat Ginjal

Tumor Wilms adalah kanker ginjal yang biasanya mengenai anak berusia 5 tahun meskipun juga dapat terjadi pada janin. Tumor Wilms disebabkan oleh mutasi di gen *WT1* pada 1 lp 13, dan dapat terkait dengan abnormalitas dan sindrom lainnya. Sebagai contoh, **sindrom WAGR** ditandai dengan tumor Wilms, aniridia, gonadoblastoma (tumor pada gonad), dan retardasi mental (disabilitas intelektual). Kumpulan defek ini disebabkan oleh mikrodelsi di kromosom 11 yang mencakup gen *PAX6* (aniridia) dan gen *WT1* yang hanya terpisah 700 kb. Demikian juga, **sindrom Denys-Drash** yang terdiri dari gagal ginjal, ambiguous genitalia dan tumor Wilms.

Displasia dan agenesis ginjal adalah spektrum dari malformasi berat dan merupakan penyakit primer yang memerlukan dialisis dan transplantasi ginjal pada tahun pertama kehidupan. **Displasia ginjal multikistik** adalah salah satu contoh dari kelompok abnormalitas ini yang ditandai dengan sejumlah duktus dikelilingi oleh sel-sel yang tidak berdiferensiasi. Nefron gagal berkembang, dan tunas ureter gagal membentuk percabangan sehingga duktus koligens tidak pernah terbentuk. Pada beberapa kasus, defek ini menyebabkan involusi ginjal dan **agenesis ginjal**. Agenesis ginjal juga dapat terjadi jika interaksi antara mesoderm metanefros dan tunas ureter gagal terjadi. Normalnya, selama interaksi, **GDNF** yang dihasilkan oleh mesoderm metanefros, menyebabkan percabangan dan pertumbuhan tunas ureter. Dengan demikian, mutasi pada gen-gen yang mengatur ekspresi sinyal **GDNF** dapat menyebabkan agenesis ginjal. Contoh-contohnya meliputi gen *SALL1*, yang menjadi penyebab sindrom Townes-Brock; *PAX2* yang menyebabkan sindrom koloboma ginjal; dan *EYA1* yang menyebabkan sindrom brankio-otorenal. Agenesis ginjal bilateral, yang terjadi pada 1/10.000 kelahiran, menyebabkan gagal ginjal. Bayi memperlihatkan **sekuens Potter**, yang ditandai oleh anuria, oligohidramnion (penurunan volume cairan amnion), dan hipoplasia paru akibat oligohidramnion. Pada 85% kasus, defek berat lainnya, termasuk tidak adanya atau abnormalitas vagina dan uterus, duktus deferens, dan vesikula seminalis, turut menyertai kondisi ini. Defek terkait yang sering dijumpai pada sistem lainnya mencakup anomali jantung, atresia trakea dan duodenum, langit-langit dan bibir sumbing, dan abnormalitas otak. Akibat oligohidramnion, rongga uterus menjadi tertekan sehingga menyebabkan penampakan janin yang khas, termasuk wajah yang datar (Potter Facies) dan *club feet*.

Pada **penyakit ginjal polistik kongenital** (Gambar 16.8), terbentuk sejumlah kista. Kondisi ini dapat diwariskan sebagai penyakit resesif autosom atau dominan autosom atau dapat disebabkan oleh

faktor lainnya. **Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)**, yang terjadi pada 1/5.000 kelahiran, merupakan penyakit progresif yang ditandai dengan terbentuknya kista-kista dari duktus koligens. Ginjal menjadi sangat besar, dan terjadi gagal ginjal pada masa bayi atau kanak-kanak. Pada **autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)**, kista terbentuk dari seluruh segmen nefron dan biasanya tidak menyebabkan gagal ginjal hingga dewasa. Penyakit dominan autosom lebih sering dijumpai (1/500 hingga 1/1.000 kelahiran), tetapi kurang progresif dibandingkan penyakit resesif autosom. Kedua tipe penyakit terkait dengan mutasi pada gen-gen yang mengkode protein yang terletak di silia dan penting untuk fungsi silia. Abnormalitas ini termasuk dalam kelompok penyakit yang sedang berkembang yang disebut **siliopati** yang disebabkan oleh mutasi pada protein terkait silia. Penyakit ini mencakup **sindrom Bardet-Biedal**, yang ditandai oleh kista ginjal, obesitas, disabilitas intelektual, dan cacat ekstremitas, dan **sindrom Meckel Gruber**, yang ditandai oleh kista ginjal, hidrosefalus, mikroftalmia, langit-langit sumbing, tidak adanya traktus olfaktorius, dan polidaktili. Karena silia terdapat di sebagian besar tipe sel dan jaringan, banyak sistem organ dapat dipengaruhi oleh abnormalitas pada struktur dan fungsi silia.

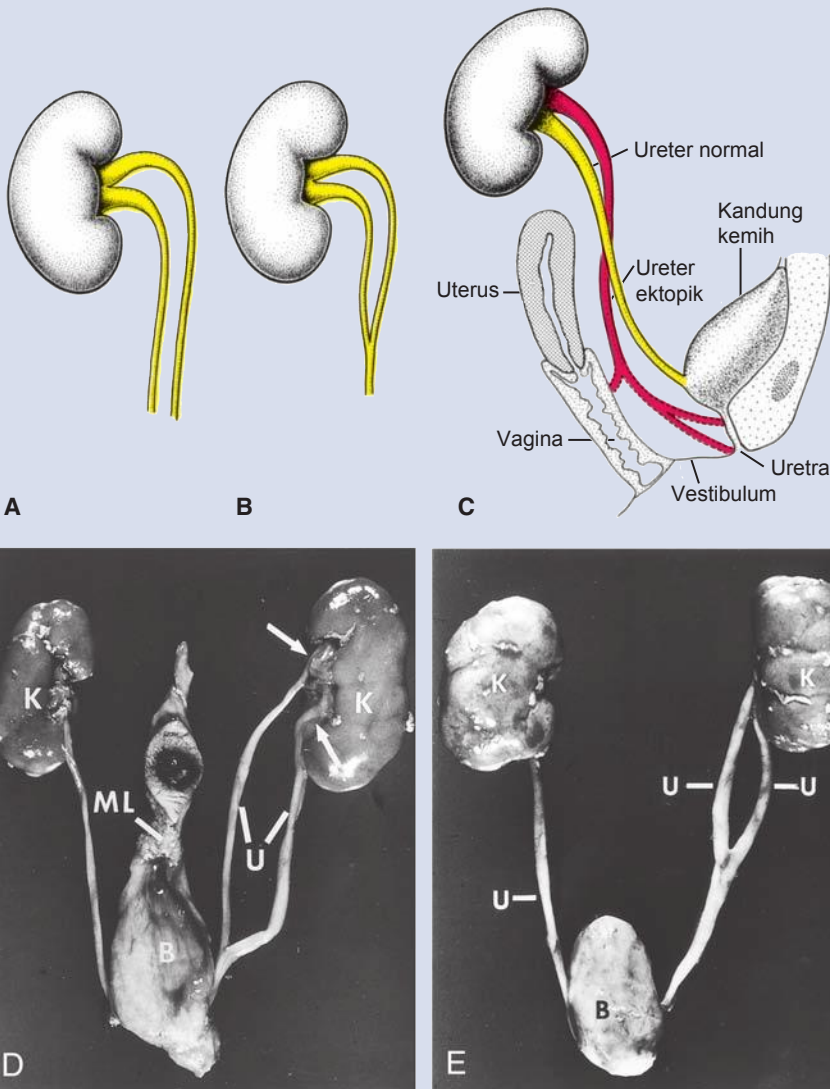
Duplikasi ureter disebabkan oleh pembelahan dini tunas ureter (Gambar 16.9). Pembelahan dapat terjadi secara parsial atau komplet, dan jaringan metanefros dapat terbelah menjadi dua bagian, masing-masing dengan pelvis renalis dan ureternya sendiri. Namun, yang lebih sering, kedua bagian memiliki sejumlah lobus bersama sebagai akibat dari tubulus koligens yang saling bercampur. Pada kasus yang jarang, satu ureter terhubung ke kandung kemih, dan lainnya bersifat ektopik, masuk ke vagina, uretra atau vestibulum (Gambar 16.9C). Abnormalitas ini disebabkan oleh perkembangan dari kedua tunas ureter. Salah satu tunas biasanya berada di posisi yang normal, sedangkan tunas abnormal bergeser ke bawah bersama dengan duktus mesonefrikus. Akibatnya, tunas abnormal ini memiliki muara abnormal yang rendah ke regio kandung kemih, uretra, vagina atau epididimis.



Gambar 16.8 Penampakan permukaan ginjal janin dengan kista multipel yang khas untuk penyakit ginjal polistik.

(berlanjut)

(lanjutan)

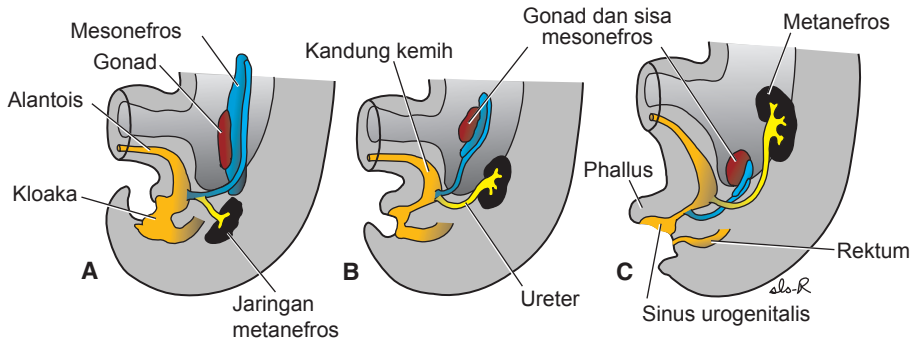


Gambar 16.9 A,B. Ureter ganda secara lengkap dan parsial. C. Kemungkinan letak muara uretra ektopik di vagina, uretra dan vestibulum. D,E. Fotomikrograf duplikasi ureter (U) secara lengkap dan parsial. Tanda panah, duplikasi hilum; B, kandung kemih; K, ginjal; ML, ligamentum umbilikale medianum.

Letak Ginjal

Ginjal, pada awalnya berada di regio pelvis, kemudian bergeser ke posisi lebih kranial di abdomen. **Naiknya ginjal** ini disebabkan oleh berkurangnya kelengkungan tubuh dan oleh pertumbuhan tubuh di regio lumbal dan sakral (Gambar 16.10). Di pelvis, metanefros menerima

suplai arterinya dari cabang pelvis aorta. Selama proses naiknya ginjal ke rongga abdomen, ginjal divaskularisasi oleh arteri yang berasal dari aorta yang terletak lebih tinggi. Pembuluh darah di bagian bawah biasanya mengalami degenerasi, tetapi beberapa di antaranya mungkin menetap.



Gambar 16.10 A-C. Naiknya ginjal. Perhatikan perubahan posisi di antara sistem mesonefros dan metanefros. Sistem mesonefros hampir berdegenerasi seluruhnya, dan hanya sedikit sisa yang menetap berkontak erat dengan gonad. Pada mudigah pria dan wanita, gonad turun dari letak aslinya ke letak yang lebih rendah.

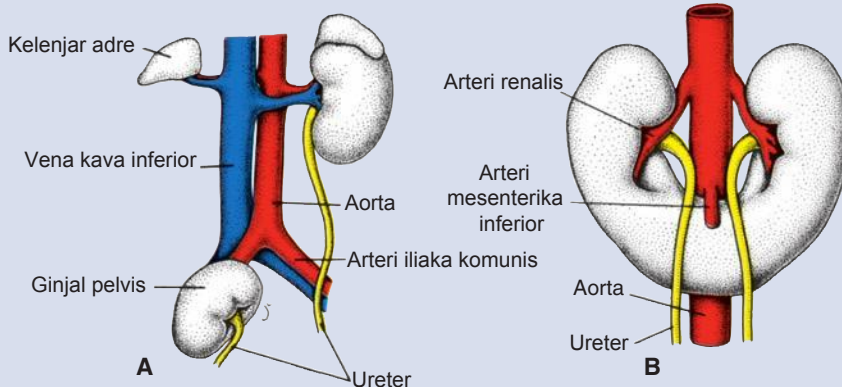
Korelasi Klinis

Letak Abnormal Ginjal

Sewaktu naik, ginjal melewati garpu arteri yang dibentuk oleh arteri umbilikalis, tetapi kadang, salah satu ginjal gagal melakukannya. Ginjal tetap berada di dalam pelvis dan terletak dekat dengan arteri iliaka komunis, kondisi ini dikenal sebagai **ginjal pelvis** (Gambar 16.11A). Kadang, ginjal-ginjal ini terdorong mendekati satu sama lain sewaktu berjalan melewati garpu arteri sehingga kedua kutub bawahnya menyatu, yang membentuk ginjal tapal kuda (Gambar 16.11B,C). **Ginjal tapal kuda** biasanya terletak setinggi vertebra

lumbal bagian bawah, akibat proses naiknya dihambat oleh pangkal arteri mesenterika inferior (Gambar 16.11B). Ureter berasal dari permukaan anterior ginjal dan berjalan di sebelah ventral isthmus ke arah kaudal. Ginjal tapal kuda ditemukan pada 1/600 orang.

Arteri renalis aksesorius sering dijumpai; arteri ini berasal dari menetapnya pembuluh darah embrional yang terbentuk selama proses naiknya ginjal. Arteri-arteri ini biasanya berasal dari aorta dan masuk ke kutub superior atau inferior ginjal.



(berlanjut)

(lanjutan)



Gambar 16.11 A. Ginjal pelvis unilateral yang menunjukkan letak kelenjar adrenal pada sisi yang terkena. B,C. Gambar dan fotomikrograf ginjal tapal kuda yang menunjukkan letak arteri mesenterika inferior.

Fungsi Ginjal

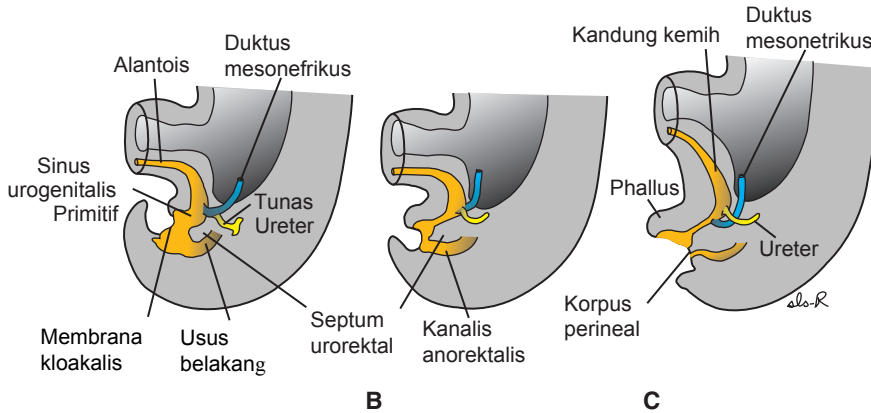
Ginjal definitif yang dibentuk dari metanefros mulai berfungsi mendekati minggu ke-12. Urin dialirkan ke rongga amnion dan bercampur dengan cairan amnion. Cairan ini ditelan oleh janin dan didaur ulang melalui ginjal. Selama kehidupan janin, ginjal tidak bertanggung jawab untuk ekskresi zat sisa, karena plasenta yang melakukan fungsi ini.

Kandung Kemih dan Uretra

Selama minggu keempat hingga ketujuh perkembangan, **kloaka** terbagi menjadi **sinus urogenitalis** di anterior dan **kanalis analis** di posterior (Gambar 16.12) (lihat Bab 15, hal. 227). **Septum urorektale** adalah lapisan mesoderm di antara kanalis analis primitif dan sinus urogenitalis. Ujung septum akan membentuk **korpus perineale** (Gambar 16.12C). Dapat dikenali adanya tiga bagian sinus urogenitalis: bagian atas dan terbesar adalah kandung kemih (Gambar 16.13A). Pada awalnya, kandung kemih bersambungan dengan alantois, tetapi ketika lumen

alantois mengalami obliterasi, sebuah korda fibrosa yang tebal, **urakus**, menetap dan menghubungkan apeks kandung kemih dengan umbilikus (Gambar 16.13B). Pada orang dewasa, urakus membentuk **ligamentum umbilikale medianum**. Bagian selanjutnya adalah saluran yang agak sempit, bagian **pelvis sinus urogenitalis**, yang pada pria membentuk uretra pars prostatika dan pars membranasea. Bagian terakhir adalah **bagian phallus sinus urogenitalis**. Bagian ini memipih dari satu ke sisi lainnya, dan seiring dengan pertumbuhan tuberkulum genitale, bagian sinus ini akan tertarik ke ventral (Gambar 16.13A). (Perkembangan bagian phallus sinus urogenitalis sangat berbeda pada kedua jenis kelamin).

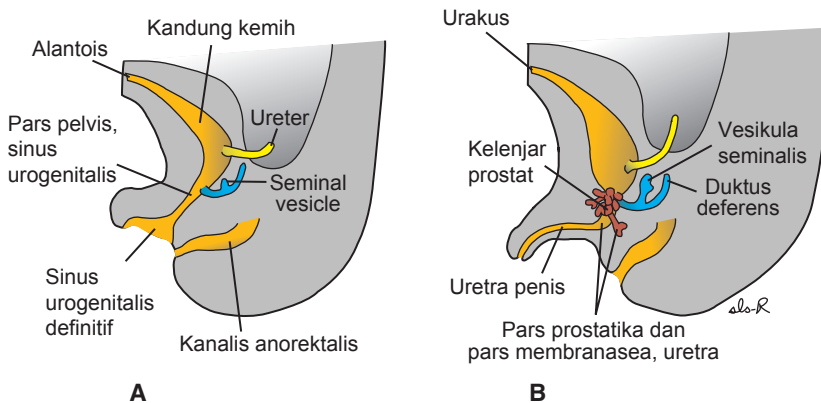
Selama diferensiasi kloaka, bagian kaudal duktus mesonefrikus terserap ke dalam dinding kandung kemih (Gambar 16.14). Akibatnya, kedua ureter, yang pada awalnya tumbuh keluar dari duktus mesonefrikus, masuk ke kandung kemih secara terpisah (Gambar 16.14B). Akibat naiknya ginjal, muara ureter bergerak lebih jauh ke arah kranial;



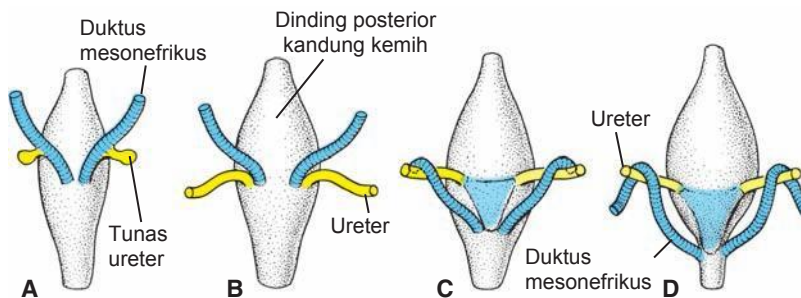
Gambar 16.12 Pembagian kloaka menjadi sinus urogenitalis dan kanalis anorektalis. Duktus mesonefrikus secara bertahap terserap ke dalam dinding sinus urogenitalis, dan ureter masuk secara terpisah. **A.** Di akhir minggu kelima. **B.** 7 minggu. **C.** 8 minggu.

muara duktus-duktus mesonefrikus bergerak saling mendekat untuk masuk ke uretra pars prostatika dan pada pria menjadi **duktus ejakulatorius** (Gambar 16.14C, D). Karena duktus mesonefrikus dan ureter berasal dari mesoderm, mukosa kandung kemih yang dibentuk oleh penyatuan duktus-duktus ini (**trigonum** kandung kemih) juga berasal dari mesoderm. Seiring dengan waktu, lapisan mesoderm trigonum digantikan oleh epitel endoderm, sehingga pada akhirnya, bagian dalam kandung kemih sepenuhnya dilapisi dengan epitel endoderm.

Epitel uretra pada kedua jenis kelamin berasal dari endoderm; jaringan ikat dan otot polos di sekitarnya berasal dari mesoderm viseral. Di akhir bulan ketiga, epitel uretra pars prostatika mulai berproliferasi dan membentuk sejumlah pertumbuhan keluar yang menembus mesenkim di sekitar. Pada pria, tunas-tunas ini membentuk **kelenjar prostat** (Gambar 16.13B). Pada wanita, bagian kranial uretra membentuk **kelenjar uretra** dan **parauretra**.



Gambar 16.13 A. Perkembangan sinus urogenitalis menjadi kandung kemih dan sinus urogenitalis definitif. **B.** Pada pria, sinus urogenitalis definitif berkembang menjadi uretra penis. Kelenjar prostat dibentuk oleh tunas uretra, dan vesikula seminalis dibentuk oleh pembentukan tunas dari duktus deferens.



Gambar 16.14 Pandangan dorsal kandung kemih yang menunjukkan hubungan ureter dan duktus mesonefrikus selama perkembangan. Pada awalnya, kedua ureter dibentuk oleh pertumbuhan keluar dari duktus mesonefrikus **A**, namun seiring dengan waktu, keduanya memiliki muara yang terpisah ke dalam kandung kemih **B-D**. Perhatikan trigonum kandung kemih yang dibentuk oleh penyatuan duktus-duktus mesonefrikus **C,D**.

Korelasi Klinis

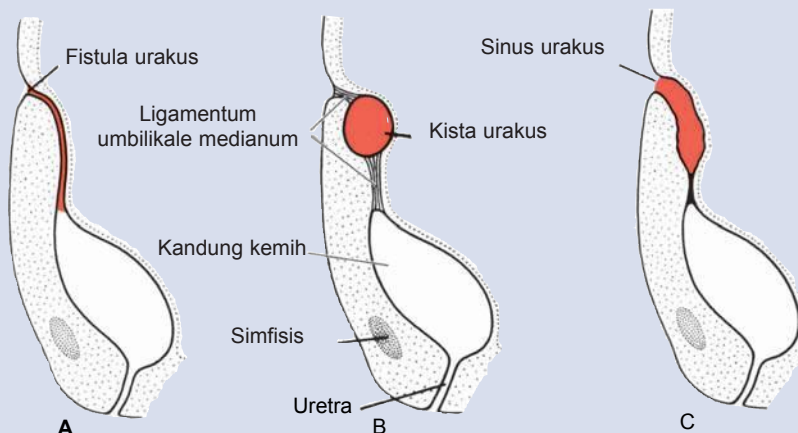
Defek Kandung Kemih

Jika lumen bagian intraembrional alantois menetap, **fistula urakus** dapat menyebabkan urin keluar dari umbilikus (Gambar 16.15A). Bila hanya satu area lokal alantois yang menetap, aktivitas sekretorik lapisan dalamnya menyebabkan dilatasi kistik, **kista urakus** (Gambar 16.15B). Jika lumen di bagian atas yang menetap, lumen ini membentuk **sinus urakus**. Sinus ini biasanya berhubungan dengan kandung kemih (Gambar 16.15C).

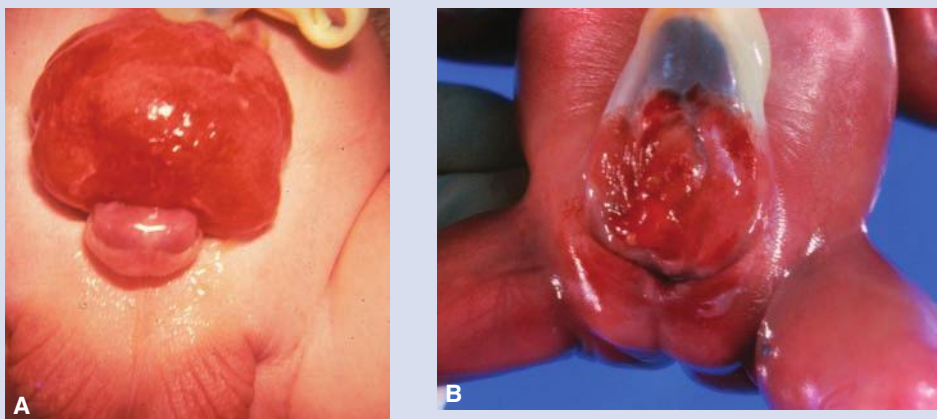
Ekstrofi kandung kemih (Gambar 16.16A) adalah defek dinding tubuh ventral yang menyebabkan mukosa kandung kemih menjadi terpajan. Epispadia adalah gambaran yang selalu ada (Gambar 16.35), dan saluran kemih yang terbuka membentang di sepanjang aspek dorsal penis melalui kandung kemih

ke umbilikus. Ekstrofi kandung kemih kemungkinan disebabkan oleh kegagalan lipatan dinding tubuh lateral untuk menutup.

Ekstrofi kloaka (Gambar 16.16B) adalah defek dinding tubuh ventral yang lebih berat dengan perkembangan dan penutupan lipatan dinding tubuh lateral lebih terganggu daripada yang terdapat di ekstrofi kandung kemih (lihat Bab 7, hal. 87). Selain defek penutupan, perkembangan normal septum urorektale juga berubah sedemikian rupa sehingga terjadi malformasi kanalis analis dan anus imperforata (lihat Bab 15, hal. 230). Selanjutnya, karena lipatan tubuh tidak menyatu, penebalan genital memiliki jarak yang lebar sehingga menyebabkan defek pada genitalia eksterna (Gambar 16.16B). Defek ini jarang dijumpai (1/30.000).



Gambar 16.15 **A.** Fistula urakus. **B.** Kista urakus. **C.** Sinus urakus. Sinus dapat berhubungan langsung dengan kandung kemih, dapat juga tidak.



Gambar 16.16 A. Ekstrofi kandung kemih. B. Ekstrofi kloaka pada bayi baru lahir.

SISTEM GENITALIA

Diferensiasi jenis kelamin adalah suatu proses kompleks yang melibatkan banyak gen, termasuk beberapa gen yang bersifat autosom. Kunci untuk dimorfisme seksual adalah kromosom Y, yang mengandung gen penentu testis yang disebut **gen SRY (sex-determining region on Y)** di lengan pendeknya (Yp11). Produk protein dari gen ini adalah faktor transkripsi yang memulai kaskade gen-gen di hilir yang menentukan nasib organ seksual rudimenter. Protein SRY adalah **faktor-penentu-testis**; di bawah pengaruhnya, terjadi perkembangan ke arah pria; ketiadaannya, menyebabkan perkembangan wanita.

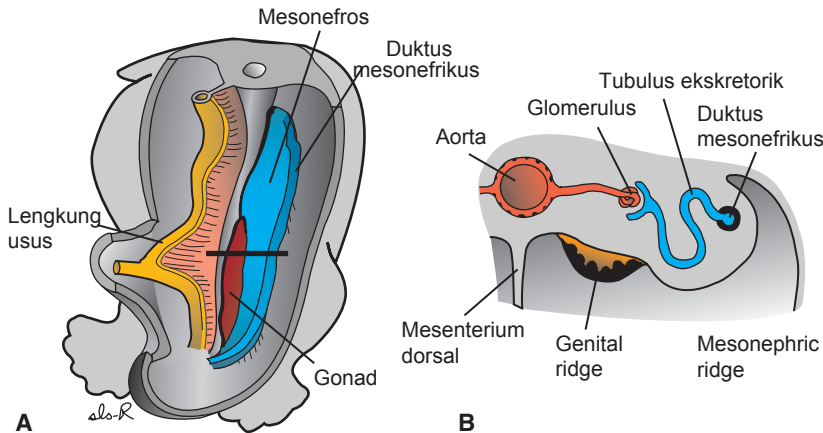
Gonad

Walaupun jenis kelamin mudigah ditentukan secara genetis saat fertilisasi, gonad belum memperoleh

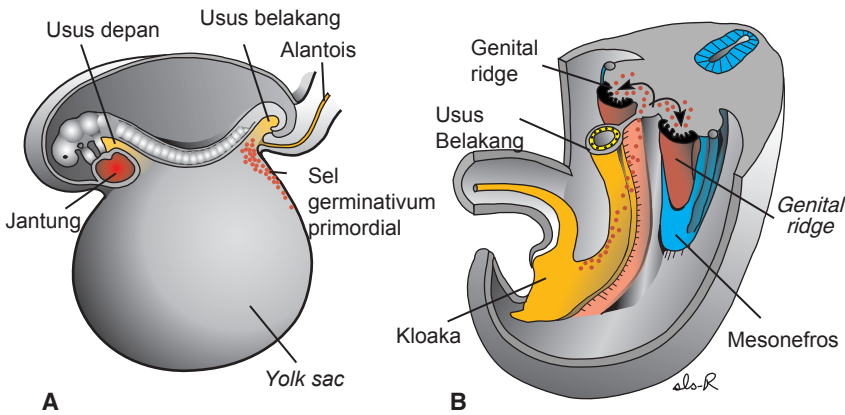
karakteristik morfologis pria atau wanita hingga minggu ketujuh perkembangan.

Gonad muncul mula-mula sebagai sepasang bubungan longitudinal, **genital ridge** atau **gonadal ridge** (Gambar 16.17). Keduanya dibentuk oleh proliferasi epitel dan pepadatan mesenkim di bawahnya. **Sel-sel germinativum** belum muncul di **genital ridge** hingga minggu keenam perkembangan.

Sel-sel germinativum primordial berasal dari epiblas, bermigrasi melalui garis primitif, dan pada minggu ketiga, sel-sel ini terletak di antara sel-sel endoderm di dinding *yolk sac* dekat dengan alantois (Gambar 16.18A). Selama minggu keempat, sel-sel bermigrasi dengan gerakan seperti amoeba di sepanjang mesenterium dorsal usus belakang (Gambar 16.18A,B), yang sampai di gonad primitif pada awal minggu kelima dan menginvasi **genital ridge** pada minggu keenam. Jika sel-sel ini gagal untuk mencapai **genital ridge**, gonad tidak akan



Gambar 16.17 A. Hubungan genital ridge dan mesonefros yang menunjukkan lokasi duktus mesonefrikus. B. Potongan transversal melalui mesonefros dan genital ridge setinggi garis yang ditunjukkan pada A.



Gambar 16.18 A. Mudigah berusia 3 minggu yang menunjukkan sel germinativum primordial di dinding *yolk sac* dekat dengan perlekatan alantois. B. Jalur migrasi sel germinativum primordial di sepanjang dinding usus belakang dan mesenterium dorsal ke genital ridge.

berkembang. Dengan demikian, sel-sel germinativum primordial mempunyai pengaruh induktif terhadap perkembangan gonad menjadi ovarium atau testis.

Sesaat sebelum dan selama tibanya sel-sel germinativum primordial, epitel *genital ridge* berproliferasi, dan sel-sel epitel menembus mesenkim di bawahnya. Di sini, sel-sel tersebut membentuk sejumlah korda dengan bentuk tidak teratur, **korda seks primitif** (Gambar 16.19). Pada mudigah pria dan wanita, korda-korda ini terhubung dengan epitel permukaan, dan tidak mungkin untuk membedakan antara gonad pria dan wanita. Oleh sebab itu, gonad ini dikenal sebagai **gonad indifferen**.

Testis

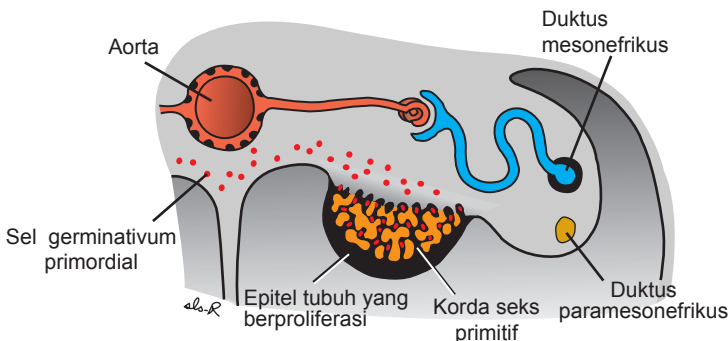
Jika mudigah secara genetis adalah pria, sel germinativum primordial membawa kompleks kromosom seks XY. Di bawah pengaruh gen *SRY* pada kromosom Y, yang mengkode faktor-penentu testis, korda seks primitif terus berproliferasi dan menembus dalam ke medula untuk membentuk **testis** atau **korda medularis** (Gambar 16.20A dan 16.21). Ke arah hilum

kelenjar, korda terurai menjadi jalinan untaian sel-sel kecil yang nantinya membentuk tubulus rete testis (Gambar 16.20A,B). Selama perkembangan selanjutnya, lapisan jaringan ikat fibrosa yang padat, **tunika albuginea**, memisahkan korda testis dari epitel permukaan (Gambar 16.20).

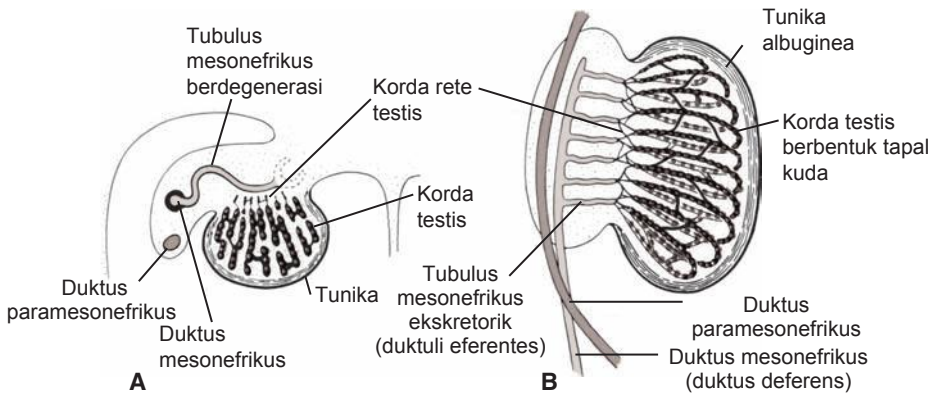
Di bulan keempat, korda testis menjadi berbentuk tapal kuda, dan ujung-ujungnya bersambungan dengan ujung-ujung pada rete testis (Gambar 16.20B). Korda testis kini terdiri dari sel-sel germinativum primitif dan **sel sustentakular Sertoli** yang berasal dari epitel permukaan kelenjar.

Sel interstitial Leydig, yang berasal dari mesenkim asli *gonadal ridge*, terletak di antara korda-korda testis. Sel-sel ini mulai berkembang segera sesudah dimulainya diferensiasi korda-korda ini. Pada minggu kedelapan kehamilan, sel-sel Leydig mulai menghasilkan **testosteron** dan testis dapat memengaruhi diferensiasi seksual pada duktus genitalis dan genitalia eksterna.

Korda testis tetap padat hingga pubertas, saat korda ini memperoleh lumen sehingga membentuk **tubulus seminiferus**. Sewaktu tubulus seminiferus



Gambar 16.19 Potongan transversal melalui regio lumbal mudigah berusia 6 minggu yang menunjukkan gonad indifferen dengan korda seks primitif. Beberapa sel germinativum primordial dikelilingi oleh sel-sel korda seks primitif.



Gambar 16.20 A. Potongan transversal melalui testis di minggu kedelapan, yang memperlihatkan tunika albuginea, korda testis, rete testis, dan sel germinativum primordial. Glomerulus dan kapsula Bowman pada tubulus mesonefrikus ekskretorik mengalami degenerasi. B. Testis dan duktus genitalis di bulan keempat. Korda testis berbentuk tapal kuda terhubung dengan korda rete testis. Perhatikan duktuli eferentes (tubulus mesonefrikus ekskretorik), yang masuk ke duktus mesonefrikus.

mengalami kanalisasi, tubulus ini menyatu dengan tubulus rete testis, yang kemudian masuk ke **duktuli eferentes**. Duktuli eferentes ini adalah bagian tubulus ekskretorik yang tersisa dari sistem mesonefros. Duktuli ini menghubungkan rete testis dan duktus mesonefrikus atau duktus wolffii, yang menjadi **duktus deferens** (Gambar 16.20B).

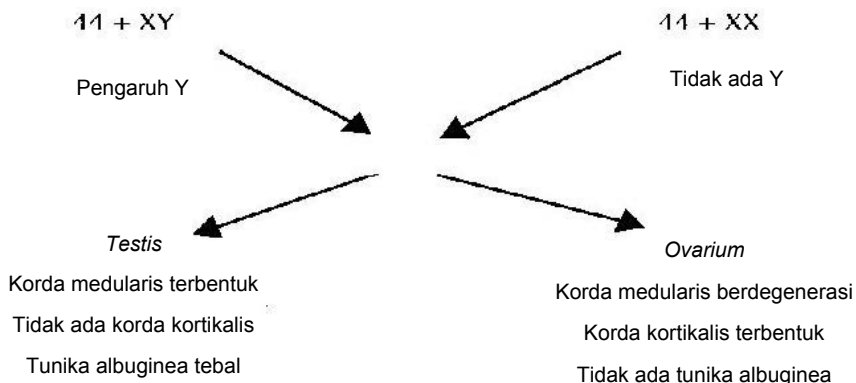
Ovarium

Pada mudigah wanita dengan komplemen kromosom seks XX dan tanpa kromosom Y, korda-korda seks primitif berpisah menjadi kelompok-kelompok sel iregular (Gambar 16.21 dan 16.22A). Kelompok-kelompok ini, yang berisi sel-sel germinativum primitif, menempati bagian medula ovarium. Kemudian, kelompok-kelompok ini lenyap dan digantikan oleh stroma vaskular yang membentuk **medula ovarium** (Gambar 16.22).

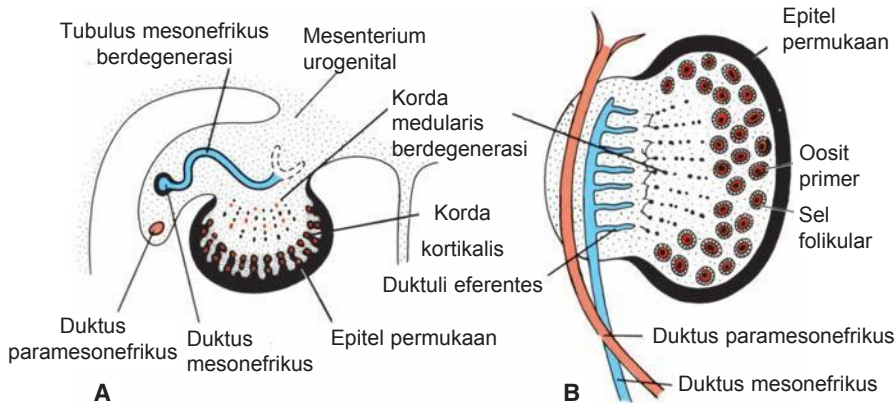
Epitel permukaan gonad wanita, tidak seperti pada pria, terus berproliferasi. Pada minggu ketujuh, epitel ini membentuk generasi kedua

korda, **korda kortikalis**, yang menembus mesenkim di bawahnya tetapi tetap dekat dengan permukaan (Gambar 16.22A). Di bulan ketiga, korda-korda ini terbagi menjadi kelompok-kelompok sel yang tersendiri. Sel-sel di dalam kelompok ini terus berproliferasi dan mulai mengelilingi setiap oogonium dengan lapisan sel epitel yang disebut **sel folikular**. Bersama-sama, oogonium dan sel folikular membentuk **folikel primordial** (Gambar 16.22B; lihat Bab 2, hal. 22).

Oleh sebab itu, dapat dikatakan bahwa seks mudigah secara genetis ditentukan pada saat fertilisasi, bergantung pada apakah spermatosit membawa kromosom X atau Y. Pada mudigah dengan konfigurasi kromosom seks XX, korda medularis gonad mengalami regresi, dan terbentuk generasi kedua korda kortikalis (Gambar 16.21 dan 16.22). Pada mudigah dengan kompleks kromosom seks XY, korda medularis berkembang menjadi korda testis dan korda kortikalis sekunder gagal terbentuk (Gambar 16.20 dan 16.21).



Gambar 16.21 Pengaruh sel germinativum primordial pada gonad indiferen.



Gambar 16.22 **A.** Potongan transversal ovarium pada minggu ketujuh, memperlihatkan degenerasi korda seks primitif (medularis) dan pembentukan korda kortikalis. **B.** Ovarium dan duktus genitalis di bulan kelima. Perhatikan degenerasi korda medularis. Tubulus mesonefrikus ekskretorik (duktuli eferentes) tidak berhubungan dengan rete testis. Zona korteks ovarium berisi kelompok oogonium yang dikelilingi oleh sel-sel folikular.

Duktus Genitalis

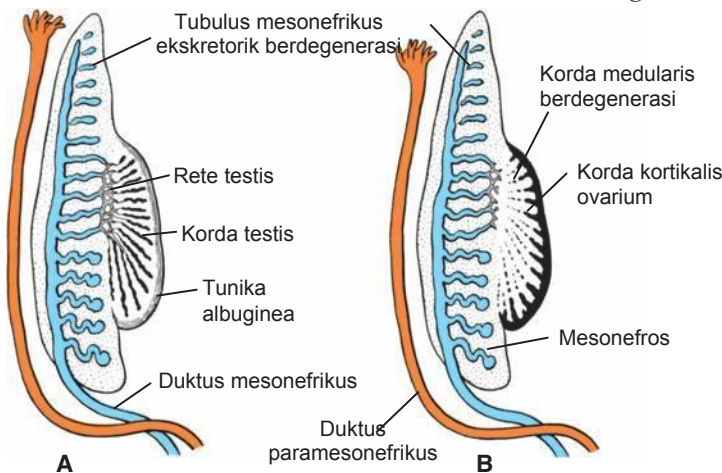
Stadium Indiferen

Pada mulanya, mudigah pria dan wanita memiliki dua pasang duktus genitalis; **duktus mesonefrikus (wolffii)** dan **duktus paramesonefrikus (müller)**. Duktus paramesonefrikus muncul sebagai suatu invaginasi longitudinal epitel pada permukaan anterolateral *urogenital ridge* (Gambar 16.23). Di kranial, duktus terhubung dengan rongga abdomen melalui struktur berbentuk seperti corong. Di kaudal, mula-mula duktus ini berjalan di lateral duktus mesonefrikus, kemudian menyilang di depannya untuk tumbuh ke arah kaudomedial (Gambar 16.23). Di garis tengah, duktus ini berkontak erat dengan duktus paramesonefrikus dari sisi yang berlawanan. Kedua duktus ini pada awalnya dipisahkan oleh sebuah septum namun kemudian menyatu membentuk kanalis uteri (Gam-

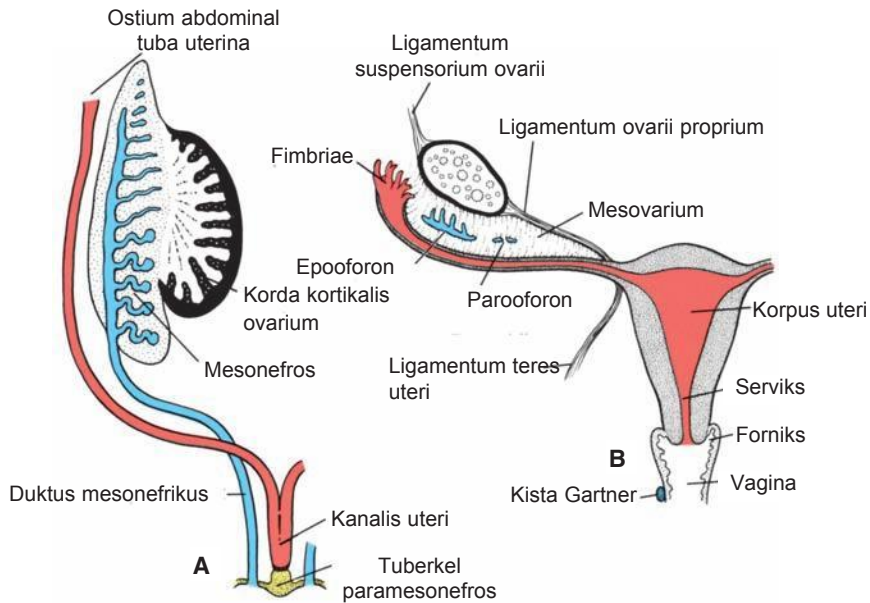
bar 16.24A). Ujung kaudal duktus gabungan ini menonjol ke dinding posterior sinus urogenitalis, tempat duktus ini menimbulkan penebalan kecil, tuberkel paramesonefros atau muller (Gambar 16.24A). Duktus mesonefrikus terhubung dengan sinus urogenitalis di kedua sisi tuberkel

Regulasi Molekular Pembentukan Duktus Genitalis

SRY adalah faktor transkripsi dan gen utama untuk pembentukan testis. **SRY** tampaknya bekerja bersamaan dengan gen **autosom SOX9**, suatu regulator transkripsi, yang juga dapat menginduksi diferensiasi testis (Gambar 16.25 untuk kemungkinan jalur-jalur bagi gen-gen ini). **SOX9** diketahui berikatan dengan regio promotor gen untuk hormon antimüller (AMH; juga disebut *müllerian inhibiting substance* [MIS]) dan mungkin



Gambar 16.23 Duktus genitalis di minggu keenam pada pria **A** dan wanita **B**. Duktus mesonefrikus dan paramesonefrikus terdapat pada keduanya. Perhatikan tubulus mesonefrikus ekskretorik dan hubungannya dengan gonad yang sedang berkembang di kedua jenis kelamin.



Gambar 16.24 A. Duktus genitalis pada wanita di akhir bulan kedua. Perhatikan tuberkel paramesonefros (müller) dan pembentukan kanal is uteri. B. Duktus genitalis sesudah turunnya ovarium. Bagian-bagian yang tersisa dari sistem mesonefros adalah epooforon, parooforon, dan kista Gartner. Perhatikan ligamentum suspensorium ovarii, ligamentum ovarii proprium, dan ligamentum teres uteri.

mengatur ekspresi gen ini. Mula-mula, *SRY* dan/atau *SOX9* menginduksi testis untuk menyekresikan **FGF9** yang bekerja sebagai faktor kemotaksis yang menyebabkan tubulus dari duktus mesonefrikus menembus *gonadal ridge*. Tanpa penetrasi oleh tubulus-tubulus ini, diferensiasi testis tidak berlanjut. Kemudian, *SRY* baik secara langsung maupun tidak langsung (melalui *SOX9*) meningkatkan produksi **steroidogenesis factor 1 (SF1)** yang merangsang diferensiasi sel-sel Sertoli dan Leydig. SF1 yang bekerja dengan *SOX9* meningkatkan konsentrasi AMH sehingga menyebabkan regresi **duktus paramesonefrikus (müller)**. Pada sel-sel Leydig, SF1 meningkatkan ekspresi gen-gen untuk enzim yang menyintesis **testosteron**. Testosteron masuk ke sel jaringan target tempat testosteron dapat tetap utuh atau diubah menjadi **dihidrotestosteron** oleh enzim 5- α reduktase. Testosteron dan dihidrotestosteron berikatan dengan reseptor intraselular berafinitas tinggi yang spesifik dan **kompleks reseptor hormon** ini diangkut ke nukleus tempat kompleks ini berikatan dengan DNA untuk mengatur transkripsi gen spesifik jaringan dan produk proteinnya. Kompleks reseptor testosteron memerantarai **virilisasi** duktus mesonefrikus untuk membentuk duktus deferens, vesikula seminalis, duktulus eferens, dan epididimis. Kompleks reseptor dihidrotestosteron memodulasi diferensiasi genitalia eksterna pria (Gambar 16.26).

WNT4 adalah gen penentu ovarium. Gen ini meningkatkan DAX1, anggota dari famili reseptor

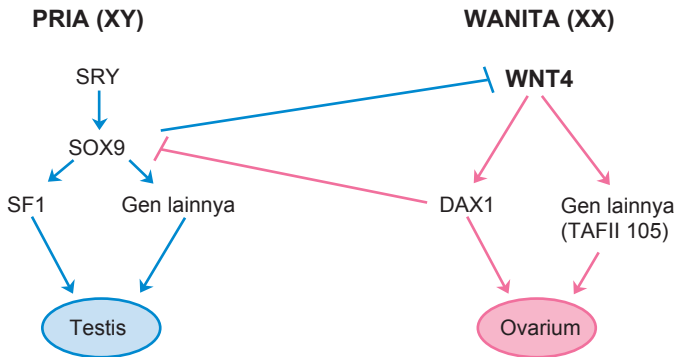
hormon nukleus, yang menghambat fungsi *SOX9*. Selain itu, *WNT4* mengatur ekspresi gen-gen lainnya yang berperan dalam diferensiasi ovarium, tetapi gen target ini belum diketahui. Salah satu targetnya kemungkinan gen *TAFIII05*, yang produk proteinnya adalah subunit untuk protein pengikat TATA untuk RNA polimerase di sel folikular ovarium. Mencit betina yang tidak menyintesis subunit ini tidak membentuk ovarium.

Estrogen juga berperan dalam diferensiasi jenis kelamin dan di bawah pengaruhnya, **duktus paramesonefrikus (müller)** dirangsang untuk membentuk tuba uterina, uterus, serviks, dan bagian atas vagina. Selain itu, estrogen bekerja di genitalia eksterna pada stadium indifferen untuk membentuk labia mayora, labia minora, klitoris dan bagian bawah vagina (Gambar 16.26).

Duktus Genitalis pada Pria

Seiring dengan regresi mesonefros, beberapa tubulus ekskretorik, **tubulus epigenitalis**, membentuk kontak dengan korda rete testis dan pada akhirnya membentuk **duktulus eferens** testis (Gambar 16.27). Tubulus ekskretorik di sepanjang kutub kaudal testis, **tubulus paragenitalis**, tidak menyatu dengan korda rete testis (Gambar 16.27). Sisa saluran ini secara keseluruhan dikenal sebagai **paradidimis**.

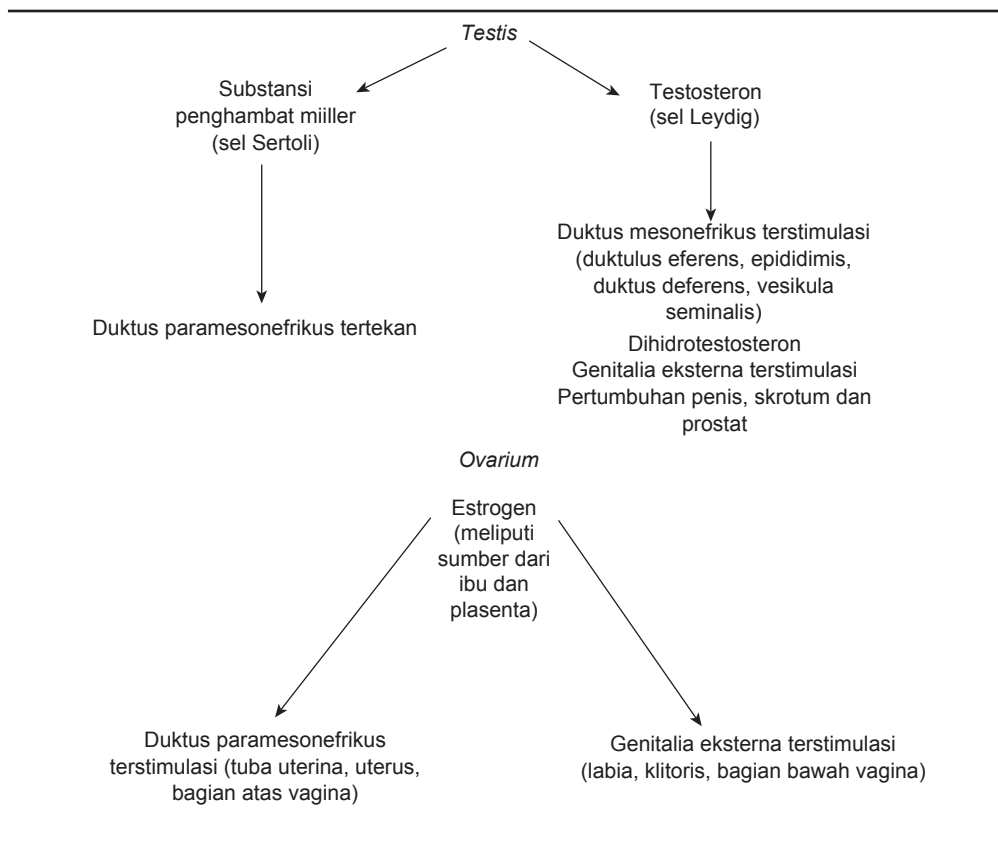
Kecuali untuk bagian paling kranial, **apendiks epididimidis**, duktus mesonefrikus menetap dan membentuk duktus genitalis utama (Gambar 16.27). Tepat di bawah muara duktulus eferens,



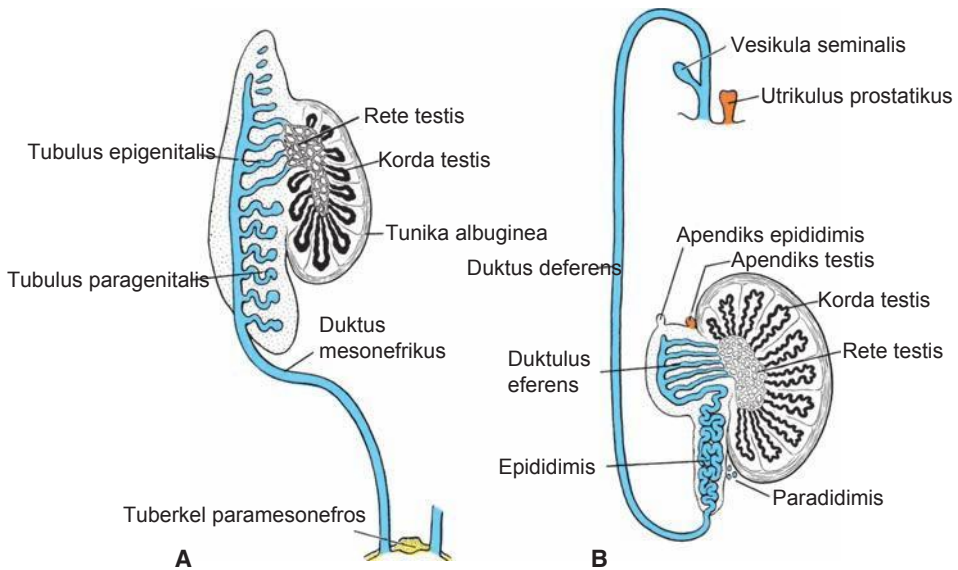
Gambar 16.25 Skema yang menunjukkan gen-gen yang berperan dalam diferensiasi testis dan ovarium. Pada pria dan wanita, *SOX9* dan *WNT4* diekspresikan di *gonadal ridge*. Pada pria, ekspresi *SRY* meningkatkan *SOX9*, yang kemudian mengaktifkan ekspresi *SF I* dan gen-gen lainnya yang berperan dalam diferensiasi testis, sambil menghambat ekspresi *WNT4*. Pada wanita, ekspresi *WNT4* yang tidak terhambat, meningkatkan *DAX I* yang kemudian menghambat ekspresi *SOX9*. Selanjutnya, di bawah pengaruh *WNT4* secara terus-menerus, gen target lainnya di hilir (kemungkinan *TAFII 105*) menginduksi diferensiasi ovarium.

duktus mesonefrikus memanjang dan menjadi sangat berkelok-kelok, membentuk **epididimis (duktus)**. Dari ekor epididimis ke tonjolan tunas **vesikula seminalis**, duktus mesonefrikus memperoleh selubung otot tebal dan membentuk **duktus deferens**. Regio duktus di atas vesikula

seminalis adalah **duktus ejakulatorius**. Di bawah pengaruh hormon antimüller (AMH) yang dihasilkan oleh sel-sel Sertoli, duktus paramesonefrikus pada pria mengalami degenerasi kecuali sebagian kecil di ujung kranialnya, **apendiks testis** (Gambar 16.27B).



Gambar 16.26 Pengaruh kelenjar seks pada diferensiasi jenis kelamin lebih lanjut.

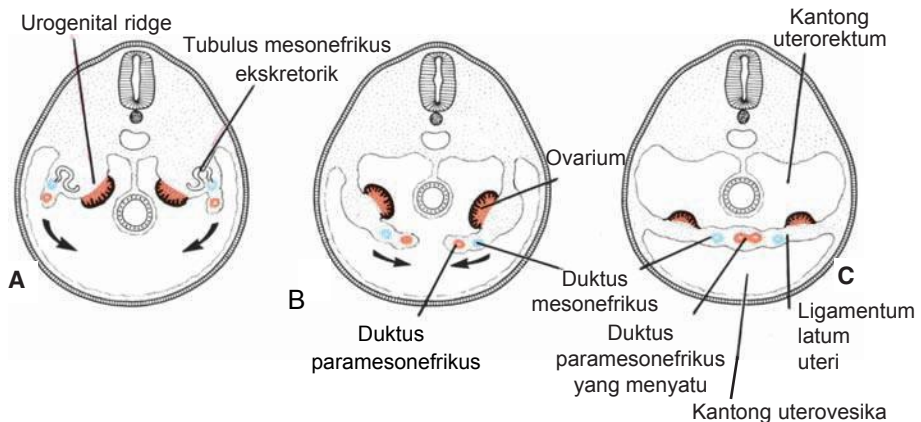


Gambar 16.27 A. Duktus genitalis pada pria di bulan keempat. Segmen kranial dan kaudal (tubulus paragenitalis) pada sistem mesonefros mengalami regresi. B. Duktus genitalis sesudah turunnya testis. Perhatikan korda testis berbentuk tapal kuda, rete testis dan duktulus eferens yang masuk ke duktus deferens. Paradidimis dibentuk oleh sisa tubulus paragenitalis mesonefros. Duktus paramesonefrikus telah mengalami degenerasi kecuali di apendiks testis. Utrikulus prostatikus adalah kantong yang keluar dari uretra.

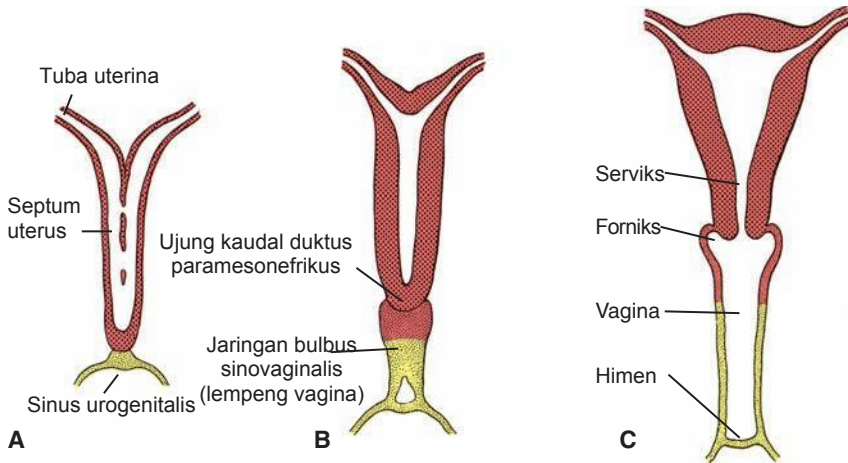
Duktus Genitalis pada Wanita

Duktus paramesonefrikus berkembang menjadi duktus genitalis utama wanita. Mula-mula, dapat dikenali tiga bagian di setiap duktus: (1) bagian vertikal kranial yang membuka ke rongga abdomen, (2) bagian horizontal yang menyilang duktus mesonefrikus, dan (3) bagian vertikal kaudal yang menyatu dengan pasangannya dari sisi yang berlawanan (Gambar 16.24A). Dengan turunnya ovarium, dua bagian pertama berkembang menjadi **tuba uterina** (Gambar 16.24B), dan bagian kaudal menyatu untuk membentuk **kanalis uteri**. Sewaktu bagian kedua dari duktus paramesonefrikus bergerak ke arah mediokaudal,

urogenital ridge secara perlahan bergeser sehingga terletak di bidang transversal (Gambar 16.28A,B). Setelah duktus-ductus menyatu di garis tengah, terbentuk lipatan pelvis transversal yang luas (Gambar 16.28C). Lipatan ini, yang membentang dari sisi lateral duktus paramesonefrikus yang menyatu ke dinding pelvis, adalah **ligamentum latum uteri**. Tuba uterina terletak di batas atasnya, dan ovarium berada di permukaan posteriornya (Gambar 16.28C). Uterus dan ligamentum latum uteri membagi rongga pelvis menjadi **kantong uterorektum** dan **kantong uterovesika**. Duktus paramesonefrikus yang menyatu membentuk **korpus** dan **serviks uteri**. Keduanya dilapisi oleh



Gambar 16.28 Potongan transversal melalui urogenital ridge pada tingkatan yang semakin rendah. A,B. Duktus paramesonefrikus saling mendekat di garis tengah dan menyatu. C. Akibat penyatuan terbentuk lipatan transversal, ligamentum latum uteri di pelvis. Gonad menjadi terletak di aspek posterior dari lipatan transversal.



Gambar 16.29 Pembentukan uterus dan vagina. **A.** 9 minggu. Perhatikan lenyapnya septum uterus. **B.** Di akhir bulan ketiga. Perhatikan jaringan bulbus sinovaginalis. **C.** Bayi baru lahir. Forniks dan bagian atas vagina dibentuk oleh vakuolisasi jaringan paramesonefros, dan bagian bawah vagina dibentuk oleh vakuolisasi bulbus sinovaginalis.

satu lapisan mesenkim yang membentuk selubung otot pada uterus, **miometrium**, dan lapisan peritoneumnya, **perimetrium**.

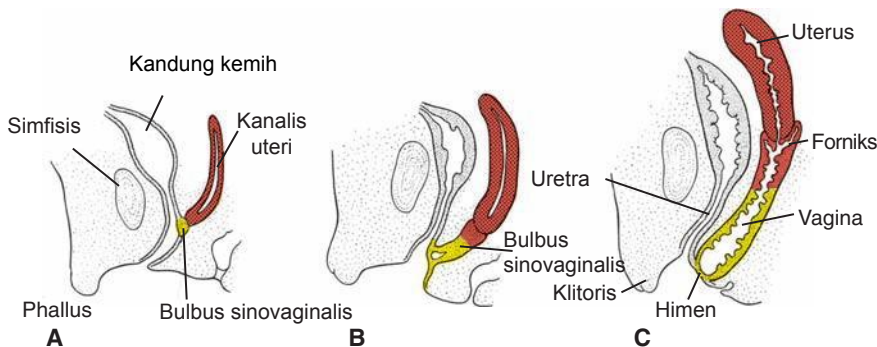
Vagina

Segera sesudah ujung padat duktus paramesonefrikus mencapai sinus urogenitalis (Gambar 16.29A dan 16.30A), dua evaginasi padat tumbuh keluar dari bagian pelvis sinus (Gambar 16.29B dan 16.30B). Evaginasi ini, **bulbus sinovaginalis**, berproliferasi dan membentuk **lempeng vagina** yang padat. Proliferasi berlanjut di ujung kranial lempeng, memperbesar jarak antara uterus dan sinus urogenitalis. Pada bulan kelima, pertumbuhan keluar vagina telah mengalami kanalisasi seluruhnya. Perluasan vagina yang menyerupai sayap mengelilingi ujung uterus, **forniks vaginae**, berasal dari paramesonefros (Gambar 16.30C). Dengan demikian, vagina memi-

liki asal ganda, dengan bagian atas berasal dari kanalis uteri dan bagian bawah berasal dari sinus urogenitalis.

Lumen vagina tetap terpisah dari lumen sinus urogenitalis oleh suatu lempeng jaringan tipis, **himen** (Gambar 16.29C dan Gambar 16.30C), yang terdiri dari lapisan epitel sinus dan lapisan tipis sel-sel vagina. Biasanya membentuk sebuah lubang kecil selama kehidupan perinatal.

Pada wanita, mungkin masih terdapat beberapa sisa tubulus ekskretorik kranial dan kaudal di mesovarium, tempat saluran-saluran ini membentuk **epooforon** dan **parooforon** (Gambar 16.24B). Duktus mesonefrikus lenyap kecuali sebagian kecil di bagian kranial yang ditemukan di epooforon dan kadang sebagian kecil di kaudal yang dapat ditemukan di dinding uterus atau vagina. Pada kehidupan selanjutnya, struktur ini dapat membentuk **kista Gartner** (Gambar 16.24B).



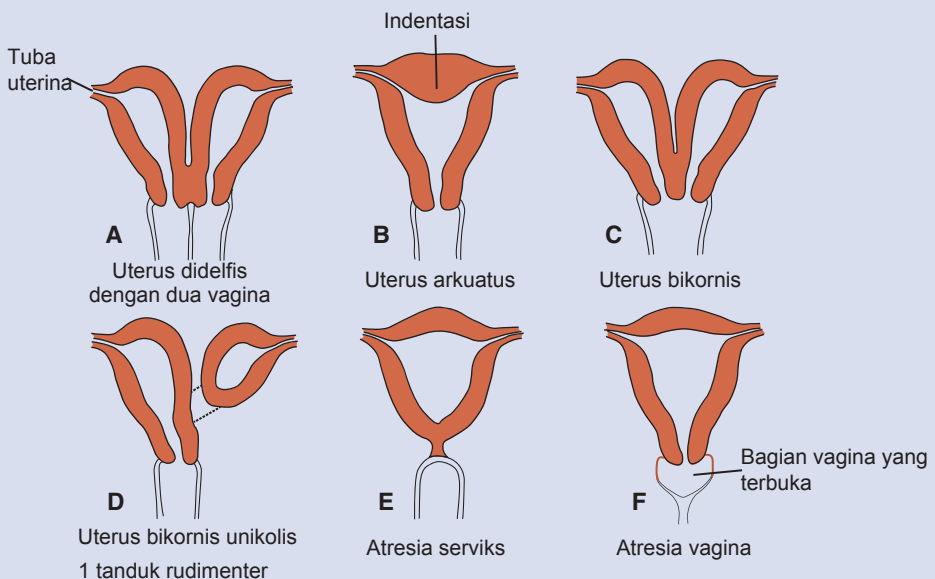
Gambar 16.30 Potongan sagital yang menunjukkan pembentukan uterus dan vagina di berbagai tahapan perkembangan. **A.** 9 minggu. **B.** Akhir bulan ketiga. **C.** Bayi baru lahir.

Korelasi Klinis

Cacat Uterus dan Vagina

Duplikasi uterus disebabkan oleh penyatuan duktus-dukus paramesonefrikus yang tidak sempurna di suatu area lokal atau di sepanjang garis penyatuan normalnya. Dalam bentuknya yang ekstrim, uterus benar-benar ada dua (**uterus didelfis**) (Gambar 16.31A); dalam bentuk yang paling ringan, uterus hanya sedikit mengalami indentasi di bagian tengah (**uterus arkuatus**) (Gambar 16.31B). Salah satu anomali yang relatif sering dijumpai adalah uterus bikornis, yaitu uterus memiliki dua tanduk yang masuk ke vagina yang sama (Gambar 16.31C). Kondisi ini normal pada banyak mamalia di bawah primata.

Pada pasien dengan atresia komplet atau parsial salah satu duktus paramesonefrikus, bagian rudimenter tampak sebagai apendiks di sisi yang berkembang dengan sempurna. Karena lumen bagian ini biasanya tidak terhubung dengan vagina, sering terjadi penyulit (uterus bikornis unikolis dengan satu tanduk rudimenter) (Gambar 16.31D). Jika atresia ini terjadi pada kedua sisi, dapat terjadi atresia serviks (Gambar 16.31E). Jika bulbus sinuvaginalis gagal menyatu atau tidak terbentuk sama sekali, masing-masing menyebabkan terbentuknya dua vagina atau atresia vagina (Gambar 16.31A,F). Pada atresia vagina, biasanya terdapat suatu kantong vagina kecil yang berasal dari duktus paramesonefrikus yang mengelilingi mulut serviks.



Gambar 16.31 Abnormalitas-abnormalitas utama pada uterus dan vagina, yang disebabkan oleh menetapnya septum uteri atau obliterasi lumen kanalis uteri.

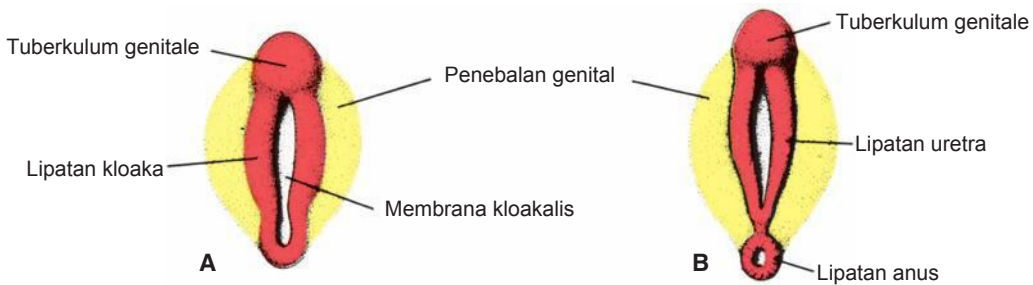
Genitalia Eksterna

Stadium Indiferen

Di minggu ketiga perkembangan, sel-sel mesenkim yang berasal dari regio garis primitif bermigrasi ke sekitar membrana kloakalis untuk membentuk sepasang **lipatan kloaka** yang sedikit meninggi (Gambar 16.32A). Di sebelah kranial membrana kloakalis, lipatan-lipatan ini menyatu membentuk **tuberkulum genitale**. Di sebelah kaudal, lipatan-lipatan ini terbagi menjadi **lipatan uretra** di anterior

dan lipatan anus di posterior (Gambar 16.32B, C).

Sementara itu, sepasang penebalan, **penebalan genital**, mulai tampak di kedua sisi lipatan uretra. Penebalan-penebalan ini selanjutnya membentuk **penebalan skrotum** pada pria (Gambar 16.33A) dan **labia mayora** pada wanita (Gambar 16.36B). Namun, di akhir minggu keenam, kedua jenis kelamin ini masih sulit dibedakan.

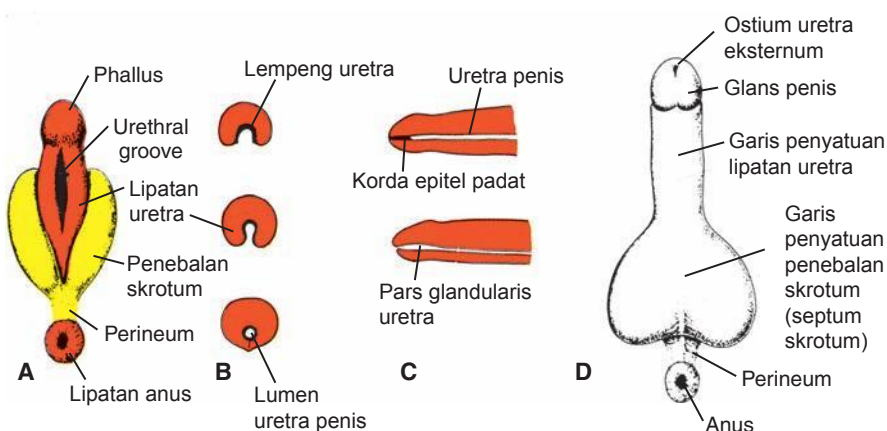


Gambar 16.32 Stadium indifferen genitalia eksterna. **A.** Sekitar 4 minggu. **B.** Sekitar 6 minggu. **C.** Foto in utero mudigah berusia 56 hari menunjukkan pertumbuhan berkelanjutan tuberkulum genitale dan pemanjangan lipatan uretra yang belum mulai menyatu. Penebalan genital masih belum jelas.

Genitalia Eksterna pada Pria

Perkembangan genitalia eksterna pada pria di bawah pengaruh androgen yang disekresi oleh testis janin dan ditandai oleh pemanjangan cepat

tuberkulum genitale, yang kini disebut **phallus** (Gambar 16.33A dan 16.34A). Selama pemanjangan ini, phallus menarik lipatan uretra ke depan sehingga membentuk dinding lateral **alur uretra**.



Gambar 16.33 **A.** Perkembangan genitalia eksterna janin pria pada usia 10 minggu. Perhatikan alur uretra yang dalam yang diapit oleh lipatan uretra. **B.** Potongan transversal melalui phallus selama pembentukan uretra penis. Alur urogenital dijembatani oleh lipatan uretra. **C.** Perkembangan pars glandularis uretra penis. **D.** Pada bayi baru lahir.



Gambar 16.34 **A.** Foto *in utero* genitalia seorang janin pria berusia 12 minggu. Perhatikan lipatan uretra sedang menyatu dan penebalan skrotum membesar untuk menyatu di garis tengah. **B.** Genitalia seorang janin wanita berusia 11 minggu. Perhatikan lipatan uretra, yang akan menjadi labia minora, belum menyatu dan penebalan genital yang akan membentuk labia mayora, terpisah jauh.

Alur ini membentang di sepanjang aspek kaudal phallus yang telah memanjang tapi tidak mencapai bagian yang paling distal, glans. Lapisan epitel alur, yang berasal dari endoderm, membentuk **lempeng uretra** (Gambar 16.33B).

Di akhir bulan ketiga, kedua lipatan uretra menutupi lempeng uretra, membentuk **uretra penis** (Gambar 16.33B dan 16.34A). Saluran ini tidak membentang hingga ujung phallus. Bagian paling distal dari uretra ini terbentuk selama bulan keempat, sewaktu sel-sel ektoderm dari ujung glans

menembus ke dalam dan membentuk korda epitel pendek. Kemudian korda ini membentuk lumen sehingga terbentuk ostium uretrae eksternum (Gambar 16.33C).

Penebalan genital, yang dikenal pada pria sebagai **penebalan skrotum**, muncul di regio inguinal. Dengan perkembangan selanjutnya, penebalan ini bergerak ke kaudal, dan masing-masing penebalan kemudian membentuk separuh skrotum. Keduanya dipisahkan oleh **septum skrotum** (Gambar 16.33D dan 16.34A).

Korelasi Klinis

Cacat pada Genitalia Pria

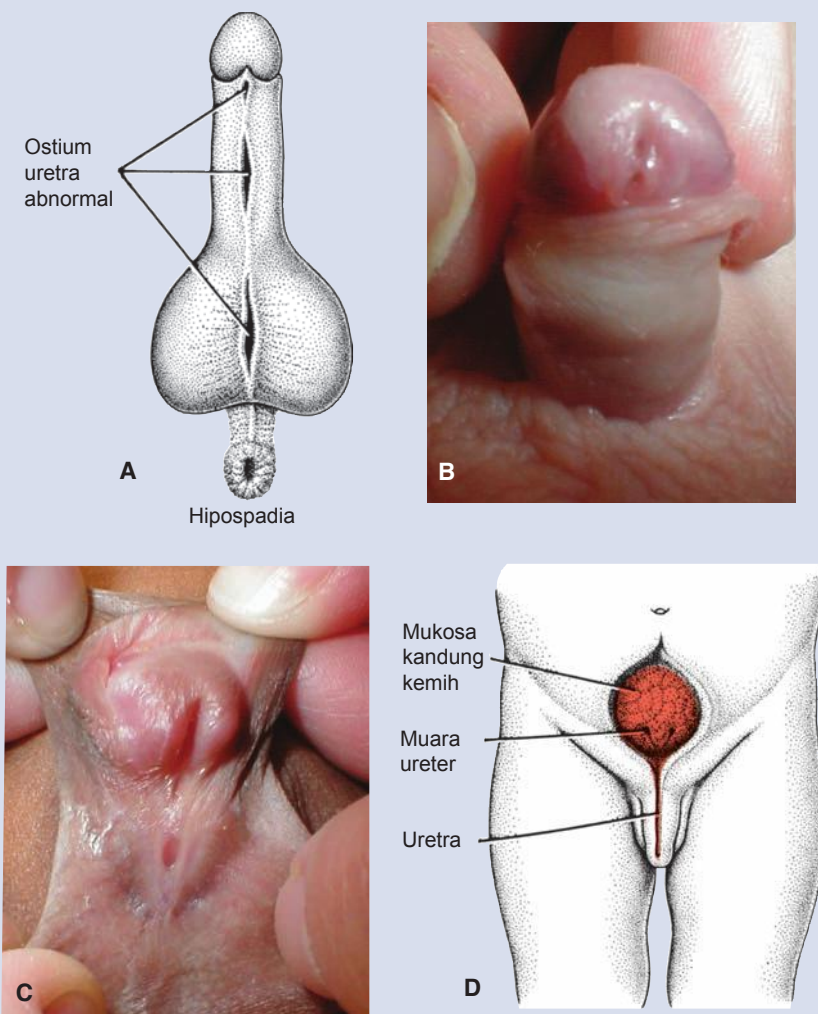
Pada **hipospadia** yaitu suatu keadaan akibat penyatuan lipatan uretra yang tidak sempurna sehingga timbul muara uretra abnormal di sepanjang bagian inferior penis, biasanya di dekat glans, di sepanjang batang penis, atau di dekat pangkal penis (Gambar 16.35). Pada kasus yang jarang, ostium uretra meluas di sepanjang rafe skroti. Bila penyatuan lipatan uretra gagal terjadi sepenuhnya, akan terbentuk suatu celah sagital lebar di sepanjang penis dan skrotum. Kedua penebalan skrotum kemudian tampak menyerupai labia mayora. Insidensi hipospadia adalah 3-5 per 1.000 kelahiran, dan angka ini meningkat dua

kali lipat selama 15-20 tahun terakhir. Alasan dari peningkatan ini masih belum diketahui, tetapi satu hipotesis menyebutkan bahwa kemungkinan disebabkan oleh meningkatnya estrogen lingkungan (pengganggu endokrin, [*endocrine disruptor*]; lihat Bab 8).

Epispadia adalah abnormalitas yang jarang dijumpai (1/30.000 kelahiran) yang ditandai dengan ditemukannya ostium uretra eksternum di bagian dorsum penis (Gambar 16.35D). Walaupun epispadia dapat muncul sebagai suatu kecacatan tunggal, tetapi paling sering disertai oleh ekstrofi kandung kemih dan penutupan abnormal pada dinding tubuh ventral (Gambar 16.16).

(berlanjut)

(lanjutan)



Gambar 16.35 A. Hipospadia yang menunjukkan berbagai lokasi ostium uretrae eksternum abnormal. B. Pasien dengan hipospadia glandular. Uretranya terbuka di permukaan ventral glans penis. C. Pasien dengan hipospadia yang mengenai glans dan batang penis. D. Epispadia yang disertai ekstrofi kandung kemih. Mukosa kandung kemih menjadi terpejan.

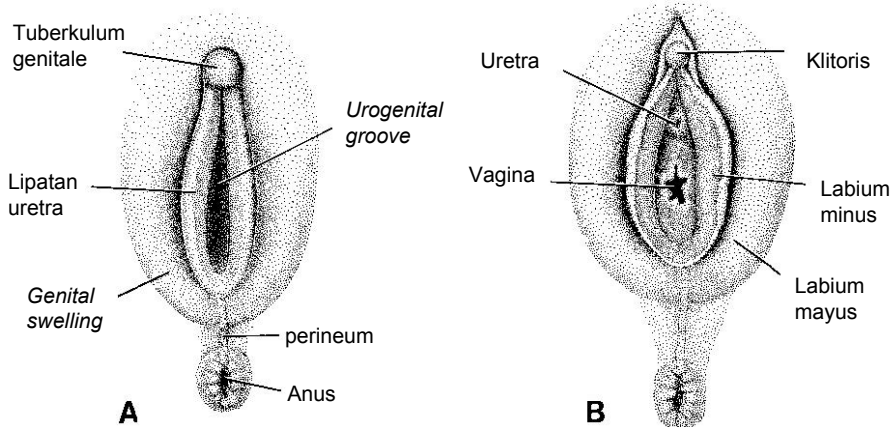
Mikropenis terjadi jika stimulasi androgen tidak cukup untuk pertumbuhan genitalia eksterna. Mikropenis biasanya disebabkan oleh hipogonadisme primer atau disfungsi hipotalamus atau hipofisis. Berdasarkan definisi, ukuran penis berada pada 2,5

simpang baku di bawah rata-rata panjang yang diukur di sepanjang permukaan dorsal dari pubis ke ujung dengan penis diregangkan. **Penis bifida** atau **penis ganda** dapat terjadi jika tuberkulum genitale terbelah.

Genitalia Eksterna pada Wanita

Estrogen merangsang perkembangan genitalia eksterna wanita. Tuberkulum genitale hanya memanjang sedikit dan membentuk **klitoris** (Gambar 16.34B dan 16.36A); lipatan uretra tidak menyatu, seperti pada pria, tetapi berkembang membentuk **labia minora**. Penebalan genital membesar dan membentuk **labia mayora**. Alur urogenital terbuka dan membentuk **vestibulum**

(Gambar 16.34B dan 16.36B). Walaupun tuberkulum genitale tidak banyak memnjang pada wanita, tuberkulum ini lebih besar daripada tuberkulum pada pria selama tahap-tahap awal perkembangan. Bahkan, dengan menggunakan ukuran tuberkulum sebagai suatu kriteria (sesuai pantauan ultrasonografi) telah menyebabkan kesalahan dalam mengenali jenis kelamin selama bulan ketiga dan keempat kehamilan.



Gambar 16.36 Perkembangan genitalia eksterna pada wanita berusia 5 bulan **A** dan pada bayi baru lahir **B**.

Korelasi Klinis

Gangguan Perkembangan jenis Kelamin

Karena perkembangan jenis kelamin pria dan wanita dimulai dengan cara yang mirip, tidak mengherankan bahwa dapat terjadi abnormalitas pada diferensiasi dan penentuan jenis kelamin. **Ambiguous genitalia** (Gambar 16.37) dapat muncul sebagai klitoris yang besar atau penis yang kecil. Oleh sebab itu, seorang anak dapat dilahirkan dengan penampilan wanita yang jelas, namun dengan klitoris yang besar (hipertrofi klitoris) atau secara jelas tampak pria namun memiliki penis kecil yang terbuka di bagian permukaan ventralnya (hipospadia). Pada beberapa kasus, kelainan-kelainan ini menyebabkan individu dapat memiliki karakteristik kedua jenis kelamin dan individu tersebut dapat disebut sebagai **hermafrodit**. Meskipun demikian, hermafrodit sejati memiliki kedua jaringan gonad pria dan wanita dan individu yang demikian belum pernah dilaporkan pada manusia. Individu-indi-



Gambar 16.37 Bayi pria (46, XY) dengan ambiguous genitalia. Perhatikan penyatuan parsial penebalan skrotum dan penis kecil dengan hipospadia.

du ini memiliki **ovotestis** yang memiliki jaringan testis dan ovarium. Dipandang dari segi perkembangan genitalnya, individu-individu ini dapat secara jelas tampak wanita atau pria atau di antaranya. Pada 70% kasus, kariotipenya adalah 46,XX, dan biasanya terdapat uterus. Genitalia eksterna bersifat ambigu atau didominasi oleh genitalia wanita, dan kebanyakan individu ini dibesarkan sebagai wanita.

Kadang, genotipe (kromosom) seks tidak sesuai dengan fenotipenya (gambaran fisik). Sebagai contoh, penyebab tersering ambiguitas jenis kelamin adalah **congenital adrenal hyperplasia (CAH)**. Abnormalitas biokimia di dalam kelenjar adrenal menyebabkan penurunan produksi hormon steroid dan peningkatan hormon adrenokortikotropik (ACTH). Pada sebagian besar kasus, 21-hidroksilasi dihambat. Wanita dengan kondisi ini dapat memiliki berbagai karakteristik seksual yang bervariasi dari maskulinisasi parsial dengan klitoris yang besar hingga virilisasi dan penampakan pria. Dalam bentuk CAH yang lebih jarang, dijumpai adanya defisiensi 17 α -hidroksilase yang menyebabkan wanita memiliki anatomi interna dan eksterna wanita saat lahir, tetapi mengalami kegagalan kemunculan karakteristik seks sekunder saat pubertas akibat ketidakmampuan adrenal atau ovarium untuk menghasilkan hormon seks. Akibatnya, tidak ada perkembangan payudara atau pertumbuhan rambut pubis. Pada pria dengan defisiensi 17 α -hidroksilase, virilisasi menjadi terhambat.

Penyebab ambiguitas seksual lainnya adalah androgen insensitivity syndrome (AIS). Pengidap AIS adalah pria (memiliki kromosom Y dan testis), tetapi tidak terdapatnya reseptor androgen atau terjadi kegagalan jaringan untuk merespon pada kompleks reseptor-dihidrotestosteron. Akibatnya, androgen yang dihasilkan oleh testis tidak efektif dalam memicu

(berlanjut)

(lanjutan)

diferensiasi genitalia pria. Karena pasien-pasien ini mempunyai testis dan terdapat MIS, sistem paramesonefros tertekan, dan tidak terdapat tuba uterina dan uterus. Pada pasien dengan **complete androgen insensitivity syndrome (CAIS)**, terdapat vagina, tetapi biasanya pendek atau kurang berkembang. Testis sering ditemukan di regio inguinal atau labia, tetapi tidak terjadi spermatogenesis. Selain itu, terdapat peningkatan risiko tumor testis, dan 33% dari individu ini mengalami keganasan sebelum usia 50 tahun. Pasien lainnya mengalami kelainan ini dalam bentuk **mild androgen insensitivity syndrome (MAIS)** atau **partial androgen insensitivity syndrome (PAIS)**. Pada bentuk yang ringan, terdapat virilisasi dalam berbagai derajat, tetapi pada bentuk parsial, dapat dijumpai *ambiguous genitalia*, termasuk klitoromegali atau penis kecil dengan hipospadia. Pada kasus-kasus demikian, biasanya terjadi undesensus testis.

Defisiensi 5- α -reduktase (5-ARD) adalah kondisi lainnya yang menyebabkan ambiguous genitalia pada pria dan disebabkan oleh ketidakmampuan untuk mengubah testosteron menjadi dihidrotestosteron akibat tidak adanya enzim reduktase. Tanpa dihidrotestosteron, genitalia eksterna tidak berkembang secara normal dan dapat memiliki penampakan pria, tetapi kurang berkembang disertai hipospadia, atau dapat memiliki penampakan wanita disertai klitoromegali.

Kondisi lainnya dapat dikaitkan dengan diferensiasi jenis kelamin yang abnormal. Sebagai contoh, **sindrom Klinefelter** (dengan kariotipe 47,XXY (atau varian lainnya, misal, XXXY)), adalah kelainan kromosom seks yang paling sering dijumpai, terjadi dengan frekuensi 1/1.000 pria. Pasien mungkin mengalami penurunan fertilitas, testis kecil, dan penurunan kadar testosteron. Dijumpai ginekomastia (pembesaran payudara) pada sekitar 33% pasien. *Nondisjunction* homolog XX merupakan faktor penyebab tersering.

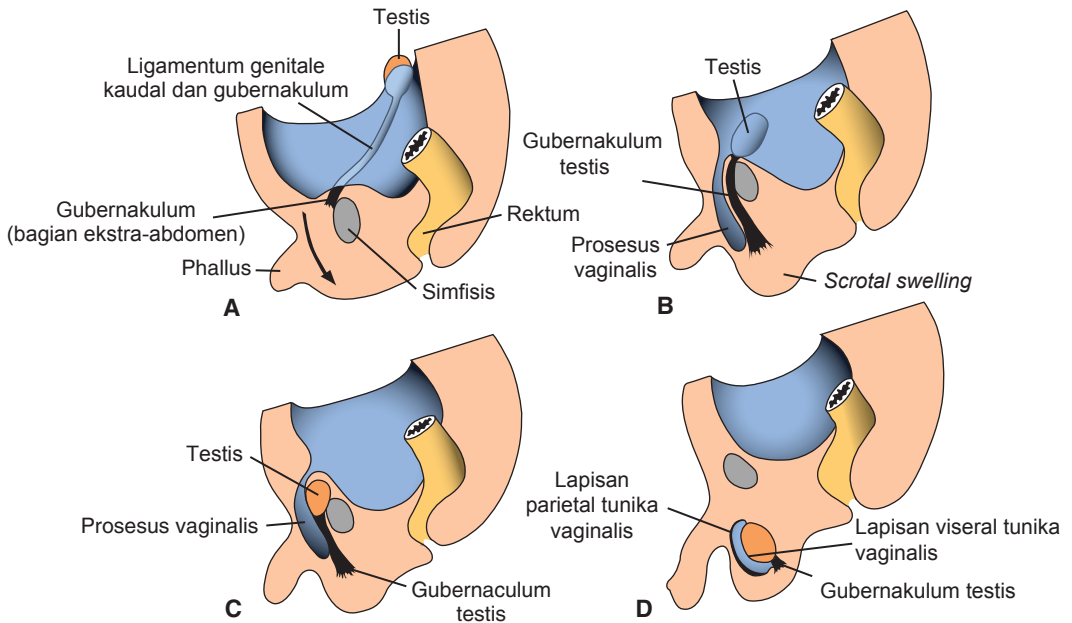
Pada **disgenesis gonad**, tidak terdapat oosit, dan ovarium tampak sebagai gonad garis (*streak gonad*). Individu ini secara fenotipe adalah wanita tetapi dapat memiliki berbagai komplemen kromosom, termasuk XY. **Disgenesis gonad wanita XY (sindrom Swyer)** disebabkan oleh mutasi titik atau delesi gen SRY. Individu tampak sebagai wanita normal, tetapi tidak mengalami haid dan tidak memperlihatkan perkembangan karakteristik seks sekunder saat pubertas. Pasien dengan **sindrom Turner** juga mengalami disgenesis gonad. Pasien ini mempunyai kariotipe 45,X dan postur tubuh yang pendek, palatum melengkung tinggi, leher bersayap, dada seperti perisai, anomali jantung dan ginjal, dan puting payudara yang terbenam (*inverted nipples*) (lihat Bab 2, hal. 18).

Penurunan Testis

Menjelang akhir bulan kedua, **mesenterium urogenital** melekatkan testis dan mesonefros ke dinding posterior abdomen (Gambar 16.3A). Dengan degenerasi mesonefros, perlekatan ini berperan sebagai mesenterium bagi gonad (Gambar 16.28B). Di kaudal, perlekatan ini menjadi ligamentum dan dikenal sebagai **ligamentum genitale kaudal**. Juga terdapat pepadatan mesenkim yang kaya matriks ekstraselular, **gubernakulum** (Gambar 16.38) yang membentang dari kutub kaudal testis. Sebelum turunnya testis, pita mesenkim ini berakhir di regio inguinal di antara muskulus oblikuus internus abdominis dan muskulus oblikuus eksternus abdominis yang sedang berdiferensiasi. Kemudian, seiring dengan testis mulai turun ke arah cincin inguinal internal, terbentuk suatu bagian ekstra abdomen dari gubernakulum yang tumbuh dari regio inguinal ke arah penebalan skrotum. Sewaktu testis melewati kanalis inguinalis, bagian ekstra abdomen ini berkontak dengan dasar skrotum (gubernakulum juga terbentuk pada wanita tapi pada kondisi normal, struktur ini tetap bersifat rudimenter).

Faktor-faktor yang mengatur penurunan testis belum sepenuhnya diketahui. Namun, tampaknya per-tumbuhan bagian ekstra abdomen dari gubernakulum menimbulkan migrasi intra abdomen, peningkatan tekanan intra abdomen akibat pertumbuhan organ menyebabkan testis bergerak melalui kanalis inguinalis dan regresi bagian ekstra abdomen dari gubernakulum menyempurnakan gerakan testis masuk ke dalam skrotum. Normalnya, testis mencapai regio inguinal pada usia kehamilan sekitar 12 minggu, bermigrasi melalui kanalis inguinalis pada usia 28 minggu, dan sampai di skrotum pada usia 33 minggu (Gambar 16.38). Proses ini dipengaruhi oleh hormon-hormon, mencakup androgen dan MIS. Selama penurunan, suplai darah ke testis dari aorta dipertahankan, dan pembuluh darah testis membentang dari posisi awalnya di lumbal ke testis di dalam skrotum.

Peritoneum rongga abdomen, tanpa dipengaruhi oleh penurunan testis, membentuk evaginasi di kedua sisi garis tengah ke dalam dinding ventral abdomen. Evaginasi ini, **prosesus vaginalis**, mengikuti perjalanan gubernakulum testis ke dalam

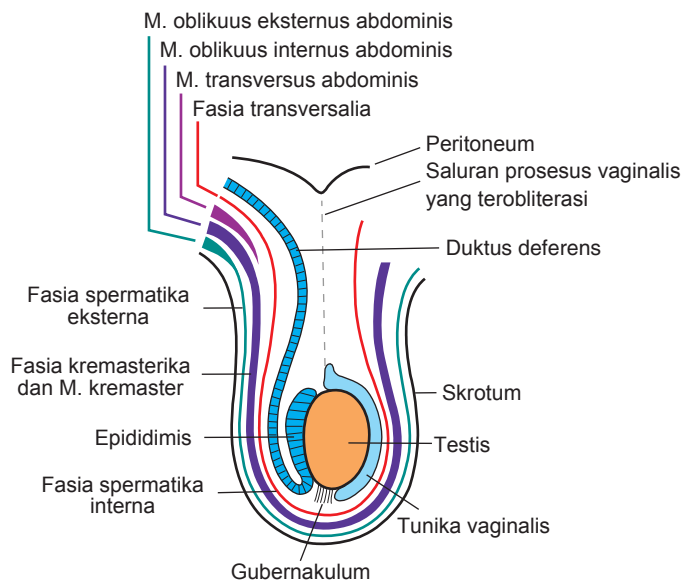


Gambar 16.38 Penurunan testis. A. Selama bulan kedua. B. Di pertengahan bulan ketiga. Peritoneum yang melapisi rongga tubuh melakukan evaginasi ke dalam penebalan skrotum, tempat lapisan ini membentuk prosesus vaginalis (tunika vaginalis). C. Di bulan ketujuh. D. Tidak lama sesudah lahir.

penebalan skrotum (Gambar 16.38B). Oleh sebab itu, prosesus vaginalis, bersamaan dengan lapisan otot dan fascia dinding tubuh, melakukan evaginasi ke dalam penebalan skrotum, yang membentuk **kanalis inguinalis** (Gambar 16.39).

Testis turun melalui cincin inguinal dan melalui pinggir os pubis dan berada di dalam skrotum saat lahir. Kemudian testis diselubungi oleh lipatan

refleksi prosesus vaginalis (Gambar 16.38D). Lapisan peritoneum yang melapisi testis adalah lapisan viseral tunika vaginalis; sisa kantong peritoneum membentuk lapisan parietal tunika vaginalis (Gambar 16.38D). Saluran sempit yang menghubungkan lumen prosesus vaginalis dengan rongga peritoneum mengalami obliterasi saat lahir atau tidak lama sesudah lahir.



Gambar 16.39 Gambar menunjukkan selubung-selubung testis yang berasal dari unsur-unsur dinding abdomen. Selubung-selubung ini dibentuk bersamaan dengan testis bermigrasi melalui dinding dalam perjalanannya dari lokasi retroperitoneum di dalam rongga abdomen ke skrotum.

Selain diselubungi oleh lapisan peritoneum yang berasal dari prosesus vaginalis, testis juga diselubungi oleh lapisan-lapisan yang berasal dari dinding anterior abdomen yang dilewatinya. Oleh sebab itu, **fasia transversalis** membentuk **fasia spermatika interna**, **muskulus oblikuus internus abdominis** membentuk **muskulus kremaster** dan

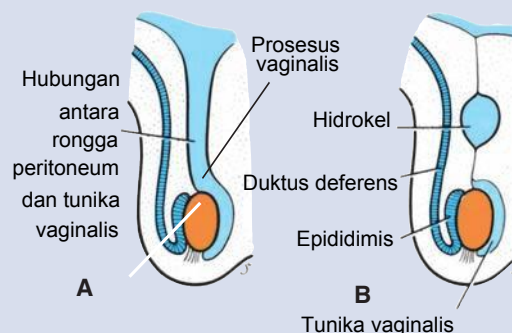
dan **fasia kremasterika**, dan **muskulus oblikuus eksternus abdominis** membentuk **fasia spermatika eksterna** (Gambar 16.39). Muskulus transversus abdominis tidak ikut membentuk suatu lapisan, karena otot ini melengkung di regio tersebut dan tidak menyelubungi jalur migrasi.

Korelasi Klinis

Hernia dan Kriptorkismus

Hubungan antara rongga abdomen dan prosesus vaginalis di kantong skrotum normalnya menutup di tahun pertama sesudah lahir (Gambar 16.38D). Jika jalur ini tetap terbuka, lengkung usus dapat turun ke dalam skrotum sehingga menyebabkan **hernia inguinalis indirek kongenital** (Gambar 16.40A). Kadang, obliterasi di jalur ini berbentuk iregular, sehingga meninggalkan kista-kista kecil di sepanjang jalan tersebut. Kemudian, kista-kista ini dapat menyekresikan cairan, yang membentuk **hidrokel testis dan/atau korda spermatika** (Gambar 16.40B).

Pada 97% bayi laki-laki baru lahir, testis berada di dalam skrotum sebelum lahir. Pada sebagian besar dari sisanya, penurunan terjadi sepenuhnya selama 3 bulan pertama pascanatal. Namun, pada <1% bayi, satu atau kedua testis gagal untuk turun. Kondisi ini disebut **kriptorkismus** dan disebabkan oleh penurunan produksi androgen (testosteron). Undesensus testis gagal menghasilkan spermatozoa matur, dan kondisi ini dikaitkan dengan 3-5% insidensi anomali ginjal.



Gambar 16.40 A. Hernia inguinalis. Prosesus vaginalis tetap terhubung dengan rongga peritoneum. Pada kondisi yang demikian, bagian lengkung usus sering turun ke arah skrotum dan kadang masuk ke dalam skrotum, sehingga menyebabkan hernia inguinalis. B. Hidrokel.

Penurunan Ovarium

Penurunan gonad berlangsung jauh lebih sedikit pada wanita dibandingkan pada pria, dan pada akhirnya ovarium berada tepat di bawah pinggir pelvis sejati. Ligamentum genitale kranial membentuk **ligamentum suspensorium ovarii**, sedangkan ligamentum genitale kaudal membentuk **ligamentum ovarii proprium** dan **ligamentum teres uteri** (Gambar 15.24). Ligamentum teres uteri membentang hingga ke labia mayora.

Ringkasan

Sistem urinarium dan genitalia berkembang dari jaringan mesoderm. Ketiga sistem urinarium terbentuk secara berurutan dari segmen kranial ke kaudal:

Pronefros, yang terbentuk di regio servikal, bersifat vestigial.

Mesonefros, yang terbentuk di regio toraks dan lumbal, berukuran besar dan ditandai dengan adanya unit-unit ekskretorik (nefron) dan duktus koligensnya, duktus mesonefrikus atau wolffii. Pada manusia, sistem ini dapat berfungsi singkat namun sebagian besar sistem lenyap. Duktus dan tubulus dari mesonefros membentuk saluran untuk sperma dari testis ke uretra. Pada wanita, duktus ini mengalami regresi.

Metanefros atau ginjal permanen; terbentuk dari dua sumber. Sistem ini membentuk tubulus ekskretorik atau nefronnya sendiri seperti sistem lainnya, tetapi sistem pengumpulnya berasal dari **tunas ureter**, suatu pertumbuhan keluar dari duktus mesonefrikus. Tunas ini membentuk ureter, pelvis renalis, kaliks dan seluruh sistem pengumpul (Gambar 16.5). Hubungan antara sistem pengumpul dan tubulus ekskretorik penting untuk perkembang-

an normal (Gambar 16.6). *WT1*, diekspresikan oleh mesenkim, membuat jaringan ini menjadi kompeten untuk merespon terhadap induksi oleh tunas ureter. Interaksi antara tunas dan mesenkim terjadi melalui produksi GDNF dan HGF oleh mesenkim dengan reseptor tirosin kinasenya, masing-masing, RET dan MET, yang dihasilkan oleh epitel ureter. *PAX2* dan *WNT4*, dihasilkan oleh mesenkim metanefros, menyebabkan epitelisasi dan diferensiasi tubulus ekskretorik (Gambar 16.7). Pembelahan tunas ureter secara dini dapat menyebabkan bifida atau *supernumerary kidney* (ginjal multipel) dengan ureter ektopik (Gambar 16.9). Posisi ginjal yang abnormal, seperti ginjal pelvis atau berbentuk tapal kuda, juga merupakan defek yang dapat dijumpai (Gambar 16.11).

Sistem genitalia terdiri dari (1) gonad atau kelenjar seks primitif, (2) duktus genitalis, dan (3) genitalia eksterna. Ketiga komponen tersebut menjalani **stadium indifferen**, saat ketiga komponen ini dapat berkembang menjadi pria atau wanita. Gen *SRY* pada kromosom Y menghasilkan faktor penentu testis dan mengatur perkembangan seksual pria. Gen-gen di sebelah hilir dari *SRY* mencakup *SOX9* dan **faktor steroidogenesis (*SF1*)** yang merangsang diferensiasi sel Sertoli dan Leydig di dalam testis. Ekspresi gen *SRY* menyebabkan (1) perkembangan korda medularis (testis), (2) pembentukan tunika albuginea, dan (3) gagalnya korda kortikalis (ovarium) untuk berkembang. *WNT4* adalah gen master untuk pembentukan ovarium. Gen ini meningkatkan ***DAX1*** yang menghambat ekspresi *SOX9*. Lalu, *WNT4* bersama dengan gen-gen di hilir lainnya menyebabkan pembentukan ovarium disertai (a) korda kortikalis yang khas, (2) lenyapnya korda medularis (testis), dan (3) gagalnya perkembangan tunika albuginea (Gambar 16.21). Sewaktu sel germinativum primordial gagal mencapai gonad indifferen, gonad tetap indifferen atau tidak terbentuk.

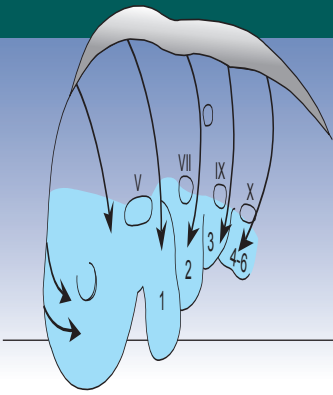
Sistem duktus indifferen dan genitalia eksterna terbentuk di bawah pengaruh hormon-hormon. **Testosteron** yang dihasilkan oleh sel-sel Leydig di dalam testis merangsang perkembangan duktus mesonefrikus (duktus deferens, epididimis), sedangkan ***müllerian inhibiting substance (MIS)*** yang dihasilkan oleh sel Sertoli di dalam testis menyebabkan regresi duktus paramesonefrikus (sistem duktus wanita). **Dihidrotestosteron** merangsang perkembangan genitalia eksterna, penis, skrotum dan prostat (Gambar 16.26). **Estrogen** memengaruhi perkembangan sistem paramesonefros wanita, mencakup tuba uterina, uterus, serviks, dan bagian atas vagina. Estrogen juga merangsang diferensiasi genitalia eksterna, termasuk klitoris, labia, dan bagian bawah vagina (Gambar 16.26). Kesalahan dalam produksi atau sensitivitas terhadap hormon-hormon testis menyebabkan predominansi karakteristik wanita di bawah pengaruh estrogen ibu dan plasenta.

Masalah untuk Dipecahkan

1. Selama perkembangan sistem urinarium, terbentuk tiga sistem. Apa saja ketiga sistem tersebut dan bagian mana dari masing-masing sistem, jika ada, yang masih menetap pada bayi baru lahir?
2. Saat lahir, seorang bayi yang tampaknya pria tidak memiliki testis di dalam skrotumnya. Kemudian, diketahui bahwa kedua testis berada di dalam rongga abdomen. Apa istilah untuk keadaan ini? Jelaskan asal embriologi dari defek ini.
3. Disebutkan bahwa genitalia eksterna pria dan wanita mempunyai kesamaan. Apa saja kesamaannya, dan apa asal embriologinya?
4. Setelah bertahun-tahun mencoba hamil, seorang wanita muda datang berkonsultasi. Hasil pemeriksaan mengungkapkan adanya uterus bikornis. Bagaimana abnormalitas demikian dapat terjadi?

BAB 17

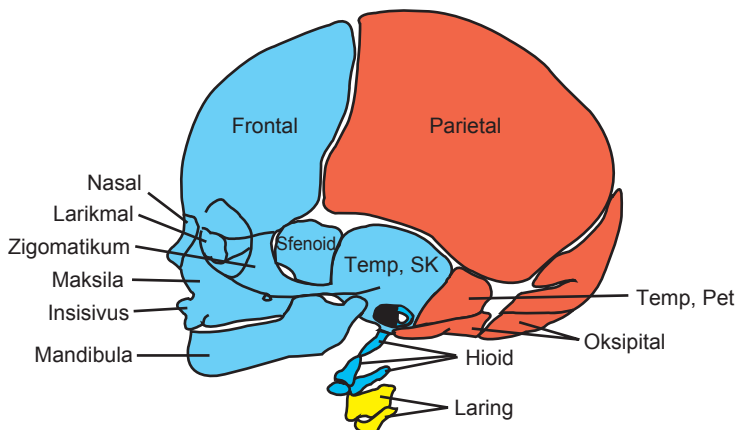
Kepala dan Leher



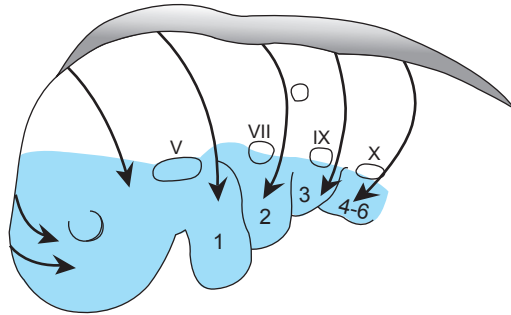
Mesekim untuk pembentukan regio kepala berasal dari **mesoderm paraksial**, dan **mesoderm lempeng lateral**, krista neuralis dan regio ektoderm yang menebal yang dikenal sebagai **plakoda ektoderm**. Mesoderm paraksial (**somit** dan **somitomer**) membentuk sebagian besar komponen membranosa dan kartilaginosa neurokranium (tengkorak) (Gambar 17.1; lihat juga Bab 10 dan Gambar 10.6), seluruh otot volunter di regio kraniofasial (lihat Tabel 17.1, h. 262), dermis dan jaringan ikat di regio dorsal kepala dan meningen di sebelah kaudal prosensefalon. Mesoderm lempeng lateral membentuk kartilago laring (kartilago aritenoidea dan krikoida) dan jaringan ikat di regio ini. Sel krista neuralis berasal dari neuroektoderm regio otak depan, otak tengah dan otak belakang dan bermigrasi ke ventral ke dalam arkus faring dan ke rostral mengelilingi otak depan dan cawan optik ke dalam regio wajah (Gambar 17.2). Di lokasi-lokasi ini, sel-sel ini membentuk seluruh viserokranium (wajah) dan bagian dari regio membranosa dan kartilaginosa dari neurokranium (tengkorak) (Gambar 17.1; lihat juga Bab 10 dan Gambar 10.6). Sel-sel ini juga membentuk seluruh jaringan lainnya di regio ini, termasuk kartilago, tulang, dentin, tendon, dermis, pia dan araknoid, neuron sensorik, dan jaringan ikat glandularis. Sel-sel dari **plakoda ektoderm**, bersama

dengan krista neuralis, membentuk neuron ganglion sensorik saraf kranial kelima, ketujuh, kesembilan, dan kesepuluh.

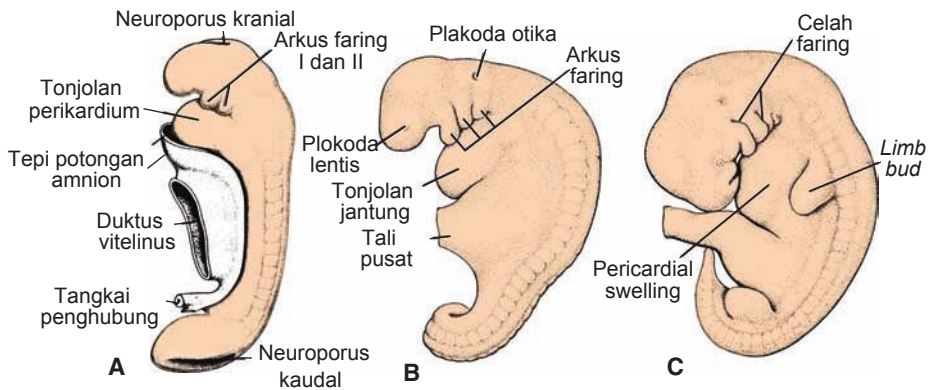
Gambaran yang paling khas pada perkembangan kepala dan leher adalah adanya **arkus faring** (istilah lama untuk struktur ini adalah **arkus brankial** karena struktur ini agak menyerupai insang [brankia] ikan). Arkus-arkus ini muncul di minggu keempat dan kelima perkembangan dan ikut berperan menghasilkan pe-nampakan luar khas mudigah (Tabel 17.1, hal. 262 dan Gambar 17.3). Mula-mula, arkus-arkus ini terdiri dari balok-balok jaringan mesenkim yang dipisahkan oleh celah dalam yang dikenal sebagai **celah faring** (*pharyngeal cleft*) (Gambar 17.3C; lihat juga Gambar 17.6). Secara bersamaan, dengan perkembangan arkus dan celah, sejumlah kantong penonjolan, **kantong faring**, muncul di sepanjang dinding lateral faring, bagian paling kranial usus depan (Gambar 17.4; lihat juga Gambar 17.6). Kantong-kantong tersebut menembus mesenkim di sekitarnya, tetapi tidak membuat hubungan langsung dengan celah eksternal (Gambar 17.6). Oleh sebab itu, walaupun perkembangan arkus, celah dan kantong faring menyerupai pembentukan insang pada ikan dan amfibi, pada mudigah manusia, tidak pernah terbentuk insang sejati. Karenanya, untuk mudigah manusia, digunakan istilah **faring** (arkus, celah dan kantong).



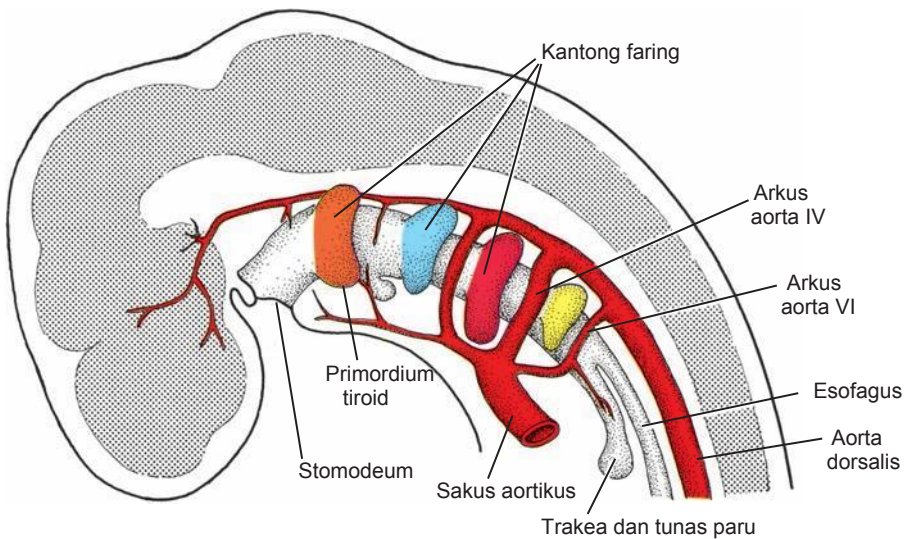
Gambar 17.1 Struktur tulang kepala dan wajah. Mesenkim untuk struktur-struktur ini berasal dari krista neuralis (biru), mesoderm lempeng lateral (kuning), dan mesoderm paraksial (somit dan somitomer) (merah).



Gambar 17.2 Jalur migrasi sel kista neuralis dari regio otak depan, otak tengah, dan otak belakang ke lokasi akhirnya (*daerah berarsir*) di arkus faring dan wajah. Regio penebalan ektoderm (plakoda), yang akan membantu sel kista dalam pembentukan ganglia sensorik kranial kelima (V), ketujuh (VII), kesembilan (IX), dan kesepuluh (X), juga digambarkan di sini.



Gambar 17.3 Perkembangan arkus-arkus faring. A. 25 hari. B. 28 hari. C. 5 minggu

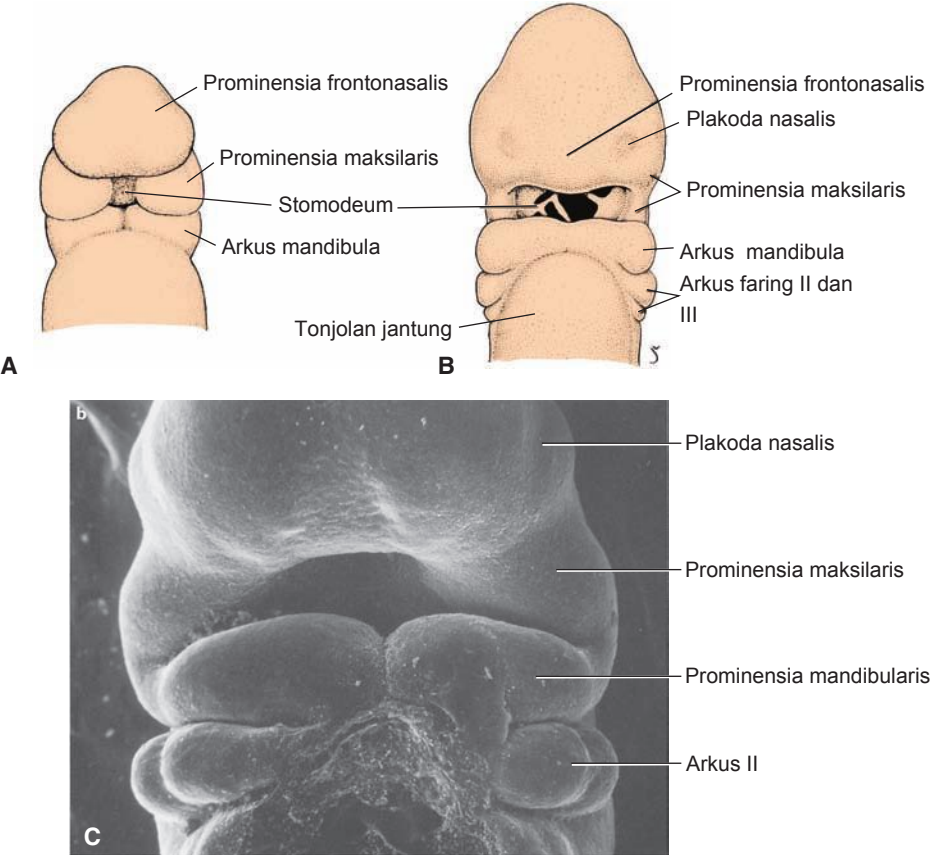


Gambar 17.4 Kantong faring sebagai kantong yang keluar dari usus depan dan primordium kelenjar tiroid dan arkus aorta

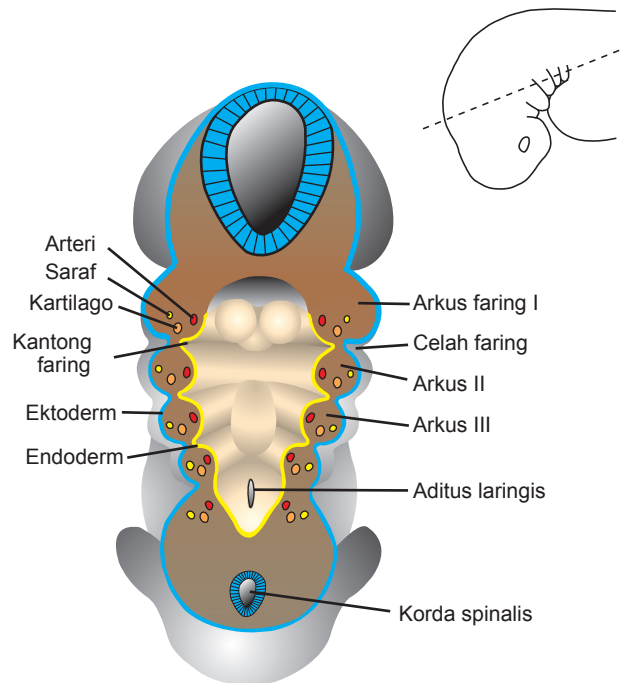
Arkus faring tidak hanya ikut membentuk leher, tetapi juga berperan penting dalam pembentukan wajah. Di akhir minggu keempat, pusat wajah dibentuk oleh stomodeum, yang dikelilingi oleh sepasang arkus faring pertama (Gambar 17.5). Saat mudigah berusia 42 hari, dapat dikenali adanya lima tonjolan mesenkim: **prominensia mandibularis** (arkus faring pertama), di sebelah kaudal stomodeum; **prominensia maksilaris** (bagian dorsal arkus faring pertama), di sebelah lateral stomodeum; dan prominensia frontonasalis, peninggian yang sedikit membulat di kranial stomodeum. Perkembangan wajah kemudian disempurnakan oleh pembentukan **prominensia nasalis** (Gambar 17.5). Di semua kasus, kantong, celah dan prominensia bergantung pada interaksi epitel-mesenkim.

ARKUS FARING

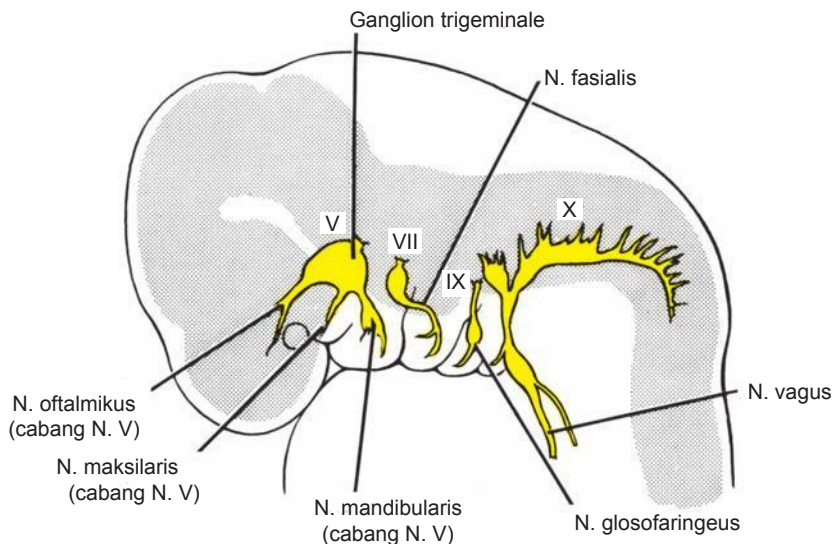
Setiap arkus faring terdiri dari inti jaringan mesenkim yang dilapisi oleh ektoderm permukaan di bagian luarnya dan dilapisi oleh epitel yang berasal dari endoderm di bagian dalamnya (Gambar 17.6). Selain mesenkim yang berasal dari mesoderm paraksial dan mesoderm lempeng lateral, inti dari setiap arkus menerima sejumlah **sel krista neuralis**, yang bermigrasi ke dalam arkus untuk ikut membentuk **komponen tulang rangka** wajah. Mesoderm arkus yang asli membentuk otot-otot wajah dan leher. Dengan demikian, setiap arkus faring ditandai oleh **komponen ototnya** sendiri. Komponen otot setiap arkus memiliki saraf kranialnya masing-masing, dan ke mana pun sel-sel otot tersebut bermigrasi, sel-sel ini membawa serta komponen sarafnya (Gambar 17.6 dan 17.7). Selain itu, setiap arkus memiliki komponen arterinya masing-masing (Gambar 17.4 dan 17.6). (Turunan arkus faring dan persarafannya di-rangkum dalam Tabel 17.1).



Gambar 17.5 **A.** Pandangan frontal mudigah berusia sekitar 24 hari. Stomodeum, yang untuk sementara tertutup oleh membrana orofaringealis, dikelilingi oleh lima tonjolan mesenkim. **B.** Pandangan frontal mudigah yang berusia sedikit lebih tua yang menunjukkan rupturnya membrana orofaringealis dan terbentuknya plakoda nasalis di prominensia frontonasalis. **C.** Mikrograf elektron scanning mudigah manusia yang sama seperti pada gambar **B**.



Gambar 17.6 Gambar menunjukkan potongan melintang arkus faring. Setiap arkus terdiri dari inti mesenkim yang berasal dari mesoderm dan sel krista neuralis dan masing-masing arkus dilapisi di bagian dalam oleh endoderm dan di bagian luar oleh ektoderm. Setiap arkus juga mengandung satu arteri (salah satu dari arkus aorta) dan satu saraf kranial dan masing-masing arkus akan ikut membentuk tulang rangka spesifik dan komponen otot pada kepala dan leher. Di antara arkus-arkus, terdapat kantong di permukaan dalamnya dan celah di permukaan luar.



Gambar 17.7 Setiap arkus faring disarafi oleh saraf kranialnya masing-masing. Nervus trigeminus yang menyarafi arkus faring memiliki tiga cabang: n. oftalmikus, n. maksilaris dan n. mandibularis. Saraf pada arkus II adalah nervus fasialis; saraf arkus III adalah nervus glossofarineus. Otot-otot arkus IV disarafi oleh nervus laringeus superior, cabang nervus vagus, dan otot-otot arkus VI disarafi oleh nervus laringeus rekurens, cabang nervus vagus..

Arkus Faring Pertama

Arkus faring pertama terdiri dari bagian dorsal, prosesus maksilaris, yang membentang ke depan di bawah regio mata, dan bagian ventral, **prosesus mandibularis**, yang mengandung **kartilago Meckel** (Gambar 17.5 dan 17.8A). Selama perkembangan selanjutnya, kartilago Meckel lenyap kecuali untuk dua bagian kecil di ujung dorsalnya yang menetap dan membentuk **inkus** dan **maleus** (Gambar 17.8B dan 17.9). Mesenkim prosesus maksilaris membentuk **premaksila**, **maksila**, **os zigomatikum**, dan sebagian os temporale melalui osifikasi membranosa (Gambar 17.8B). **Mandibula** juga dibentuk melalui osifikasi membranosa jaringan mesenkim di sekitar kartilago Meckel. Selain itu, arkus pertama ikut membentuk tulang-tulang di telinga tengah (lihat Bab 19).

Otot-otot arkus faring pertama mencakup **otot-otot pengunyah** (m. temporalis, m. masseter, dan m. pteri-goideus), **venter anterior m. digastrikus**, **m. milohioideus**, **m. tensor timpani** dan **m. tensor veli palatini**. Nervus yang menyarafi otot-otot arkus pertama adalah **nervus mandibularis cabang dari nervus trigeminus** (Gambar 17.7). Karena mesenkim dari arkus pertama juga ikut membentuk dermis wajah, suplai sensorik ke kulit wajah diberikan oleh **n. oftalmikus**,

n. maksilaris dan n. mandibularis, cabang-cabang dari nervus trigeminus..

Otot-otot arkus tidak selalu melekat pada komponen tulang atau kartilaginosa dari arkusnya sendiri tetapi kadang bermigrasi ke regio di sekitarnya. Meskipun demikian, asal otot-otot ini dapat selalu ditelusuri, karena suplai persarafannya berasal dari arkus asalnya.

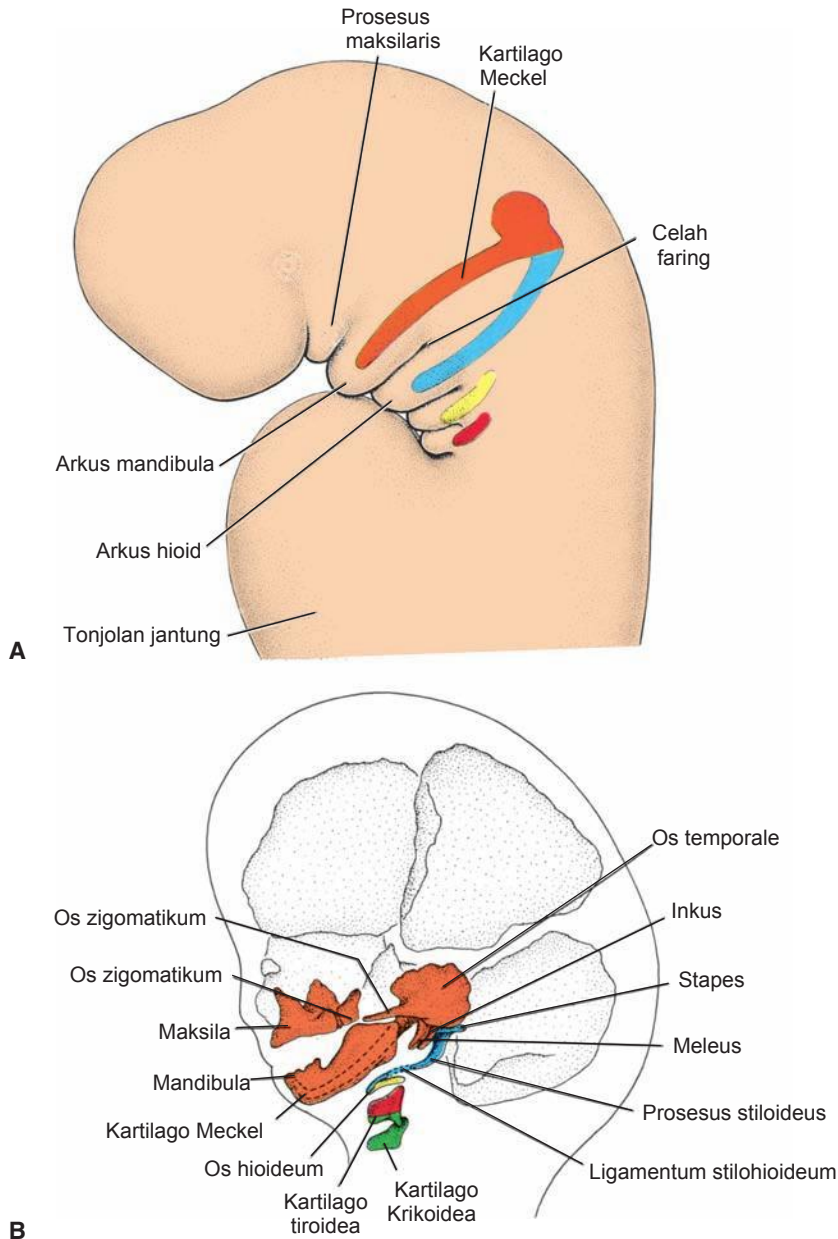
Arkus Faring Kedua

Kartilago arkus kedua atau **arkus hioid (kartilago Reichert)** (Gambar 17.8B) membentuk **stapes**, **prosesus stiloideus os temporale**, **ligamentum stilohioideum**, dan di ventral, **kornu minus dan bagian atas korpus os hioideum** (Gambar 17.9). Otot-otot arkus hioid adalah **m. stapedius**, **m. stilohioideus**, **venter posterior m. digastrikus**, **m. aurikularis**, dan **otot-otot ekspresi wajah**. **Nervus fasialis**, saraf arkus kedua, menyarafi seluruh otot ini.

Arkus Faring Ketiga

Kartilago arkus faring ketiga membentuk **bagian bawah korpus os hioideum dan kornu mayus os hioideum** (Gambar 17.9). Otot-otot arkus ketiga terbatas pada **m. stilofaringeus**. Otot-otot ini disarafi oleh **nervus glosofaringeus**, nervus arkus ketiga (Gambar 17.7).

TABEL 17.1 Turunan Arkus Faring dan Persarafannya			
Arkus Faring	Nervus	Otot	Tulang
1. Mandibula (prosesus maksilaris dan mandibularis)	V.N. Trigeminus: n. maksilaris, dan n. mandibularis	Pengunyah (m. temporalis; masseter, m. pterigoideus medialis dan m. pterigoideus lateralis); m. milohioideus, venter anterior m. digastrikus, m. tensor veli palatini, m. tensor timpani	Premaksila, maksila, os zigomatikum, sebagian os temporale, kartilago Meckel, mandibula, maleus, inkus, ligamentum malei anterius, ligamentum sfenomandibulare
2. Hioid	VII. N. Fasialis	Otot-otot ekspresi wajah (m. businator, m. aurikularis, m. frontalis, platisma, m. orbikularis oris, m. orbikularis okuli), venter posterior m. digastrikus, m. stilohioideus, m. stapedius	Stapes, prosesus stiloideus, ligamentum stilohioideum, kornu minus dan bagian atas korpus os hioideum
3.	IX. N. Glosofaringeus	m. stilofaringeus	Kornu mayus dan bagian bawah korpus os hioideum
4-6	X. N. Vagus • laringeus superior (nervus arkus keempat) • laringeus rekurens (nervus arkus keenam)	m. krikotiroideus, m. levator veli palatini, m. konstriktor faringis Otot-otot intrinsik laring	Kartilago laring (tiroidea, krikoida, aritenoida, kornikulata, kuneiformis)

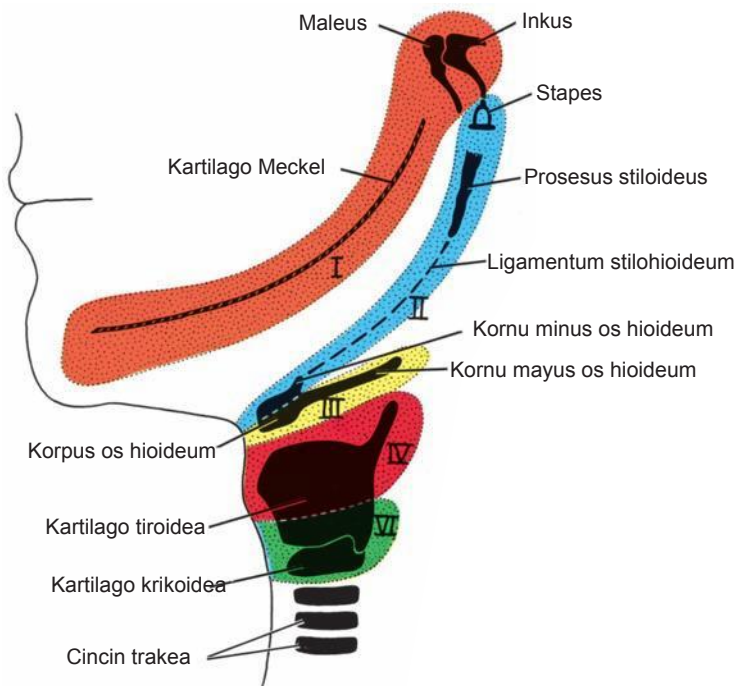


Gambar 17.8 **A.** Pandangan lateral regio kepala dan leher yang menunjukkan kartilago-kartilago arkus faring yang berperan dalam pembentukan tulang-tulang wajah dan leher. **B.** Berbagai komponen arkus faring pada perkembangan selanjutnya. Beberapa komponen mengalami osifikasi; lainnya lenyap atau menjadi ligamentum. Prosesus maksilaris dan kartilago Meckel digantikan oleh maksila dan mandibula, yang terbentuk melalui osifikasi membranosa.

Arkus Faring Keempat dan Keenam

Komponen-komponen kartilaginosa arkus faring keempat dan keenam menyatu untuk membentuk kartilago-kartilago **laring: tiroidea**, krikoida, aritenoida, kornikulata dan kuneiformasi (Gambar 17.9). Otot-otot arkus keempat (m. krikotiroideus,

m. levator veli palatini, dan m. konstriktor faringis) disarafi oleh n. laringeus superior, cabang n. vagus, nervus arkus keempat. Otot-otot intrinsik laring disarafi oleh n. laringeus rekurens, cabang n. vagus, nervus arkus keenam.



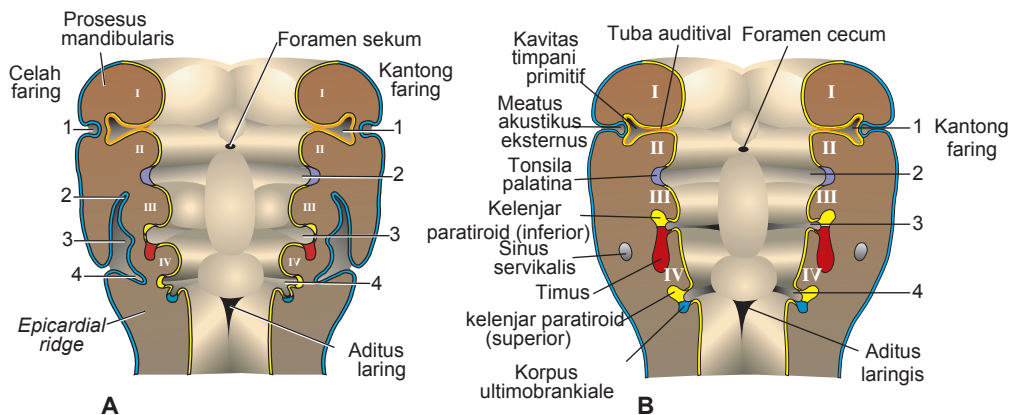
Gambar 17.9 Struktur definitif yang dibentuk oleh komponen kartilaginosa dari berbagai arkus faring.

KANTONG FARING

Mudigah manusia memiliki empat pasang kantong faring; kantong kelima bersifat rudimenter (Gambar 17.6 dan 17.19). Sejak **epitel endoderm yang melapisi** kantong membentuk sejumlah organ penting, perkembangan setiap kantong dibahas secara terpisah. Turunan kantong faring dirangkum dalam Tabel 17.2.

Kantong Faring Pertama

Kantong faring pertama membentuk divertikulum seperti tangkai, **resesus tubotimpanikus**, yang berkontak dengan lapisan epitel celah faring pertama, bakal **meatus akustikus eksternus** (Gambar 17.10). Bagian distal divertikulum yang melebar menjadi sebuah struktur seperti kantong, **kavitas timpani primitif** atau **rongga telinga tengah**, dan bagian proksimal yang tetap menyem-



Gambar 17.10 A. Perkembangan celah dan kantong faring. Arkus kedua tumbuh di atas arkus ketiga dan keempat, menutup celah faring kedua, ketiga dan keempat. B. Sisa celah faring kedua, ketiga dan keempat membentuk sinus servikalis, yang normalnya mengalami obliterasi. Perhatikan struktur yang dibentuk oleh berbagai kantong faring.

pit, membentuk **tuba auditiva eustachi**. Lapisan kavitas timpani kemudian membantu pembentukan **membrana timpani** atau **gendang telinga** (lihat Bab 19).

Kantong Faring Kedua

Lapisan epitel kantong faring kedua berproliferasi dan membentuk tunas-tunas yang menembus ke dalam mesenkim di sekitarnya. Kemudian tunas-tunas ini disusupi oleh jaringan mesoderm, membentuk primordium **tonsila palatina** (Gambar 17.10). Selama bulan ketiga dan kelima, tonsil ini diinfiltrasi oleh jaringan limfatik. Sebagian kantong tetap ada dan ditemukan pada orang dewasa sebagai **fossa tonsilaris**.

Kantong Faring Ketiga

Kantong faring ketiga dan keempat ditandai oleh adanya sayap dorsal dan ventral di ekstremitas distalnya (Gambar 17.10). Di minggu kelima, epitel regio dorsal kantong ketiga berdiferensiasi menjadi **kelenjar paratiroid inferior**, sementara regio ventral membentuk timus (Gambar 17.10). Kedua primordium kelenjar kehilangan hubungannya dengan dinding faring, dan kemudian timus bermigrasi ke arah kaudal dan medial, sehingga menarik **kelenjar paratiroid inferior** bersamanya (Gambar 17.11). Walaupun bagian utama timus bergerak secara cepat ke posisi akhirnya di bagian anterior toraks, tempat timus menyatu dengan pasangannya dari sisi yang berlawanan, bagian ekor

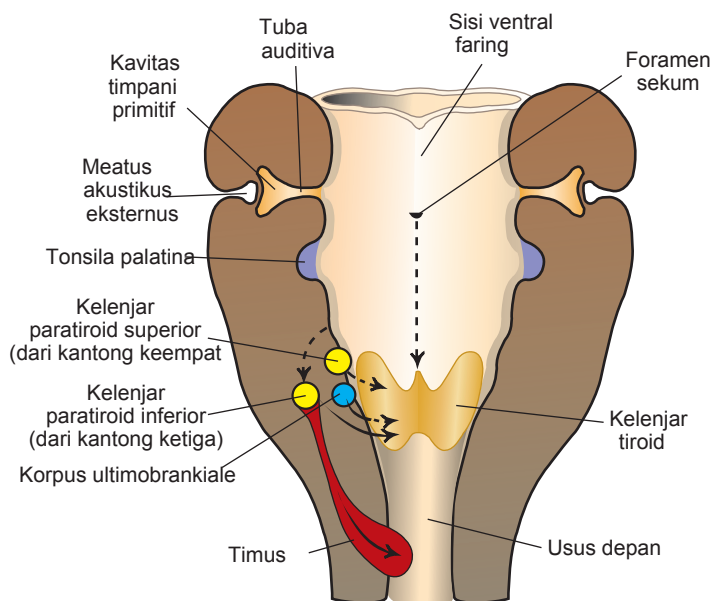
timus kadang menetap baik terbenam di kelenjar tiroid atau terpisah sebagai sarang-sarang timus tersendiri.

Pertumbuhan dan perkembangan timus berlanjut hingga pubertas. Pada anak yang masih kecil, timus menempati ruang yang cukup besar di dalam toraks dan terletak di belakang sternum dan di sebelah anterior perikardium dan pembuluh darah besar. Pada orang yang lebih tua, timus sulit dikenali, karena mengalami atrofi dan digantikan oleh jaringan lemak.

jaringan paratiroid dari kantong ketiga akhirnya terletak di permukaan dorsal kelenjar tiroid dan membentuk **kelenjar paratiroid inferior** (Gambar 17.11).

Kantong Faring Keempat

Epitel regio dorsal kantong faring keempat membentuk **kelenjar paratiroid superior**. Ketika kelenjar paratiroid kehilangan kontak dengan dinding faring, kelenjar ini melekatkan dirinya sendiri ke permukaan dorsal tiroid yang sedang bermigrasi ke kaudal sebagai **kelenjar paratiroid superior** (Gambar 17.11). Regio ventral kantong keempat membentuk **korpus ultimobrankiale**, yang kemudian menyatu ke dalam kelenjar tiroid. Sel-sel korpus ultimobrankiale membentuk **sel parafolikular** atau **sel C**, kelenjar tiroid. Sel-sel ini menyekresikan **kalsitonin**, suatu hormon yang terlibat dalam pengaturan kadar kalsium di dalam darah (Tabel 17.2).



Gambar 17.11 Migrasi timus, kelenjar paratiroid, dan korpus ultimobrankiale. Kelenjar tiroid mula-mula terletak di garis tengah setinggi foramen sekum dan turun ke setinggi cincin trakea pertama.

TABEL 17.2 Turunan Kantong Faring

Kantong Faring	Turunan
1	Kavitas timpani (telinga tengah) Tuba auditiva (eustachi)
2	Tonsila palatina Fossa tonsilaris
3	Kelenjar paratiroid inferior Timus
4	Kelenjar paratiroid superior korpus ultimobrankiale (sel parafolikular [C] kelenjar tiroid)

CELAH FARING

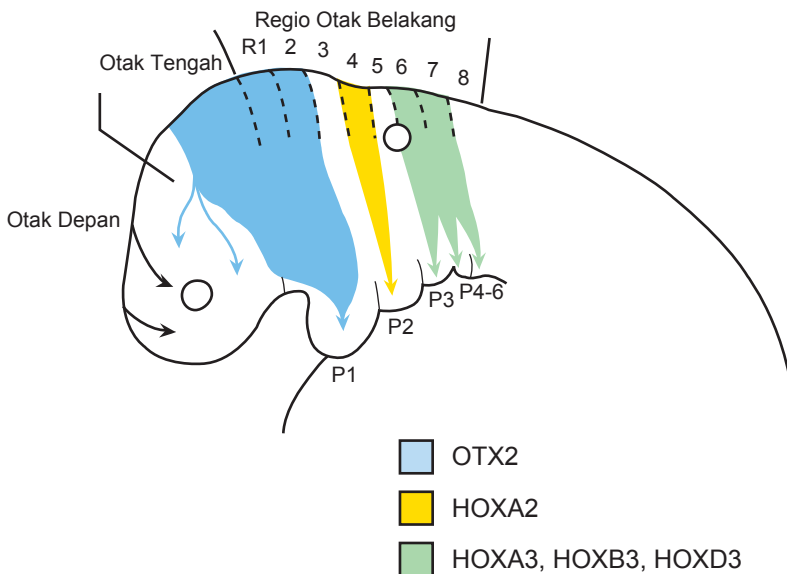
Mudigah yang berusia 5 minggu ditandai oleh adanya empat celah faring (Gambar 17.6), yang hanya satu yang ikut berperan dalam pembentukan struktur definitif mudigah. Bagian dorsal celah pertama menembus mesenkim di bawahnya dan membentuk **meatus akustikus eksternus** (Gambar 17.10 dan 17.11). Lapisan epitel di dasar meatus ikut berperan dalam pembentukan **gendang telinga** (lihat Bab 19).

Proliferasi aktif jaringan mesenkim di arkus kedua menyebabkannya menjadi tumpang-tindih

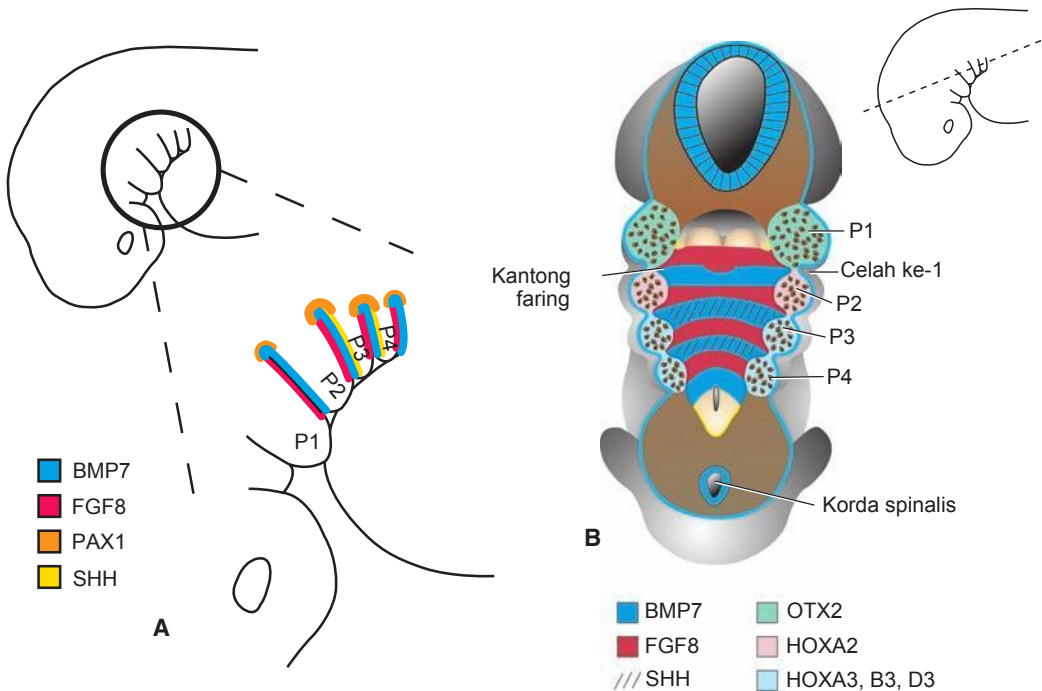
dengan arkus ketiga dan keempat. Pada akhirnya, arkus ini menyatu dengan **epicardial ridge** di bagian bawah leher (Gambar 17.10), dan celah kedua, ketiga dan keempat kehilangan kontaknya dengan bagian luar (Gambar 17.10B). Celah-celah ini membentuk sebuah rongga yang dilapisi oleh epitel ektoderm, **sinus servikalis**, tetapi pada perkembangan selanjutnya, sinus ini lenyap.

REGULASI MOLEKULAR PEMBENTUKAN WAJAH

Sel krista neuralis berasal dari sel-sel neuroepitel yang berdekatan dengan ektoderm permukaan di sepanjang tepi lipatan saraf. Pembentukan sinyal **bone morphogenetic protein** (BMP) penting dalam membentuk regio tepi ini dan kemudian mengatur ekspresi *WNT1* untuk mendorong bakal sel krista tersebut mengalami transisi epitel-ke-mesenkim dan memulai migrasinya ke mesenkim di sekitarnya. Di otak belakang, sel krista berasal dari suatu pola spesifik segmen-segmen yang disebut **rombomer** (Gambar 17.12). Terdapat delapan segmen ini di dalam otak belakang (R1-R8), dan sel krista neuralis dari segmen spesifik bermigrasi untuk menempati arkus faring tertentu. Sel-sel krista ini bermigrasi dalam tiga gelombang: Sel yang berasal dari R1 dan R2 bermigrasi ke arkus pertama bersama dengan sel krista dari regio otak tengah bagian kaudal; krista da-



Gambar 17. 12 Gambar menunjukkan jalur migrasi sel krista neuralis dari lipatan saraf kranial ke wajah dan arkus faring. Dari regio otak belakang, sel-sel krista bermigrasi dari segmen yang disebut **rombomer**. Rombomer mengekspresikan pola gen HOX spesifik (otak tengah bersama rombomer 1 dan 2 mengekspresikan faktor transkripsi yang mengandung *homeodomain*, OTX2; lihat juga Gambar 18.31), dan sel krista neuralis membawa pola ekspresi ini ke dalam arkus faring. Juga, perhatikan bahwa terdapat tiga gelombang sel krista dan bahwa rombomer 3 dan 5 tidak ikut memberikan banyak (jika ada) sel pada gelombang ini. Ketiga gelombang penting karena gelombang-gelombang ini memberikan petunjuk yang menuntun saraf-saraf kranial yang tumbuh dari ganglionnya masing-masing untuk membentuk hubungan di otak belakang (lihat juga Gambar 18.40).



Gambar 17.13 A,B. Gambar menunjukkan pola ekspresi gen di endoderm arkus faring dan mesenkim. Endoderm berperan dalam pembentukan pola turunan tulang rangka arkus, tetapi respon mesenkim terhadap sinyal-sinyal ini didikte oleh gen-gen yang diekspresikan oleh mesenkim. Ekspresi gen di endoderm kantong menunjukkan suatu pola spesifik: *FGF8* diekspresikan di regio anterior setiap kantong bersama *BMP7* yang diekspresikan di regio posterior; *SHH* diekspresikan di regio posterior kantong kedua dan ketiga, sementara *PAX1* diekspresikan di area paling dorsal setiap kantong. A,B. Pola ekspresi mesenkim dibentuk oleh sel-sel kista neuralis yang bermigrasi ke dalam arkus dan membawa kode genetik dari rombomer asalnya (atau juga dari otak tengah pada arkus pertama) ke arkus B (lihat juga Gambar 17.12 dan 18.31).

ri R4 bermigrasi ke arkus kedua; dan sel-sel dari R6 dan R7 bermigrasi ke arkus 4 hingga 6 (Gambar 17.12). Pemisahan ketiga gelombang ini dibantu oleh fakta bahwa sangat sedikit sel kista yang terbentuk dari segmen R3 dan R5 dan sel-sel yang terbentuk tersebut, ikut bergabung dengan gelombang-gelombang sel tersebut untuk bermigrasi. Tiga gelombang berbeda ini sangat penting karena ketiganya memberikan petunjuk bagi aksonakson dari ganglion-ganglion yang terbentuk di regio kepala dan leher, termasuk ganglion trigeminale, genikuli, vestibuloakustikus, petrosus dan nodosus. Ganglion-ganglion ini terbentuk dari kombinasi sel-sel kista dan sel-sel dari plakoda di regio ini (lihat Bab 18). Akson-akson dari ganglion trigeminale masuk ke otak belakang di R2; akson-akson dari ganglion genikuli dan vestibuloakustikus di R4; dan yang berasal dari ganglion petrosus dan nodosus di R6 dan R7, yang menjadi penyebab adanya tiga gelombang sel kista ini. Tidak ada akson yang berproyeksi ke R3 atau R5.

Sel kista neuralis yang menempati arkus faring membentuk komponen tulang rangka yang khas untuk setiap arkus. Dahulu, diduga bahwa sel kista

neuralis yang mengatur pembentukan pola elemen tulang rangka ini, tetapi saat ini jelas bahwa proses ini dikendalikan oleh endoderm kantong faring. Pembentukan kantong faring terjadi sebelum migrasi kista neuralis dan bahkan terjadi pada saat sel kista tidak ada. Kantong-kantong dibentuk oleh migrasi sel-sel endoderm ke lateral, dan migrasi ini dirangsang oleh faktor pertumbuhan fibroblas (FGF). Setelah terbentuk, kantong faring ini mengekspresikan pola gen yang sangat khas (Gambar 17.13). *BMP7* diekspresikan di endoderm posterior pada setiap kantong; *FGF8* terletak di endoderm anterior; dan ekspresi *PAX1* terbatas pada endoderm paling dorsal pada setiap kantong. Selain itu, *SHH* diekspresikan di endoderm posterior pada kantong kedua dan ketiga. Kemudian pola ekspresi ini mengatur diferensiasi dan pembentukan pola mesenkim arkus faring menjadi struktur tulang rangka tertentu. Namun, proses ini juga bergantung pada mesenkim dan merupakan suatu contoh lain dari interaksi epitel-mesenkim. Dalam hal ini, respon mesenkim terhadap sinyal endoderm bergantung pada faktor transkripsi yang diekspresikan di dalam mesenkim tersebut. Faktor-faktor transkripsi ini mencakup gen-gen *HOX* dan

lainnya yang dibawa oleh sel krista neuralis ke dalam arkus. Sel krista memperoleh pola ekspresi gennya yang spesifik dari rombomer asalnya (Gambar 17.12). Pola rombomer itu sendiri ditentukan oleh kode bertingkat dari ekspresi gen *HOX* di otak belakang (lihat Bab 18) yang dibawa serta oleh sel krista ketika bermigrasi. Arkus pertama bersifat negatif-*HOX* tetapi mengekspresikan *OTX2*, suatu faktor transkripsi yang mengandung *homeodomain* yang diekspresikan di otak tengah; arkus kedua mengekspresikan *HOXA2*; dan arkus 3 hingga 6 mengekspresikan anggota dari kelompok paralog ketiga gen *HOX*, *HOXA3*, *HOXB3*, dan *HOXD3* (Gambar 17.13B). Pola ekspresi yang berbeda dari faktor-faktor transkripsi ini memungkinkan setiap

arkus untuk merespon secara berbeda terhadap sinyal yang keluar dari endoderm kantong sedemikian rupa sehingga arkus pertama membentuk maksila dan mandibula, arkus kedua membentuk os hioideum, dst.

Sisa tulang rangka wajah, daerah tengah dan atas wajah, juga berasal dari sel krista neuralis yang bermigrasi ke dalam prominensia frontonasalis (Gambar 17.12). Di regio ini, sinyal-sinyal yang berasal dari ektoderm permukaan dan area neuroepitel di bawahnya menentukan nasib mesenkim. Lagi-lagi, tampaknya SHH dan FGF8 berperan penting dalam pembentukan pola area ini, namun interaksi genetik spesifiknya belum diketahui.

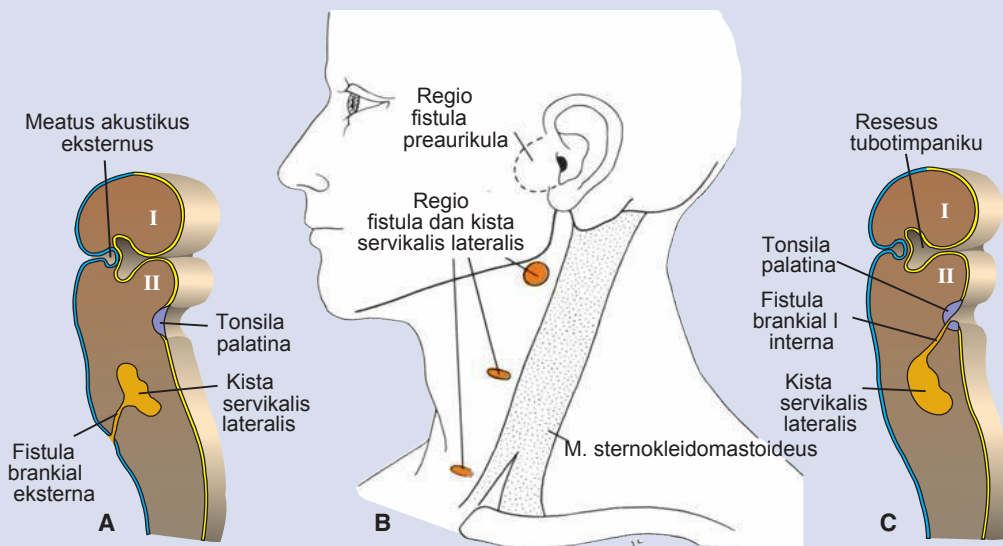
Korelasi Klinis

Cacat Lahir yang Mengenai Regio Faring

Timus dan Jaringan Paratiroid Ektopik

Sejak jaringan kelenjar yang berasal dari kantong mengalami migrasi, tidaklah jarang dijumpai adanya kelenjar aksesori atau sisa jaringan yang menetap di sepanjang jalur migrasi. Hal ini terutama

berlaku untuk jaringan timus, yang dapat menetap di leher, dan untuk kelenjar paratiroid. Paratiroid inferior lebih memiliki posisi yang lebih bervariasi dibanding paratiroid superior dan kadang ditemukan di percabangan arteri karotis komunis.



Gambar 17.14 A. Muara kista servikal lateral di sisi lateral leher melalui fistula. B. Kista servikal lateral dan fistula di depan m. sternokleidomastoideus. Perhatikan juga regio fistula preaurikular. C. Muara kista servikal lateral ke dalam faring setinggi tonsila palatina.

Fistula Brankial

Fistula brankial terjadi ketika arkus faring kedua gagal untuk tumbuh ke kaudal di atas arkus ketiga dan keempat, menyebabkan sisa celah kedua, ketiga dan keempat tetap terhubung dengan

permukaan melalui suatu saluran sempit (Gambar 17.14A). Fistula demikian, yang ditemukan di bagian lateral leher tepat di **depan m. sternokleidomastoideus**, biasanya menjadi

(berlanjut)

drainase untuk **kista servikal lateral** (Gambar 17.14B). Kista-kista ini, sisa dari sinus servikalis, paling sering terletak tepat di bawah sudut rahang (Gambar 17.15), walaupun kista ini dapat ditemukan di area mana saja di sepanjang tepi anterior m. sternokleidomastoideus. Seringnya, kista servikal lateral tidak terlihat saat lahir, tetapi mulai terlihat sewaktu kista ini membesar selama masa kanak-kanak.

Fistula brankial interna jarang dijumpai; fistula ini terjadi ketika sinus servikalis terhubung dengan lumen faring melalui suatu saluran kecil, yang biasanya membuka di regio tonsil (Gambar 17.14C). Fistula demikian disebabkan oleh rupturnya membran di antara celah faring kedua dan kantong di suatu waktu selama perkembangan.



Gambar 17.15 Pasien dengan kista servikal lateral. Kista ini selalu terletak di sisi lateral leher di depan m. sternoklei-domastoideus. Kista ini seringkali terletak di bawah sudut mandibula dan tidak membesar sampai tahap kehidupan selanjutnya.

Sel Krista Neuralis dan Defek Kraniofasial

Sel krista neuralis (Gambar 17.2) penting untuk pembentukan sebagian besar regio kraniofasial. Akibatnya, gangguan pada perkembangan sel krista menyebabkan malformasi kraniofasial. Sejak sel krista neuralis juga ikut membentuk **bantalan endokardium konotrunkal**, yang menyekat saluran aliran keluar jantung ke dalam saluran pulmonal dan aorta, dan ikut dalam regulasi medan jantung sekunder dan peranan selnya dalam pembentukan saluran aliran keluar jantung, banyak bayi dengan defek kraniofasial juga mengalami abnormalitas jantung, termasuk trunkus arteriosus persisten, tetralogi Fallot, dan transposisi

pembuluh darah besar. Sayangnya, sel krista tampaknya merupakan populasi sel yang rentan dan mudah terbunuh oleh senyawa-senyawa seperti alkohol dan asam retinoat. Contoh-contoh defek kraniofasial yang melibatkan sel krista adalah seperti yang disebutkan di bawah ini:

Sindrom Treacher Collins (disostosis mandibulofasial) ditandai oleh hipoplasia malar akibat kurang berkembangnya os zigomatikum, hipoplasia mandibula, fisura palpebra miring ke bawah, koloboma kelopak mata bawah, dan malformasi telinga luar. Mutasi pada gen *TCOF1* merupakan penyebab pada sebagian besar kasus ini. Produk gen ini adalah suatu protein nukleolar yang disebut *treacle* yang tampaknya terlibat dalam diferensiasi sel krista neuralis. Sindrom Treacher Collins diwariskan dalam sifat dominan autosom, dengan 60% kasus timbul sebagai mutasi baru. Namun, *phenocopy* dapat dihasilkan pada hewan percobaan dengan pemberian asam retinoat dalam dosis teratogenik, yang menunjukkan bahwa beberapa kasus pada manusia dapat disebabkan oleh teratogen.

Sekuens Robin dapat terjadi secara tersendiri atau terkait dengan sindrom dan malformasi lainnya. Seperti sindrom Treacher Collins, sekuens Robin mengubah struktur arkus pertama, dengan perkembangan mandibula yang paling parah dipengaruhi. Bayi biasanya mengalami trias mikrognasia, langit-langit sumbing dan glosoptosis (lidah terletak di posterior) (Gambar 17.16A). Sekuens Robin dapat disebabkan oleh faktor genetik atau lingkungan. Sekuens Robin juga dapat terjadi sebagai suatu deformasi, sebagai contoh, bila dagu tertekan ke dada pada kasus oligohidramnion. Defek primer mencakup buruknya pertumbuhan mandibula dan akibatnya, lidah yang terletak posterior yang gagal turun di antara bilah-bilah palatum (*palatal shelves*), yang mencegah penyatuannya. Sekuens Robin terjadi pada sekitar 1/8.500 kelahiran.

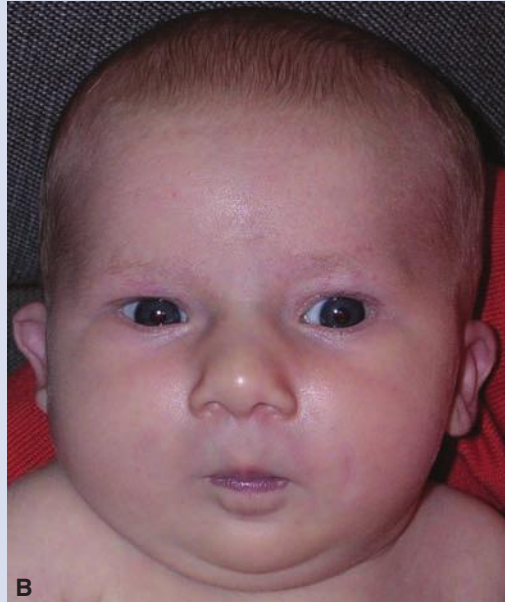
Sindrom delesi 22q11.2 memiliki beberapa presentasi, meliputi sindrom DiGeorge (Gambar 17.16B), anomali DiGeorge, sindrom velo-kardiofasial (Gambar 17.16C), sindrom Shprintzen, sindrom wajah anomali konotrunkal (*cono-truncal anomaly face syndrome*), serta hipoplasia dan aplasia timus kongenital. Defek-defek ini merupakan akibat dari delesi pada lengan panjang kromosom 22 dan terjadi pada sekitar 1/4.000 kelahiran. Sindrom ini ditandai oleh berbagai malformasi dan derajat keparahan, tetapi bayi paling sering mengalami cacat jantung kongenital, dismorfologi wajah ringan, gangguan belajar, dan sering terjangkit infeksi akibat hipoplasia atau aplasia timus yang mengganggu respons sistem imun yang diperantarai sel T. Banyak bayi juga mengalami kejang akibat hipokalsemia yang disebabkan oleh perkembangan kelenjar paratiroid

(berlanjut)

(lanjutan)

yang abnormal. Penyebab defek adalah gangguan pada sel krista neuralis yang ikut membentuk seluruh struktur yang terkena. Bahkan defek pada timus dan paratiroid terkait dengan sel krista neuralis, karena sel-sel ini ikut membentuk mesenkim, yang menjadi tempat migrasi endoderm dari kantong faring. Sel-sel endoderm dari kantong

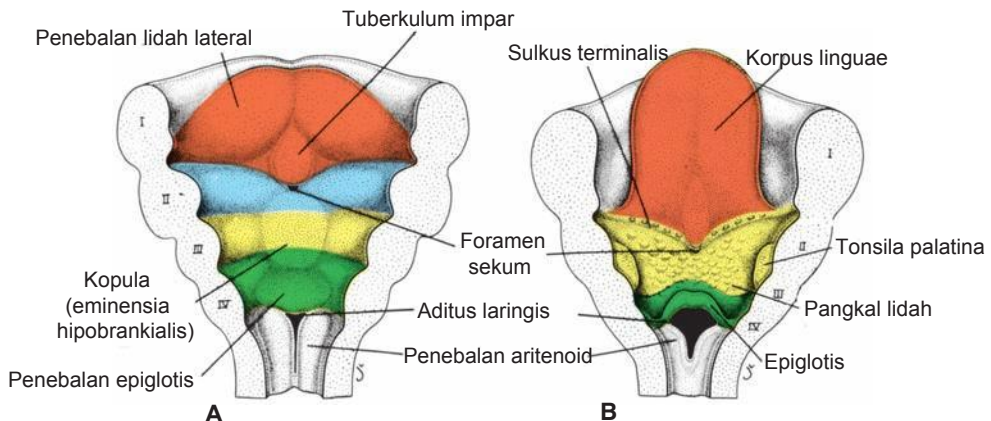
membentuk sel-sel timus dan paratiroid (lihat Gambar 17.10) dan krista neuralis yang berasal dari mesenkim membentuk jaringan ikat. Tanpa mesenkim ini, interaksi epitel (endoderm)-mesenkim normal yang penting untuk diferensiasi kelenjar tidak terjadi.



Gambar 17.16 Pasien dengan defek kraniofasial yang diduga terjadi akibat cedera pada sel-sel krista neuralis. **A.** Sekuens Robin. Perhatikan mandibulanya yang sangat kecil (mikrognasia) yang mencegah lidah untuk "turun" dari bilah-bilah palatum sehingga menimbulkan langit-langit sumbing. **B,C.** Contoh sindrom delesi 22q11.2: sindrom DiGeorge. **B.** Perhatikan mulut yang kecil, filtrum yang nyaris rata, mikrognasia, jembatan hidung yang menonjol, dan telinga yang beputar ke posterior; sindrom velo-kardio-fasial. **C.** Pasien ini menunjukkan dismorfologi wajah ringan, mencakup hipolasia malar ringan, mikrognasia, bibir atas yang menonjol, dan telinga yang besar. **D.** Mikrosomia hemifasial (spektrum okuloaurikulovertebra, atau sindrom Goldenhar). Perhatikan telinga abnormal dengan skin tag dan dagu yang kecil.

Spektrum okuloaurikulovertebra (sindrom Goldenhar) mencakup sejumlah abnormalitas kraniofasial yang biasanya melibatkan maksila, os temporale dan os zigomatikum, yang menjadi kecil dan datar. Defek pada telinga (anosia, mikrosia), mata (tumor dan dermoid di bola mata), dan vertebra (menyatu dan hemivertebra,

spina bifida) sering dijumpai pada pasien-pasien ini (Gambar 17.16D). Asimetri terdapat pada 65% kasus, yang terjadi pada 1/5.600 kelahiran. Malformasi lainnya, yang terjadi pada 50% kasus, termasuk abnormalitas jantung, seperti tetralogi Fallot dan defek septum ventrikel. Penyebab mikrosomia hemifasial tidak diketahui.



Gambar 17.17 Bagian ventral arkus faring yang dilihat dari atas menunjukkan perkembangan lidah. I hingga IV, arkus faring yang dipotong. **A.** 5 minggu (-6 mm). **B.** 5 bulan. Perhatikan foramen sekum, tempat asal primordium tiroid.

LIDAH

Lidah muncul di mudigah sekitar usia 4 minggu dalam bentuk dua **penebalan lidah lateral** dan satu **penebalan medial, tuberkulum impar** (Gambar 17.17A). Ketiga penebalan ini berasal dari arkus faring pertama. Penebalan medial kedua, **kopula**, atau **eminensia hipobrankialis**, dibentuk oleh mesoderm dari arkus kedua, ketiga dan sebagian arkus keempat. Pada akhirnya, penebalan medial ketiga, dibentuk oleh bagian posterior arkus keempat, yang menandakan pembentukan epiglotis. Tepat di belakang penebalan ini terdapat **aditus laringis**, yang diapit oleh **penebalan aritenoid** (Gambar 17.17).

Sewaktu bertambah besar, penebalan lidah lateral ini tumbuh menutupi tuberkulum impar dan menyatu, membentuk dua pertiga anterior, atau korpus linguae (Gambar 17.17). Sejak mukosa yang melapisi korpus linguae berasal dari arkus faring pertama, **persarafan sensorik** ke area ini diberikan oleh **n. mandibularis** (cabang **n. trigeminus**). Korpus linguae dipisahkan dari sepertiga posterior oleh alur berbentuk huruf V, **sulkus terminalis** (Gambar 17.17B).

Bagian posterior, atau pangkal lidah berasal dari arkus faring kedua, ketiga dan sebagian arkus keempat. Fakta bahwa **persarafan sensorik** ke bagian lidah ini disuplai oleh **n. glossofarineus** menunjukkan bahwa jaringan dari arkus ketiga tumbuh melampaui arkus kedua.

Epiglotis dan bagian paling posterior lidah disarafi oleh **n. laringeus superior**, yang mencerminkan perkembangannya berasal dari arkus keempat. Beberapa otot lidah kemungkinan berdiferensiasi *in situ*, tetapi sebagian besar dibentuk oleh mioblas yang berasal dari somit oksipital. Dengan demikian, otot-otot lidah disarafi oleh **n. hipoglosus**.

Persarafan sensorik umum lidah mudah dipahami. Korpus linguae disarafi oleh **n. trigeminus**, nervus arkus pertama;

Korelasi Klinis

Tongue-Tie

Pada **ankiloglosia (tongue-tie)**, lidah tidak terbebas dari dasar mulut. Normalnya, terjadi degenerasi sel yang luas, dan frenulum adalah satu-satunya jaringan yang melekatkan lidah ke dasar mulut. Dalam bentuk ankioglosia yang paling sering dijumpai, frenulum meluas hingga ujung lidah.

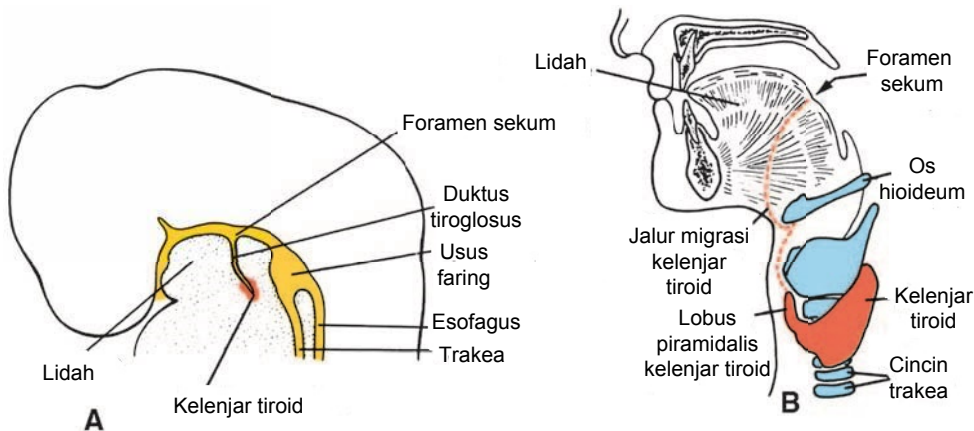
pangkal lidah disarafi oleh n. glossofaringeus dan n. vagus, masing-masing adalah nervus arkus ketiga dan keempat. **Persarafan sensorik khusus (pengecap)** di dua pertiga anterior lidah diberikan oleh cabang **korda timpani dari nervus fasialis**, sementara sepertiga posterior disarafi oleh n. glossofaringeus.

KELENJAR TIROID

Kelenjar tiroid muncul sebagai proliferasi epitel di dasar faring di antara tuberkulum impar dan kopula di titik yang kemudian menjadi **foramen sekum** (Gambar 17.17 dan 17.18A). Selanjutnya, tiroid turun di depan usus faring sebagai divertikulum berlobus dua

(Gambar 17.18). Selama migrasi ini, tiroid tetap terhubung dengan lidah melalui saluran sempit, **duktus tiroglosus**. Duktus ini kemudian lenyap.

Pada perkembangan selanjutnya, kelenjar tiroid turun di depan os hioideum dan kartilago laring. Kelenjar tiroid mencapai posisi akhirnya di depan trakea pada minggu ketujuh (Gambar 17.18B). Pada saat ini, kelenjar tiroid telah memiliki sebuah istmus medial yang kecil dan dua lobus lateral. Tiroid mulai berfungsi pada sekitar akhir bulan ketiga, saat mulai tampak folikel-folikel pertama yang mengandung koloid. **Sel-sel folikular** menghasilkan koloid yang berperan sebagai sumber **tiroksin** dan **triiodotironin**. **Sel parafolikular** atau **sel C** yang berasal dari **korpus ultimobrankiale** (Gambar 17.10) berperan sebagai sumber kalsitonin.



Gambar 17.18 A. Primordium tiroid muncul sebagai divertikulum epitel di garis tengah faring tepat di sebelah kaudal tuberkulum impar. B. Posisi kelenjar tiroid pada orang dewasa. *Garis putus-putus*, jalur migrasi.

Korelasi Klinis

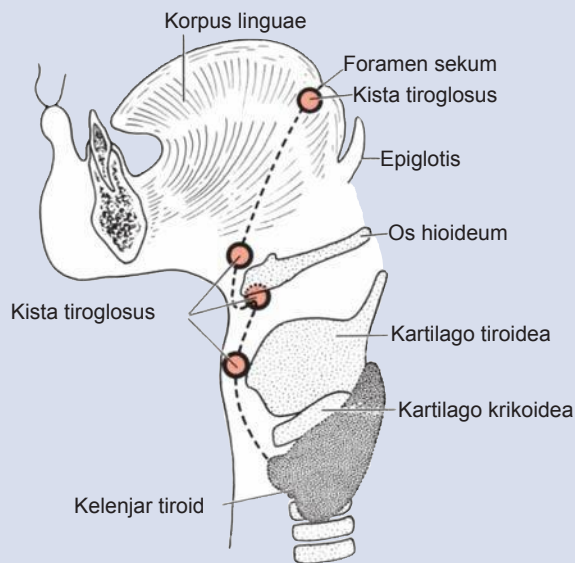
Abnormalitas Duktus Tiroglosus dan Tiroid

Kista tiroglosus dapat terletak di mana saja di sepanjang jalur migrasi kelenjar tiroid tetapi selalu terletak dekat atau berada di **garis tengah** leher. Seperti diisyaratkan oleh namanya, kelainan ini adalah sisa kistik dari duktus tiroglosus. Walaupun sekitar 50% kista ini terletak dekat atau tepat di sebelah inferior korpus os hioideum (Gambar 17.19 dan 17.20), kista ini juga dapat ditemukan di dasar lidah atau dekat dengan kartilago tiroid.

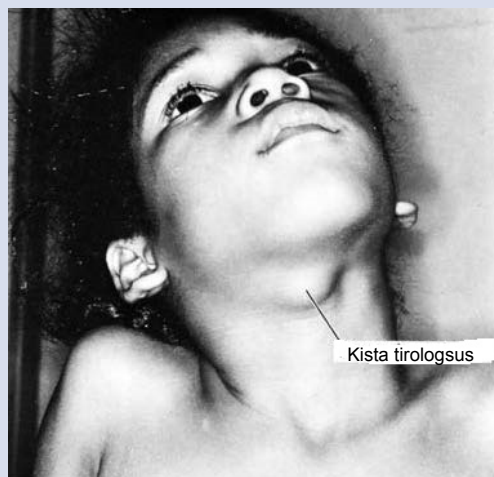
Kadang, kista tiroglosus terhubung dengan bagian luar melalui saluran fistula, fistula tiroglosus. Fistula yang demikian biasanya muncul sekunder sesudah pecahnya kista tetapi dapat juga sudah ada sejak lahir.

Jaringan tiroid aberan dapat ditemukan di mana saja di sepanjang jalur turunnya kelenjar tiroid. Jaringan ini sering dijumpai di dasar lidah, tepat di belakang foramen sekum, dan dapat terkena penyakit yang sama seperti yang mengenai kelenjar tiroid itu sendiri.

(lanjutan)



Gambar 17.19 Kista tiroglosus. Kista ini, yang paling sering ditemukan di regio hioid, selalu dekat dengan garis tengah.



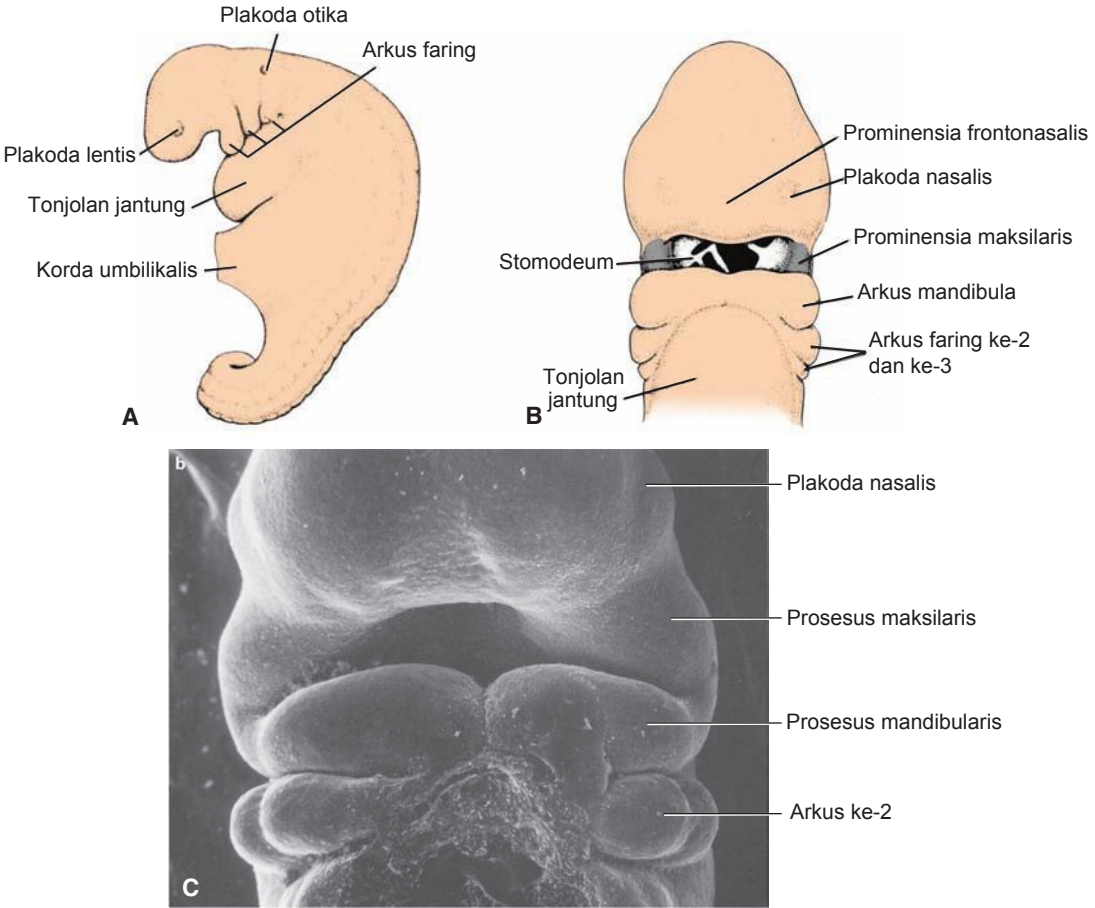
Gambar 17.20 Kista tiroglosus. Kista ini, yang merupakan sisa duktus tiroglosus, dapat terletak di mana saja di sepanjang jalur migrasi kelenjar tiroid. Kista ini sering ditemukan di belakang arkus os hioideum. Karakteristik diagnostik yang penting adalah lokasinya yang berada di garis tengah.

WAJAH

Di akhir minggu keempat, muncul **prominensia fasialis** yang terutama terdiri dari mesenkim yang berasal dari krista neuralis dan dibentuk terutama oleh pasangan arkus faring pertama. **Prominensia maksilaris** dapat dikenali di sebelah lateral stomodeum dan **prominensia mandibularis** dapat dikenali di sebelah kaudal struktur ini (Gambar 17.21). **Prominensia frontonasalis**, yang dibentuk oleh proliferasi mesenkim di sebelah ventral vesikel otak, membentuk batas atas stomodeum.

Di kedua sisi prominensia frontonasalis, penebalan lokal ektoderm permukaan, **plakoda nasalis (olfaktorius)**, terbentuk di bawah pengaruh induktif bagian ventral otak depan (Gambar 17.21).

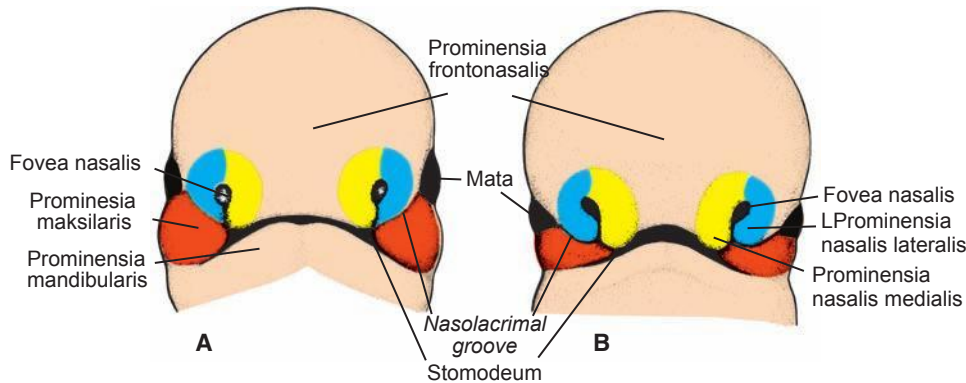
Selama minggu kelima, plakoda nasalis melakukan invaginasi untuk membentuk **fovea nasalis** (lekukan hidung). Dalam prosesnya, plakoda nasalis membuat suatu bubungan jaringan yang mengelilingi setiap lekukan dan membentuk **prominensia nasalis**. Tonjolan di batas luar lekukan adalah **prominensia nasalis lateralis**; yang berada di batas dalam adalah **prominensia nasalis mediana** (Gambar 17.22).



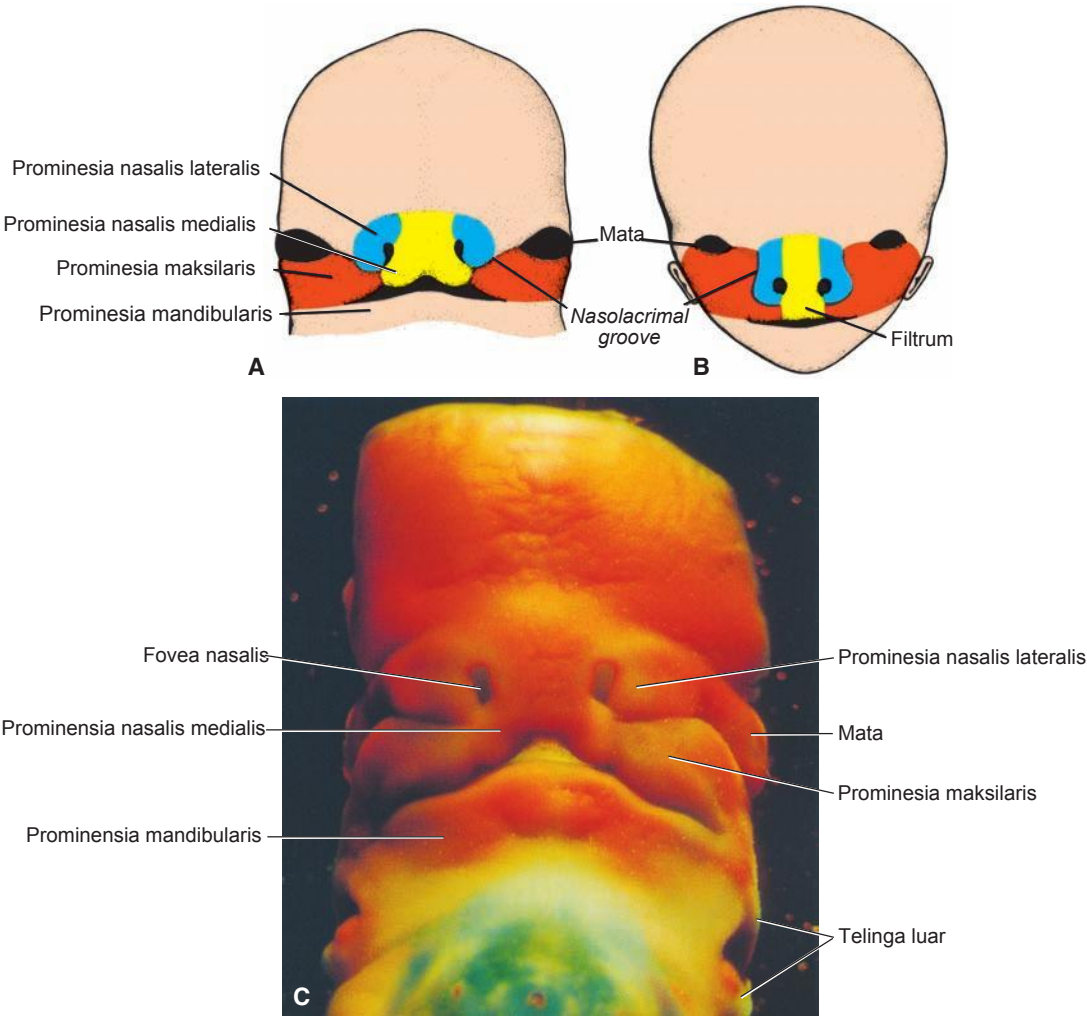
Gambar 17.2 1 **A.** Pandangan lateral mudigah di akhir minggu keempat, menunjukkan letak arkus faring. **B.** Pandangan frontal mudigah berusia 4,5 minggu menunjukkan prominensia maksilaris dan mandibularis. Plakoda nasalis tampak di kedua sisi prominensia frontonasalis. **C.** Mikrograf elektron scanning mudigah manusia di tahap yang sama seperti pada gambar **B**.

Selama 2 minggu berikutnya, prominensia maksilaris semakin bertambah besar. Secara bersamaan, promi-nensia ini tumbuh ke medial, menekan prominensia nasalis mediana ke arah garis tengah. Selanjutnya, celah di antara prominensia nasalis mediana dan prominensia maksilaris lenyap,

dan keduanya menyatu (Gambar 17.23). Oleh sebab itu, bibir atas dibentuk oleh dua prominensia nasalis mediana dan dua prominensia maksilaris. Prominensia nasalis lateralis tidak ikut membentuk bibir atas. Bibir bawah dan rahang dibentuk oleh prominensia mandibularis yang menyatu melewati garis tengah.



Gambar 17.22 Bagian frontal wajah. **A.** Mudigah berusia 5 minggu. **B.** Mudigah berusia 6 minggu. Prominensia nasalis secara bertahap dipisahkan dari prominensia maksilaris oleh alur yang dalam.

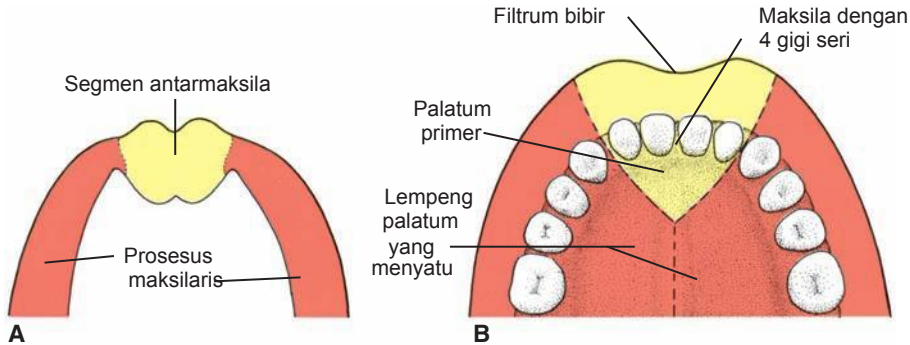


Gambar 17.23 Bagian frontal wajah. **A.** Mudigah berusia 7 minggu. Prominensia maksilaris telah menyatu dengan prominensia nasalis mediana. **B.** Mudigah berusia 10 minggu. **C.** Foto mudigah manusia pada tahap yang sama dengan gambar A.

Mula-mula, prominensia maksilaris dan prominensia nasalis lateralis terpisahkan oleh suatu alur yang dalam, **alur nasolakrimal** (Gambar 17.22 dan 17.23). Ektoderm di dasar alur ini membentuk suatu korda epitel padat yang terlepas dari ektoderm di atasnya. Sesudah kanalisasi, korda ini membentuk **duktus nasolakrimalis**; ujung atasnya melebar membentuk **sakus lakrimalis**. Sesudah terlepasnya korda, prominensia maksilaris dan prominensia nasalis lateralis bergabung satu sama lain. Kemudian duktus nasolakrimalis berjalan dari sudut medial mata ke meatus inferior rongga hidung, dan prominensia maksilaris membesar untuk membentuk pipi dan maksila.

TABEL 17.3 Struktur yang Ikut Membentuk Wajah	
Prominensia	Struktur yang Dibentuk
Frontonasalis ^a	Dahi, jembatan hidung, dan prominensia nasalis mediana dan lateralis
Maksilaris	Pipi, bagian lateral bibir atas
Nasalis mediana	Filtrum bibir atas, lengkung dan ujung hidung
Nasalis lateralis	Cuping hidung
Mandibularis	Bibir bawah

^aProminensia frontonasalis adalah struktur tunggal yang tidak berpasangan; prominensia lainnya berpasangan.



Gambar 17.24 A. Segmen antarmaksila dan prosesus maksilaris. B. Segmen antarmaksila membentuk filtrum bibir atas, bagian tengah tulang maksila bersama empat gigi serinya, dan palatum primer yang berbentuk segitiga.

Hidung dibentuk oleh lima prominensia fasial (Gambar 17.23): prominensia frontalis membentuk jembatan hidung; prominensia nasalis mediana yang menyatu membentuk lekukan hidung (krista nasalis) dan ujung hidung; dan prominensia nasalis lateralis membentuk cuping hidung (*alae*) (Tabel 17.3).

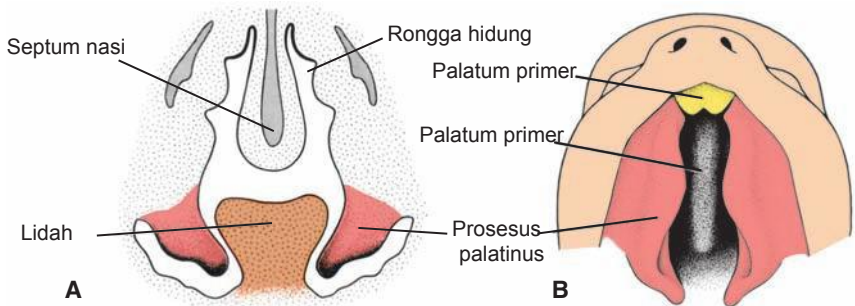
SEGMENT ANTARMAKSILA

Sebagai hasil dari pertumbuhan medial prominensia maksilaris, dua prominensia nasalis mediana menyatu tidak hanya di permukaan namun juga di bagian yang lebih dalam. Struktur yang dibentuk oleh dua prominensia yang menyatu adalah **segmen antarmaksila**. Struktur ini terdiri dari (1) **komponen labia**, yang membentuk filtrum bibir atas; (2) **komponen rahang atas**, yang membawa empat gigi seri; dan (3) **komponen palatum**, yang membentuk palatum primer berbentuk segitiga (Gambar 17.24). Segmen antarmaksila bersam-bungan dengan bagian rostral **septum nasi**, yang dibentuk oleh prominensia frontalis.

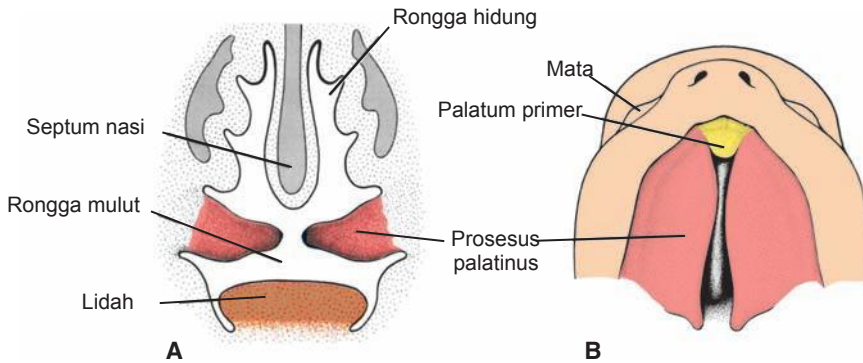
PALATUM SEKUNDER

Walaupun palatum primer berasal dari segmen antar-maksila (Gambar 17.24), bagian utama dari palatum definitif dibentuk oleh dua pertumbuhan keluar seperti bilah dari prominensia maksilaris. Pertumbuhan keluar ini, **bilah palatum** (*palatine shelf*), muncul di minggu keenam perkembangan dan mengarah ke bawah secara oblik di kedua sisi lidah (Gambar 17.25). Namun, di minggu ketujuh, bilah palatum bergerak ke atas untuk memperoleh posisi horizontal di atas lidah dan me-nyatu, membentuk **palatum sekunder** (Gambar 17.26 dan 17.27).

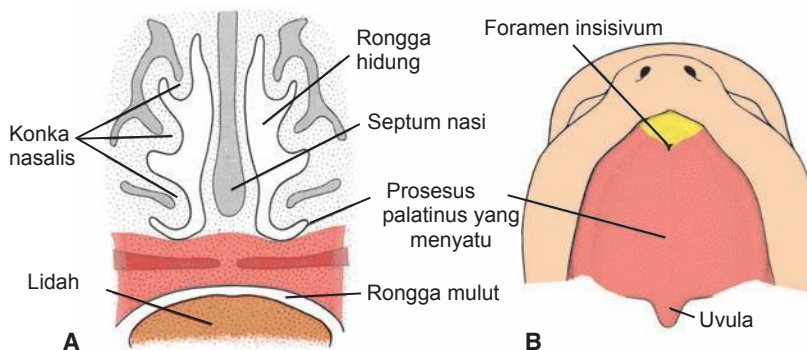
Di anterior, bilah ini menyatu dengan palatum primer yang berbentuk segitiga, dan foramen insisivum merupakan tanda utama garis tengah di antara palatum primer dan sekunder (Gambar 17.27B). Pada saat yang sama dengan menyatunya bilah-bilah palatum, septum nasi tumbuh ke bawah dan bergabung dengan bagian sefalik palatum yang baru terbentuk (Gambar 17.27).



Gambar 17.25 A. Potongan frontal melalui kepala mudigah berusia 6,5 minggu. Bilah palatum berada di posisi vertikal di kedua sisi lidah. B. Pandangan ventral bilah palatum sesudah pengangkatan rahang bawah dan lidah. Perhatikan celah-celah diantara palatum primer yang berbentuk segitiga dan bilah palatum, yang masih tegak lurus.



Gambar 17.26 A. Potongan frontal melalui kepala mudigah berusia 7,5 minggu. Lidah telah bergerak ke bawah, dan bilah palatum telah mencapai posisi horizontal. B. Pandangan ventral bilah palatum sesudah pengangkatan rahang bawah dan lidah. Bilah-bilah ini terletak horizontal. Perhatikan septum nasi.



Gambar 17.27 A. Potongan frontal melalui kepala mudigah berusia 10 minggu. Kedua bilah palatum telah menyatu satu sama lain dan dengan septum nasi. B. Pandangan ventral palatum. Foramen insisivum membentuk garis tengah di antara palatum primer dan sekunder.

Korelasi Klinis

Sumbing Wajah

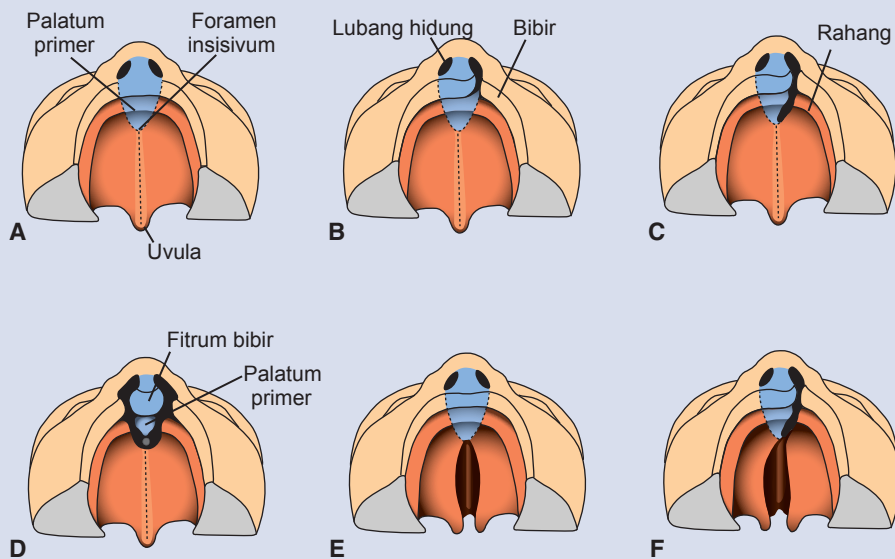
Bibir dan langit-langit sumbing adalah kecacatan yang sering dijumpai yang menyebabkan penampakan wajah abnormal dan kesulitan berbicara. **Foramen insisivum** dianggap sebagai penanda utama yang membagi deformitas sumbing anterior dan posterior. Sumbing yang terletak di anterior foramen insisivum meliputi **bibir sumbing lateral, rahang atas sumbing** dan **sumbing** di antara **palatum primer** dan **sekunder** (Gambar 17.28B-D dan 17.29A,B). Kecacatan yang demikian disebabkan oleh tidak menyatunya sebagian atau seluruh prominensia maksilaris dengan prominensia nasalis mediana pada satu atau kedua sisi. Kecacatan yang terletak di posterior foramen insisivum meliputi **langit-langit sumbing (sekunder)** dan **uvula sumbing** (Gambar 17.28E dan 17.29C). Langit-langit sumbing disebabkan oleh tidak menyatunya bilah-bilah palatum, yang mungkin akibat ukuran bilah yang kecil, gagalannya bilah untuk meninggi, terhambatnya proses penyatuan itu sendiri, atau

gagalnya lidah untuk bergerak turun dari di antara bilah-bilah akibat mikrognasia. Kategori ketiga dibentuk oleh kombinasi sumbing yang terletak di anterior dan posterior foramen insisivum (Gambar 17.28F). Sumbing anterior bervariasi dalam tingkat keparahannya, dari kecacatan yang hampir tidak terlihat di vermillion bibir hingga perluasan ke dalam hidung (Gambar 17.29A). Pada kasus-kasus berat, sumbing meluas lebih dalam, membentuk sumbing di rahang atas, dan maksila terbelah di antara gigi seri lateral dan gigi taring. Seringnya, sumbing yang demikian meluas ke foramen insisivum (Gambar 17.28C,F). Demikian pula sumbing posterior, bervariasi dalam tingkat keparahannya dari terbelahnya seluruh palatum sekunder (Gambar 17.28E dan 17.29C) hingga hanya uvula yang terbelah.

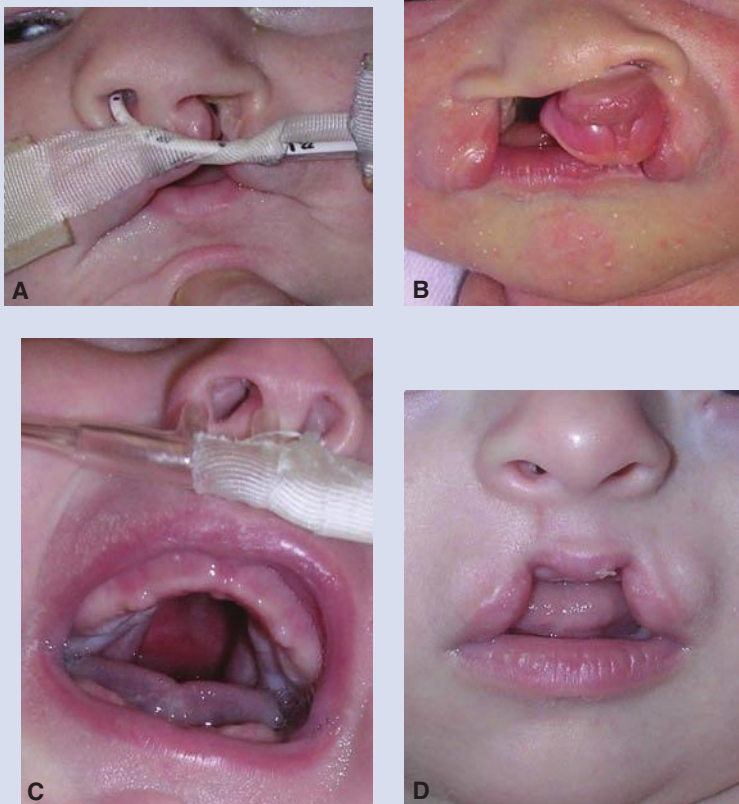
Sumbing wajah oblik disebabkan oleh kegagalan prominensia maksilaris bergabung dengan prominensia nasalis lateralis, pasangannya. Saat hal ini terjadi, duktus nasolakrimalis biasanya terpapar ke permukaan.

(berlanjut)

(lanjutan)



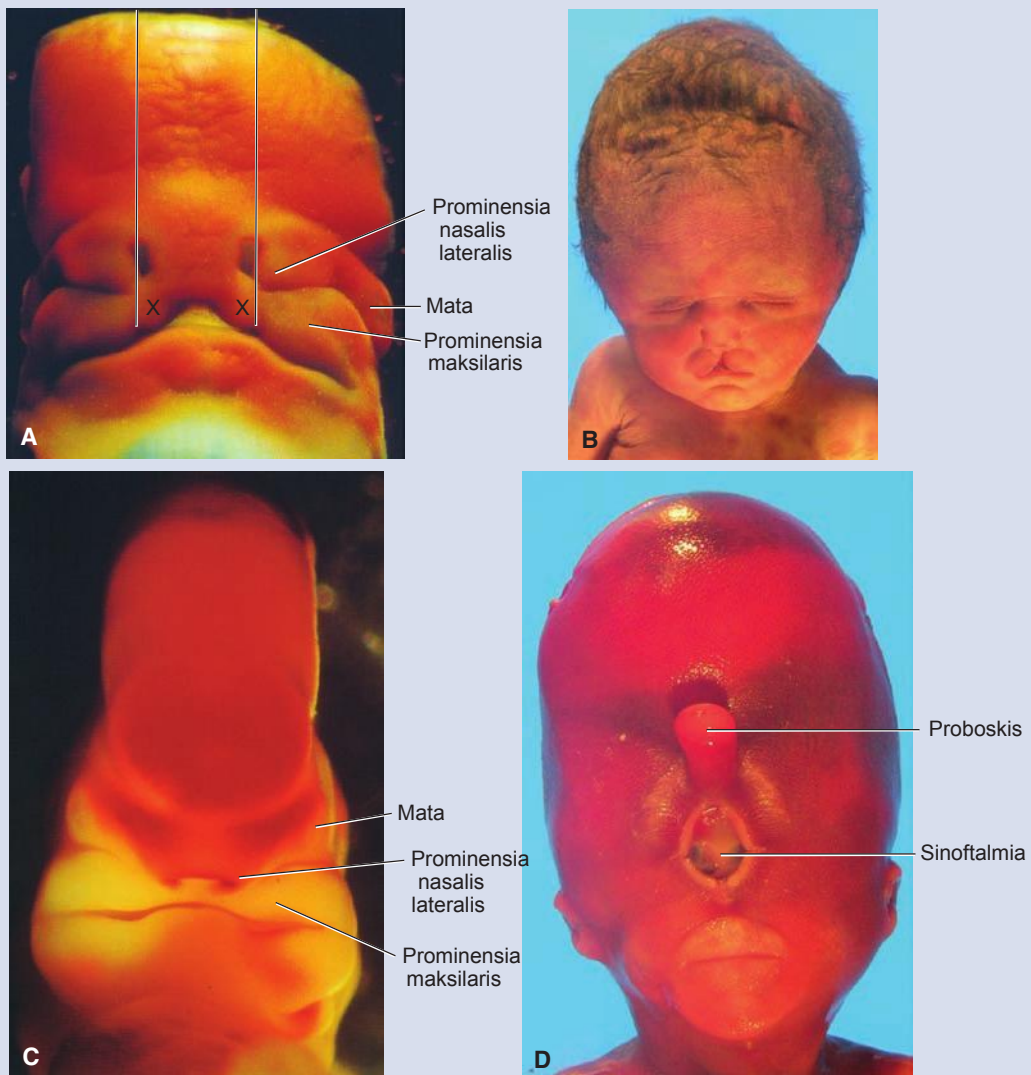
Gambar 17.28 Pandangan ventral palatum, gusi, bibir dan hidung. **A.** Normal. **B.** Bibir sumbing unilateral yang meluas ke dalam hidung. **C.** Sumbing unilateral yang mengenai bibir dan rahang serta meluas ke foramen insisivum. **D.** Sumbing bilateral yang mengenai bibir dan rahang. **E.** Langit-langit sumbing saja. **F.** Langit-langit sumbing disertai dengan bibir sumbing anterior unilateral.



Gambar 17.29 **A.** Bibir sumbing lateral (bandingkan dengan Gambar 17.28C). **B.** Bibir sumbing bilateral (bandingkan dengan Gambar 17.28D). **C.** Langit-langit sumbing (bandingkan dengan Gambar 17.28E). **D.** Bibir sumbing di garis tengah.

(berlanjut)

(lanjutan)



Gambar 17.30 Foto-foto yang memperlihatkan perkembangan normal dan abnormal yang melibatkan garis tengah wajah dan otak. **A.** Wajah normal mudigah di awal minggu keenam. Perhatikan jarak antar lubang hidung (garis tegak lurus) dan antar prominensia nasalis mediana (X). **B.** Wajah bayi baru lahir dengan bibir sumbing di garis tengah. Pada kasus ini, tidak terdapat jaringan yang cukup di garis tengah untuk mengisi ruang antar prominensia nasalis mediana. **C.** Wajah mudigah berusia 6 minggu yang menunjukkan defisiensi jaringan yang luas di garis tengah. Akibatnya, prominensia nasalis mediana belum terbentuk, dan terdapat satu lubang hidung yang dibentuk oleh penyatuan kedua prominensia nasalis lateralis. Defisiensi jaringan di garis tengah juga dicerminkan di otak, dan akibatnya, bentuk kepala menyempit, dan mata terletak lebih ke anterior dan agak ke kaudal dari lubang hidung. **D.** Wajah bayi baru lahir dengan holoprosensefalus yang ditandai dengan defisiensi jaringan yang luas di garis tengah sehingga mata telah menyatu (sinoftalmia), dan proboskis dengan satu lubang hidung terbentuk dari penyatuan prosesus nasalis lateralis. Bibir atas terbentuk melalui penyatuan prominensia maksilaris. Kepala sempit, dan otak akan memiliki satu ventrikel (holoprosensefalus) akibat tidak adanya jaringan di garis tengah sehingga kedua ventrikel lateral menyatu. Kondisi ini dapat disebabkan oleh mutasi pada *sonic hedgehog (SHH)*; gen yang membentuk garis tengah), oleh perubahan biosintesis kolesterol, dan oleh pajanan ibu kepada teratogen, seperti alkohol, di minggu ketiga perkembangan (lihat juga Bab 18).

Bibir sumbing median (garis tengah), suatu abnormalitas yang jarang dijumpai, disebabkan oleh tidak sempurnanya penyatuan kedua prominensia nasalis mediana di garis tengah

(Gambar 17.29D dan Gambar 17.30B). Bayi dengan sumbing di garis tengah sering mengalami **gangguan kognitif** dan mungkin mempunyai abnormalitas otak yang meliputi hilangnya struktur-

(berlanjut)

struktur di garis tengah dengan tingkat keparahan yang bervariasi. Hilangnya jaringan garis tengah dapat sangat luas sehingga menyebabkan ventrikel-ventrikel lateral menyatu (**holoprosensefalus**) (Gambar 17.30C,D). Defek ini dipicu pada masa awal perkembangan, di permulaan neurulasi (hari ke-19 — ke-21) ketika garis tengah otak depan dibentuk (lihat Bab 18).

Sebagian besar bibir sumbing dengan atau tanpa langit-langit sumbing bersifat multifaktor. Kondisi ini biasanya diklasifikasikan sebagai: (1) bibir sumbing dengan atau tanpa langit-langit sumbing; dan (2) langit-langit sumbing dan diduga berbeda secara etiologis dan patogenesis. Bibir sumbing dengan atau tanpa langit-langit sumbing (sekitar 1/700 kelahiran) terjadi lebih sering pada pria (65%) daripada wanita dan insidensinya bervariasi di antara berbagai populasi. Angka kejadian tertinggi (3,5/1.000) terdapat pada orang Asia dan Amerika asli (*native American*) sementara angka kejadian terendah (1/1.000) terdapat pada orang Afrika-Amerika.

Frekuensi terjadinya **langit-langit sumbing** saja lebih rendah dibandingkan bibir sumbing (1/1.500 kelahiran), terjadi lebih sering pada wanita (55%) dibandingkan pada pria. Pada wanita, bilah palatum menyatu sekitar 1 minggu lebih lambat daripada pria, yang mungkin menjelaskan mengapa kejadian langit-langit sumbing saja lebih sering dijumpai pada wanita daripada pria.

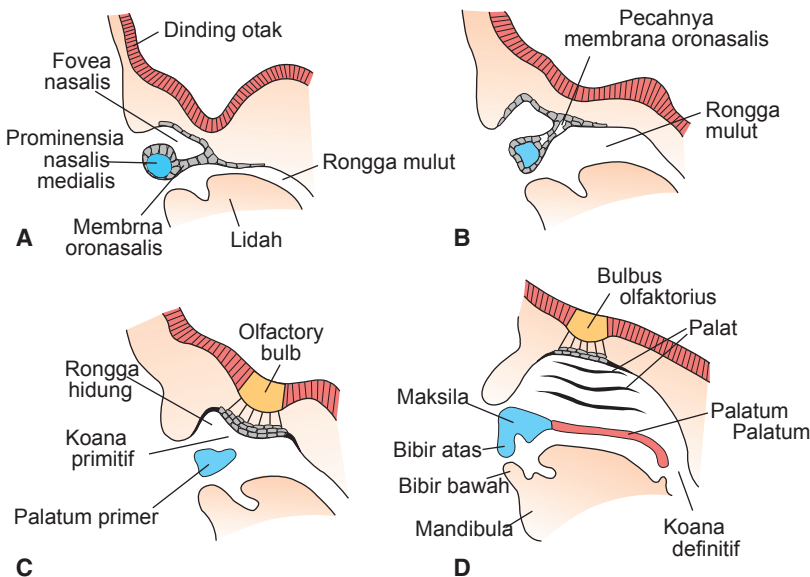
Penyebab bibir sumbing dengan atau tanpa langit-langit sumbing belum diketahui secara jelas. Beberapa kasus bersifat sindromik dan terkait dengan sindrom dan gen tertentu. Kasus lainnya bersifat non-sindromik, tetapi terkait dengan beberapa gen sama yang menyebabkan sindrom, seperti **IRF6** (sindrom Van der Woude) dan **MSX1**. Masih ada kasus lainnya yang disebabkan oleh paparan pada senyawa teratogen, seperti obat-obatan antikonvulsan, khususnya asam valproat. Merokok selama kehamilan juga meningkatkan resiko melahirkan bayi dengan sumbing orofasial.

RONGGA HIDUNG

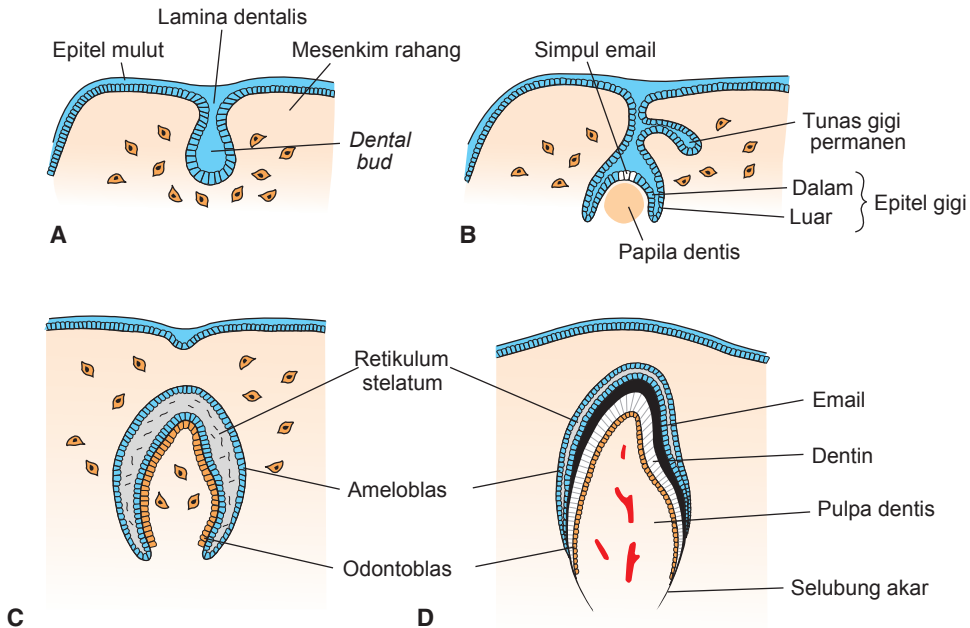
Selama minggu keenam, fovea nasalis menjadi lebih dalam, sebagian karena pertumbuhan prominensia nasalis di sekitarnya dan sebagian karena penetrasinya ke dalam mesenkim di bawahnya (Gambar 16.31A). Pada awalnya, **membrana oronasalis** memisahkan fovea dari rongga mulut primitif melalui foramina yang baru

terbentuk, **koana primitif** (Gambar 17.31C).

Koana ini terletak di kedua sisi garis tengah dan tepat di belakang palatum primer. Kemudian, dengan terbentuknya palatum sekunder dan perkembangan lebih lanjut pada rongga hidung primitif (Gambar 17.31D), **koanae definitif** terletak di taut rongga hidung dan faring.



Gambar 17.31 A. Potongan sagital melalui fovea nasalis dan batas bawah prominensia nasalis mediana mudigah berusia 6 minggu. Rongga hidung primitif dipisahkan dari rongga mulut melalui membrana oronasalis. B. Potongan yang sama dengan A yang menunjukkan pecahnya membrana oronasalis. C. Mudigah berusia 7 minggu dengan rongga hidung primitif yang terhubung dengan rongga mulut. D. Potongan sagital melalui wajah mudigah berusia 9 minggu yang menunjukkan pemisahan rongga mulut dan hidung definitif melalui palatum primer dan sekunder. Koana definitif terletak di taut rongga mulut dan faring.



Gambar 17.32 Pembentukan gigi dalam tahapan perkembangan yang berurutan. **A.** Stadium tunas; 8 minggu. **B.** Stadium topi; 10 minggu. **C.** Stadium bel; 3 bulan. **D.** 6 bulan.

Sinus udara paranasal berkembang sebagai divertikulum dinding hidung lateral dan meluas ke dalam maksila, os etmoidale, os frontale, dan os sfenoidale. Sinus-sinus ini mencapai ukuran maksimalnya sewaktu pubertas dan ikut membentuk wajah definitif

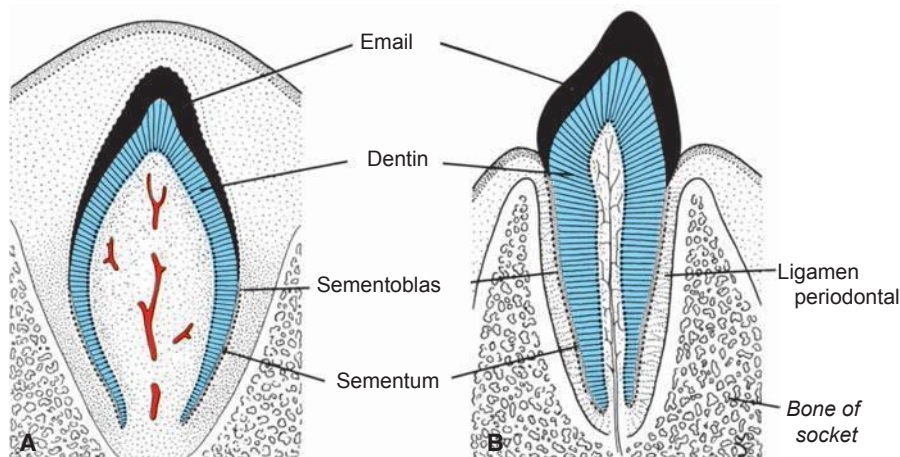
GIGI

Bentuk wajah tidak hanya ditentukan oleh perluasan sinus paranasal tapi juga oleh pertumbuhan mandibula dan maksila untuk mengakomodasi gigi. Gigi itu sendiri dibentuk oleh interaksi epitel-mesenkim antara epitel mulut di atas dan mesenkim di bawahnya yang berasal dari sel krista neuralis. Pada minggu keenam perkembangan, lapisan basal epitel yang melapisi rongga mulut membentuk struktur berbentuk C, lamina dentalis, di sepanjang rahang atas dan bawah. Lamina ini kemudian membentuk sejumlah tunas gigi (Gambar 17.32A), 10 pada setiap rahang, yang membentuk pri-mordium komponen ektoderm gigi. Tidak lama kemudian, permukaan dalam tunas mengalami invaginasi, yang menghasilkan (stadium pembentukan mahkota gigi, *cap stage*) pada perkembangan gigi (Gambar 17.32B). Mahkota ini terdiri dari lapisan luar, epitel gigi luar, lapisan dalam, epitel gigi dalam, dan bagian tengah berupa jaringan yang teranyam longgar, retikulum stelatum. Mesenkim, yang berasal dari krista neuralis yang terletak di lekukan tersebut, membentuk papila dentis (Gambar 17.32B).

Seiring dengan tumbuhnya "mahkota" gigi dan semakin dalamnya lekukan, gigi mulai berbentuk lonceng (*bell stage*) (Gambar 17.32C). Sel-sel mesenkim dari papila yang berdekatan dengan lapisan gigi bagian dalam, berdiferensiasi menjadi **odontoblas**, yang kemudian menghasilkan dentin. Dengan menebalnya lapisan **dentin**, odontoblas mundur ke dalam papila dentis sehingga meninggalkan tonjolan sitoplasma yang tipis (**prosesus dentalis**) di belakang dentin (Gambar 17.32D). Lapisan odontoblas menetap seumur hidup gigi dan terus menerus menghasilkan predentin. Sel-sel lainnya di papila dentis membentuk **pulpa** gigi (Gambar 17.32D).

Sementara itu, sel-sel epitel dari epitel gigi bagian dalam berdiferensiasi menjadi **ameloblas (pembentuk email)**. Sel-sel ini menghasilkan prisma-prisma email panjang yang diendapkan menutupi dentin (Gambar 17.32D). Selanjutnya, sekelompok sel ini di epitel gigi bagian dalam membentuk simpul email (*enamel knot*) yang mengatur perkembangan gigi awal (Gambar 17.32B).

Email pertama kali diletakkan di apeks gigi dan dari sini menyebar ke arah leher. Ketika email menebal, ameloblas mundur ke dalam retikulum stelatum. Di sini, sel-sel ini mengalami regresi, dan untuk sementara meninggalkan suatu membran tipis (**kutikula dentis**) di permukaan email. Sesudah erupsi gigi, membran ini secara bertahap terkelupas.



Gambar 17.33 Gigi tepat sebelum lahir **A** dan sesudah erupsi **B**.

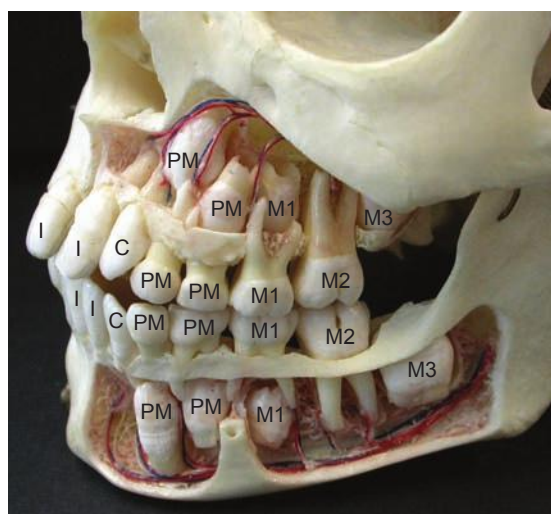
Pembentukan akar gigi dimulai saat lapisan epitel gigi menembus ke mesenkim di bawahnya dan membentuk **selubung akar epitel** (Gambar 17.32D). Sel-sel papila dentis meletakkan suatu lapisan dentin yang bersambungan dengan lapisan mahkota (Gambar 17.33). Semakin banyak dentin yang diendapkan, rongga pulpa menyempit dan akhirnya membentuk saluran yang berisi pembuluh darah dan saraf gigi.

Sel-sel mesenkim di bagian luar gigi dan berkontak dengan dentin akar berdiferensiasi menjadi **sementoblas** (Gambar 17.33A). Sel-sel ini menghasilkan lapisan tulang khusus yang tipis, **sementum**. Di luar lapisan semen, mesenkim membentuk **ligamentum periodontale**

(Gambar 17.33), yang menahan gigi secara kuat pada posisinya dan berfungsi sebagai peredam kejut.

Dengan semakin bertambah panjangnya akar, mahkota gigi secara perlahan terdorong melalui lapisan jaringan di atasnya ke dalam rongga mulut (Gambar 17.33B). Erupsi **gigi desidua** atau **gigi susu** terjadi pada usia 6 hingga 24 bulan sesudah lahir.

Tunas untuk **gigi permanen**, yang terletak di aspek lingual gigi susu, terbentuk selama bulan ketiga perkembangan. Tunas-tunas ini tetap dorman sampai sekitar usia enam tahun (Gambar 17.34). Kemudian tunas ini mulai tumbuh, menekan sisi bawah gigi susu dan membantu tanggalnya gigi-gigi



Pandangan anterolateral kiri

Gambar 17.34 Penggantian gigi desidua dengan gigi permanen pada seorang anak. I, insisivus; C, kaninus; PM, premolar; M I; M2; M3; molar I, 2 dan 3. (Dari Moore, KL dan Dalley, AF. *Clinically Oriented Anatomy*, 5th ed. Gambar 7.47B, hal.993. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore: 2006.)

susu tersebut. Seiring dengan tumbuhnya gigi permanen, akar gigi susu yang berada di atasnya diserap oleh osteoklas.

REGULASI MOLEKULAR PEMBENTUKAN GIGI

Gigi hanya terdapat pada vertebrata dan sejajar dengan kemunculan evolusioner krista neuralis. Perkembangan gigi mencerminkan contoh klasik interaksi epitel-mesenkim, dalam hal ini antara epitel di atasnya dan mesenkim yang berasal dari krista neuralis di bawahnya. Regulasi pembentukan pola gigi dari insisivus hingga molar dilakukan oleh kombinasi ekspresi gen-gen **HOX** yang diekspresikan di dalam mesenkim. Dalam kaitannya dengan pembentukan masing-masing gigi, epitel mengatur diferensiasi hingga stadium tunas, saat fungsi regulasi ini dipindahkan ke mesenkim. Sinyal-sinyal untuk perkembangan melibatkan faktor-faktor pertumbuhan meliputi **WNT**, **bone morphogenetic protein (BMP)**, dan **fibroblast growth factor (FGF)**; faktor yang disekresikan, **sonic hedgehog (SHH)**; dan faktor transkripsi, seperti **MSX1 dan 2**, yang berinteraksi dalam jalur kompleks untuk menghasilkan diferensiasi sel dan pembentukan pola masing-masing gigi. Gigi juga tam-paknya memiliki pusat sinyal yang mencerminkan "pengatur" untuk perkembangan gigi seperti aktivitas nodus selama gastrulasi (lihat Bab 5). Regio pengatur ini disebut **simpul email (enamel knot)**, dan muncul di regio epitel gigi yang terbatas tegas di ujung tunas gigi. Simpul email ini kemudian membesar pada stadium pembentukan mahkota gigi (*cap stage*) menjadi kelompok sel yang terkemas rapat tapi mengalami apoptosis (kematian sel) dan lenyap di akhir stadium ini (Gambar 17.32B). Selagi ada, simpul ini mengekspresikan **FGF4**, **SHH** serta **BMP2** dan 4. **FGF4** dapat mengatur pertumbuhan keluar tunas

cuspid seperti ketika **FGF4** ikut serta dalam pertumbuhan tunas ekstremitas yang dihasilkan oleh *apical ectodermal ridge*; sementara **BMP4** dapat mengatur penentuan saatnya apoptosis sel-sel simpul email.

Ringkasan

Arkus faring (brankial), yang terdiri dari balok-balok jaringan mesenkim yang dipisahkan oleh kantong dan celah faring, membentuk penampakan khas kepala dan leher di minggu keempat (Gambar 17.3). Setiap arkus berisi arteri (Gambar 17.4), saraf kranial (Gambar 17.7), elemen otot dan balok kartilago atau elemen tulang rangkanya sendiri (Gambar 17.8 dan 17.9; Tabel 17.1, hal. 269). Endoderm **kantong faring** membentuk sejumlah kelenjar endokrin dan sebagian telinga tengah. Secara berurutan, kantong faring membentuk (1) **rongga telinga tengah** dan **tuba auditiva** (kantong 1), (2) **stroma tonsila palatina** (kantong 2), (3) **kelenjar paratiroid inferior** dan timus (kantong 3), dan (4) kelenjar **paratiroid superior** dan **korpus ultimobrankiale** (kantong 4 dan 5) (Gambar 17.10).

Celah faring hanya membentuk satu struktur, **meatus akustikus eksternus**.

Pembentukan pola elemen tulang rangka arkus faring diatur oleh ekspresi gen di endoderm kantong faring. Prosesnya melibatkan pembentukan sinyal epitelmesenkim dengan endoderm kantong mengirimkan sinyal ke jaringan responder, mesenkim. Ekspresi gen mesenkim mula-mula ditentukan oleh faktor transkripsi mengandung *homeodomain* (gen **OTX2** dan **HOX**) yang dibawa oleh arkus faring melalui sel krista neuralis yang bermigrasi. Sel-sel krista yang berasal dari bagian kaudal otak tengah dan dari segmen-segmen di otak belakang disebut **rombomer**. Gen-gen ini merespon terhadap sinyal endoderm dan menentukan jenis elemen tulang rangka yang terbentuk.

Kelenjar tiroid berasal dari suatu proliferasi epitel di dasar lidah dan dalam perkembangannya, bergerak turun ke posisinya di depan cincin trakea.

Prominensia **maksilaris** dan **mandibularis** yang berpasangan dan **prominensia frontonasalis** merupakan tonjolan-tonjolan pertama yang terbentuk di regio wajah. Selanjutnya, terbentuk prominensia nasalis mediana dan lateralis di sekitar plakoda nasalis di prominensia frontonasalis. Seluruh struktur ini sangat penting karena struktur-struktur ini menentukan, melalui penyatuan dan pertumbuhan khusus, ukuran dan integritas mandibula, bibir atas, palatum dan hidung (Tabel 17.3). Pembentukan bibir atas terjadi melalui penya-

Korelasi Klinis

Abnormalitas Gigi

Gigi lahir telah mengalami erupsi saat lahir. Biasanya merupakan gigi seri mandibula, yang dapat terbentuk secara abnormal dan memiliki sedikit email.

Gigi dapat memiliki jumlah, bentuk, dan ukuran yang abnormal. Gigi dapat terwarnai oleh senyawa asing, seperti **tetrasiklin**, atau mengalami defisiensi email, suatu kondisi yang sering disebabkan oleh **defisiensi vitamin D (rakitis)**. Banyak faktor yang memengaruhi perkembangan gigi, termasuk pengaruh genetik dan lingkungan.

tuan dua prominensia maksilaris dengan dua prominensia nasalis mediana (Gambar 17.22 dan 16.23). Segmen antarmaksila terbentuk melalui penggabungan dua prominensia nasalis mediana di garis tengah. Segmen ini terdiri dari (1) **filtrum**; (2) **komponen rahang atas**, yang membawa empat gigi seri; dan (3) **komponen palatum**, yang membentuk palatum primer berbentuk segitiga. Hidung berasal dari (1) **prominensia frontonasalis**, yang membentuk **jembatan hidung**; (2) **prominensia nasalis mediana** yang membentuk **lekung dan ujung hidung**; dan (3) **prominensia nasalis lateralis**, yang membentuk **cuping (alae) hidung** (Gambar 17.23). Penyatuan **bilah-bilah palatum**, yang terbentuk dari **prominensia maksilaris**, membentuk **palatum durum (sekunder)** dan **palatum mole**. Beragam deformitas sumbing dapat terjadi akibat penyatuan parsial atau tak-sempurna jaringan-jaringan mesenkim ini, yang dapat disebabkan oleh faktor herediter dan obat-obatan (difenilhidantoin).

Bentuk wajah dewasa dipengaruhi oleh perkembangan **sinus paranasal**, **konka nasalis** dan **gigi**. Gigi berkembang dari interaksi epitel-mesenkim antara epitel mulut dan mesenkim yang berasal dari krista neuralis. **Email** dibentuk oleh **ameloblas** (Gambar 17.32 dan 17.33). Email terletak di lapisan dentin yang tebal yang dihasilkan oleh **odontoblas**, turunan krista neuralis. **Sementum** dibentuk oleh **sementoblas**, turunan

mesenkim lainnya yang ditemukan di akar gigi. Gigi pertama (**gigi desidua** atau **gigi susu**) muncul pada usia 6 hingga 24 bulan sesudah lahir, dan gigi **permanen** atau definitif, yang menggantikan gigi susu, terbentuk selama bulan ketiga perkembangan (Gambar 17.34).

Masalah untuk Dipecahkan

1. Mengapa sel krista neuralis dianggap sebagai populasi sel yang penting untuk perkembangan kraniofasial?
2. Anda dipanggil sebagai konsultan untuk seorang anak dengan mandibula yang sangat kecil dan te-linga yang tampak sebagai suatu tonjolan kecil bilateral. Bayi ini telah mengalami serangan pneu-monia berulang dan berukuran kecil untuk usianya. Apakah kemungkinan diagnosisnya dan apa yang mungkin menyebabkan kelainan ini?
3. Seorang anak dilahirkan dengan bibir sumbing di medial. Apakah Anda harus mengkhawatirkan adanya abnormalitas lain?
4. Seorang anak datang dengan pembengkakan di garis tengah di bawah arkus os hioideum. Apakah kemungkinan pembengkakan ini dan apa dasar embriologisnya?



BAB 18

Sistem Saraf Pusat

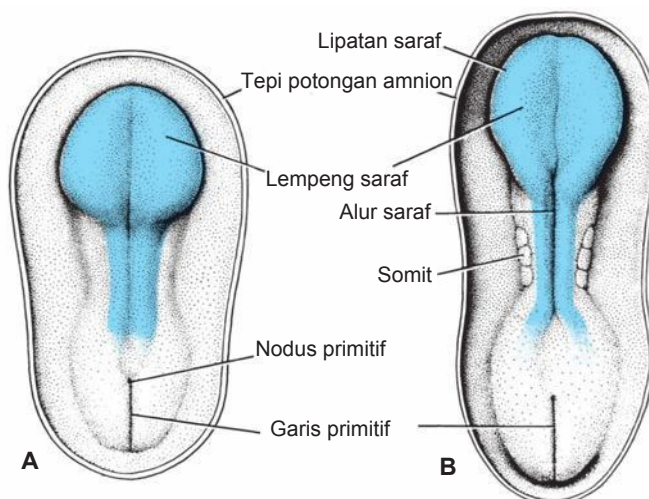
Sistem saraf pusat (SSP) muncul pada awal minggu ketiga sebagai lempeng penebalan ektoderm dengan bentuk seperti sandal, **lempeng saraf** (*neural plate*), terletak di regio mid-dorsal di depan **nodus primitif** (*primitive node*). Bagian tepinya segera meninggi membentuk **lipatan saraf** (*neural fold*) (Gambar 18.1).

Pada perkembangan selanjutnya, lipatan saraf terus meninggi, saling mendekati satu sama lain di garis tengah, dan akhirnya menyatu, membentuk **tabung saraf** (*neural tube*) (Gambar 18.2 dan 18.3). Penyatuan dimulai dari regio servikal, dan berlanjut ke arah sefalik dan kaudal (Gambar 18.3A). Saat penyatuan dimulai, ujung terbuka dari tabung saraf membentuk **neuroporus kranial** dan **neuroporus kaudal** yang berhubungan dengan rongga amnion di atasnya (Gambar 18.3B). Penutupan neuroporus kranial berlanjut ke arah kranial dari tempat penutupan awal di regio servikal (Gambar 18.3A) dan dari suatu tempat di otak depan yang terbentuk kemudian. Tempat yang terbentuk belakangan ini berlanjut ke arah kranial, untuk menutup bagian paling rostral tabung saraf, dan ke arah kaudal

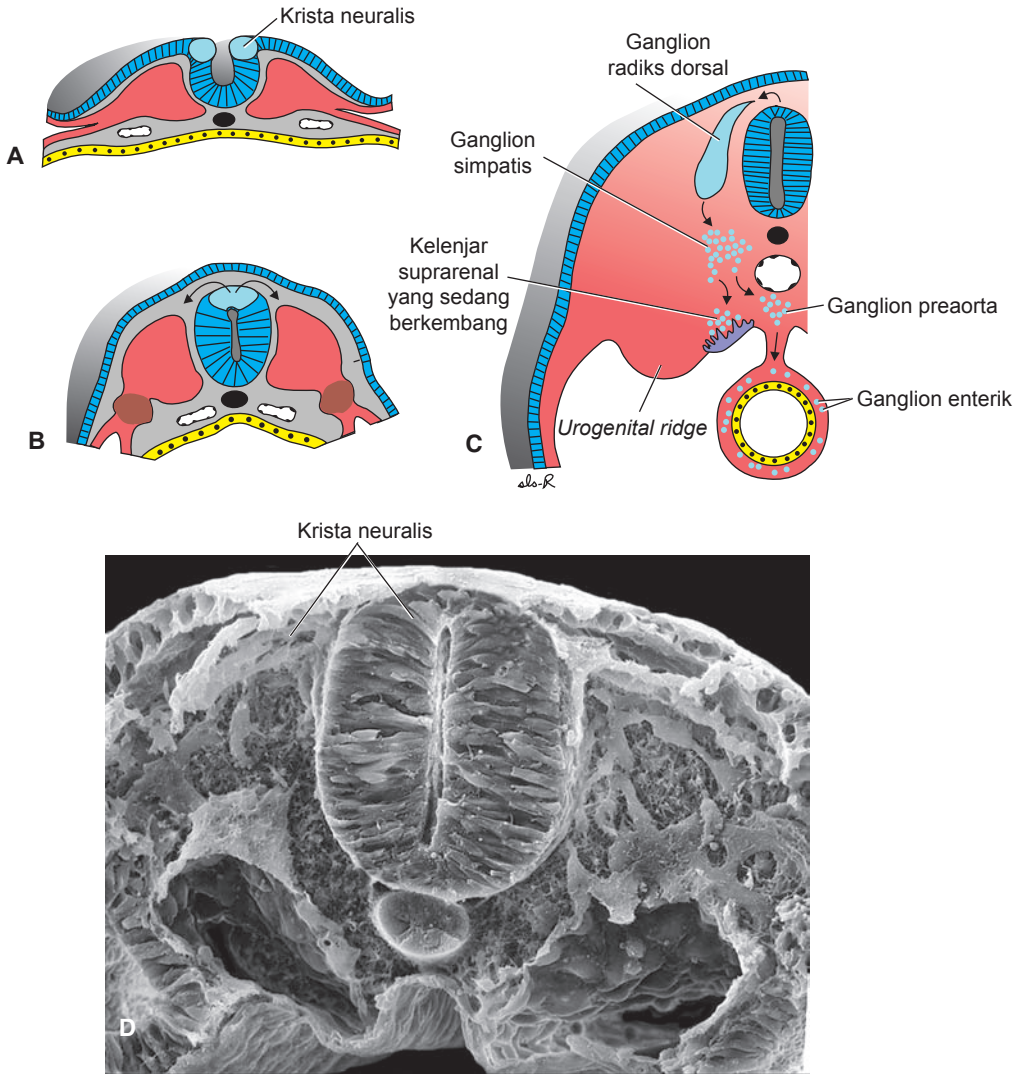
untuk melakukan penutupan lebih lanjut dari bagian servikal (Gambar 18.3B). Penutupan akhir dari neuroporus kranial terjadi pada tahap 18 sampai 20 somit (hari ke 25); penutupan neuroporus kaudal terjadi sekitar 3 hari kemudian.

Ujung sefalik dari tabung saraf menunjukkan tiga dilatasi, yaitu **vesikel otak primer**: (1) **prosencefalon** atau **otak depan** (*forebrain*); (2) **mesencefalon** atau **otak tengah** (*midbrain*); (3) **rombensefalon** atau **otak belakang** (*hindbrain*) (Gambar 18.4). Secara bersamaan, tabung saraf membentuk dua fleksura: (1) **fleksura servikalis** pada taut otak belakang dan korda spinalis dan (2) **fleksura sefalika** di bagian otak tengah (Gambar 18.4).

Saat mudigah berumur 5 minggu, prosencefalon terdiri dari dua bagian: (1) **telencefalon**, dibentuk oleh bagian tengah dan dua kantong luar lateral, **hemisferium serebri primitif**; dan (2) **diensefalon**, yang ditandai oleh pertumbuhan keluar vesikula oftalmika (Gambar 18.5). Sebuah alur yang dalam, **istmus rombensefalon**, memisahkan mesencefalon dengan rombensefalon.



Gambar 18.1 A. Pandangan dorsal mudigah presomit lanjut berusia sekitar 18 hari. Amnion telah diangkat, dan lempeng saraf dapat terlihat jelas. B. Pandangan dorsal pada usia sekitar 20 hari. Perhatikan somit, alur saraf dan lipatan saraf.



Gambar 18.2 A-C. Potongan melintang melalui mudigah dengan usia yang semakin tua yang menunjukkan pembentukan alur saraf, tabung saraf, dan krista neuralis. Sel-sel krista neuralis bermigrasi dari tepi lipatan saraf dan berkembang menjadi ganglion sensorik kranial dan spinal. D. Mikrograf *scanning electron* dari mudigah ayam yang menunjukkan sel-sel tabung saraf dan sel-sel krista neuralis bermigrasi dari regio dorsal tabung (bandingkan dengan B dan C).

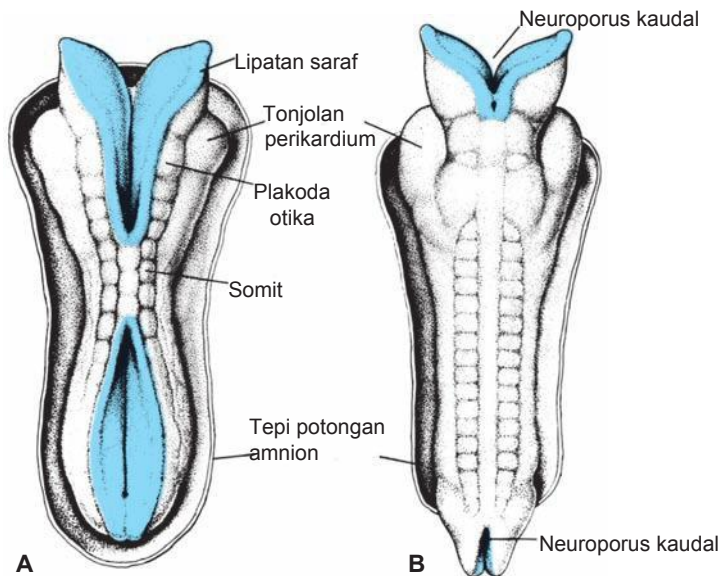
Rombensefalon juga terdiri dari dua bagian: (1) **metensefalon**, yang kemudian akan membentuk pons dan serebelum dan (2) **mielensefalon**. Batas di antara kedua bagian ini ditandai oleh **fleksura pontina** (Gambar 18.5).

Lumen korda spinalis, yaitu **kanalis sentralis**, berhubungan dengan vesikel otak. Rongga rombensefalon adalah **ventrikel keempat**, sedangkan rongga diensefalon adalah **ventrikel ketiga**, dan rongga di hemisferium serebri adalah **ventrikel lateral** (Gambar 18.5). Lumen mesensefalon menghubungkan ventrikel ketiga dan ventrikel keempat. Lumen ini kemudian menjadi

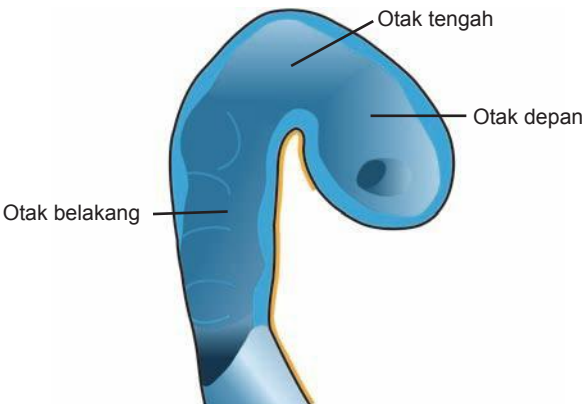
sangat sempit dan kemudian dikenal sebagai **akueduktus Sylvii**. Masing-masing ventrikel lateral terhubung dengan ventrikel ketiga melalui **foramen interventrikulare Monro** (Gambar 18.5).

KORDA SPINALIS

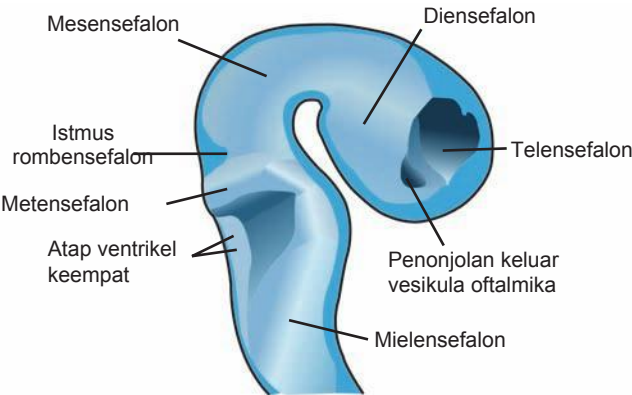
Lapisan Neuroepitel, Mantel, dan Marginal
Dinding tabung saraf yang baru menutup terdiri dari **sel-sel neuroepitel**. Sel-sel ini terdapat di seluruh ke-tebalan dinding dan membentuk epitel bertingkat semu (*pseudostratified*) yang tebal (Gambar 18.6).



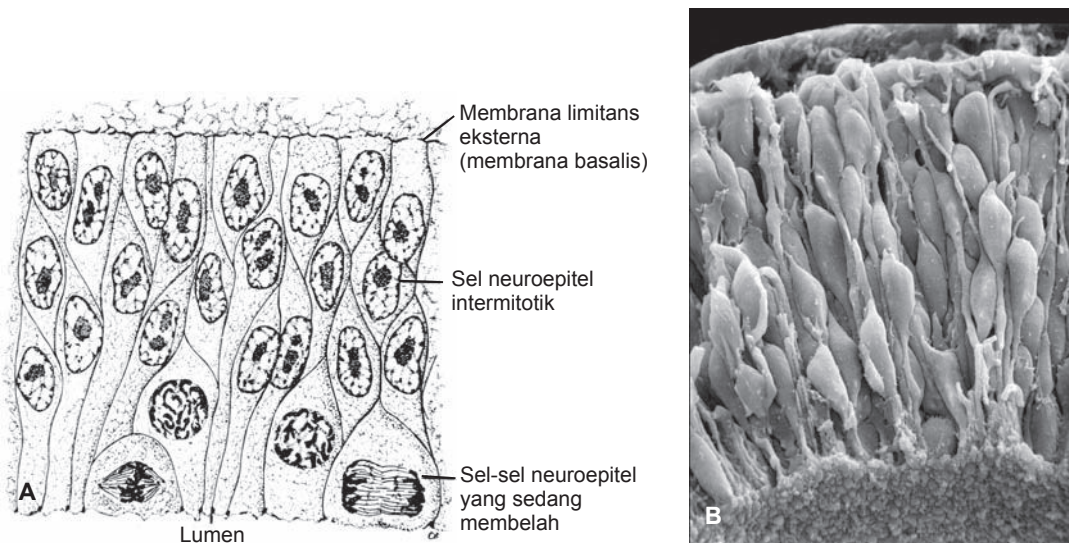
Gambar 18.3 **A.** Pandangan dorsal mudigah manusia berusia sekitar 22 hari. Tampak jelas tujuh somit di setiap sisi tabung saraf **B.** Pandangan dorsal terhadap mudigah manusia pada sekitar hari ke-23. Sistem saraf terhubung dengan rongga amnion melalui neuroporus kranial dan neuroporus kaudal.



Gambar 18.4 Gambar potongan sagital yang melalui otak di sekitar hari ke-28 perkembangan manusia. Tiga vesikel otak mewakili otak depan (F), otak tengah (M), dan otak belakang (H).



Gambar 18.5 Gambar potongan sagital melalui otak di sekitar hari ke-32 perkembangan manusia. Tiga vesikel otak asli telah memisah menjadi telensefalon, diensefalon, mesensefalon, metensefalon, dan mielsefalon.



Gambar 18.6 A. Potongan dinding tabung saraf yang baru saja menutup memperlihatkan sel-sel neuroepitel, yang membentuk epitel bertingkat semu yang meliputi keseluruhan tebal dinding. Perhatikan sel-sel yang sedang membelah di lumen tabung. B. Mikrograf scanning electron potongan tabung saraf dari mudigah ayam yang sama seperti pada A.

Kompleks taut di dalam lumen menghubungkan sel-sel ini. Pada tahap alur saraf (*neural groove*) dan segera setelah penutupan tabung saraf, sel-sel ini membelah dengan cepat, menghasilkan lebih banyak sel neuroepitel. Bersama-sama, mereka membentuk **lapisan neuroepitel** atau **neuroepitelium**.

Setelah tabung saraf menutup, sel-sel neuroepitel mulai menghasilkan sel-sel tipe lain dengan ciri nukleus yang bulat besar dengan nukleoplasma yang pucat dan nukleolus yang berwarna gelap. Sel-sel ini merupakan sel-sel saraf primitif atau **neuroblas** (Gambar 18.7). Sel-sel neuroblas membentuk **lapisan mantel** (*mantle layer*), suatu zona di sekitar lapisan neuroepitel (Gambar 18.8). Lapisan mantel kemudian membentuk **substansia grisea korda spinalis**.

Lapisan marginal, lapisan terluar dari korda spinalis, mengandung serabut saraf yang keluar dari neuroblas di lapisan mantel. Akibat mielinasi serabut saraf, lapisan ini menjadi tampak putih sehingga disebut **substansia alba korda spinalis**.

Lempeng Basal, Alar, Atas, dan Dasar

Akibat penambahan neuroblas terus menerus ke lapisan mantel, setiap sisi tabung saraf menunjukkan penebalan di bagian ventral dan dorsal. Penebalan ventral, **lempeng basal**, yang mengandung sel-sel kornu motorik ventral, membentuk area motorik korda spinalis; penebalan dorsal, **lempeng alar**, membentuk

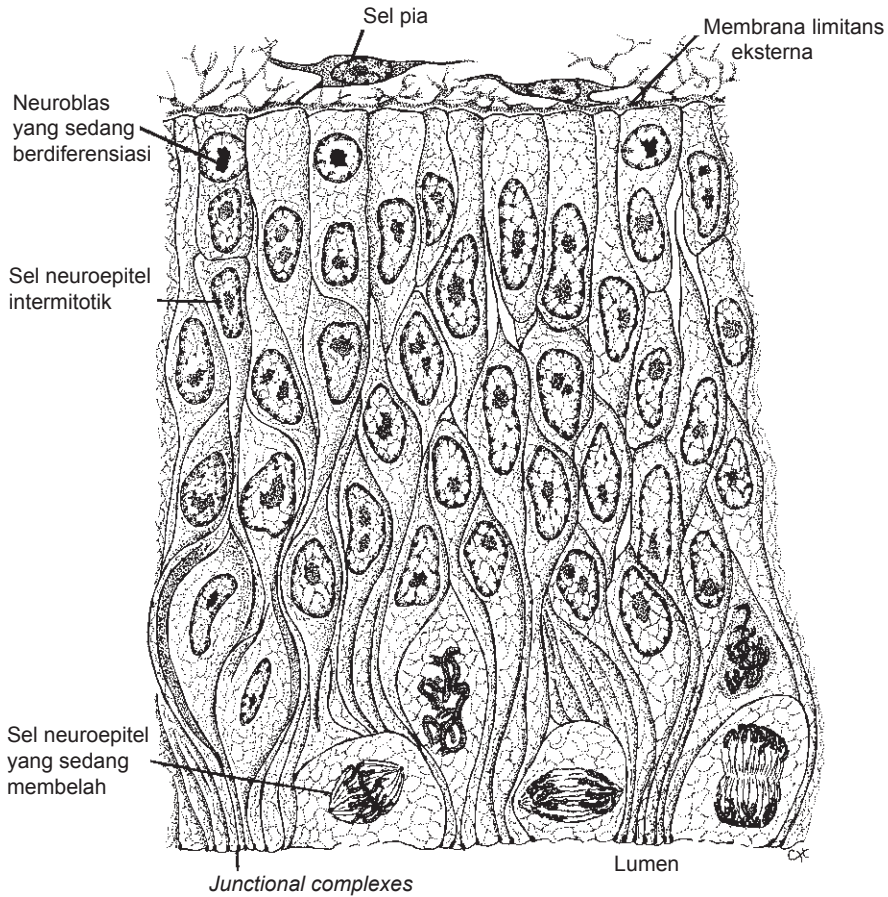
area sensorik (Gambar 18.8A). Sebuah alur longitudinal, yaitu **sulkus limitans**, menandai batas antara keduanya. Bagian garis tengah dorsal dan ventral dari tabung saraf, yang dikenal sebagai **lempeng atap** dan **dasar**, tidak mengandung neuroblas; keduanya terutama berfungsi sebagai jalur untuk serabut-serabut saraf yang melintas dari satu sisi ke sisi lain.

Selain kornu motorik ventral dan kornu sensorik dorsal, sekelompok neuron berkumpul di antara kedua area tersebut dan membentuk sebuah **kornu intermediat** yang kecil (Gambar 18.8B). Kornu ini, yang mengandung neuron-neuron simpatis dari sistem saraf otonom, hanya terdapat pada korda spinalis setinggi torakal (T1-T12) dan lumbal bagian atas (L2 atau L3).

Diferensiasi Histologis

Sel Saraf

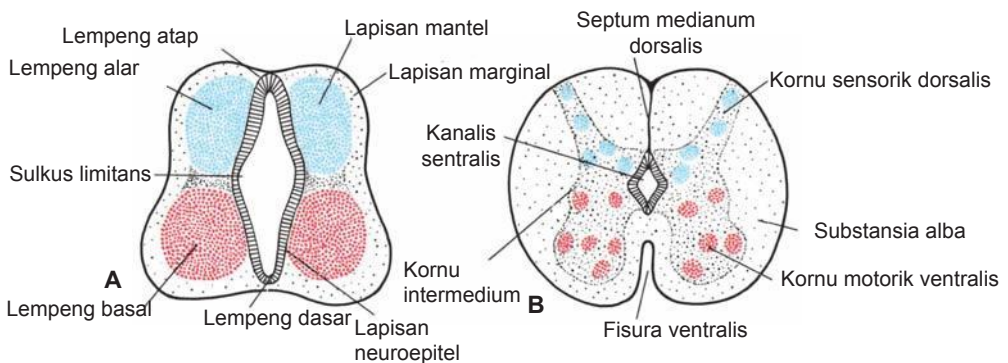
Neuroblas atau sel saraf primitif, secara eksklusif timbul melalui pembelahan sel-sel neuroepitel. Pada awalnya, sel ini memiliki sebuah prosesus sentral yang memanjang ke lumen (**dendrit transien**), tapi sewaktu sel-sel ini bermigrasi ke lapisan mantel, prosesus ini menghilang, dan neuroblas untuk sementara tampak bulat dan **apolar** (Gambar 18.9A). Pada diferensiasi selanjutnya, dua prosesus sitoplasma baru timbul pada sisi badan sel yang berlawanan, membentuk **neuroblas bipolar** (Gambar 18.9B). Prosesus pada satu ujung sel memanjang dengan cepat untuk membentuk **akson primitif**, dan prosesus pada ujung lainnya menunjukkan sejumlah percabangan sitoplasma, yaitu **dendrit primitif** (Gambar 18.9C).



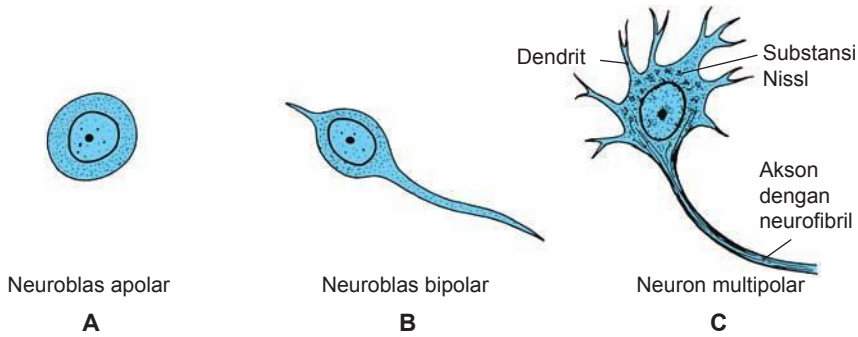
Gambar 18.7 Potongan tabung saraf pada tahap yang agak sedikit lebih lanjut daripada Gambar 18.6. Bagian utama dinding terdiri dari sel-sel neuroepitel. Di perifer, tepat di dekat membrana limitans eksterna, terbentuk neuroblas. Sel-sel ini, yang dihasilkan oleh sel-sel neuroepitel yang jumlahnya semakin meningkat, akan membentuk lapisan mantel.

Sel ini kemudian dikenal sebagai **neuroblas multipolar** dan pada perkembangan selanjutnya menjadi sel saraf dewasa atau **neuron**. Setelah terbentuk, neuroblas kehilangan kemampuannya

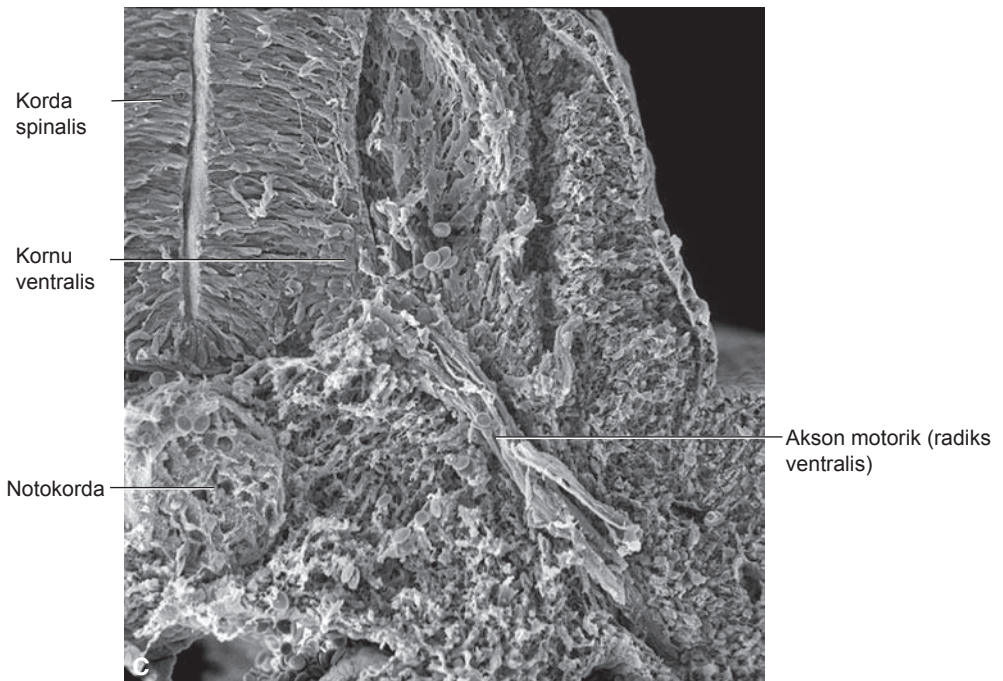
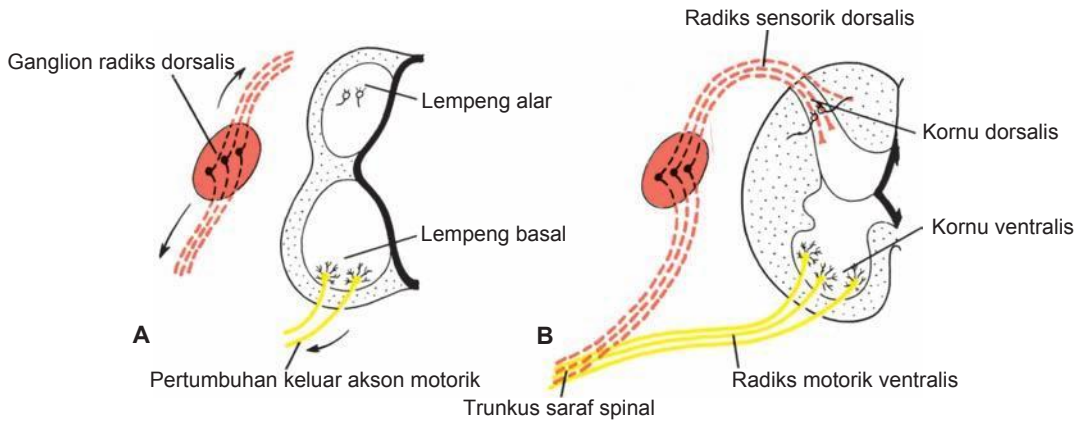
untuk membelah. Akson dari neuron-neuron di lempeng basal menembus zona marginal dan tampak pada aspek ventral korda spinalis. Secara keseluruhan, akson-akson ini dikenal sebagai **radiks**



Gambar 18.8 A,B Dua urutan tahap perkembangan korda spinalis. Perhatikan pembentukan kornu motorik ventral dan kornu sensorik dorsal dan kolumna intermediet.



Gambar 18.9 Berbagai tahapan perkembangan neuroblas. Neuron adalah suatu unit struktural dan fungsional yang terdiri dari badan sel dan seluruh prosesusnya.



Gambar 18.10 **A.** Akson motorik tumbuh keluar dari neuron-neuron di lempeng basal dan serabut sel saraf di ganglion radiks dorsal tumbuh ke sentral dan perifer. **B.** Serabut saraf radiks motorik ventral dan radiks sensorik dorsal bersatu membentuk trunkus saraf spinal. **C.** Mikrograf scanning electron pada potongan melintang melalui korda spinalis mudigah ayam. Kornu ventral dan radiks motorik ventral sedang mengalami diferensiasi.

motorik ventral saraf spinal, yang menghantarkan impuls motorik dari korda spinalis menuju otot (Gambar 18.10).

Akson dari neuron di kornu sensorik dorsal (lempeng alar) bekerja secara berbeda dengan akson dari kornu ventral. Akson-akson ini menembus lapisan marginal korda, tempat akson ini berpindah ke tingkat yang lebih tinggi atau lebih rendah untuk membentuk **neuron asosiasi** (neuron penghubung).

Sel Glia

Sebagian besar sel penunjang primitif, yaitu **gliablas**, dibentuk oleh sel neuroepitel setelah pembentukan neuroblas berhenti. Gliablas bermigrasi dari lapisan neuroepitel ke lapisan mantel dan lapisan marginal. Di dalam lapisan mantel, sel-sel ini berdiferensiasi menjadi **astrosit protoplasma** dan **astrosit fibrilar** (Gambar 18.11). Sel-sel ini terletak di antara pembuluh darah dan neuron tempat sel-sel ini menyokong dan melayani fungsi metabolik.

Sel penunjang tipe lain yang mungkin berasal dari gliablas adalah **sel oligodendroglia**. Sel ini, yang terutama ditemukan di lapisan marginal, membentuk selubung mielin di sekitar akson ascendens dan descendens di lapisan marginal.

Pada paruh kedua perkembangan, tipe ketiga sel penunjang, yaitu **sel mikroglia**, timbul di SSP. Tipe sel yang sangat fagositik ini berasal dari mesenkim vaskular sewaktu pembuluh darah tumbuh ke dalam sistem saraf (Gambar 18.11). Saat sel neuroepitel berhenti membentuk neuroblas dan gliablas, sel-sel tersebut berdiferensiasi menjadi sel ependim yang melapisi kanalis sentralis dari korda spinalis.

Sel Krista Neuralis

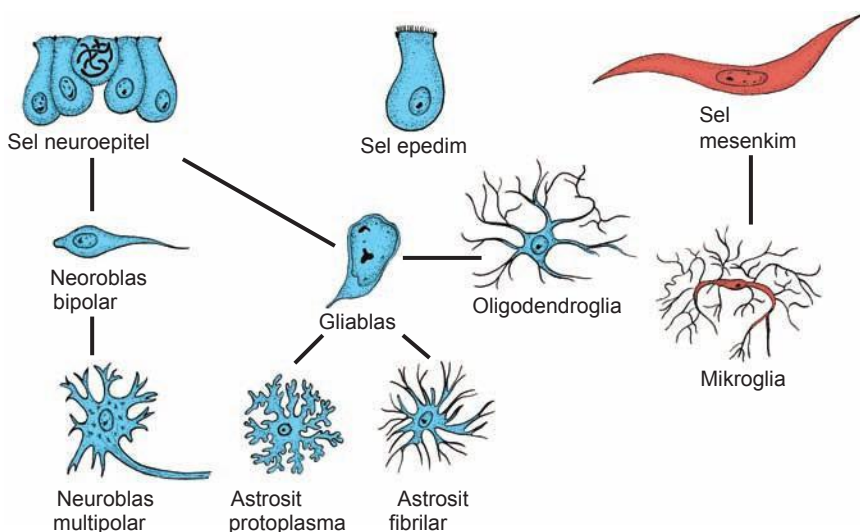
Sewaktu elevasi lempeng saraf, sekelompok sel muncul di sepanjang flap tepi (krista) lipatan saraf (Gambar 18.2). **Sel krista neuralis** ini berasal dari ektoderm dan meluas ke seluruh tabung saraf. Sel krista bermigrasi ke arah lateral dan menghasilkan **ganglion sensorik (ganglion radiks dorsal)** saraf spinal dan sel tipe lainnya (Gambar 18.2).

Selama perkembangan selanjutnya, neuroblas dari ganglion sensorik membentuk dua prosesus (Gambar 18.10.A). Prosesus yang tumbuh ke arah tengah menembus bagian dorsal tabung saraf. Di korda spinalis, prosesus ini berakhir di ujung kornu dorsal atau naik melalui lapisan marginal ke salah satu pusat otak yang lebih tinggi. Prosesus ini secara keseluruhan dikenal sebagai **radiks sensorik dorsal saraf spinal** (Gambar 18.10B). Prosesus yang tumbuh ke arah perifer bergabung dengan serabut-serabut radiks motorik ventral sehingga ikut dalam pembentukan trunkus saraf spinal. Pada akhirnya, prosesus ini berakhir di organ reseptor sensorik. Dengan demikian, neuroblas ganglion sensorik yang berasal dari sel krista neuralis membentuk **neuron radiks dorsal**.

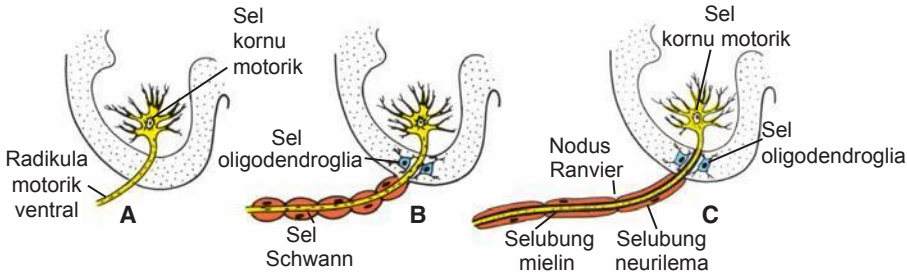
Selain membentuk ganglion sensorik, sel krista neuralis berdiferensiasi menjadi neuroblas simpatis, sel Schwann, sel pigmen, odontoblas, meningen, dan mesenkim arkus faring (lihat Tabel 6.1, hal.69).

Saraf Spinal

Serabut saraf motorik mulai muncul pada minggu keempat, timbul dari sel saraf di lempeng basal (kornu ventral) korda spinalis. Serabut ini bersatu



Gambar 18. 11 Asal sel saraf dan berbagai tipe sel glia. Neuroblas, astrosit fibrilar dan astrosit protoplasma, dan sel ependim berasal dari sel neuroepitel. Mikroglia dibentuk dari sel-sel mesenkim pembuluh darah sewaktu SSP mendapatkan vaskularisasi.



Gambar 18.12 A. Sel kornu motorik dengan radikula yang tidak terselubung. B. Di dalam korda spinalis, sel oligodendroglia mengelilingi radikula ventral; di luar korda spinalis, sel Schwann mulai mengelilingi radikula. C. Di dalam korda spinalis, selubung mielin dibentuk oleh sel oligodendroglia; di luar korda spinalis, selubung dibentuk oleh sel Schwann.

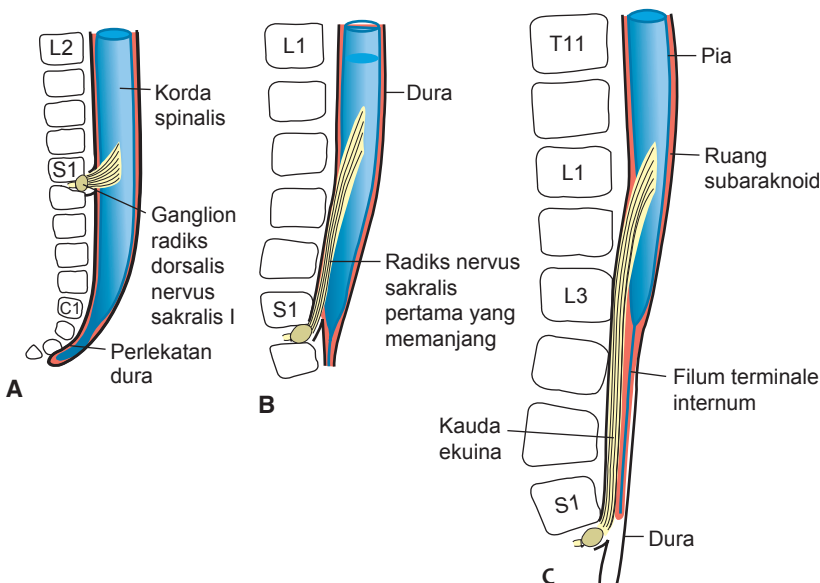
bersatu membentuk berkas yang disebut **radiks saraf ventral** (Gambar 18.10). **Radiks saraf dorsal** tersusun dari sekumpulan serabut yang berasal dari sel di dalam **ganglion radiks dorsal** (**ganglion spinale**). Prosesus sentral dari ganglion-ganglion ini membentuk berkas yang tumbuh ke dalam korda spinalis yang berlawanan dengan kornu dorsal. Prosesus distal bergabung dengan radiks saraf ventral untuk membentuk **saraf spinal** (Gambar 18.10). Saraf spinal hampir langsung terbagi menjadi **ramus primer ventral dan dorsal**. Ramus primer dorsal menyarafi otot aksial dorsal, sendi vertebra, dan kulit punggung. Ramus primer ventral menyarafi ekstremitas dan dinding tubuh ventral dan membentuk pleksus saraf utama (brakialis dan lumbosakral).

Mielinasi

Sel Schwann membentuk selubung mielin bagi saraf tepi dengan tiap sel menyelubungi hanya satu akson. Sel-sel ini berasal dari krista

neuralis, bermigrasi ke perifer, dan membungkuskan diri mereka di sekeliling akson, membentuk **selubung neurilema** (Gambar 18.12). Sejak awal bulan keempat kehidupan janin, banyak serabut saraf tampak keputihan akibat pengendapan **mielin**, yang terbentuk dari penyelubungan akson oleh kumparan membran sel Schwann secara berulang (Gambar 18.12C).

Selubung mielin yang mengelilingi serabut saraf di korda spinalis memiliki asal yang sama sekali berbeda, yaitu **sel oligodendroglia** (Gambar 18.12B,C). Tak seperti sel Schwann, satu oligodendrosit dapat membentuk selubung mielin hingga 50 akson. Walaupun mielinasi serabut saraf di korda spinalis dimulai sekitar bulan keempat kehidupan intrauterin, beberapa serabut motorik yang turun dari pusat otak yang lebih tinggi ke korda spinalis tidak mengalami mielinasi sampai tahun pertama setelah kehidupan pascanatal. Traktus-traktus pada sistem saraf mengalami mielinasi saat traktus-traktus tersebut mulai berfungsi.



Gambar 18.13 Hubungan ujung terminal korda spinalis dengan kolumna vertebralis di berbagai tahap perkembangan. A. Sekitar bulan ketiga. B. Akhir bulan kelima. C. Bayi baru lahir.

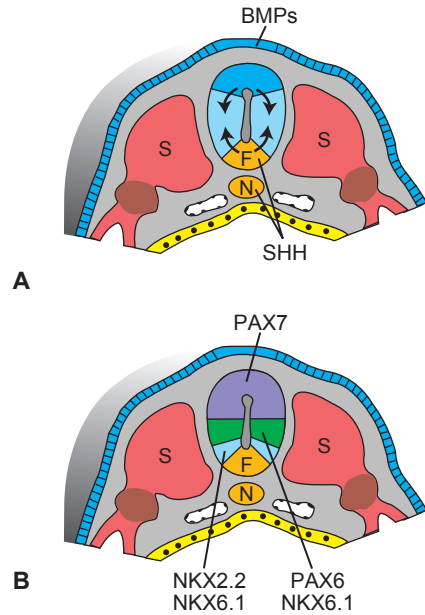
Perubahan Posisi Korda Spinalis

Pada bulan ketiga perkembangan, korda spinalis terbentang di sepanjang mudigah, dan saraf spinal berjalan melewati foramen intervertebrale setinggi tingkat asalnya (Gambar 18.13A). Namun, seiring pertambahan umur, columna vertebralis dan dura memanjang lebih cepat daripada tabung saraf, dan ujung terminal korda spinalis secara bertahap bergeser ke tingkat yang lebih tinggi. Saat lahir, ujung ini berada setinggi vertebra lumbal ketiga (Gambar 18.13C). Akibat dari pertumbuhan tidak seimbang ini, saraf-saraf spinal berjalan oblik dari segmen asal mereka di korda spinalis ke tingkat di columna vertebralis yang sesuai. Dura tetap melekat pada columna vertebralis setinggi koksigeus.

Pada orang dewasa, korda spinalis berakhir setinggi L2-L3, sementara kantong dura dan ruang subaraknoid memanjang sampai S2. Pada ujung korda spinalis, perpanjangan *pia mater* berbentuk benang berjalan ke arah kaudal, melewati dura, yang menutupi hingga S2 dan memanjang hingga vertebra koksigeus pertama. Struktur ini disebut **filum terminale**, dan menandai jalur regresi korda spinalis sekaligus menyokong korda spinalis (bagian yang dilapisi dura dan memanjang dari S2, ke os koksigis juga disebut **ligamentum koksigeum**). Serabut saraf di bawah ujung terminal korda spinalis secara keseluruhan membentuk **kauda ekuina**. Ketika cairan serebrospinal diambil melalui **pungsi lumbal**, jarum dimasukkan ke lumbal bawah (L4-L5), untuk menghindari bagian bawah korda spinalis.

Regulasi Molekular Diferensiasi Saraf di Korda Spinalis

Regio dorsal (sensorik) dan ventral (motorik) pada korda spinalis yang sedang berkembang bergantung pada gradien konsentrasi antara anggota famili faktor pertumbuhan *transforming growth factor beta* (TGF- β) yang disekresi di tabung saraf dorsal dan *sonic hedgehog* (SHH) yang disekresikan oleh notokorda dan lempeng dasar (Gambar 18.14A). Pada mulanya, *bone morphogenetic protein* (BMP) 4 dan 7 disekresi oleh ektoderm di atas tabung saraf dan kehadiran protein-protein ini membentuk pusat sinyal kedua di lempeng atap. Kemudian, BMP4 di lempeng atap menginduksi kaskade protein TGF- β , termasuk BMP5, BMP7, aktivin, dan dorsalin di lempeng atap dan area sekitarnya. Kaskade ini tersusun dalam ruang dan waktu sedemikian rupa sehingga terbentuk gradien konsentrasi dari faktor-faktor ini. Hasilnya, sel-sel sekitar lempeng atap terpapar dengan konsentrasi tertinggi dan sel-sel di posisi semakin ventral semakin sedikit terpapar faktor-faktor ini.



Gambar 18.14 A,B. Gambar yang melukiskan regulasi molekular diferensiasi neuron di korda spinalis. A. Mula-mula, BMP4 dan 7 yang disekresikan di ektoderm yang menutupi tabung saraf, menghasilkan pusat sinyal di lempeng atap. Kemudian, BMP4 di lempeng atap meningkatkan kaskade protein TGF- β termasuk BMP5 dan 7, aktivin, dan dorsalin di regio ini. Dengan cara yang serupa, SHH yang disekresikan oleh notokorda membentuk sinyal SHH tambahan di lempeng dasar. Melalui cara ini, dibentuk gradien yang tumpang-tindih yang melibatkan faktor-faktor dorsal dan ventral di tabung saraf. B. Gradien yang dihasilkan oleh protein TGF- β dan SHH mengaktifkan faktor-faktor transkripsi yang mengatur diferensiasi neuron. Sebagai contoh, konsentrasi TGF- β yang tinggi di tabung saraf dorsal mengaktifkan PAX3 dan 7 yang mengatur diferensiasi neuron sensorik. Konsentrasi SHH yang tinggi dan konsentrasi TGF- β yang sangat rendah di dekat lempeng dasar mengaktifkan NKX2.2 dan NKX6.1 dan pembentukan neuron ventral. Konsentrasi TGF- β yang agak tinggi dan konsentrasi SHH yang agak rendah mengaktifkan NKX6.1 dan PAX6 dan diferensiasi neuron motorik ventral dan seterusnya.

Proses yang sama terjadi di bagian ventral dari tabung saraf, hanya saja molekul pembentuk sinyalnya adalah SHH. Faktor ini pertama kali diekspresikan di notokorda kemudian diikuti oleh pembentukan pusat sinyal kedua di lempeng dasar (Gambar 18.14A). Akibatnya, konsentrasi SHH dari regio ventral ke dorsal tabung saraf semakin menurun.

Oleh sebab itu, terbentuk dua konsentrasi yang tumpang-tindih antara anggota famili TGF- β dan SHH. Gradien-gradien ini kemudian mengaktifkan faktor-faktor transkripsi yang mengatur diferensiasi neuron motorik dan sensorik. Contohnya, konsentrasi TGF- β yang tinggi dan konsentrasi SHH yang sangat rendah di tabung saraf dorsal

mengaktifkan PAX3 dan 7 yang mengatur diferensiasi neuron sensorik (Gambar 18.14B). Demikian juga, konsentrasi SHH yang tinggi dan konsentrasi molekul TGF- β yang sangat rendah di regio paling ventral menyebabkan aktivasi *NKX2.2* dan *NKX6.1* dan pembentukan neuron ventral. Tepat di sebelah dorsal dari regio

ini, tempat dengan konsentrasi SHH sedikit lebih rendah dan konsentrasi molekul TGF- β yang lebih tinggi, dimulailah ekspresi *NKX6.1* dan *PAX6*, dan faktor transkripsi ini memicu diferensiasi sel-sel kornu motorik ventral. Interaksi-interaksi semacam ini berlanjut untuk menghasilkan semua tipe sel neuron yang berbeda di korda spinalis.

Korelasi Klinis

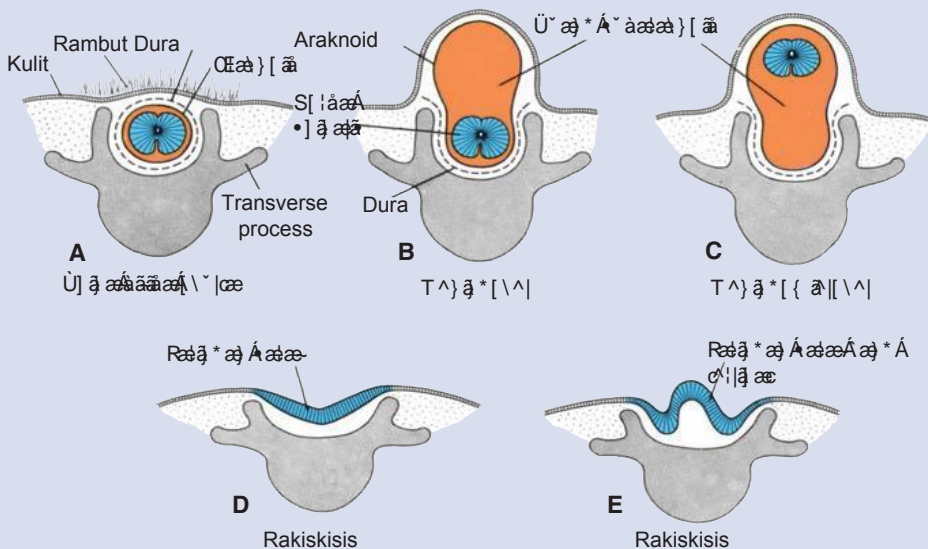
Defek Tabung Saraf

Defek tabung saraf (neural tube defects, NTD), dapat mengenai meningen, vertebra, otot, dan kulit. Angka kejadian NTD, termasuk spina bifida dan anensefalus, bervariasi pada populasi yang berbedabeda dan dapat setinggi 1/200 kelahiran di beberapa tempat, contohnya Cina Utara. Angka kejadian NTD di Amerika Serikat telah menurun sekitar 25% yakni 1/1.500 kelahiran sejak fortifikasi asam folat pada tepung terigu dimulai pada tahun 1998.

Spina bifida adalah istilah umum untuk NTD yang mengenai regio spinal. Kelainan ini berupa pemisahan arkus vertebrae dan mungkin mengenai jaringan saraf di bawahnya, mungkin juga tidak. **Spina bifida okulta** adalah cacat pada arkus vertebrae yang ditutupi oleh

kulit dan biasanya tidak mengenai jaringan saraf di bawahnya (Gambar 18.15A). Seringnya, cacat terjadi pada regio sakral (S₁-S₂) dan terkadang ditandai oleh bercak berambut yang terletak di atas regio yang terkena. Cacat ini, yang disebabkan oleh tidak menyatunya arkus vertebrae, terjadi pada 10% orang normal. Malformasi ini biasanya tidak terdeteksi saat lahir dan tidak menyebabkan gangguan. Seringnya, cacat ini diketahui secara tidak sengaja saat dilakukan foto sinar X pada tulang belakang.

Tipe lain dari spina bifida adalah meningoel dan mielomeningoel. Ini adalah NTD berat dengan jaringan saraf dan atau meningen menonjol melalui defek pada arkus vertebrae dan kulit yang kemudian membentuk kantong menyerupai kista (Gambar 18.15). Sebagian besar terletak di regio lumbosakral dan mengakibatkan defisit neurologis, tetapi biasanya kelainan ini tidak menyebabkan disabilitas



Gambar 18.15 A-E. Gambar yang melukiskan berbagai macam NTD yang mengenai korda spinalis. Istilah spina bifida diterapkan untuk seluruh defek akibat kegagalan arkus tulang satu vertebra atau lebih untuk menyatu di sebelah dorsal dari korda spinalis. Pada beberapa kasus, defek tulang ditutupi oleh kulit (spina bifida okulta; **A**), tetapi korda spinalisnya tetap utuh. Seringnya, defek ini diketahui karena adanya bercak berambut gelap yang tumbuh di atas regio tersebut. Pada kasus meningoel **B**, hanya kantong meningen berisi cairan yang menonjol dari defek ini, sedangkan meningoelomielokel membawa serta jaringan saraf di dalam kantongnya **C**. Rakissis merujuk pada NTD akibat kegagalan penutupan tabung saraf sehingga menyebabkan spina bifida dan terpaparnya jaringan saraf yang sering menjadi nekrosis **D,E**. Rakissis dapat terjadi di korda spinalis atau regio otak tabung saraf dan merupakan kelainan yang paling berat. Sebagian besar defek korda spinalis terjadi di area lumbosakral, dan 50-70% dari seluruh NTD dapat dicegah dengan penggunaan asam folat (400 pg setiap hari) oleh ibu sebelum dan selama kehamilan.

(Lanjutan)

intelektual. Pada beberapa kasus hanya meningen berisi cairan yang menonjol melalui defek (**meningokel**) (Gambar 18.15B); pada kasus lainnya, terdapat jaringan saraf di dalam kantong (**mielo-meningokel**) (Gambar 18.15C). Kadang-kadang lipatan saraf tidak meninggi tetapi tetap berupa massa jaringan saraf yang datar (spina bifida dengan mieloskisis atau **rakiskisis**) (Gambar 18.15D,E dan 18.16). **Hidrosefalus** yang memerlukan intervensi terjadi pada 80-90% dari anak yang lahir dengan NTD berat dan sering terkait dengan sindrom **malformasi Arnold-Chiari** (yaitu herniasi sebagian serebelum ke dalam foramen magnum), yang menyumbat aliran cairan serebrospinal dan menyebabkan hidrosefalus. Herniasi serebelum terjadi karena korda spinalis tertambat pada kolumna vertebralis karena perkembangannya yang abnormal. Sewaktu kolumna vertebralis memanjang, tambatan korda menarik serebelum ke dalam foramen magnum, memutus aliran cairan serebrospinal. Hidrosefalus dapat diatasi dengan menyisipkan pintasan (shunt) ventrikuloperitoneum, yang memungkinkan drainase cairan serebrospinal dari salah satu ventrikel otak ke rongga peritoneum.

Spina bifida dapat didiagnosis secara pranatal dengan ultrasonografi dan melalui penentuan kadar alfafetoprotein di serum ibu dan cairan amnion. Vertebra dapat dilihat pada usia kehamilan 12 minggu, dan cacat pada penutupan arkus vertebrae dapat diketahui. Percobaan penanganan untuk cacat ini adalah melakukan pembedahan *in utero* saat usia kehamilan 22 minggu. Janin dicapai melalui irisan pada uterus, cacat diperbaiki, dan janin dikembalikan lagi ke dalam uterus.

Hipertermia, asam valproat, dan hipervitaminosis A mengakibatkan NTD, demikian juga sejumlah besar teratogen lain. Kebanyakan penyebab NTD bersifat multifaktor dan kemungkinan memiliki anak dengan cacat seperti ini meningkat secara signifikan bila ibu pernah mempunyai anak dengan cacat ini. Bukti terbaru membuktikan bahwa **asam folat (folat)** mengurangi kejadian NTD sebesar 50% hingga 70% bila ibu mengkonsumsi 400 µg asam folat setiap hari dimulai setidaknya 1 bulan sebelum konsepsi dan berlanjut selama masa awal kehamilan.



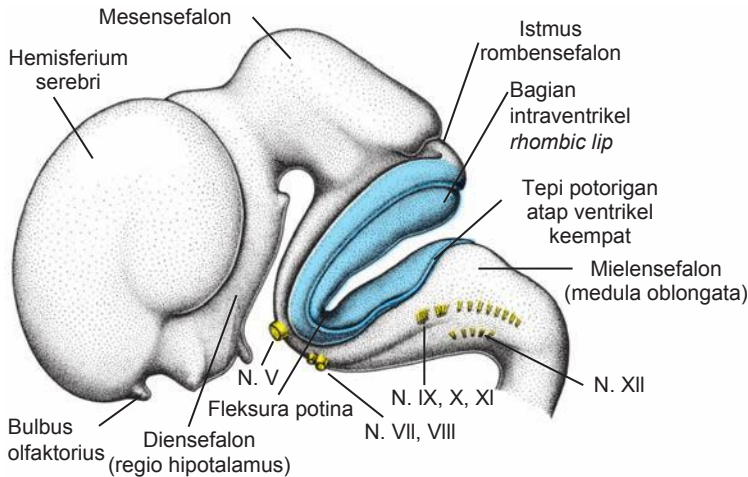
Gambar 18.16 Pasien dengan spina bifida berat yang mengenai beberapa vertebra di regio lumbosakral.

Diperkirakan sekitar 50% dari seluruh kehamilan adalah tidak terencana, dianjurkan bagi seluruh wanita usia subur mengonsumsi multivitamin yang mengandung asam folat 400 µg setiap hari. Selain itu, wanita yang pernah memiliki anak dengan NTD atau riwayat keluarga dengan NTD sebaiknya mengonsumsi asam folat 400 µg per hari dan kemudian 4000 µg (4 mg) per hari setidaknya mulai satu bulan sebelum konsepsi hingga 3 bulan pertama kehamilan.

OTAK

Otak kadang dibagi menjadi **batang otak** (terdiri dari mielensefalon, pons dari metensefalon, dan mesensefalon) dan **pusat yang lebih tinggi** (serebelum dan hemisferium serebri). Batang otak adalah kelanjutan langsung dari korda spinalis dan memiliki susunan yang mirip. Sehingga, **lempeng basal** dan **alar** yang terpisah, yang masing-masing

merepresentasikan area motorik dan sensorik, ditemukan pada setiap sisi garis tengah. Namun, pusat yang lebih tinggi hampir tidak menunjukkan semua pola dasar ini dan, sebaliknya, menunjukkan aksentuasi pada lempeng alar dan regresi pada lempeng basal.



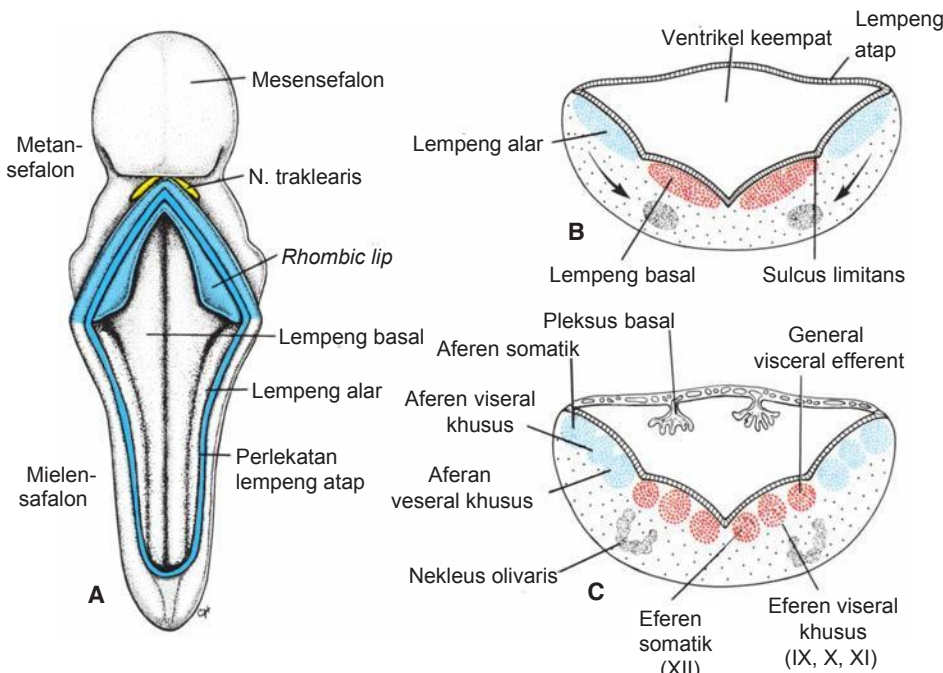
Gambar 18.17 Pandangan lateral terhadap vesikel otak pada mudigah berusia 8 minggu (panjang puncak kepala-bokong —27 mm). Lempeng atap rhombensefalon telah diangkat untuk menunjukkan bagian intraventrikel bibir rombik. Perhatikan asal saraf kranial.

Rombensefalon: Otak Belakang

Rombensefalon terdiri dari **mielensefalon**, vesikel otak paling kaudal, dan **metensefalon**, yang memanjang dari fleksura pontina ke istmus rhombensefalon (Gambar 18.5 dan 18.17).

Mielensefalon

Mielensefalon adalah vesikel otak yang menghasilkan **medula oblongata**. Mielensefalon berbeda dari korda spinalis karena dinding lateralnya mengalami eversi (Gambar 18.18). Lempeng alar dan basal yang dipisahkan oleh sulkus limitans dapat dibedakan dengan jelas.



Gambar 18.18 A. Pandangan dorsal dasar ventrikel keempat pada mudigah berusia 6 minggu sesudah pengangkatan lempeng atap. Perhatikan lempeng alar dan basal di mielensefalon. Bibir rombik terlihat di metensefalon. B,C. Posisi dan diferensiasi lempeng basal dan alar mielensefalon di berbagai tahap perkembangan. Perhatikan pembentukan kelompok nukleus di lempeng basal dan alar. Tanda panah, jalur yang dilalui oleh sel-sel lempeng alar menuju kompleks nukleus olivaris. Pleksus koroideus menghasilkan cairan serebrospinal.

TABEL 18.1 Susunan Neuron Lempeng Alur dan Basal di Batang Otak

Tipe	Tipe Persarafan	Struktur yang Disarafi	Nervus Kranialis	Lokasi
Eferen somatik umum	Otot lurik somatik	Otot mata ekstrinsik Lidah	III, IV ^a , VI XII	Metensefalon Mielensefalon
Eferen viseral khusus (brankia) ^b	Otot lurik pada faring (lihat Tabel 17.1, hal. 262)	Otot yang berasal dari arkus faring	V, VII IX, X	Metensefalon Mielensefalon
Eferen viseral umum	Jalur parasimpatis ke mata	Sfingter pupil	III	Mesensefalon
	Otot polos	Jalan napas, visera, jantung, kelenjar Judah	IX, X	Mielensefalon
Aferen viseral umum	Visera	Interoseptif dari saluran cerna	X	Mielensefalon
Aferen khusus	Pengecap	Pengecap lidah, palatum, dan epiglotis	VII dan IX	Metensefalon Mielensefalon
	Pendengaran dan keseimbangan	Koklea dan kanalis semisirkularis	VIII	Metensefalon
Aferen somatik umum	Sensasi umum untuk kepala, leher	Sentuhan, suhu, nyeri di kepala, leher; mukosa oral dan rongga hidung, dan faring	V, VII, dan IX	Metensefalon Mielensefalon

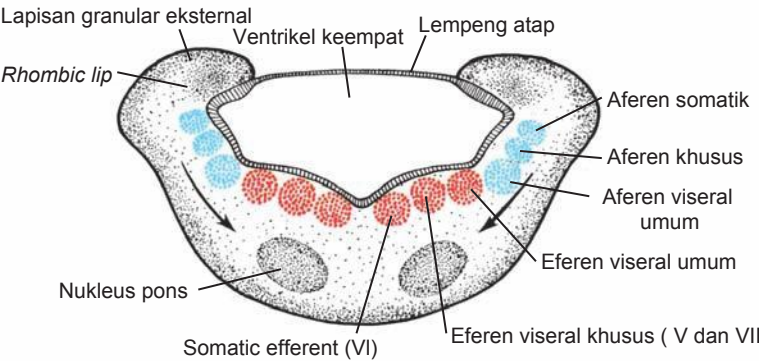
^aIV berasal dari metensefalon, tetapi berpindah ke mesensefalon
^bBrankia adalah istilah lama yang berarti insang. Walaupun arkus faring menyerupai insang dalam beberapa hal, tetapi arkus faring bukanlah insang sejati. Sehingga faring adalah istilah yang lebih tepat untuk manusia.

Lempeng basal, serupa dengan yang di korda spinalis, mengandung nukleus-nukleus motorik. Nukleus- nukleus ini dibagi menjadi tiga kelompok: (1) kelompok **eferen somatik medial**, (2) kelompok **eferen viseral khusus intermedia**, dan (3) kelompok **eferen viseral umum lateral** (Gambar 18.18C; Tabel 18.1).

Kelompok eferen somatik mengandung neuron-neuron motorik, yang membentuk **lanjutan sel-sel kornu anterior ke arah sefalik**. Karena kelompok ini melanjut ke arah rostral ke mesensefalon, maka kelompok ini disebut **kolumna motorik eferen somatik**. Di mielensefalon, kelompok ini mencakup

neuron **nervus hipoglosus (XII)** yang menyarafi otot lidah. Di metensefalon dan mesensefalon, kolumna mengandung neuron-neuron **nervus abduzens (VI)** (Gambar 18.19), **nervus troklearis (IV)**, dan **nervus okulomotorius (III)** (Gambar 18.23). Saraf-saraf ini menyarafi otot mata.

Kelompok **eferen viseral khusus** memanjang sampai metensefalon, membentuk **kolumna motorik eferen viseral khusus**. Neuron motoriknya menyarafi **otot lurik** arkus faring. Di mielensefalon, kolumna diwakili oleh neuron **nervus aksesorius (XI)**, **nervus vagus (X)**, dan **nervus glosfaringeus (IX)**.



Gambar 18.19 Potongan transversal melalui bagian kaudal metensefalon. Perhatikan diferensiasi berbagai area nukleus motorik dan sensorik, masing-masing di lempeng basal dan alar, dan posisi bibir rombik, yang sebagian menonjol ke dalam lumen ventrikel keempat dan sebagian lagi di atas perlekatan lempeng atap. Tanda panah, arah migrasi nukleus pons.

Kelompok **eferen viseral umum** mengandung neuron motorik yang menyarafi **otot involunter** saluran napas, saluran cerna, dan jantung.

Lempeng alar mengandung tiga kelompok **nukleus pemancar sensorik** (Gambar 18.18C; Tabel 18.1). Kelompok paling lateral dari ketiganya, kelompok **aferen somatik** (sensorik umum), menerima sensasi nyeri, suhu, dan sentuhan dari faring melalui **nervus glosso-faringeus (IX)**. Kelompok intermedia, atau kelompok **aferen khusus**, menerima impuls dari papil pengecap lidah, palatum, orofaring, dan epiglottis dan dari nervus **vestibulokoklearis (VIII)** untuk impuls pendengaran dan keseimbangan. Kelompok media, atau **aferen viseral umum** menerima informasi interoseptif dari saluran cerna dan jantung.

Lempeng atap mielensefalon terdiri dari satu lapis sel ependim yang dilapisi oleh mesenkim vaskular, yaitu **pia mater** (Gambar 18.18C). Kombinasi keduanya dikenal sebagai **tela koroidea**. Sebab proliferasi aktif dari mesenkim vaskular, sejumlah invaginasi berbentuk kantong menonjol ke dalam rongga ventrikel di bawahnya (Gambar 18.18C). Invaginasi berbentuk seperti umbai ini membentuk **pleksus koroideus**, yang memproduksi cairan serebrospinal.

Metensefalon

Metensefalon, serupa dengan mielensefalon, ditandai oleh lempeng alar dan basal (Gambar 18.19). Dua komponen baru membentuk (1) **serebelum**, pusat koordinasi untuk postur dan gerakan (Gambar 18.20), dan (2) **pons**, jalur perlintasan serabut saraf antara korda spinalis, korteks serebri, dan korteks serebeli.

Tiap lempeng basal metensefalon (Gambar 18.19; Tabel 18.1) mengandung tiga kelompok

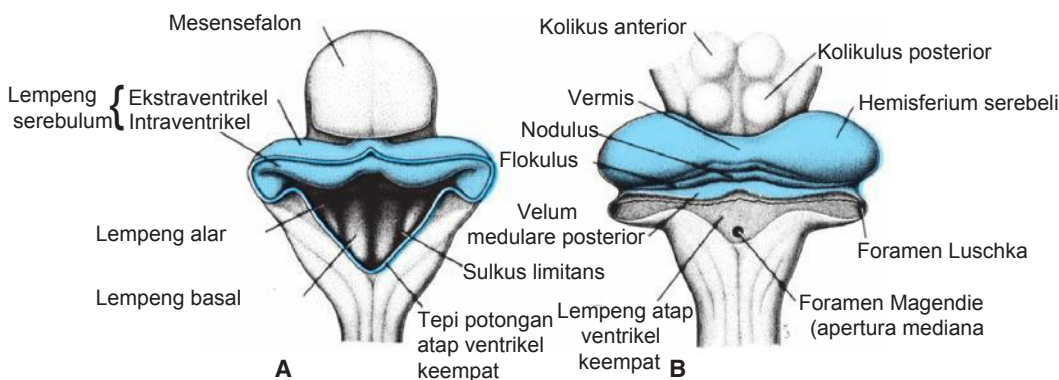
neuron motorik (1) kelompok **eferen somatik medial**, yang menghasilkan nukleus **nervus abduzens**; (2) kelompok **eferen viseral khusus**, mengandung nukleus **nervus trigeminus** dan **nervus fasialis**, yang menyarafi otot arkus faring pertama dan kedua; dan (3) kelompok **eferen viseral umum**, dengan akson-akson yang menyarafi kelenjar submandibula dan sublingual.

Lapisan marginal dari lempeng basal metensefalon meluas saat lapisan ini membentuk jembatan bagi serabut saraf yang menghubungkan korteks serebri dan korteks serebeli dengan korda spinalis. Sehingga, bagian metensefalon ini disebut **pons** (jembatan). Selain serabut saraf, pons mengandung **nukleus pons**, yang berasal dari lempeng alar metensefalon dan mielen sefalon (Gambar 18.19, tanda panah).

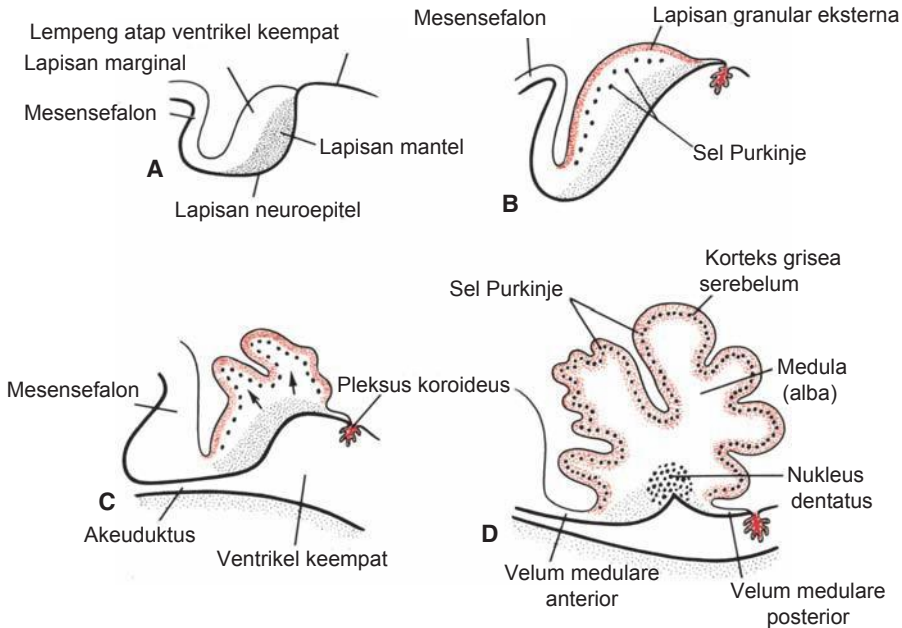
Lempeng alar metensefalon terdiri dari tiga kelompok nukleus sensorik: (1) kelompok **aferen somatik lateral**, yang mengandung neuron **nervus trigeminus**; (2) kelompok **aferen khusus**; dan (3) kelompok **aferen viseral umum** (Gambar 18.19; Tabel 18.1).

Serebelum

Bagian dorsolateral lempeng alar menekuk ke arah medial dan membentuk **bibir rombik** (Gambar 18.18). Pada bagian kaudal metensefalon, bibir rombik terpisah jauh, tetapi tepat di bawah mesensefalon, bibir rombik ini mendekati satu sama lain di garis tengah (Gambar 18.20). Akibat semakin dalamnya fleksura pontina, bibir rombik menekan ke arah sefalokaudal dan membentuk **lempeng serebelum** (Gambar 18.20). Pada mudigah berumur 12 minggu, lempeng ini memperlihatkan bagian kecil di garis tengah yaitu **vermis**, dan dua bagian lateral, yaitu **hemisfer**. Sebuah alur transversal kemudian memisahkan **nodulus** dari



Gambar 18.20 A. Pandangan dorsal mesensefalon dan rombensefalon pada mudigah berusia 8 minggu. Atap ventrikel keempat telah diangkat, sehingga memungkinkan untuk melihat dasarnya. **B.** Pandangan yang sama pada mudigah berusia 4 bulan. Perhatikan fisura koroidea dan apertura lateralis dan mediana di atap ventrikel keempat.

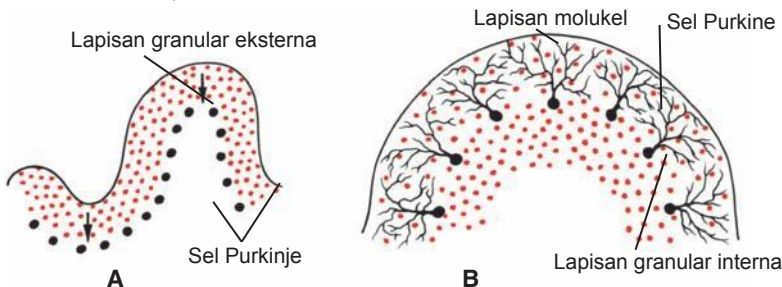


Gambar 18.21 Potongan sagital melalui atap metensefalon yang menunjukkan perkembangan serebelum. **A.** 8 minggu (~30 mm). **B.** 12 minggu (70 mm). **C.** 13 minggu. **D.** 15 minggu. Perhatikan pembentukan lapisan granular eksterna di permukaan lempeng a, serebelum **B,C.** Selama tahap selanjutnya, sel-sel dari lapisan granular eksterna bermigrasi ke arah dalam untuk bercampur dengan sel-sel Purkinje dan membentuk korteks serebeli definitif. Nukleus dentatus adalah salah satu nukleus serebelum dalam. Perhatikan velum medulare anterior dan posterior.

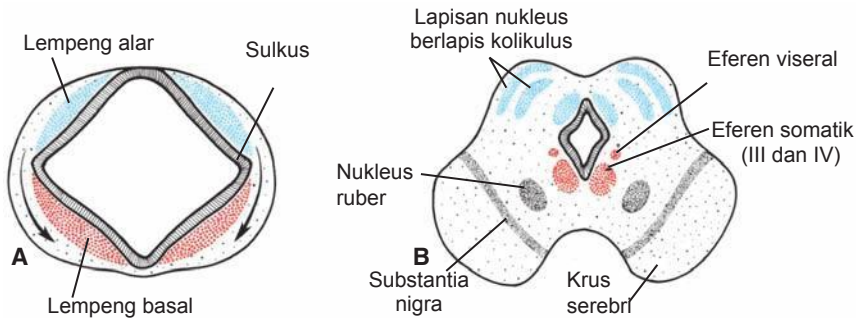
vermis dan **flokulus** lateral dari hemisfer (Gambar 18.20B). Secara filogenetis, lobus **flokulonodularis** adalah bagian serebelum yang paling primitif.

Awalnya, **lempeng serebelum** terdiri dari lapisan neuroepitel, lapisan mantel dan lapisan marginal (Gambar 18.21A). Selama perkembangan selanjutnya, sejumlah sel yang dibentuk oleh neuroepitel berpindah ke permukaan serebelum untuk membentuk **lapisan granular eksterna**. Sel-sel lapisan ini mempertahankan kemampuan mereka untuk membelah dan membentuk zona proliferaatif pada permukaan serebelum (Gambar 18.21B,C).

Pada bulan keenam perkembangan, lapisan granular eksterna menghasilkan berbagai jenis sel. Sel-sel ini bermigrasi mendekati sel-sel Purkinje yang sedang berdiferensiasi (Gambar 18.22) dan menghasilkan sel-sel granular. **Sel keranjang** (*basket cell*) dan **sel stelata** dihasilkan oleh sel-sel proliferaatif di substansia alba serebelum. Korteks serebeli yang terdiri dari sel-sel Purkinje, neuron Golgi II, dan neuron yang dihasilkan oleh lapisan granular eksterna, mencapai ukuran definitifnya setelah lahir (Gambar 18.22B). Nukleus-nukleus serebelum bagian dalam, seperti **nukleus dentatus**, mencapai posisi akhirnya sebelum lahir (Gambar 18.21D).



Gambar 18.22 Tahapan perkembangan korteks serebeli. **A.** Lapisan granular eksterna di permukaan serebelum membentuk lapisan proliferaatif yang menghasilkan sel-sel granular. Sel-sel ini bermigrasi ke arah dalam dari permukaan (tanda panah). Sel keranjang dan sel stelata berasal dari sel-sel yang berproliferasi di dalam substansia alba serebelum. **B.** Korteks serebeli pascanatal menunjukkan sel-sel Purkinje yang telah berdiferensiasi, lapisan molekuler di permukaan, dan lapisan granular interna di bawah sel-sel Purkinje.



Gambar 18.23 A,B. Posisi dan diferensiasi lempeng basal dan alar di dalam mesensefalon pada berbagai tahap perkembangan. Tondo panah pada A menunjukkan jalur yang dilalui oleh sel-sel lempeng alar untuk membentuk nukleus ruber dan substansia nigra. Perhatikan berbagai nukleus motorik di lempeng basal.

Mesensefalon: Otak Tengah

Di mesensefalon (Gambar 18.23), tiap lempeng basal mengandung dua kelompok nukleus motorik: (1) kelompok **eferen somatik** medial, yang diwakili oleh **nervus troklearis** dan **nervus okulomotorius**, yang menyarafi otot mata dan (2) sebuah kelompok **eferen viseral umum** kecil, yang diwakili oleh nukleus **Edinger Westphal**, yang menyarafi **m. sfingter pupillae** (Gambar 18.23B). Lapisan marginal tiap lempeng basal membesar dan membentuk **krus serebri**. Krura ini berperan sebagai jalur untuk serabut saraf yang turun dari korteks serebri ke pusat yang lebih rendah di pons dan korda spinalis. Awalnya, lempeng alar mesensefalon tampak sebagai dua elevasi longitudinal yang dipisahkan oleh cekungan dangkal di garis tengah (Gambar 18.23). Pada perkembangan selanjutnya, sebuah alur transversal memisahkan tiap elevasi menjadi **kolikulus anterior** (superior) dan **kolikulus posterior** (inferior) (Gambar 18.23B). Kolikulus posterior berfungsi sebagai pemancar sinaptik untuk refleksi auditorik; kolikulus anterior berfungsi sebagai pusat korelasi dan pusat refleksi untuk impuls penglihatan. Kolikulus dibentuk oleh gelombang neuroblas yang bermigrasi ke zona marginal di atasnya. Di sini sel-sel ini tersusun dalam lapisan-lapisan (Gambar 18.23B).

Prosensefalon: Otak Depan

Prosensefalon terdiri dari **telensefalon**, yang membentuk hemisferium serebri dan **diensefalon**, yang membentuk cawan optik (*optic cup*) dan tangkai optik (*optik stalk*), hipofisis, talamus, hipotalamus, dan epifisis.

Diensefalon

Lempeng Atap dan Epifisis

Diensefalon, yang berkembang dari bagian medial prosensefalon (Gambar 18.5 dan 18.17), diduga terdiri dari sebuah lempeng atap dan dua lempeng

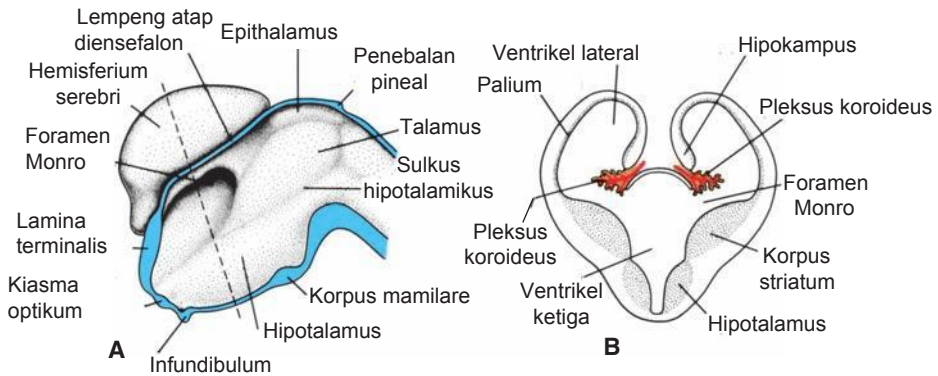
alar tetapi tidak mempunyai lempeng dasar dan lempeng basal (yang menarik, *sonic hedgehog*, penanda garis tengah bagian ventral, diekspresikan oleh dasar diensefalon, yang mengisyaratkan bahwa lempeng dasar memang ada). Lempeng atap diensefalon terdiri dari satu lapisan sel ependim yang ditutupi oleh mesenkim vaskular. Secara bersama, lapisan-lapisan ini membentuk **pleksus koroideus** di ventrikel ketiga (Gambar 18.30). Bagian paling kaudal lempeng atap berkembang menjadi **korpus pineale**, atau **epifisis**. Korpus pineale pada awalnya muncul sebagai penebalan epitel di garis tengah, tapi pada minggu ketujuh, korpus ini mulai mengalami evaginasi (Gambar 18.24 dan 18.25). Akhirnya, organ ini menjadi organ solid pada bagian atap mesensefalon (Gambar 18.30) yang berperan sebagai saluran penghantar gelap dan terang sehingga memengaruhi irama endokrin dan perilaku. Pada orang dewasa, kalsium sering mengendap di epifisis dan kemudian berfungsi sebagai penanda pada radiografi tengkorak.

Lempeng Alar, Talamus, dan Hipotalamus

Lempeng alar membentuk dinding lateral diensefalon. Sebuah alur, yaitu **sulkus hipotalamik**, memisahkan lempeng menjadi regio dorsal dan ventral, yaitu **talamus** dan **hipotalamus** (Gambar 18.24 dan 18.25).

Sebagai hasil dari aktivitas proliferasi, talamus secara bertahap menonjol ke dalam lumen diensefalon. Seringnya, ekspansi ini demikian hebatnya sehingga regio talamus bagian kanan dan kiri menyatu di garis tengah, membentuk **massa intermedia** dan **koneksus intertalamikus**.

Hipotalamus, yang membentuk bagian bawah dari lempeng alar, berdiferensiasi menjadi sejumlah area nukleus yang mengatur fungsi visera, termasuk fungsi tidur, pencernaan, suhu tubuh, dan perilaku emosi. Salah satu kelompok

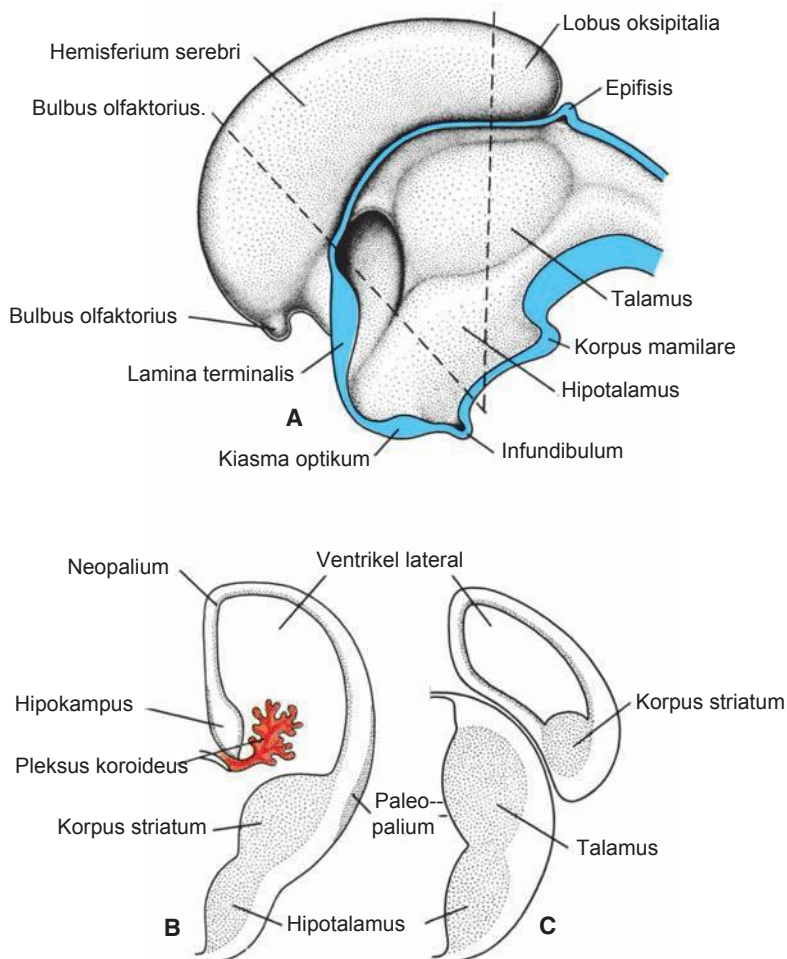


Gambar 18.24 A. Permukaan medial separuh kanan prosensefalon pada mudigah berusia 7 minggu. B. Potongan transversal melalui prosensefalon setinggi garis putus-putus pada A. Korpus striatum menonjol keluar di dasar ventrikel lateral dan foramen Monro.

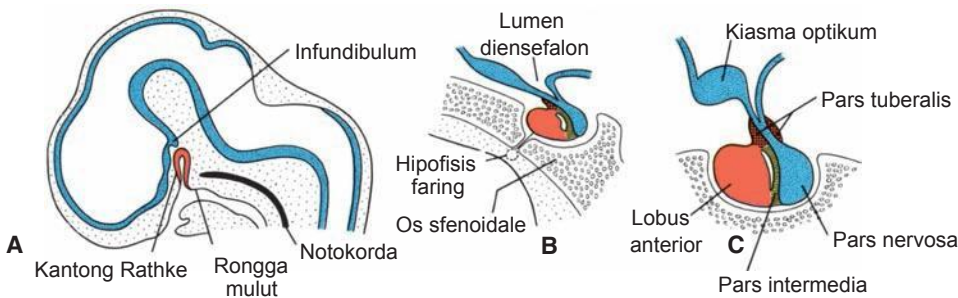
ini, **korpus mamilare**, membentuk tonjolan tersendiri di permukaan ventral hipotalamus pada kedua sisi garis tengah (Gambar 18.24A dan 18.25A).

Hipofisis atau Glandula Pituitaria

Hipofisis, atau glandula pituitaria, berkembang dari dua bagian yang sama sekali berbeda: (1) penonjolan ektoderm **stomodeum** (rongga oral primitif) tepat di



Gambar 18.24 A. Permukaan medial separuh kanan prosensefalon pada mudigah berusia 7 minggu. B. Potongan transversal melalui prosensefalon setinggi garis putus-putus pada A. Korpus striatum menonjol keluar di dasar ventrikel lateral dan foramen Monro.



Gambar 18.26 A. Potongan sagital melalui bagian sefalik mudigah berusia 6 minggu yang menunjukkan kantong Rathke sebagai penonjolan dorsal rongga mulut dan infundibulum sebagai penebalan pada dasar diensefalon. B,C. Potongan sagital melalui hipofisis yang sedang berkembang pada minggu ke-11 dan ke-16 perkembangan. Perhatikan pembentukan pars tuberalis yang mengelilingi tangkai pars nervosa.

depan membrana orofaringealis, dikenal sebagai **kantong Rathke** dan (2) perluasan ke arah bawah diensefalon, yaitu **infundibulum** (Gambar 18.26).

Saat mudigah berumur sekitar 3 minggu, kantong Rathke tampak sebagai evaginasi rongga mulut dan kemudian tumbuh ke arah dorsal menuju infundibulum. Pada akhir bulan kedua, kantong ini kehilangan hubungannya dengan rongga mulut dan kemudian berhubungan erat dengan infundibulum.

Selama perkembangan selanjutnya, jumlah sel di dinding anterior kantong Rathke bertambah dengan cepat dan membentuk **lobus anterior hipofisis**, atau **adenohipofisis** (Gambar 18.26B). Sebagian kecil perluasan lobus ini, **pars tuberalis**, tumbuh di sepanjang tangkai infundibulum dan akhirnya mengelilinginya (Gambar 18.26C). Dinding posterior kantong Rathke berkembang menjadi **pars intermedia**, yang pada manusia tampaknya tidak banyak berperan.

Infundibulum menghasilkan **tangkai** dan **pars nervosa**, atau **lobus posterior hipofisis** (neurohipofisis) (Gambar 18.26C). Bagian ini terdiri dari sel neuroglia. Selain itu, bagian ini mengandung sejumlah serabut saraf dari area hipotalamus.

Korelasi Klinis

Defek Hipofisis

Kadang-kadang, sebagian kecil kantong Rathke menetap di atap faring sebagai **hipofisis faring**. **Kraniofaringioma** timbul dari sisa kantong Rathke. Tumor ini dapat terbentuk di dalam sela tursika atau di sepanjang tangkai hipofisis, tetapi biasanya terletak di atas sela tursika. Tumor ini dapat menyebabkan hidrosefalus dan disfungsi hipofisis (contohnya, diabetes insipidus, gagal tumbuh).

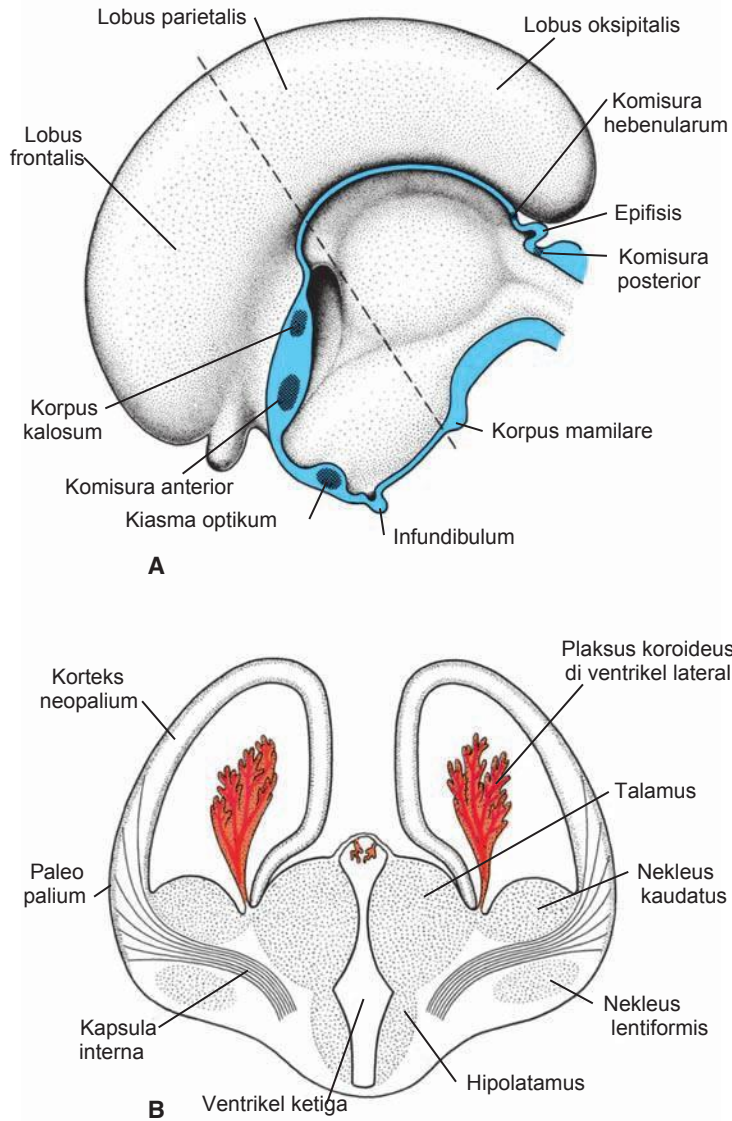
Telensefalon

Telensefalon, bagian paling rostral dari vesikel otak, terdiri dari dua penonjolan lateral, **hemisferium serebri**, dan bagian medial yaitu **lamina terminalis** (Gambar 18.5, 18.24, dan 18.25). Rongga pada hemisfer, **ventrikel lateral**, berhubungan dengan lumen diensefalon melalui **foramen interventrikulare Monro** (Gambar 18.24).

Hemisferium Serebri

Hemisferium serebri terbentuk pada awal minggu kelima perkembangan sebagai evaginasi bilateral di dinding lateral prosensefalon (Gambar 18.24). Pada pertengahan bulan kedua, bagian basal hemisfer (yaitu bagian yang awalnya membentuk perluasan talamus ke depan) (Gambar 18.24A) mulai tumbuh dan menonjol ke dalam lumen ventrikel lateral dan ke dalam dasar foramen Monro (Gambar 18.24B dan 18.25A,B). Pada potongan transversal, regio yang tumbuh dengan cepat ini tampak bergaris-garis, sehingga dikenal sebagai **korpus striatum** (Gambar 18.25B).

Pada regio tempat dinding hemisfer melekat ke atap diensefalon, dinding ini gagal mengembangkan neuroblas dan tetap sangat tipis (Gambar 18.24B). Di tempat ini, dinding hemisfer terdiri dari satu lapisan sel epindim yang ditutupi oleh mesenkim vaskular, dan bersama-sama mereka membentuk pleksus koroideus. **Pleksus koroideus** seharusnya telah membentuk atap hemisfer, tetapi karena pertumbuhan berbagai bagian hemisfer yang tidak seimbang, pleksus koroideus menonjol ke dalam ventrikel lateral di sepanjang **fisura koroidea** (Gambar 18.25 dan 18.27). Tepat di atas fisura koroidea, dinding hemisfer menebal, membentuk **hipokampus** (Gambar 18.24B dan 18.25B).



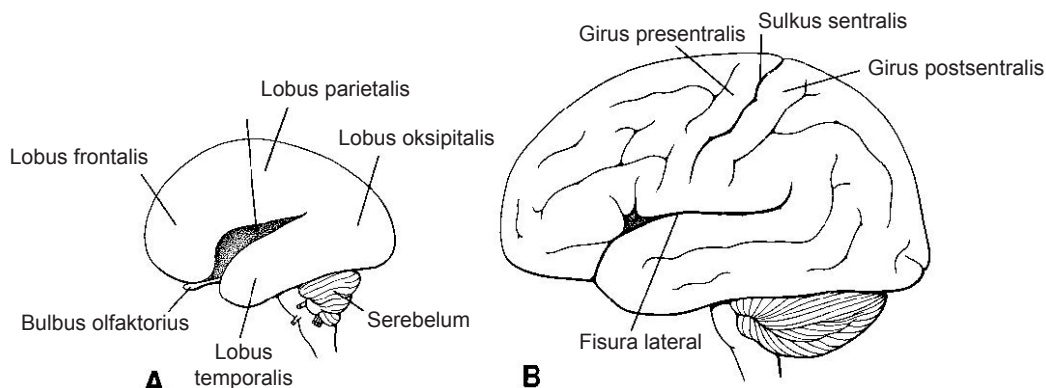
Gambar 18.27 **A.** Permukaan medial separuh kanan telensefalon dan diensefalon pada mudigah yang berusia 10 minggu. **B.** Potongan transversal melalui hemisfer dan diensefalon setinggi garis putus-putus pada **A**.

Fungsi primer struktur ini adalah penghidu dan struktur ini menonjol ke ventrikel lateral.

Dengan perluasan lebih lanjut, hemisfer menutupi aspek lateral diensefalon, mesen-sefalon dan bagian sefalik metensefalon (Gambar 18.27 dan 18.28). Sebagai bagian dari dinding hemisfer, korpus striatum (Gambar 18.24B) juga meluas ke posterior dan dan terpisah menjadi dua bagian: (1) bagian dorsomedial, **nukleus kaudatus**, dan (2) bagian ventrolateral, **nukleus lentiformis** (Gambar 18.27B). Pemisahan ini dilakukan oleh aksonakson yang berjalan ke dan dari korteks hemisfer dan me-

nembus massa nukleus korpus striatum. Berkas serabut yang terbentuk kemudian dikenal sebagai **kapsula interna** (Gambar 18.27B). Pada saat yang sama, dinding medial hemisfer dan dinding lateral diensefalon menyatu, serta letak nukleus kaudatus dan talamus menjadi sangat berdekatan (Gambar 18.27B).

Pertumbuhan hemisferium serebri selanjutnya ke arah anterior, dorsal dan inferior, masing-masing menghasilkan pembentukan lobus frontalis, temporalis, dan oksipitalis. Seiring dengan melambatnya pertumbuhan di bagian bagian yang



Gambar 18.28 Perkembangan girus dan sulkus di permukaan lateral hemisferium serebri. **A.** 7 bulan. **B.** 9 bulan.

terletak di atas korpus striatum, area di antara lobus frontalis dan temporalis menjadi tertekan dan disebut sebagai **insula** (Gambar 18.28A). Regio ini kemudian ditutupi oleh pertumbuhan lobus-lobus di sekitarnya dan pada saat lahir regio ini hampir tertutup seluruhnya. Selama periode akhir kehidupan janin, permukaan hemisferium serebri tumbuh dengan cepat sehingga muncul banyak tonjolan (**girus**) yang dipisahkan oleh fisura dan sulkus di permukaannya (Gambar 18.28B).

Perkembangan Korteks

Korteks serebri berkembang dari palium (Gambar 18.24B), yang terdiri dari dua regio: (1) **paleopalium**, atau **arkipalium**, terletak tepat di lateral korpus striatum (Gambar 18.25B), dan (2) **neopalium**, terletak di antara hipokampus dan paleopalium (Gambar 18.25B dan 18.27B).

Di neopalium, gelombang neuroblas bermigrasi ke posisi subpia dan kemudian berdiferensiasi menjadi neuron yang matur sempurna. Saat gelombang neuroblas berikutnya datang, sel-sel tersebut bermigrasi melalui lapisan sel yang terbentuk lebih awal sampai mereka mencapai posisi subpia. Oleh sebab itu, neuroblas yang terbentuk lebih awal menempati posisi yang lebih dalam di korteks, sementara gelombang neuroblas yang terbentuk belakangan menempati posisi yang lebih superfisial.

Saat lahir, korteks tampak berlapis-lapis akibat diferensiasi sel di dalam lapisan. Korteks motorik mengandung sejumlah besar **sel piramidalis** dan area sensorik ditandai oleh **sel granular**.

Diferensiasi sistem olfaktorius bergantung pada interaksi epitel-mesenkim. Interaksi ini terjadi antara sel kista neuralis dan ektoderm prominensia frontonasalis untuk **membentuk plakoda olfaktorius** (lihat Bab 17, hal. 276) dan di antara sel kista neuralis yang sama dan dasar telensefalon untuk membentuk **bulbus olfaktorius** (Gambar 18.29). Sel di plakoda nasalis (pla-

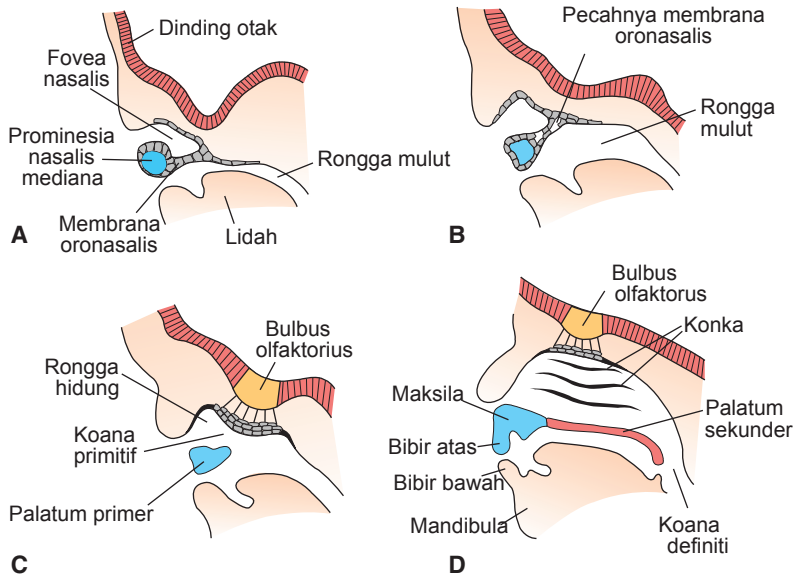
koda olfaktorius) berdiferensiasi menjadi neuron sensorik primer dari epitel nasal, yang akson-aksonnya tumbuh dan melakukan kontak dengan neuron sekunder pada pertumbuhan bulbus olfaktorius (Gambar 18.29). Pada minggu ketujuh, kontak ini sudah terbentuk sempurna. Seiring perkembangan otak lebih lanjut, bulbus olfaktorius dan traktus olfaktorius neuron se-kunder memanjang, dan struktur-struktur ini ber-sama-sama membentuk nervus olfaktorius (Gambar 18.30).

Komisura

Pada orang dewasa, sejumlah berkas serabut, **komisura**, yang menyilang garis tengah, menghubungkan paruh hemisfer kanan dan kiri. Berkas serabut yang paling penting menggunakan **lamina terminalis** (Gambar 18.24A dan 18.25A). Berkas menyilang yang pertama kali muncul adalah **komisura anterior**. Komisura anterior terdiri dari serabut-serabut yang menghubungkan bulbus olfaktorius dan area otak yang terkait pada satu hemisfer dengan yang terletak di hemisfer sisi lainnya. (Gambar 18.27A dan 18.30).

Komisura kedua yang muncul adalah **komisura hipokampus**, atau **komisura forniks**. Serabutnya timbul di hipokampus dan bertemu di lamina terminalis dekat lempeng atap diensefalon. Dari sini, serabut-serabut tersebut berlanjut, membentuk sistem arkus tepat di luar fisura koroidea, ke korpus mamilare dan hipotalamus.

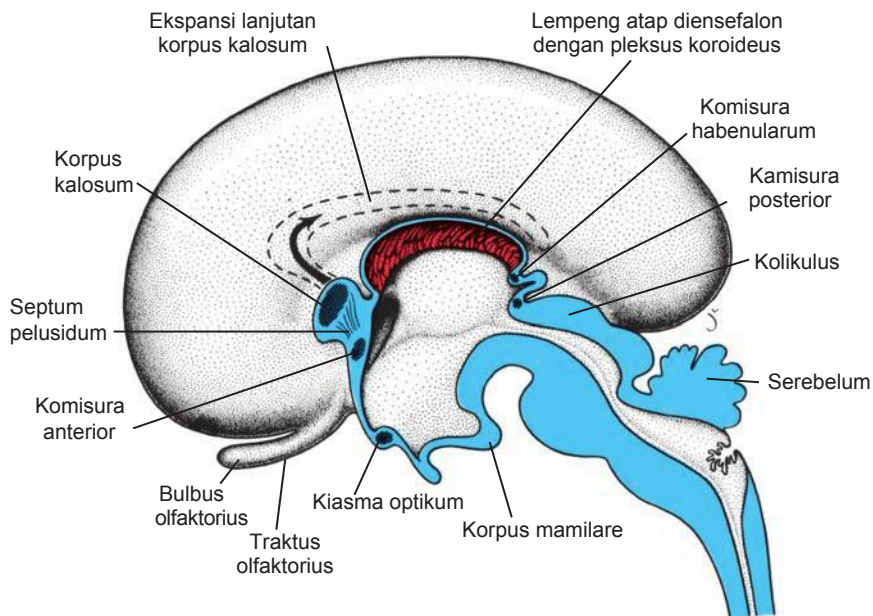
Komisura yang paling penting adalah **korpus kalosum**. Korpus kalosum timbul pada minggu kesepuluh perkembangan dan menghubungkan area non-olfaktorius di korteks serebri kanan dan kiri. Pada awalnya, korpus kalosum membentuk satu berkas kecil di lamina terminalis (Gambar 18.27A). Namun akibat terus meluasnya neopalium, struktur ini pertama meluas ke anterior dan kemudian ke posterior, melengkung di atas atap tipis diensefalon (Gambar 18.30).



Gambar 18.29 A. Potongan sagital melalui fovea nasalis dan batas bawah prominensia nasalis mediana mudigah berusia 6 minggu. Rongga hidung primitif dipisahkan dari rongga mulut oleh membrana oronasalis. B. Potongan yang sama seperti pada A menjelang akhir minggu keenam, menunjukkan pecahnya membrana oronasalis. C. Pada minggu ketujuh, neuron di epitel hidung mempunyai prosesus yang memanjang hingga menyentuh dasar telensefalon di regio bulbus olfaktorius yang sedang berkembang. D. Pada minggu ke-9, struktur oronasal definitif telah terbentuk, neuron-neuron di epitel hidung telah berdiferensiasi sempurna, dan neuron sekunder dari bulbus olfaktorius ke otak mulai memanjang. Bersama-sama, bulbus olfaktorius dan traktus neuron sekunder membentuk nervus olfaktorius (Gambar 18.30).

Selain tiga komisura yang berkembang di lamina terminalis, timbul tiga komisura lainnya. Dua dari komisura-komisura ini, yaitu **komisura posterior** dan **komisura habenularum**, tepat di bawah dan

rostral tangkai kelenjar pineal. Komisura ketiga, **kiasma optikum** yang muncul di dinding rostral diensefalon, mengandung serabut-serabut dari separuh medial retina (Gambar 18.30).



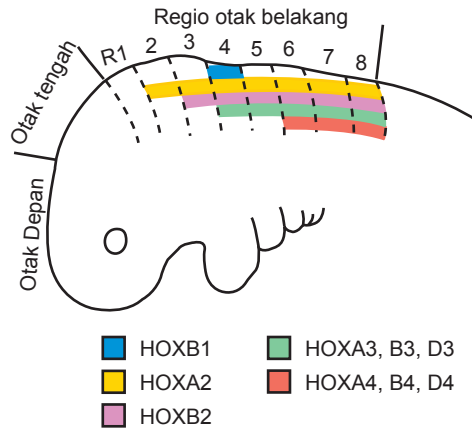
Gambar 18.30 Permukaan medial separuh kanan otak pada mudigah berusia 4 bulan yang memperlihatkan berbagai komisura. Garis putus-putus, bakal tempat korpus kalosum. Komisura hipokampus tidak ditunjukkan.

Cairan Serebrospinal

Cairan serebrospinal (CSS) disekresi oleh pleksus ko-roideus di ventrikel otak. Pleksus-pleksus ini adalah modifikasi lapisan endolimf dan menghasilkan sekitar 400 sampai 500 mL CSS per hari. CSS bersirkulasi melalui ventrikel otak, misalnya, keluar dari ventrikel lateral, melalui foramen interventrikulare, masuk ke ventrikel ketiga, lalu melalui akueduktus serebri masuk ke dalam ventrikel keempat (Gambar 18.30). Sejumlah CSS memasuki kanal spinal dan sejumlah lainnya keluar dari ventrikel keempat melalui apertura mediana dan lateral untuk memasuki area subaraknoid yang mengelilingi SSP. CSS diabsorpsi ke sistem vena dari ruang subaraknoid melalui granulasi araknoid, terutama yang menonjol ke dalam sinus sagitalis superior. CSS menyebabkan otak "mengapung" sehingga berperan sebagai bantalan untuk otak dan memberikan daya apung pada otak agar berat otak tidak menekan saraf kranial ke bagian dalam tengkorak.

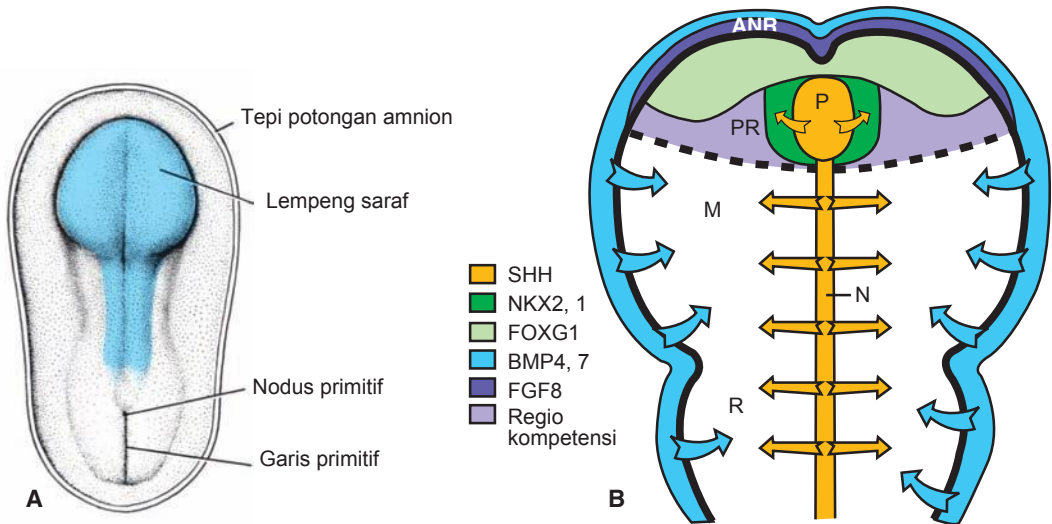
REGULASI MOLEKULAR PEMBENTUKAN OTAK

Pembentukan pola anteroposterior (kraniokaudal) SSP dimulai di awal perkembangan, selama gastrulasi dan induksi saraf (lihat Bab 5 dan 6). Sewaktu lempeng saraf terbentuk, sinyal-sinyal untuk pemisahan otak menjadi regio otak depan, otak tengah dan otak belakang, berasal dari gen-gen *homeobox* yang diekspresikan di dalam notokorda, lempeng prekorda dan lempeng saraf. Otak belakang mempunyai delapan segmen, **rombomer**, yang memiliki variasi pola ekspresi kelas *Antennapedia* gen *homeobox*, gen **HOX** (lihat Bab 6, hal. 81). Gen-gen ini diekspresikan dalam pola tumpang-tindih (*nested*), dengan gen-gen di paling ujung 3' dari sebuah kelompok memiliki batas lebih anterior dan gen-gen paralog memiliki ranah ekspresi yang identik (Gambar 18.31). Gen-gen di ujung 3' juga diekspresikan lebih awal daripada gen-gen di ujung 5', sehingga terbentuk hubungan sementara dengan pola ekspresi. Kemudian gen-gen ini memberikan nilai posisional di sepanjang sumbu anteroposterior otak belakang, menentukan identitas rombomer, dan menspesifikasikan turunan-turunannya. Bagaimana regulasi ini terjadi masih belum diketahui, meskipun **retinoid (asam retinoat)** berperan penting dalam mengatur ekspresi HOX. Sebagai contoh, kelebihan asam retinoat menggeser ekspresi gen *HOX* ke arah anterior dan menyebabkan rom-bomer yang lebih kranial berdiferensiasi menjadi tipe yang lebih kaudal. Defisiensi asam retinoat menyebabkan otak belakang yang kecil. Juga terdapat respons yang berbeda-beda terhadap asam retinoat oleh gen-gen **HOX**; gen-gen yang berada di ujung 3' kelompok lebih sensitif daripada gen-gen yang terletak di ujung 5'.



Gambar 18.31 Pola ekspresi gen HOX di otak belakang. Gen-gen HOX diekspresikan dalam pola tumpang-tindih yang berakhir di batas-batas rombomer spesifik. Gen-gen di ujung 3' kelompok memiliki batas paling anterior, dan gen-gen paralog mempunyai ranah ekspresi yang identik. Gen-gen ini memberikan nilai posisional di sepanjang sumbu anterior-posterior otak belakang, menentukan identitas rombomer, dan menspesifikasikan turunan-turunannya.

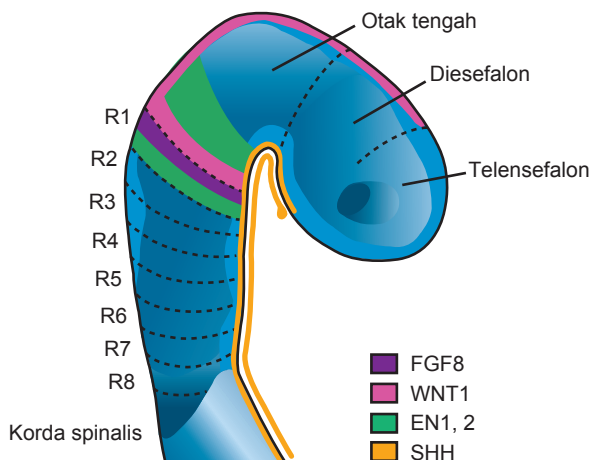
Spesifikasi area otak depan dan otak tengah juga diatur oleh gen-gen yang mengandung *homeodomain*. Namun, gen-gen ini bukan dari kelas *Antennapedia*, yang batas ekspresi paling anteriornya, terhenti di rombomer 3. Dengan demikian, gen-gen baru telah mengambil alih peran pembentukan pola untuk regio otak ini, yang secara evolusi membentuk "kepala baru". Di tahap lempeng saraf, **LIM1**, diekspresikan di lempeng prekorda, dan **OTX2**, diekspresikan di lempeng saraf, penting untuk menentukan area otak depan dan otak tengah, dengan **LIM1** menunjang ekspresi **OTX2**. (Gen-gen ini juga diekspresikan di tahap terawal gastrulasi, dan membantu dalam menspesifikasi seluruh regio kranial epiblas). Sewaktu lipatan saraf dan arkus faring terbentuk, gen-gen *homeobox* tambahan, termasuk **OTX1**, **EMX1** dan **EMX2**, diekspresikan dalam pola spesifik dan tumpang-tindih di regio otak tengah dan otak depan dan menspesifikasikan identitas area-area ini. Sewaktu batas-batas ini ditentukan, muncul dua pusat pengatur tambahan: **anterior neural ridge (ANR)** di tautan batas kranial lempeng saraf dan ektoderm non-saraf (Gambar 18.32) dan istmus (Gambar 18.33) antara otak belakang dan otak tengah. Di kedua tempat, **fibroblast growth factor 8 (FGF8)** adalah molekul sinyal kunci, yang memicu ekspresi gen selanjutnya yang mengatur diferensiasi. Di ANR pada tahap empat-somit, FGF8 memicu ekspresi **FOXG1**, suatu faktor transkripsi (Gambar 18.32). **FOXG1** kemudian mengatur perkembangan telensefalon (hemisferium serebri) dan spesifikasi regional di dalam otak depan, mencakup telensefalon basal dan retina. Pada istmus di taut antara daerah otak



Gambar 18.32 A. Pandangan dorsal terhadap mudigah tahap presomit lanjut pada hari ke-18 yang memperlihatkan perkembangan lempeng saraf di regio kranial (area biru). B. Diagram regio lempeng saraf kranial yang ditunjukkan pada A (area biru) menggambarkan pusat pengatur yang dikenal sebagai anterior neural ridge (ANR). Area ini terletak di regio paling anterior lempeng saraf dan me-nyekresikan FGF8, yang memicu ekspresi FOXG1 di neuroektoderm yang berdekatan. FOXG1 mengatur perkembangan telensefalon (hemisferium serebri) dan spesifikasi regional di dalam prosensefalon (PR). Sonic hedgehog (SHH), yang disekresikan oleh lempeng prekorda (P), dan notokorda (N), memventralisasikan otak dan memicu ekspresi NKX2.1, yang mengatur perkembangan hipotala-mus. BMP4 dan 7, yang disekresikan oleh ektoderm non-saraf yang berdekatan, mengatur pembentukan pola dorsal otak. M, mesen-sefalon; R, rombensefalon.

tengah dan otak belakang, *FGF8* diekspresikan dalam bentuk cincin yang mengelilingi area ini (Gambar 18.33). FGF8 memicu ekspresi *engrailed 1* dan *2* (*EN1* dan *EN2*), dua gen yang mengandung *homeobox*, yang diekspresikan secara gradien memancar ke anterior dan posterior dari istmus. *EN1* mengatur perkembangan di seluruh ranah yang mengeks-presikannya, mencakup otak tengah dorsal (tektum) dan otak belakang anterior

(serebelum), sedangkan *EN2* hanya terlibat dalam perkembangan serebelum. FGF8 juga memicu ekspresi *WNT1* dalam pita melingkar di sebelah anterior regio ekspresi *FGF8* (Gambar 18.33). *WNT1* berinteraksi dengan *EN1* dan *EN2* untuk mengatur perkembangan regio ini, termasuk serebelum. Bahkan, *WNT1* mungkin membantu dalam spesifikasi awal area otak tengah karena *WNT1* telah diekspresikan di regio ini pada tahap



Gambar 18.33 Pusat pengatur di istmus rombensefalon di batas antara otak tengah (M) dan otak belakang (H). Regio ini menyekresi FGF8 dalam bentuk cincin melingkar yang memicu ekspresi *engrailed 1* dan *2* (*EN1* dan *EN2*) dalam gradien ke anterior dan ke posterior dari area ini. *EN1* mengatur perkembangan otak tengah dorsal, dan kedua gen berperan dalam pembentukan serebelum. *WNT1*, gen lain yang diinduksi oleh FGF8, juga membantu dalam perkembangan serebelum.

lempeng saraf. *FGF8* juga diekspresikan pada awal perkembangan di mesoderm yang terletak di bawah taut otak tengah otak belakang, sehingga mungkin mengatur ekspresi *WNT1* dan pembentukan pola awal di regio ini. Konstriksi istmus terletak sedikit lebih posterior daripada taut otak tengah-otak belakang yang sebenarnya, yang berada di batas kaudal ekspresi *OTX2*.

Pembentukan pola dorsoventral (mediolateral) juga terjadi di area otak depan dan otak tengah. Pembentukan pola ventral diatur oleh *SHH* seperti di seluruh sisa SSP. *SHH*, yang disekresikan oleh lempeng prekorda, memicu ekspresi *NKX2.1*, suatu gen yang mengandung *homeodomain* yang mengatur perkembangan hipotalamus. Yang utama, pembentukan sinyal *SHH* memerlukan pemecahan protein dan bagian terminal karboksil melaksanakan proses ini. Sesudah pemecahan protein *SHH*, kolesterol secara kovalen berikatan dengan karboksil-terminal dari produk akhir amino. Bagian terminal amino mempertahankan seluruh sifat sinyal *SHH*, dan keterkaitannya dengan kolesterol membantu dalam distribusinya.

Pembentukan pola dorsal (lateral) tabung saraf diatur oleh *bone morphogenetic protein 4* dan *7*

(**BMP4** dan **BMP7**) yang diekspresikan di ektoderm non-saraf yang berdekatan dengan lempeng saraf. Protein-protein ini memicu ekspresi *MSX1* di garis tengah dan menekan ekspresi *FOXG1* (Gambar 18.32). Saat tabung saraf menutup, *BMP2* dan *4* diekspresikan di lempeng atap, dan protein-protein ini mengatur ekspresi faktor transkripsi *LHX2* di dalam korteks. Ekspresi ini kemudian memulai kaskade gen untuk membentuk pola regio ini.

Pola ekspresi gen-gen yang mengatur pembentukan pola anterior-posterior (kraniokaudal) dan dorsoventral (mediolateral) pada otak bertumpang-tindih dan berinteraksi di batas-batas regio ini. Selanjutnya, berbagai regio otak mampu merespons terhadap sinyal spesifik dan tidak terhadap yang lain. Sebagai contoh, hanya bagian kranial lempeng saraf yang mengekspresikan *NKX2.1* sebagai respons terhadap *SHH*. Demikian juga, hanya lempeng saraf anterior yang menghasilkan *FOXG1* sebagai respons terhadap *FGF8*; otak tengah mengekspresikan *EN2* sebagai respons terhadap sinyal *FGF8* yang sama. Dengan demikian, **kompetensi untuk merespons** juga membantu dalam menentukan perbedaan regional.

Korelasi Klinis

Defek Kranium

Holoprosensefalus (HPE) merujuk pada suatu spektrum abnormalitas yang ditandai dengan hilangnya struktur-struktur di garis tengah sehingga menyebabkan malformasi pada otak dan wajah. Pada kasus-kasus yang berat, ventrikel-ventrikel lateral menyatu menjadi satu **vesikel telensefalon (HPE alobar)**, kedua mata menyatu, dan terdapat satu rongga hidung yang disertai dengan cacat di garis tengah wajah lainnya (Gambar 18.34). Pada kasus yang kurang berat, terjadi pembagian prosensefalon menjadi dua hemisferium serebri, tapi perkembangan struktur di garis tengah tidak sempurna. Biasanya bulbus olfaktorius dan traktus olfaktorius serta korpus kalosum mengalami hipoplasia atau tidak terbentuk. Pada kasus yang sangat ringan, kadang satu-satunya petunjuk bahwa telah terjadi HPE adalah adanya satu gigi seri sentral. HPE terjadi pada 1/15.000 kelahiran hidup namun terdapat pada 1/250 kehamilan yang berakhir dengan keguguran dini. Mutasi pada ***SHH***, gen yang mengatur pembentukan garis tengah ventral di SSP, menyebabkan beberapa bentuk HPE. Penyebab lainnya adalah gangguan **biosintesis kolesterol** yang mengakibatkan sindrom **Smith-Lemli-Opitz**. Anak-anak dengan sindrom ini mengalami cacat

pada kraniofasial dan ekstremitas, dan 5% di antaranya mengalami HPE. Sindrom Smith-Lemli-Opitz adalah kondisi resesif autosom yang disebabkan oleh kelainan pada **7-dehidrokolesterol reduktase**, yang memetabolisme 7-dehidrokolesterol menjadi kolesterol. Banyak defek, terutama yang mengenai ekstremitas dan otak, mungkin disebabkan oleh kelainan pembentukan sinyal *SHH*, karena kolesterol diperlukan oleh gen ini untuk mengeluarkan efeknya. Penyebab genetik lainnya mencakup mutasi pada faktor transkripsi ***sine oculis homeobox 3 (SIX3)***, ***TG-interacting factor (TGIF)***, dan ***zinc finger protein (ZIC2)***.

Skizensefalus adalah kelainan yang jarang dijumpai yang ditandai dengan adanya celah besar di hemisferium serebri, kadang menyebabkan lenyapnya jaringan otak. Mutasi pada gen *homeobox EMX2* tampaknya menjadi penyebab beberapa kasus ini.

Defek osifikasi pada tulang tengkorak dapat menyebabkan **meningokel**, **meningoensefalokel**, dan **meningohidroensefalokel**. Tulang yang paling sering terkena adalah pars skuamosa os oksipitale,



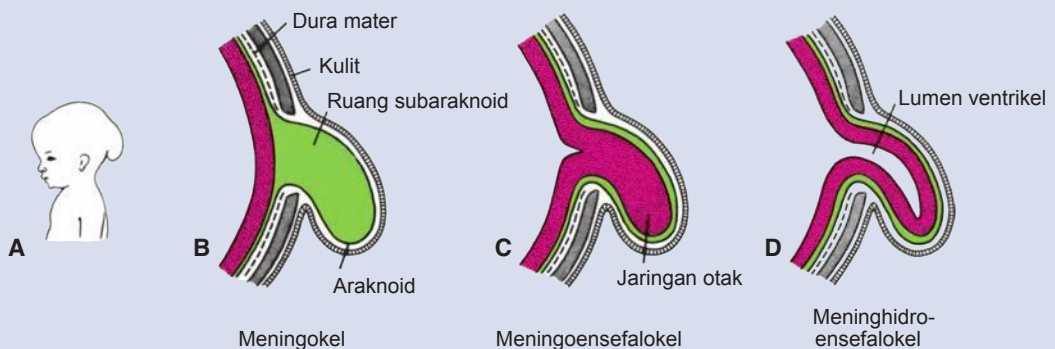
Gambar 18.34 Anak dengan holoprosensefalus (HPE). Perhatikan bahwa hilangnya jaringan di garis tengah telah menyebabkan bibir sumbing di garis tengah, hilangnya jaringan hidung, dan mata yang terlalu dekat satu sama lain (hipotelorisme). Pada otak, hilangnya jaringan di garis tengah menyebabkan ventrikel-ventrikel lateral menyatu menjadi satu rongga. Mutasi pada gen *SHH*, yang menentukan garis tengah SPP pada tahap lempeng saraf, adalah salah satu penyebab untuk spektrum abnormalitas ini.

yang mungkin tidak terbentuk sebagian atau seluruhnya. Jika lubang di os oksipitale tersebut kecil, hanya meningen yang menonjol melalui lubang

tersebut (**meningokel**), tetapi jika defeknya besar, sebagian otak dan bahkan sebagian ventrikel dapat menembus melalui lubang masuk ke dalam kantong meningen (Gambar 18.35 dan 18.36). Dua malformasi terakhir disebut sebagai **meningoensefalokel** dan **meningohidroensefalokel**. Defek ini terjadi pada 1/12.000 kelahiran.

Eksensefalus ditandai oleh kegagalan bagian sefalik tabung saraf untuk menutup. Akibatnya, tidak terbentuk kubah tengkorak sehingga otak yang cacat menjadi terbuka. Kemudian, jaringan ini mengalami degenerasi, meninggalkan massa jaringan nekrotik. Defek ini disebut **anensefalus**, meskipun batang otak tetap utuh (Gambar 18.37A). Pada beberapa kasus, defek penutupan tabung saraf meluas ke kaudal ke dalam korda spinalis, dan kelainannya disebut **kraniorakisis** (Gambar 18.37B). Juga terjadi anensefalus, tetapi dengan defek besar pada tulang belakang. Karena janin anensefalus tidak mempunyai refleks menelan, 2 bulan terakhir kehamilan ditandai dengan **polihidramnion**. Abnormalitas ini dapat dikenali dengan ultrasonografi, karena kubah tengkorak tidak terbentuk. Anensefalus terjadi pada 1/5.000 kelahiran dan lebih sering pada wanita daripada pria. Seperti spina bifida, banyak dari kasus ini yang dapat dicegah dengan memberi wanita yang bersangkutan 400 µg asam folat perhari sebelum dan selama awal kehamilan.

Hidrosefalus ditandai dengan akumulasi abnormal cairan **serebrospinal (CSS)** di dalam sistem ventrikel. Pada kebanyakan kasus, hidrosefalus pada bayi baru lahir disebabkan oleh obstruksi pada **akueduktus Sylvii (stenosis akueduktus)**. Obstruksi ini mencegah cairan serebrospinal dari ventrikel lateral dan ventrikel ketiga masuk ke dalam ventrikel keempat dan dari sini, masuk ke dalam ruang subarahnoid, tempat cairan ini akan diserap.



Gambar 18.35 A. Profil seorang anak dengan defek tengkorak di regio oksipital dengan penonjolan meningen dan/atau jaringan saraf. B-D. Gambar yang melukiskan berbagai tipe defek tengkorak yang ditandai dengan adanya penonjolan meningen (meningokel; B) atau meningen dengan jaringan saraf (meningoensefalokel, C; dan meningohidroensefalokel, D) melalui defek pada tulang. Defek ini biasanya terjadi di regio oksipital, namun dapat mengenai area tengkorak lainnya, seperti regio frontonasal. Pada kebanyakan kasus, penyebab defek ini adalah kelainan penutupan tabung saraf, dan banyak kasus yang dapat dicegah dengan pemberian asam folat (400 µg setiap hari) kepada ibu sebelum dan selama kehamilan.

(Lanjutan)



Gambar 18.36 Janin dengan meningoensefalokel oksipital yang besar. Beberapa bayi dengan defek yang lebih kecil dapat bertahan hidup dengan pembedahan, dan derajat defisit neurologisnya bergantung pada jumlah jaringan saraf yang abnormal atau lenyap.

Akibatnya, cairan terakumulasi di dalam ventrikel lateral dan menekan otak dan tulang-tulang tengkorak. Karena sutura kranial belum menyatu, ruang di antara sutura-sutura ini melebar seiring dengan membesarnya kepala. Pada kasus yang ekstrim, jaringan otak dan tulang menjadi tipis dan kepala dapat menjadi sangat besar (Gambar 18.38).

Mikrosefalus merujuk pada ukuran kubah tengkorak yang lebih kecil dari normal (Gambar 18.39). Karena ukuran kranium bergantung pada pertumbuhan otak, defek penyebabnya adalah kelainan perkembangan otak. Penyebab abnormalitas ini bervariasi; dapat bersifat genetik (resesif autosom) atau disebabkan oleh cedera pranatal, seperti infeksi atau paparan terhadap obat-obatan atau teratogen lainnya. Disabilitas intelektual terjadi pada lebih dari separuh kasus.

Infeksi janin oleh toksoplasmosis dapat menyebabkan kalsifikasi serebral, disabilitas intelektual, hidrosefalus, atau mikrosefalus. Demikian juga, paparan pada radiasi selama tahap awal perkembangan dapat menyebabkan mikrosefalus. Hipertermia (demam) yang disebabkan oleh infeksi pada ibu atau oleh mandi sauna dan bak air panas dapat menyebabkan spina bifida dan anensefalus.

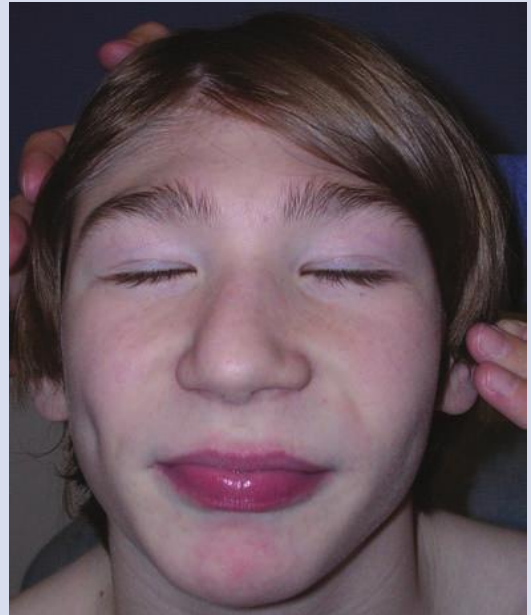


Gambar 18.37 A. janin dengan anensefalus (tanpa otak) akibat tidak menutupnya lipatan saraf kranial. Sewaktu lipatan gagal menutup, jaringan saraf menjadi berantakan dan terpapar terhadap cairan amnion, yang menyebabkan nekrosis dan hilangnya jaringan. Defek ini selalu bersifat fatal, dan kebanyakan kehamilan dengan kasus demikian diterminasi. **B.** Janin dengan anensefalus dan kraniorakischisis. Tabung saraf telah gagal menutup di regio kranial dan bagian atas korda spinalis yang menyebabkan nekrosis masif jaringan saraf. Defek yang digambarkan di A dan B dapat dicegah dengan pemberian asam folat (400 Ng setiap hari) pada ibu sebelum dan selama kehamilan.



Gambar 18.38 Anak dengan hidrosefalus berat. Karena sutura kranial belum menutup, tekanan dari akumulasi cairan serebrospinal menyebabkan pembesaran kepala, penipisan tulang tengkorak dan korteks serebri.

Kelainan-kelainan yang disebutkan adalah kelainan yang paling serius, dan mungkin tidak dapat hidup. Terdapat banyak defek SSP besar lainnya yang dapat terjadi tanpa banyak menimbulkan manifestasi eksternal. Sebagai contoh, **korpus kalosum** dapat tidak terbentuk sebagian atau seluruhnya tanpa menimbulkan banyak gangguan fungsional. Demikian juga tidak terbentuknya serebelum secara sebagian atau seluruhnya dapat menyebabkan sedikit gangguan koordinasi. Di pihak lain, kasus-kasus **disabilitas intelektual** yang berat dapat tidak terkait dengan kelainan otak yang dapat dideteksi secara morfologis. Disabilitas intelektual



Gambar 18.39 Anak dengan mikrosefalus. Kelainan ini, yang disebabkan oleh pertumbuhan otak yang buruk, sering disertai dengan disabilitas intelektual.

dapat disebabkan oleh kelainan genetik (misal, sindrom Down) atau oleh pajanan terhadap teratogen, meliputi agen infeksius (rubela, sitomegalovirus, toksoplasmosis). Namun, penyebab utama disabilitas intelektual adalah **penyalahgunaan alkohol oleh ibu**.

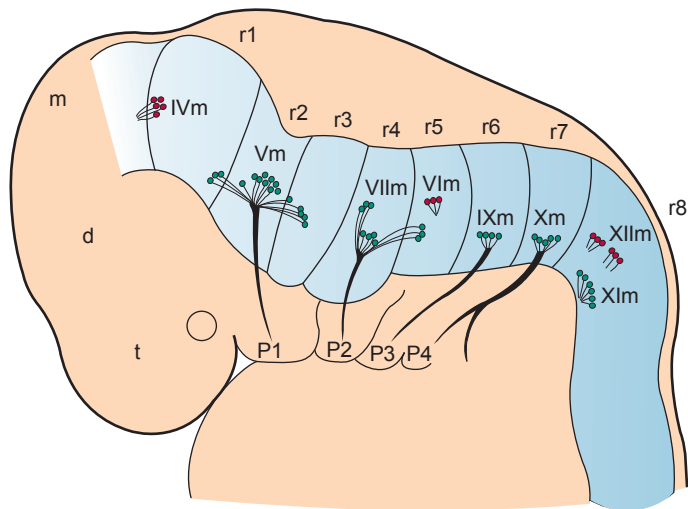
SARAF KRANIAL

Pada minggu keempat perkembangan, nukleus untuk seluruh 12 saraf kranial telah terbentuk. Semuanya kecuali nervus olfaktorius (I) dan nervus optikus (II) berasal dari batang otak, dan dari semuanya, hanya nervus okulomotorius (III) yang berasal dari luar regio otak belakang. Di otak belakang, pusat proliferasi di neuroepitelium membentuk delapan segmen berbeda yang disebut rombomer. Rombomer ini membentuk nukleus motorik saraf kranial IV, V, VI, VII, IX, X, XI dan XII (Gambar 18.17 dan 18.40). Pembentukan pola segmental ini tampaknya diarahkan oleh mesoderm yang berkumpul menjadi somitomer di bawah neuro-epitel yang terletak di atasnya.

Neuron motorik untuk nukleus kranial berada di dalam batang otak, sementara ganglion sensorik berada di luar

otak. Oleh sebab itu, susunan saraf kranial homolog dengan susunan saraf spinal, walaupun tidak semua saraf kranial mengandung serabut motorik dan sensorik (Tabel. 18.2).

Ganglion sensorik saraf kranial berasal dari **plakoda ektoderm** dan **sel krista neuralis**. Plakoda ektoderm mencakup **plakoda nasalis**, **plakoda otika**, dan empat **plakoda epibrankialis** yang ditunjukkan oleh penebalan ektoderm di sebelah dorsal arkus faring (brankial) (Tabel 18.3; lihat juga Gambar 17.2). Plakoda epibrankialis ikut membentuk ganglion untuk saraf-saraf arkus faring (V, VII, IX, dan X). Ganglion parasimpatis (eferen viseral) berasal dari sel krista neuralis, dan serabutnya dibawa oleh saraf kranial III, VII, IX, dan X (Tabel 18.2).



Gambar 18.40 Pola segmentasi di dalam otak dan mesoderm yang muncul pada hari ke-25 perkembangan. Otak belakang (bintik-bintik kasar) dibagi menjadi delapan rombomer (r1-r8), dan struktur ini membentuk saraf motorik kranial (m). P1-P4, arkus faring (brankial); t, telensefalon; d, diensefalon; m, mesensefalon.

TABEL 18.2 Asal Saraf Kranial dan Komposisinya			
Saraf Kranial	Regio Otak	Tipe	Persarafan
N. olfaktorius (I)	Telensefalon	AK	Epitel hidung (penghidu)
N. optikus (II)	Diensefalon	AK	Retina (penglihatan)
N. okulomotorius (III)	Mesensefalon	EK	M. rektus sup., inf., med., m. oblikuus inf., m. levator palpebra sup.
		EVU	(ganglion siliare) m. sfingter pupillae, m.
N. troklearis (IV)	Metensefalon	ESU	siliaris M. oblikuus sup.
N. trigeminus (V)	Metensefalon	ASU (ganglion trigeminale)	Kulit, mulut, otot wajah, gigi, dua pertiga anterior proprioseptif lidah; kulit, otot, sendi
		EVK (brankiomotor)	Otot pengunyah, m. milohioideus, venter ant. m. digastrikus, m. tensor veli palatini, m. tensor timpani
N. abducens (VI)	Metensefalon	EK	M. rektus lateralis
N. fasialis (VII)	Metensefalon	AK (ganglion genikulatum)	Pengecap dua pertiga anterior lidah
		ASU (ganglion genikulatum)	Kulit meatus akustikus eksternus, dua pertiga anterior lidah
		EVK (brankiomotor)	Otot ekspresi wajah, m. stapedius, m. stilohioideus, venter post. m. digastrikus.
		EVU	Kelenjar submandibula, sublingual dan lakrimalis
Vestibulokoklearis (VIII)	Metensefalon	AK (ganglion vestibulare dan kokleare)	Kanalis semisirkularis, utrikulus, sakulus (keseimbangan), organum spirale Corti (pendengaran)
N. glossofaringeus (IX)	Metensefalon	AK (ganglion inferius)	Sepertiga post. lidah (pengecap)
		AVU (ganglion superius)	Kelenjar parotis, glomus karotikum dan sinus karotikus, telinga tengah
		ASU (ganglion inferius)	Telinga luar
		EVK (brankiomotor)	M. stilofaringeus

(berlanjut)

TABEL 18.2 Asal Saraf Kranial dan Komposisinya (lanjutan)

Saraf Kranial	Regio Otak	Tipe	Persarafan
		EVU(ganglion inferius)	Kelenjar luar
N. vagus (X)	Mielensefalon	AK (ganglion inferius)	Palatum dan epiglotis (pengecap)
		AVU (ganglion superius)	Faring, laring, trakea, jantung, esofagus, lambung, usus
		ASU (ganglion superius)	Dasar lidah, meatus akustikus eksternus
		EVK (brankiomotor)	M. konstriktor faringis, otot intrinsik laring, dua pertiga sup. esofagus
		EVU (ganglion di atau di dekat visera)	Trakea, bronkus, saluran cerna, jantung
N. aksesorius (XI)	Mielensefalon	EVK (brankiomotor)	M. sternokleidomastoideus, m. trapezius
		EK	Palatum mole, faring (dengan N. X)
N. hipoglosus (XII)	Mielensefalon	EK	Otot-otot lidah (kecuali palatoglosus)
ESU, eferen somatik umum; EVK, eferen viseral khusus (menyarafi otot lurik yang berasal dari arkus faring [brankial]). EVU, eferen viseral umum; AVU, aferen viseral umum; AK, aferen khusus; ASU, aferen somatik umum; ant., anterior; ext., eksterna; inf., inferior; med., medial; m., muskulus; post., posterior; sup., superior;			

SISTEM SARAF OTONOM

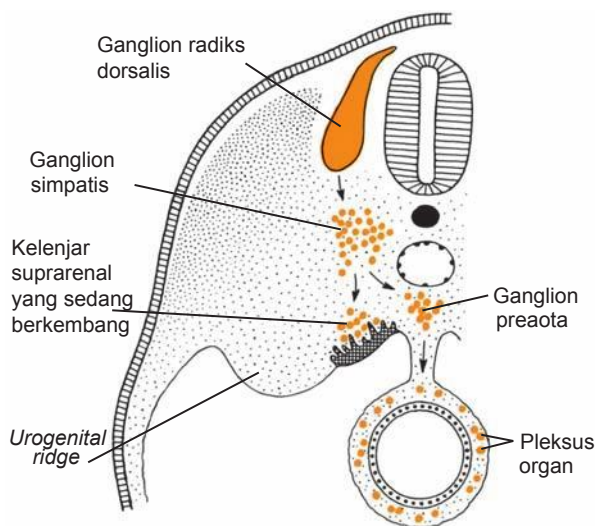
Secara fungsional, sistem saraf otonom (SSO) dapat dibagi menjadi dua bagian: bagian **simpatis** di regio torakolumbal dan bagian **parasimpatis** di regio kranial dan sakral.

Sistem Saraf Simpatis

Di minggu kelima, sel-sel yang berasal dari **krista neuralis** regio toraks bermigrasi ke setiap sisi korda spinalis menuju regio tepat di belakang aorta dorsalis (Gambar 18.41). Di sini, sel-sel ini membentuk rantai bilateral ganglion simpatis yang

TABEL 18.3 Kontribusi Sel Krista Neuralis Dan Plakoda bagi Ganglion Saraf Kranial

Saraf	Ganglion	Asal
N. okulomotorius (III)	Siliare (eferen viseral)	Krista neuralis di taut otak depan-otak tengah
N. trigeminus (V)	Trigeminal (aferen umum)	Krista neuralis di taut otak depan-otak tengah, plakoda trigeminal
N. fasialis (VII)	Superius (aferen umum dan khusus)	Krista neuralis otak belakang, plakoda epibrankialis pertama
	Inferius (genikulatum) (aferen umum dan khusus)	Plakoda epibrankialis pertama
	Sfenopalatinum (eferen viseral)	Krista neuralis otak belakang
	Submandibulare (eferen viseral)	Krista neuralis otak belakang
N. vestibulokoklearis (VIII)	Akustikum (kokleare) (aferen khusus)	Plakoda otika
	Vestibulare (aferen khusus)	Plakoda otika, krista neuralis otak belakang
N. glossofaringeus (IX)	Superius (aferen umum dan khusus)	Krista neuralis otak belakang
	Inferius (petrosal) (aferen umum dan khusus)	Plakoda epibrankialis kedua
	Otikum (eferen viseral)	Krista neuralis otak belakang
N. vagus (X)	Superius (aferen umum)	Krista neuralis otak belakang
	Inferius (nodosa) (aferen umum dan khusus)	Krista neuralis otak belakang; plakoda epibrankialis ketiga, keempat
	Parasimpatis vagus (eferen viseral)	Krista neuralis otak belakang



Gambar 18.41 Pembentukan ganglion simpatis. Bagian dari neuroblas simpatis bermigrasi ke arah mesotelium yang sedang berproliferasi untuk membentuk medula kelenjar suprarenal.

tersusun secara segmental dan saling dihubungkan oleh serabut saraf longitudinal. Bersama-sama, mereka membentuk trunkus simpatikus di kedua sisi kolumna vertebralis (Gambar 18.42). Dari posisinya di toraks, neuroblas bermigrasi menuju regio servikal dan lumbosakral, yang memperpanjang trunkus simpatikus hingga mencapai panjang. Walaupun awalnya ganglion tersusun secara segmental, tatanan ini kemudian menjadi kabur, terutama di regio servikal, oleh penyatuan ganglion-ganglion.

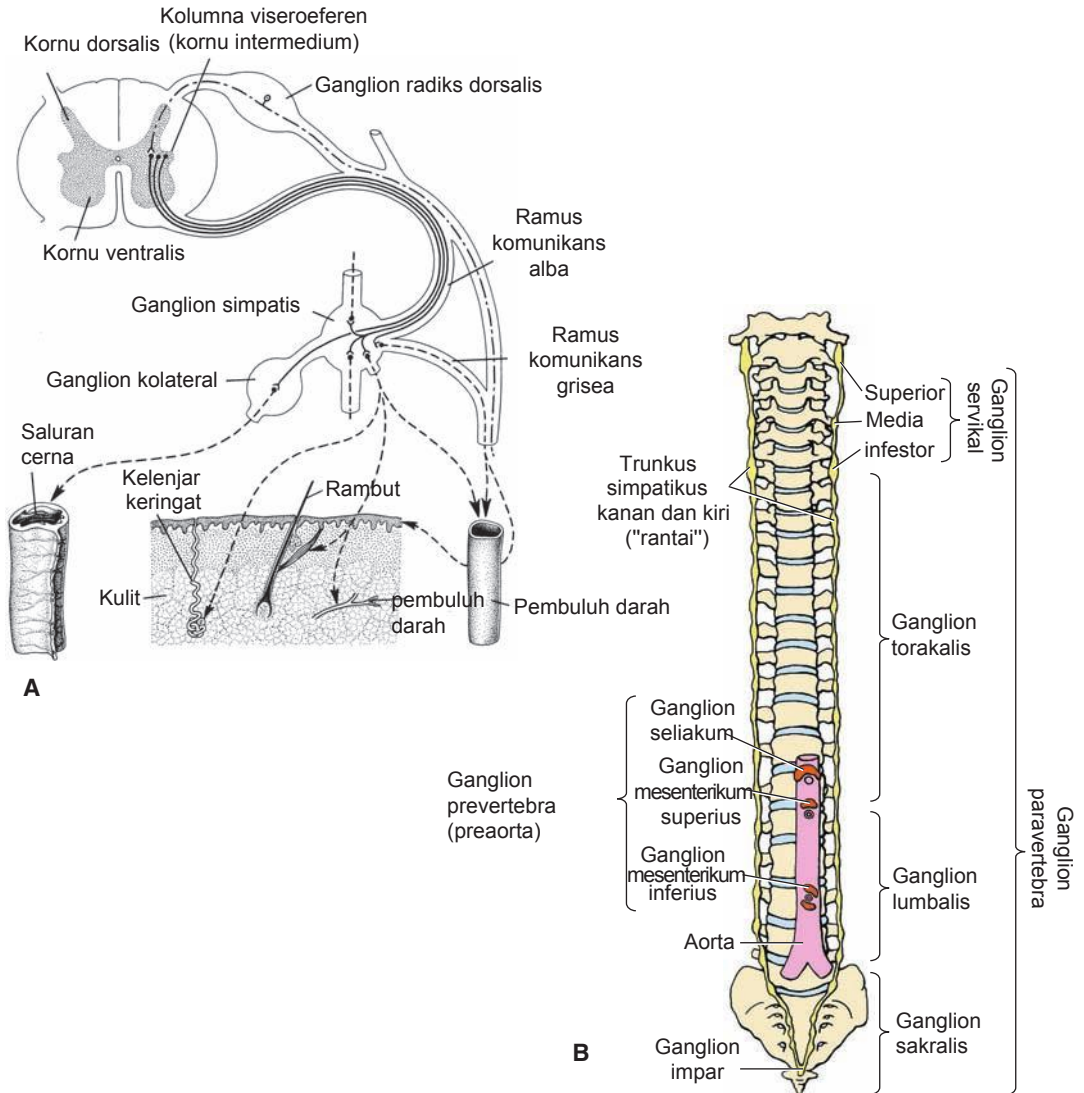
Beberapa neuroblas simpatis bermigrasi di depan aorta untuk membentuk **ganglion preaorta**, seperti **ganglion seliakum** dan **ganglion mesenterikum** (Gambar 18.42B). Sel-sel simpatis lainnya bermigrasi ke jantung, paru dan saluran cerna, tempat sel-sel ini membentuk **pleksus simpatis organ** (Gambar 18.42).

Sewaktu trunkus simpatikus telah terbentuk, serabut saraf yang berasal dari **kolumna viseroeferen (kornu lateral)** segmen torakolumbal (T1-L2-L3) dari korda spinalis menembus ganglion trunkus (Gambar 18.42). Beberapa serabut saraf ini bersinaps di tingkat yang sama di dalam trunkus simpatikus atau berjalan melewati trunkus menuju **ganglion preaorta** atau **ganglion kolateral** (Gambar 18.42). Serabut-serabut ini dikenal sebagai **serabut preganglion**, memiliki selubung mielin dan merangsang sel-sel ganglion simpatis. Berjalan dari saraf spinal menuju ganglion simpatis, serabut-serabut ini membentuk ramus komunikans alba. Karena kolumna viseroeferen membentang hanya dari segmen torakal pertama hingga lumbal kedua atau ketiga korda spinalis, ramus alba hanya ditemukan pada tingkat ini.

Akson-akson dari sel-sel ganglion simpatis, **serabut postganglion**, tidak memiliki selubung mielin. Serabut ini berjalan ke tingkat lain trunkus simpatikus atau memanjang ke jantung, paru dan saluran cerna (Gambar 18.42A, garis putus-putus). Serabut lainnya, **ramus komunikans grisea**, berjalan dari trunkus simpatikus ke saraf spinal dan dari sini ke pembuluh darah perifer, rambut dan kelenjar keringat. Ramus komunikans grisea ditemukan di seluruh tingkat korda spinalis.

Kelenjar Suprarenal

Kelenjar suprarenal berkembang dari dua komponen: (1) bagian mesoderm, yang membentuk **korteks**, dan (2) bagian ektoderm, yang membentuk **medula**. Selama minggu kelima perkembangan, sel-sel mesotel antara radiks mesenterium dan gonad yang sedang berkembang mulai berproliferasi dan menembus mesenkim di bawahnya (Gambar 18.41). Di sini, sel-sel berdiferensiasi menjadi organ asidofilik yang besar, yang membentuk **korteks janin**, atau **korteks primitif**, kelenjar suprarenal (Gambar 18.43A). Tidak lama sesudahnya, gelombang sel kedua dari mesotelium menembus mesenkim dan mengelilingi massa sel asidofilik semula. Sel-sel ini, lebih kecil daripada sel-sel pada gelombang pertama, kemudian membentuk korteks definitif kelenjar (Gambar 18.43A,B). Setelah lahir, korteks janin mengalami regresi dengan cepat kecuali untuk lapisan paling luarnya, yang berdiferensiasi menjadi zona retikularis. Struktur dewasa korteks belum terbentuk hingga pubertas.

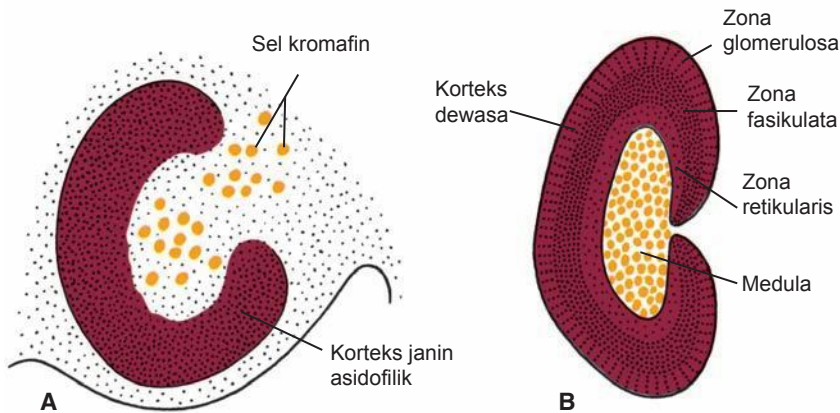


Gambar 18.42 A. Hubungan serabut saraf preganglion dan postganglion sistem saraf simpatis dengan saraf spinal. Perhatikan asal serabut preganglion di kolumna viseroeferen korda spinalis. **B.** Gambar melukiskan susunan ganglion simpatis menjadi trunkus kanan dan kiri (rantai) yang sejajar dengan korpus vertebrae. Ganglion kolateral (preaorta) terletak di permukaan ventral aorta di dekat pembuluh darah utama. Ganglion-ganglion ini bagian dari serangkaian pleksus yang saling berhubungan di regio ini.

Sementara korteks janin sedang dibentuk, sel-sel yang berasal dari sistem simpatis (**sel krista neuralis**) menginvasi aspek medialnya, tempat sel-sel ini tersusun dalam korda dan kelompok. Sel-sel ini membentuk me- dula kelenjar suprarenal. Sel-sel ini terwarnai kuning-cokelat dengan garam krom sehingga disebut **sel kromafin** (Gambar 18.43). Selama kehidupan mudigah, sel kromafin tersebar luas di seluruh mudigah, namun pada orang dewasa, satu-satunya kelompok yang menetap adalah yang berada di medula kelenjar adrenal.

Sistem Saraf Parasimpatis

Neuron di regio batang otak dan sakral (S2-S4) **korda spinalis membentuk serabut parasimpatis preganglion**. Serabut dari nukleus di batang otak berjalan melalui nervus okulomotorius (III), fasialis (VII), glosfaringeus (IX), dan vagus (X). Serabut postganglion berasal dari neuron (gang-lion) yang berasal dari sel krista neuralis dan berjalan ke struktur yang disarafinya (misal, pupil mata, kelenjar ludah, visera).



Gambar 18.43 A. Sel kromafin (simpatis) menembus korteks janin kelenjar suprarenal. B. Pada perkembangan selanjutnya, korteks definitif mengelilingi hampir seluruh medula.

Korelasi Klinis

Megakolon Kongenital (Penyakit Hirschsprung)

Megakolon kongenital (penyakit Hirschsprung) disebabkan oleh kegagalan terbentuknya ganglion parasimpatis di dinding sebagian atau seluruh kolon dan rektum akibat sel kista neuralis gagal bermigrasi. Sebagian besar kasus familial penyakit Hirschsprung disebabkan oleh mutasi pada **gen RET**, yang menyandi **reseptor tirosin kinase** di membran sel. Gen ini pada kromosom 10g11 penting untuk migrasi sel kista neuralis. Ligan untuk reseptor adalah **faktor pertumbuhan neurotropik yang berasal dari sel glia** yang disekresi oleh sel-sel mesenkim, yang dilalui oleh

migrasi sel kista neuralis. Interaksi reseptor ligan kemudian mengatur migrasi sel kista. Akibatnya, jika terdapat kelainan pada reseptor, migrasi menjadi terhambat dan tidak terbentuk ganglion parasimpatis di area yang terkena. Rektum terkena hampir di seluruh kasus, dan rektum dan sigmoid terkena pada 80% bayi dengan kelainan ini. Bagian kolon transversum dan ascendens terkena hanya 10% hingga 20%. Kolon mengalami dilatasi di atas regio yang terkena, yang memiliki diameter kecil karena kontraksi tonik otot yang tidak mendapatkan persarafan.

Ringkasan

SSP berasal dari **ektoderm** dan muncul sebagai **lempeng saraf** di pertengahan minggu ketiga (Gambar 18.1). Sesudah tepi-tepi lempeng melipat, **lipatan saraf** mendekati satu sama lain di garis tengah untuk menyatu menjadi tabung saraf (Gambar 18.2 dan 18.3). Ujung kranial menutup pada sekitar hari ke-25, dan ujung kaudal menutup pada hari ke-28. Kemudian SSP membentuk suatu struktur tubular dengan bagian sefalik yang lebar yaitu **otak**, dan bagian kaudal yang panjang yaitu **korda spinalis**. Kegagalan penutupan tabung saraf menyebabkan defek seperti **spina bifida** (Gambar 18.15 dan 18.16) dan **anensefalus** (Gambar 18.37), defek yang dapat dicegah dengan asam folat.

Korda spinalis, yang membentuk ujung kaudal SSP, ditandai oleh **lempeng basal** yang mengandung **neuron motorik**, **lempeng alar** untuk **neuron sensorik**, dan **lempeng dasar** dan **lempeng atap** sebagai jalur penghubung antara kedua sisi (Gambar 18.8). **Saraf spinal** dibentuk dari setiap segmen korda spinalis. Saraf-saraf ini memiliki nukleus moto-riknya di lempeng basal (di dalam korda) dan badan sel sensoriknya di ganglion spinale yang berasal dari sel kista neuralis (di luar korda). **SHH** memventralisasi tabung saraf di regio korda spinalis dan menginduksi lempeng dasar dan basal. **Bone morphogenetic protein 4 dan 7**, diekspresikan di ektoderm non-saraf, mempertahankan dan meningkatkan ekspresi PAX3 dan PAX7 di lempeng alar dan atap.

Otak dapat dibagi menjadi **batang otak**, yang merupakan kelanjutan korda spinalis dan menyerupai struktur tersebut dalam hal susunan lempeng basal dan alarnya, dan **pusat yang lebih tinggi**, serebelum dan hemisferium serebri, yang menimbulkan aksentuasi lempeng alar. Setelah penutupan tabung saraf, otak terdiri dari tiga vesikel: **rombensefalon (otak belakang)**, **mesensefalon (otak tengah)**, dan **prosencefalon (otak depan)**. Selanjutnya, vesikel primer ini dibagi lagi menjadi lima regio yang berbeda. **Rombensefalon** dibagi menjadi (1) **mielensefalon**, yang membentuk medula oblongata (regio ini mempunyai lempeng basal untuk neuron eferen viseral dan somatik dan lempeng alar untuk neuron aferen viseral dan somatik) (Gambar 18.18) dan (2) **metensefalon**, dengan lempeng alar (aferen) dan basal (eferen) yang khas (Gambar 18.19). Vesikel otak ini juga ditandai oleh pembentukan serebelum (Gambar 18.20), suatu pusat koordinasi untuk postur dan gerakan, dan pons, jalur untuk serabut saraf antara korda spinalis dan korteks serebri dan serebeli (Gambar 18.19).

Mesensefalon, atau **otak tengah**, tidak terbagi dan menyerupai korda spinalis dengan lempeng aferen alar dan lempeng eferen basalnya. Lempeng alar mesensefalon membentuk kolikulus anterior dan posterior sebagai pemancar, masing-masing untuk pusat refleks penglihatan dan auditorik (Gambar 18.23).

Prosencefalon juga terbagi lagi menjadi diensefalon di posterior dan telensefalon di anterior. Diensefalon terdiri dari lempeng atap yang tipis dan lempeng alar yang tebal, tempat berkembangnya **talamus** dan **hipotalamus** (Gambar 18.24 dan 18.25). Diensefalon ikut membentuk hipofisis, yang juga berkembang dari kantong Rathke (Gambar 18.26). Kantong Rathke membentuk **adenohipofisis**, **lobus intermediat**, dan **pars tuberalis**, dan diensefalon membentuk lobus posterior; neurohipofisis yang mengandung neuroglia dan menerima serabut saraf dari hipotalamus.

Telensefalon terdiri dari dua penonjolan kantong lateral, **hemisferium serebri**, dan bagian medial, **lamina terminalis** (Gambar 18.27). Lamina terminalis digunakan oleh komisura sebagai jalur penghubung untuk berkas serabut antara hemisfer kanan dan kiri (Gambar 18.30). Hemisferium serebri, mulanya dua penonjolan kantong kecil (Gambar 18.24 dan 18.25, meluas dan menutupi aspek lateral diensefalon, mesensefalon, dan metensefalon (Gambar 18.26-18.28). Pada akhirnya, regio nukleus telensefalon berhubungan erat dengan regio nukleus diensefalon (Gambar 18.27).

Sistem ventrikel, yang berisi cairan serebrospinal, meluas dari lumen di korda spinalis ke ven-

trikel keempat di rombensefalon, melalui akueduktus yang sempit di mesensefalon dan ke ventrikel ketiga di diensefalon. Melalui foramen Monro, sistem ventrikel meluas dari ventrikel ketiga ke dalam ventrikel lateral hemisferium serebri. Cairan serebrospinal dihasilkan di pleksus koroideus ventrikel ketiga, ventrikel keempat dan ventrikel lateral. Sumbatan pada cairan serebrospinal di sistem ventrikel atau ruang subaraknoid dapat menyebabkan **hidrosefalus**.

Otak dipolakan di sepanjang sumbu anteroposterior (kraniokaudal) dan dorsoventral (mediolateral). **Gen HOX** menentukan pola sumbu anteroposterior di otak belakang dan menentukan identitas rombomer. Faktor transkripsi lainnya yang mengandung homeodomain menentukan pola sumbu anteroposterior di regio otak depan dan otak tengah, mencakup **LIM1** dan **OTX2**. Dua pusat pengatur lainnya, **anterior neural ridge** dan **istmus rombensefalon**, menyekresikan **FGF8**, yang berperan sebagai sinyal penginduksi untuk area-area

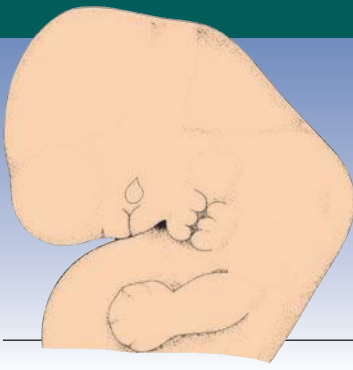
Sebagai respons terhadap faktor pertumbuhan ini, ujung kranial otak depan mengekspresikan **FOXG1**, yang mengatur perkembangan telensefalon, dan istmus mengekspresikan **gen engrailed** yang mengatur diferensiasi serebelum dan atap otak tengah. **SHH** yang disekresikan oleh lempeng prekorda dan notokorda, menyebabkan ventralisasi area otak depan dan otak tengah, sebagaimana yang dilakukannya di seluruh SSP. **Bone morphogenetic protein 4 dan 7**, yang disekresikan oleh ektoderm non-saraf, memicu dan mempertahankan ekspresi gen-gen dorsalisasi.

Terdapat 12 saraf kranial, dan sebagian besar dari saraf gen-gen dorsalisasi ini berasal dari otak belakang. Neuron motorik untuk setiap saraf terletak di dalam otak, sedangkan neuron sensorik berasal dari luar otak dari plakoda ektoderm dan sel krista neuralis (Tabel 18.2 dan 18.3). Dalam hal ini, tatanan badan sel sensorik dan motorik untuk saraf-saraf ini menyerupai tatana untuk saraf spinal.

Sistem saraf otonom (SSO) terdiri dari komponen **simpatis** dan **parasimpatis**. Sistem ini merupakan sistem 2-neuron dengan serabut preganglion dan postganglion. Neuron preganglion untuk sistem simpatis terletak di dalam kornu intermediat (lateral) korda spinalis dari T1 ke L2-L3; neuron postganglionnya terletak di trunkus simpatis dan ganglion kolateral (pre-aorta) di sepanjang aorta. Neuron preganglion parasimpatis memiliki nukleusnya di dalam batang otak (berkaitan dengan saraf kranial III, VII, IX dan X) dan di regio sakral korda spinalis (S2-4); nukleus postganglion berada di dalam ganglion yang biasanya terletak dekat dengan organ yang disarafinya. Sel krista neuralis membentuk seluruh ganglion untuk SSO.

Masalah untuk Dipecahkan

1. Di mana letak kemiripan saraf kranial dan saraf spinal? Di mana letak perbedaannya?
2. Komponen apakah yang bersatu untuk membentuk saraf spinal? Apa perbedaan antara radiks dorsal, radiks ventral, ramus primer dorsal, dan ramus primer ventral? Apa jenis serabut (sensorik atau motorik) yang ditemukan di setiap struktur tersebut?
3. Setinggi apa pungsi lumbal dilakukan? Dari sudut pandang embriologis, mengapa hal ini dapat dilakukan?
4. Apa dasar embriologis untuk sebagian besar defek tabung saraf? Dapatkah defek ini didiagnosis secara pranatal? Apakah ada cara untuk mencegahnya?
5. Ultrasonografi pranatal menunjukkan seorang janin dengan pembesaran kepala dan perluasan kedua ventrikel lateral. Apa nama kondisi ini, dan apa yang mungkin menyebabkannya?
6. Apa saja dua bagian dari sistem saraf otonom (SSO)? Di manakah letak masing-masing neuron preganglion dari kedua bagian tersebut? Sel apakah yang membentuk neuron postganglionnya secara embriologis?



BAB 19 Telinga

Pada orang dewasa, telinga membentuk satu unit anatomis yang memiliki fungsi pendengaran dan keseimbangan. Namun, pada mudigah, telinga terbentuk dari tiga bagian yang berbeda: (1) **telinga luar**, organ pengumpul suara; (2) **telinga tengah**, penghantar suara dari telinga luar ke dalam; (3) **telinga dalam**, yang mengubah gelombang suara menjadi impuls saraf dan mendeteksi perubahan dalam keseimbangan.

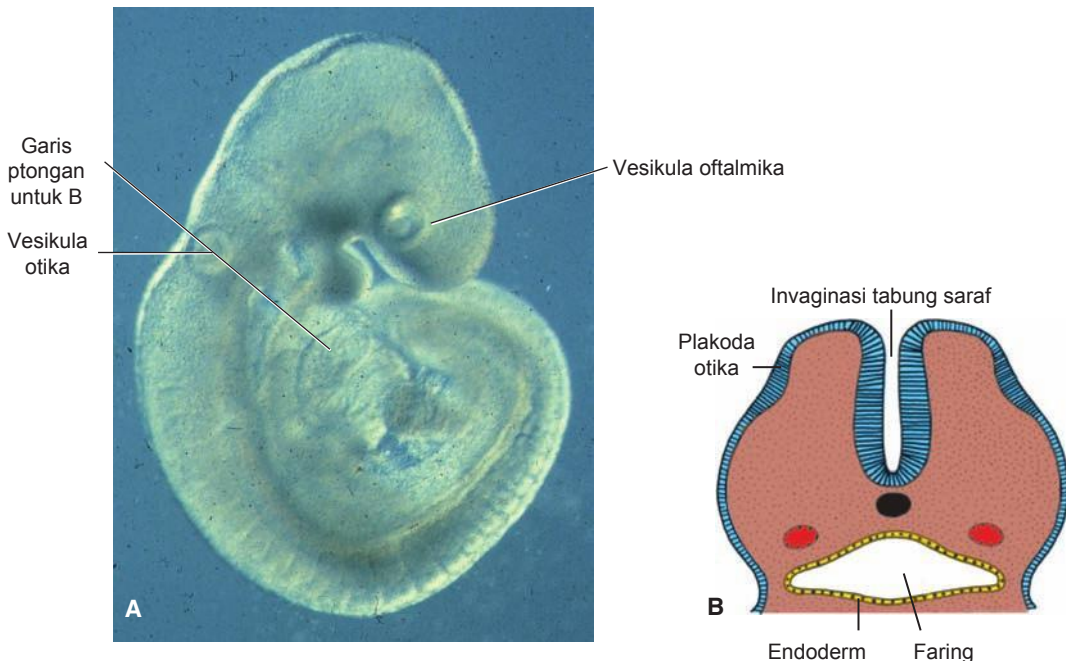
TELINGA DALAM

Petunjuk pertama terbentuknya telinga dapat ditemukan pada mudigah berusia 22 hari sebagai suatu penebalan ektoderm permukaan di kedua sisi rombensefalon (Gambar 19.1). Penebalan ini, **plakoda otika**, dengan cepat mengalami invaginasi dan membentuk **vesikula otika** atau **auditorik (otocyst)** (Gambar 19.2). Selama perkembangan se-

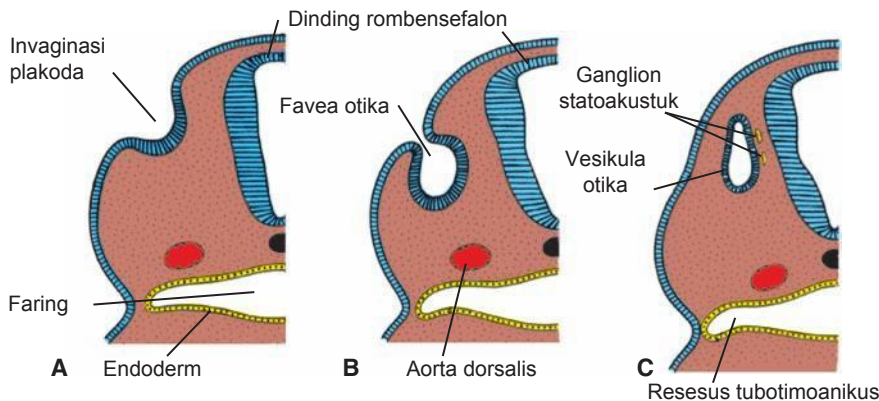
lanjutnya, setiap vesikula terbagi menjadi (1) komponen ventral yang membentuk **sakulus** dan **duktus koklearis** dan (2) komponen dorsal yang membentuk **utrikulus**, **kanalis semisirkularis**, dan **duktus endolimfatikus** (Gambar 19.3 hingga 19.6). Bersama-sama, struktur epitel ini membentuk **labirin membranosa**.

Sakulus, Koklea, dan Organ Corti

Di minggu keenam perkembangan, sakulus membentuk kantong keluar berbentuk tubulus di kutub bawahnya (lihat Gambar 19.3C-E). Kantong keluar, **duktus koklearis**, menembus mesenkim sekitar secara spiral hingga akhir minggu kedelapan, saat duktus ini telah menyelesaikan 2,5 putaran (Gambar 19.3D,E). Hubungannya dengan bagian lain sakulus kemudian hanya berupa sebuah saluran sempit yang disebut **duktus reuniens** (Gambar 19.3E; lihat juga Gambar 19.8).



Gambar 19.1 A. Mudigah di akhir minggu keempat perkembangan yang memperlihatkan vesikula otika dan oftalmika. B. Regio rombensefalon yang menunjukkan plakoda otika pada mudigah berusia 22 hari.



Gambar 19.2 A-C. Potongan transversal melalui regio rombensefalon yang memperlihatkan pembentukan vesikula otika. A. 24 hari. B. 27 hari. C. 4,5 minggu. Perhatikan ganglion statoakustik.

Mesekim di sekitar duktus koklearis segera ber-diferensiasi menjadi kartilago (Gambar 19.4A). Pada minggu ke-10, selubung kartilaginosa ini mengalami vakuolisasi, dan terbentuk dua ruang perilimfe, **skala vestibuli** dan **skala timpani** (Gambar 19.4B,C). Duktus koklearis kemudian dipisahkan dari skala vestibuli oleh **membrana vestibularis** dan dari skala timpani oleh **membrana basilaris** (Gambar 19.4C). Dinding lateral duktus koklearis tetap melekat pada kartilago di sekitarnya melalui **ligamentum spirale**, sementara sudut medialnya terhubung dengan dan sebagian ditunjang oleh prosesus tulang rawan panjang, **modiolus**, yang kelak menjadi sumbu tulang koklea (Gambar 19.4B).

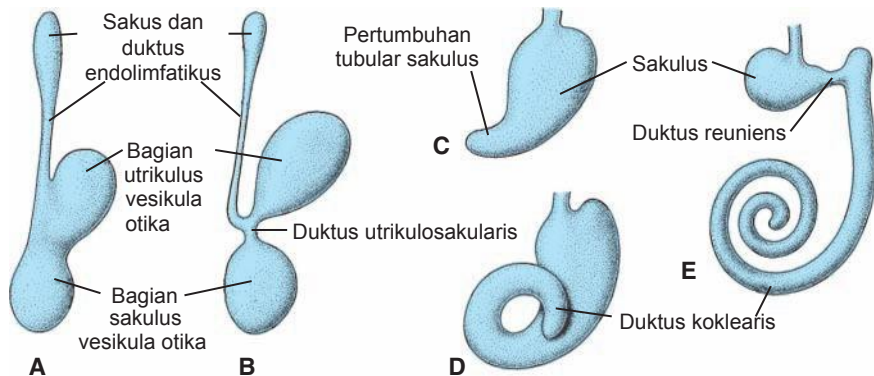
Mula-mula, sel-sel epitel duktus koklearis tampak sama (Gambar 19.4A). Namun pada perkembangan selanjutnya, sel-sel ini membentuk dua bubungan: **inner ridge**, bakal **limbus spiralis**, dan **outer ridge** (Gambar 19.4B). **Outer ridge** membentuk satu baris **sel rambut** dalam dan tiga atau empat baris sel rambut luar, yang merupakan sel-sel sensorik sistem pendengaran (Gambar 19.5). Sel-sel ini dilapisi oleh **membrana tektoria**, substansi gelatinosa fibrilar yang melekat pada limbus spiralis dan ujungnya terletak di sel rambut (Gambar 19.5).

Sel sensorik dan membrana tektoria bersama-sama membentuk **organ Corti**. Impuls yang diterima oleh organ ini disalurkan ke ganglion spirale dan kemudian ke sistem saraf oleh **serabut auditorik saraf kranial VIII** (Gambar 19.4 dan 19.5).

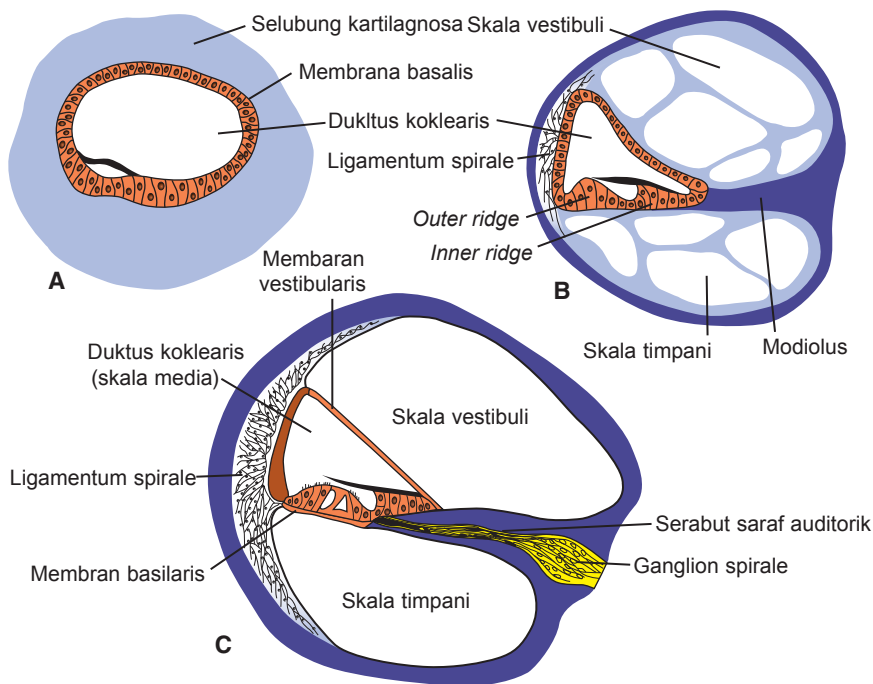
Utrikulus dan Kanalis Semisirkularis

Selama minggu keenam perkembangan, **kanalis semi-sirkularis** muncul sebagai kantong luar gepeng dari bagian utrikulus vesikula otika (Gambar 19.6A,B). Bagian tengah dinding dari kantong ini pada akhirnya melekat satu sama lain (Gambar 19.6B,C) dan lenyap, menyebabkan terbentuknya tiga kanalis semisirkularis (Gambar 19.6). lihat juga Gambar 19.8). Sementara salahsatu ujung dari setiap kanalis mengalami dilatasi untuk membentuk **krus ampulare**, ujung lainnya, **krus nonampulare**, tidak melebar (Gambar 19.6). Namun karena dua **krus nonampulare** menyatu, hanya lima krus yang masuk ke utrikulus, tiga dengan ampula, dan dua tanpa ampula.

Sel-sel di ampula membentuk **krista**, krista ampularis, yang mengandung sel-sel sensorik



Gambar 19.3 A,B. Perkembangan otocyst yang menunjukkan bagian utrikulus dorsal dengan duktus endolimfatikus dan bagian ventral sakulus. C-E. Duktus koklearis pada minggu ke-6, ke-7, dan ke-8. Perhatikan pembentukan duktus reunians dan duktus utrikulosakularis.

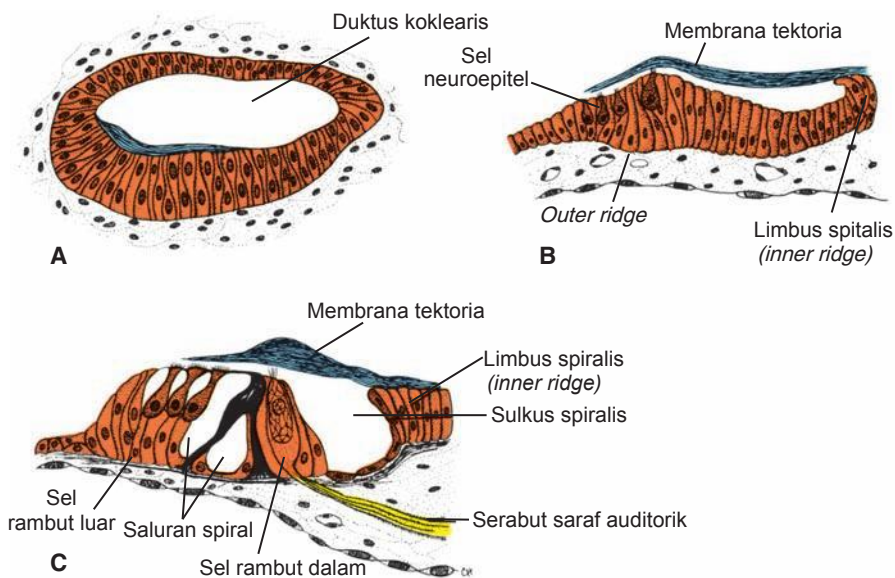


Gambar 19.4 Perkembangan skala timpani dan skala vestibuli. **A.** Duktus koklearis dikelilingi oleh selubung kartilaginosa. **B.** Selama minggu ke-10, muncul vakuola-vakuola besar di selubung kartilaginosa. **C.** Duktus koklearis (skala media) dipisahkan dari skala timpani dan skala vestibuli masing-masing oleh membrana basilaris dan membrana vestibularis. Perhatikan serabut saraf auditorik dan ganglion spirale (kokleare).

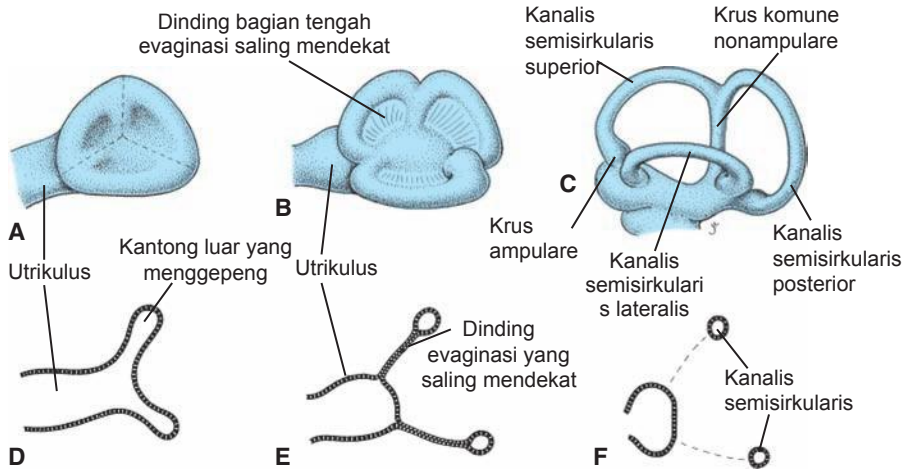
sensorik untuk mempertahankan keseimbangan. Area sensorik yang serupa, **makula akustika**, terbentuk di dinding utrikulus dan sakulus. Impuls yang dihasilkan di dalam sel-sel sensorik krista dan makula sebagai hasil dari perubahan posisi

tubuh dibawa ke otak oleh **serabut vestibular saraf kranial VIII**.

Selama pembentukan vesikula otika, sekelompok sel kecil memisah dari dindingnya dan membentuk **ganglion statoakustik** (Gambar 19.2C). Sel lainnya



Gambar 19.5 Perkembangan organ Corti. **A.** 10 minggu. **B.** Sekitar 5 bulan. **C.** Bayi cukup bulan. Perhatikan penampakan saluran spiral di dalam organ Corti.



Gambar 19.6 Perkembangan kanalis semisirkularis. **A.** 5 minggu. **B.** 6 minggu. **C.** 8 minggu. **D-F.** Masing-masing adalah melekatnya, menyatunya dan menghilangnya bagian tengah dinding kantong luar semisirkularis. Perhatikan ampula di kanalis semisirkularis.

dari ganglion ini berasal dari krista neuralis. Kemudian ganglion terbagi menjadi bagian **kokleare** dan **vestibulare**, yang masing-masing memasok sel-sel sensorik organ Corti dan sel-sel sensorik sakulus, utrikulus, dan kanalis semisirkularis.

TELINGA TENGAH

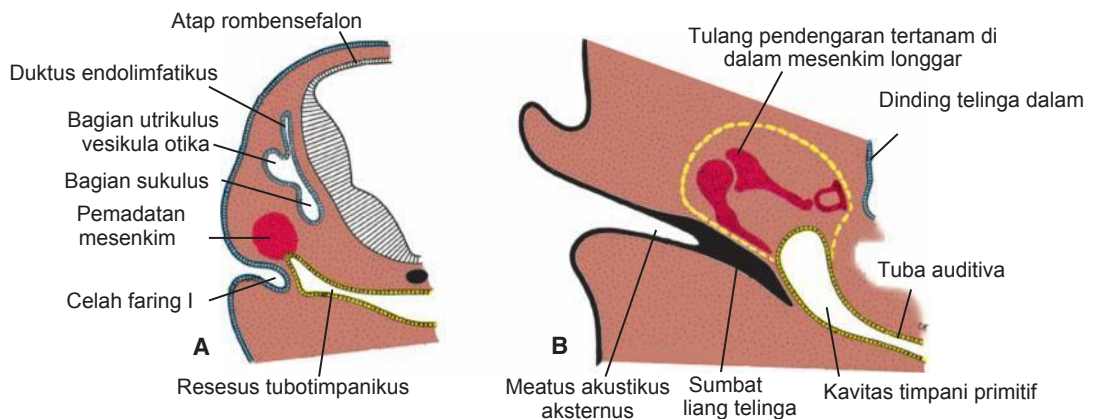
Kavitas Timpani dan Tuba Auditiva

Kavitas timpani (rongga timpani), yang berawal di endoderm, berasal dari kantong faring pertama (Gambar 19.2 dan 19.7). Kantong ini meluas ke arah lateral dan berkontak dengan dasar celah faring pertama. Bagian distal kantong, **resesus tubotimpanikus**, melebar dan membentuk kavitas

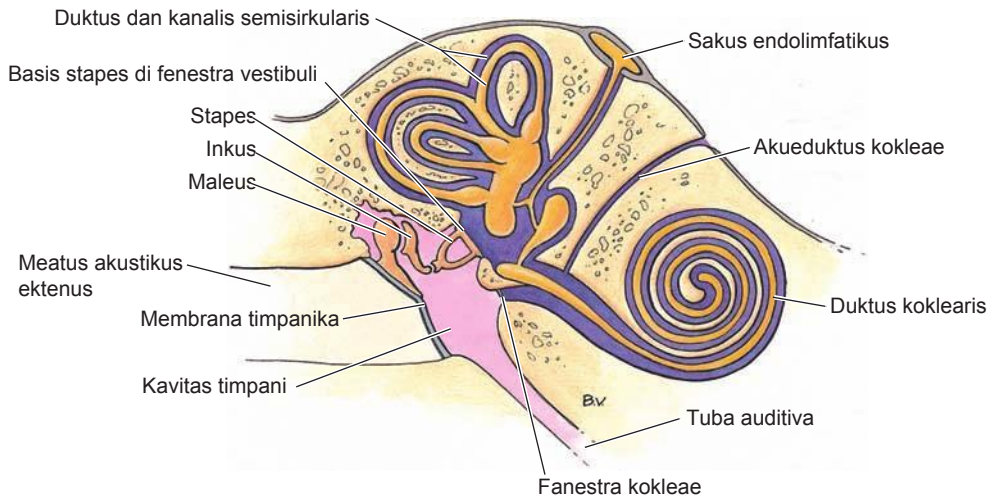
timpani primitif, dan bagian proksimal tetap sempit dan membentuk **tuba auditiva (tuba Eustachii)** (Gambar 19.7B dan 19.8), yang menghubungkan kavitas timpani dengan nasofaring.

Tulang-Tulang Pendengaran

Maleus dan **inkus** berasal dari kartilago arkus faring pertama, dan stapes berasal dari kartilago arkus kedua (Gambar 19.9A). Walaupun tulang-tulang pendengaran ini muncul selama paruh pertama kehidupan janin, tulang-tulang ini tetap terbenam di dalam mesenkim hingga bulan kedelapan (Gambar 19.9B), saat jaringan sekitarnya menghilang (Gambar 19.7, 19.8, dan 19.9B). Lapisan epitel endoderm pada kavitas timpani primitif kemudian meluas di sepanjang dinding



Gambar 19.7 A. Potongan transversal seorang mudigah berusia 7 minggu di regio rombensefalon, memperlihatkan resesus tubotimpanikus, celah faring pertama dan pematatan mesenkim, menandakan pembentukan tulang-tulang pendengaran. **B.** Telinga tengah memperlihatkan prekursor kartilaginosa tulang-tulang pendengaran. Garis kuning tipis di mesenkim menunjukkan pembesaran kavitas timpani primitif selanjutnya. Perhatikan sumbat liang telinga yang membentang dari meatus akustikus primitif ke kavitas timpani.



Gambar 19.8 Telinga menunjukkan meatus akustikus eksternus, telinga tengah dengan tulang-tulang pendengarannya dan telinga dalam.

ruang yang baru terbentuk. Kini kavitas timpani setidaknya dua kali lebih besar dari sebelumnya. Saat tulang-tulang pendengaran terbebas sepenuhnya dari mesenkim di sekitarnya, epitel endoderm menghubungkan tulang-tulang tersebut ke dinding rongga seperti mesenterium (Gambar 19.9B). Ligamentum penunjang tulang-tulang pendengaran ini terbentuk kemudian di dalam mesenterium ini.

Karena maleus berasal dari arkus faring pertama, ototnya, **m. tensor timpani**, disarafi oleh **nervus mandibularis (cabang nervus trigeminus)**. **M. stapedius**, yang melekat pada stapes, disarafi oleh nervus fasialis, saraf arkus faring kedua.

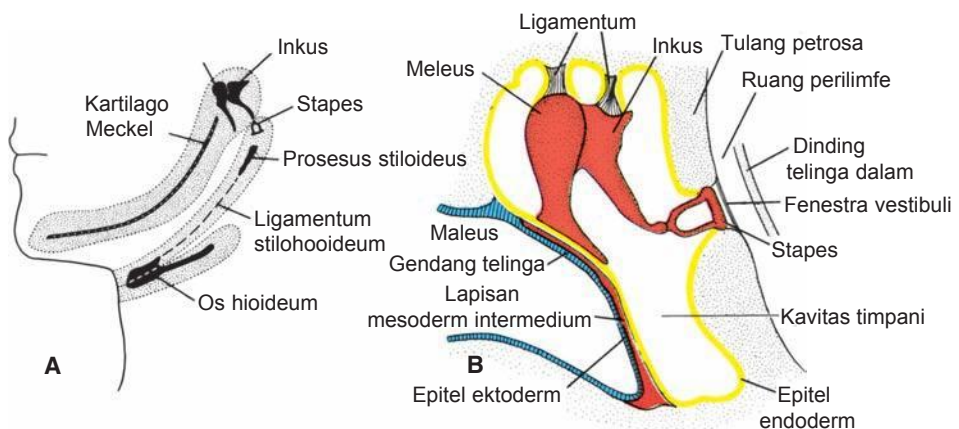
Selama masa kehidupan janin tahap lanjut, kavitas timpani meluas ke dorsal melalui vakuolisasi jaringan sekitar untuk membentuk

antrum timpani. Sesudah lahir, epitel kavitas timpani meng-invasi tulang **prosesus mastoideus** yang sedang terbentuk, dan terbentuk kantong udara berlapis epitel (**pneumatisasi**). Selanjutnya, sebagian besar kantong udara mastoid terhubung dengan antrum dan kavitas timpani. Perluasan inflamasi telinga tengah ke dalam sel-sel udara mastoid dan antrum merupakan komplikasi yang sering dijumpai pada infeksi telinga tengah.

TELINGA LUAR

Meatus Akustikus Eksternus

Meatus akustikus eksternus dibentuk dari bagian dorsal celah faring pertama (Gambar 19.7A). Di awal bulan ketiga, sel-sel epitel di dasar meatus berproliferasi, membentuk lempeng



Gambar 19.9 A. Turunan-turunan tiga arkus faring pertama. Perhatikan maleus dan inkus di ujung dorsal arkus pertama dan stapes di ujung dorsal arkus kedua. **B.** Telinga tengah menunjukkan tangkai maleus menempel ke gendang telinga. Stapes akan membentuk hubungan dengan membran di fenestra vestibuli. Dinding kavitas timpani dilapisi oleh epitel endoderm.

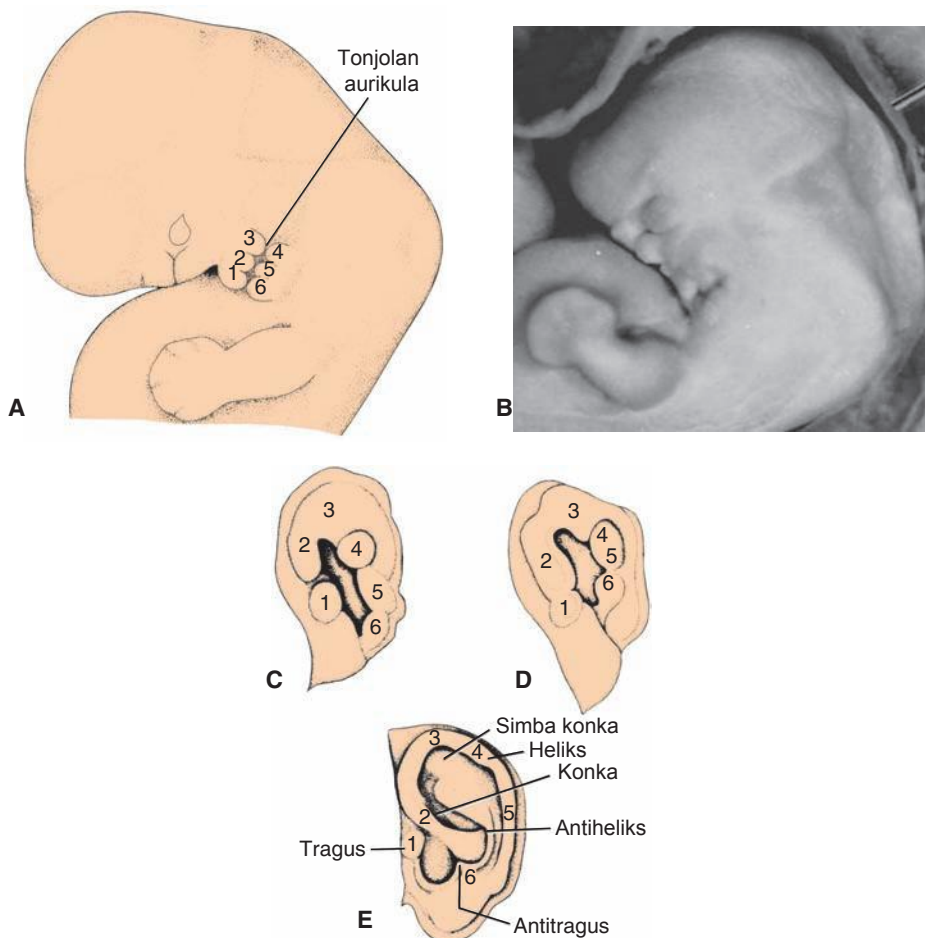
epitel padat, sumbat liang telinga (*meatal plug*) (Gambar 19.7B). Di bulan ketujuh, sumbat ini luruh, dan lapisan epitel dasar meatus ikut membentuk gendang telinga definitif. Kadang, sumbat hang telinga menetap hingga lahir, yang menyebabkan tuli kongenital.

Gendang Telinga atau Membrana Timpanika

Gendang telinga dibentuk dari (1) lapisan epitel ektoderm di dasar meatus akustikus, (2) lapisan epitel endoderm di kavitas timpani, dan (3) lapisan intermedial jaringan ikat (Gambar 19.9B) yang membentuk stratum fibrosum. Bagian utama gendang telinga melekat erat ke tangkai maleus (Gambar 19.8 dan 19.9B), dan bagian sisanya membentuk pemisah antara meatus akustikus eksternus dan kavitas timpani.

Aurikula

Aurikula (daun telinga) dibentuk dari enam proliferasi mesenkim di ujung dorsal **arkus faring pertama** dan kedua, yang mengelilingi celah faring pertama (Gambar 19.10). Penebalan ini (**tonjolan aurikula**; *auricular hillocks*), tiga di masing-masing sisi meatus eksternus, kemudian menyatu dan membentuk aurikula definitif (Gambar 19.10). Karena penyatuan tonjolan aurikula merupakan proses yang rumit, kelainan pembentukan aurikula cukup sering dijumpai. Mula-mula, telinga luar berada di regio bawah leher (Gambar 19.10A,B), namun dengan berkembangnya mandibula, telinga luar naik ke samping kepala setinggi mata.



Gambar 19.10 A. Gambar mudigah berusia 6 minggu yang memperlihatkan sudut pandang lateral kepala dan enam tonjolan aurikula yang mengelilingi ujung dorsal celah faring pertama. B. Mudigah manusia berusia 6 minggu memperlihatkan tahapan perkembangan telinga luar yang sama seperti yang digambarkan di A. Perhatikan bahwa tonjolan 1, 2, dan 3 merupakan bagian dari bagian mandibula di arkus faring pertama dan bahwa telinga terletak secara horizontal di samping leher. Pada tahap ini, mandibula berukuran kecil. Seiring dengan berkembangnya mandibula ke anterior dan posterior, maka telinga, yang terletak tepat di posterior mandibula, akan mengalami reposisi ke lokasi khasnya di samping kepala. C-E. Penyatuan dan perkembangan progresif tonjolan menjadi aurikula dewasa.

Korelasi Klinis

Tuli dan Kelainan Telinga Luar

Tuli kongenital dapat disebabkan oleh kelainan perkembangan labirin membranosa dan labirin tulang atau oleh malformasi tulang-tulang pendengaran dan gendang telinga. Pada kasus paling ekstrim, tidak terbentuk kavitas timpani dan meatus akustikus eksternus.

Banyak tipe tuli kongenital yang disebabkan oleh faktor genetik, tetapi faktor lingkungan juga dapat mengganggu perkembangan normal telinga tengah dan telinga dalam. Infeksi rubela dan sitomegalovirus

selama kehamilan dapat menyebabkan tuli. Teratogen lainnya yang dapat menyebabkan tuli adalah isotretinoin (Accutane), yang menimbulkan berbagai macam kecacatan telinga.

Cacat telinga luar sering dijumpai; cacat ini meliputi kelainan minor dan berat (Gambar 19.11). Cacat ini menjadi bermakna jika dilihat dari segi psikologis dan trauma emosional yang mungkin ditimbulkannya dan kenyataan bahwa cacat ini sering terkait dengan malformasi lainnya. Oleh sebab itu, kecacatan ini berperan sebagai petunjuk



Gambar 19.11 Cacat telinga luar. **A.** Telinga luar hampir sama sekali tidak ada (anosia). **B.** Telinga kecil (mikrosia) dengan penampakan abnormal. **C.** Telinga abnormal dengan apendiks preaurikula (tonjolan kulit). Perhatikan juga sedikit lekukan dan tonjolan kecil di sepanjang garis mandibula. Ini merupakan sisa pembentukan telinga dan menunjukkan jalur telinga sewaktu bergerak ke posisi normalnya akibat pertumbuhan mandibula. **D.** Lubang preaurikula.

(berlanjut)

untuk memeriksa bayi secara cermat untuk mencari kelainan lainnya. **Seluruh sindrom kromosom yang sering terjadi dan sebagian besar sindrom yang jarang terjadi memperlihatkan kelainan telinga sebagai salah satu cirinya.**

Apendiks preaurikula dan lubang preaurikula (Gambar 19.11 C,D) masing-masing adalah tonjolan

kulit dan lekukan dangkal, di sebelah anterior telinga. Lubang mungkin menunjukkan kelainan perkembangan tonjolan aurikula, sedangkan apendiks mungkin disebabkan oleh tonjolan aurikula tambahan. Seperti cacat telinga luar lainnya, keduanya kadang terkait dengan malformasi lainnya.

Ringkasan

Telinga terdiri dari tiga bagian yang memiliki asal yang berbeda-beda namun berfungsi sebagai satu unit. **Telinga dalam** berasal dari **vesikula otika**, yang di minggu keempat perkembangan terlepas dari ektoderm permukaan. Vesikula ini terbagi menjadi komponen ventral, yang membentuk **sakulus** dan **duktus koklearis** dan komponen dorsal, yang membentuk **utrikulus kanalis semisirkularis** dan **duktus endolimfatikus** (Gambar 19.3, 19.6, dan 19.8). Dengan demikian struktur epitel dikenal secara keseluruhan sebagai labirin membranosa. Kecuali untuk **duktus koklearis**, yang membentuk organ Corti, seluruh struktur yang berasal dari labirin membranosa berperan dalam keseimbangan.

Telinga tengah, terdiri dari **kavitas timpani** dan **tuba auditiva**, dilapisi oleh epitel yang berasal dari endoderm dan berasal dari kantong faring pertama. Tuba auditiva membentang di antara kavitas timpani dan nasofaring. **Tulang-tulang pendengaran**, yang menghantarkan suara dari membrana timpanika ke fenestra vestibuli, berasal dari arkus faring pertama (**maleus** dan **inkus**) dan kedua (stapes) (Gambar 19.9).

Meatus akustikus eksternus dibentuk dari celah faring pertama dan dipisahkan dari kavitas timpani oleh

membrana timpanika (gendang telinga). Gendang telinga terdiri dari (1) lapisan epitel ektoderm, (2) lapisan intermedial mesenkim, dan (3) lapisan endoderm dari kantong faring pertama.

Aurikula dibentuk dari enam tonjolan mesenkim (Gambar 19.10) di sepanjang arkus faring pertama dan kedua. Cacat pada aurikula sering terkait dengan malformasi kongenital lainnya.

Masalah untuk Dipecahkan

1. Plakoda otika berperan penting dalam pembentukan telinga dalam. Apakah plakoda itu dan di manakah plakoda otika dibentuk? Struktur apakah yang dibentuknya di telinga dalam?
2. Apa asal embriologis kavitas timpani (telinga tengah), tuba auditiva, dan membrana timpanika (gendang telinga)?
3. Bayi baru lahir memiliki mikrosia bilateral. Apakah sebaiknya Anda mengkhawatirkan adanya malformasi lainnya? Populasi sel apa yang mungkin berperan dalam asal embriologis cacat ini?

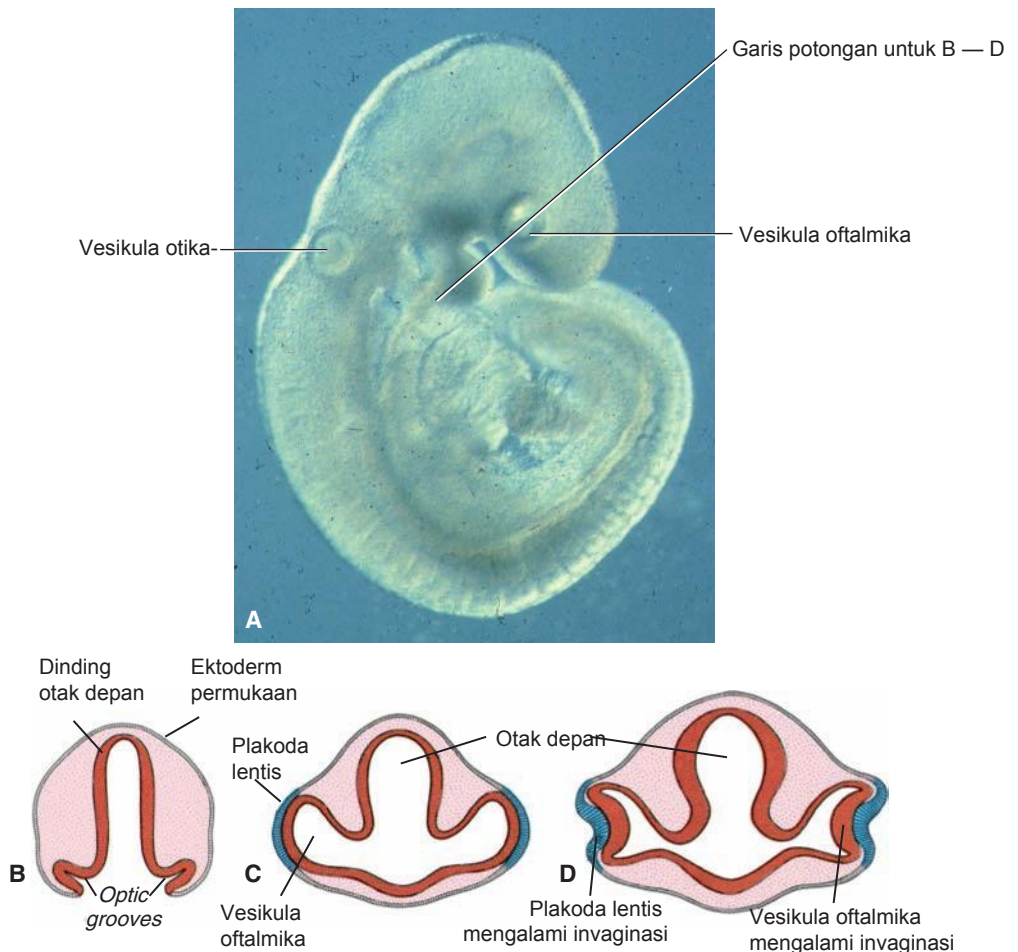


BAB 20 MATA

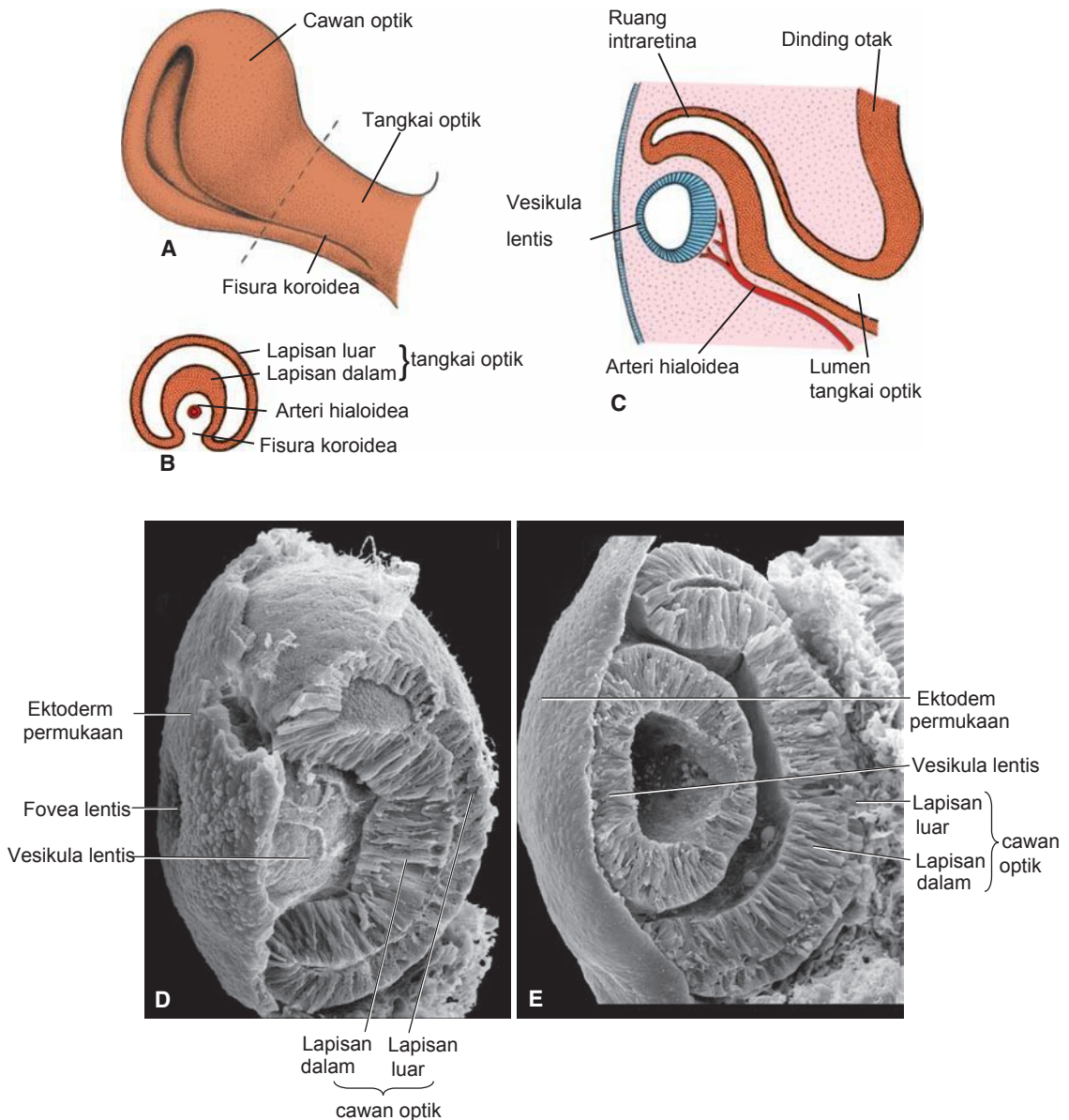
CAWAN OPTIK DAN VESIKULA LENTIS

Mata mulai tampak pada mudigah berusia 22 hari sebagai sepasang alur dangkal di samping otak depan (Gambar 20.1). Seiring penutupan tabung saraf, kedua alur ini membentuk kantong luar di otak depan, yaitu vesikula oftalmika (*optic vesicle*).

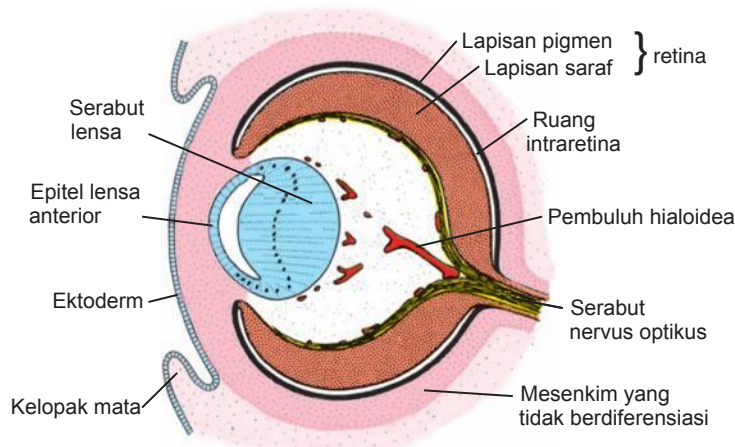
Berikutnya, kedua vesikula ini bersentuhan dengan ektoderm permukaan dan menyebabkan perubahan ektoderm yang diperlukan untuk pembentukan lensa (Gambar 20.1). Kemudian dengan segera vesikula oftalmika mulai mengalami invaginasi dan membentuk cawan optik (*optic cup*) berdinding ganda (Gambar 20.1 dan 20.2A).



Gambar 20.1 A. Mudigah pada akhir minggu ke-4 perkembangan menunjukkan vesikula otika dan vesikula oftalmika. B. Potongan transversal melalui otak depan mudigah pada usia 22 hari (sekitar 14 somit) menunjukkan alur optik. C. Potongan transversal melalui otak depan mudigah berumur 4 minggu menunjukkan vesikula oftalmika bersentuhan dengan ektoderm permukaan. Perhatikan penebalan ringan ektoderm (plakoda lentis). D. Potongan transversal melalui otak depan mudigah berukuran 5 mm menunjukkan vesikula oftalmika yang mengalami invaginasi dan plakoda lentis.



Gambar 20.2 **A** Pandangan ventrolateral cawan optik dan tangkai optik pada mudigah 6 minggu. Fisura koroidea di bawah permukaan tangkai optik secara perlahan mulai menghilang. **B** Potongan transversal melalui tangkai optik seperti yang ditunjukkan pada **A**, menunjukkan arteri hialoidea pada fisura koroidea. **C** Potongan melalui vesikula lentis, cawan optik, dan tangkai optik di bidang fisura koroidea. **D** Mikrograf elektron scanning melalui mata mudigah berumur 6 minggu. Vesikula lens belum terlepas sempurna dari ektoderm permukaan, dan dua lapisan cawan optik telah terbentuk. **E** Mikrograf elektron scanning melalui mata mudigah berumur 6,5 minggu. Lensa telah terlepas sempurna dari ektoderm permukaan dan akan segera membentuk serabut lensa.



Gambar 20.3 Potongan melalui mata pada mudigah 7 minggu. Primordium mata seluruhnya terbenam dalam mesenkim. Serabut-serabut saraf retina berkumpul ke arah nervus optikus.

Lapisan dalam dan luar dari cawan ini awalnya dipisahkan oleh suatu lumen, yaitu ruang intraretina (Gambar 20.2B), tapi lumen ini segera menghilang, dan kedua lapisan tersebut berhadapan satu sama lain (Gambar 20.2D,E). Invaginasi tidak terbatas pada bagian tengah cawan optik tapi juga melibatkan sebagian permukaan inferior (Gambar 20.2A) yang membentuk fisura koroidea. Pembentukan fisura ini memungkinkan arteri hialoidea mencapai ruangan dalam mata (Gambar 20.3; lihat juga Gambar 20.7). Selama minggu ketujuh, bibir-bibir fisura koroidea menyatu, dan mulut cawan optik menjadi lubang bulat, yaitu bakal pupil.

Selama proses ini, sel-sel ektoderm permukaan, yang pada awalnya menempel dengan vesikula oftalmika, mulai memanjang dan membentuk plakoda lentis (Gambar 20.1). Plakoda ini kemudian mengalami invaginasi dan berkembang menjadi vesikula lentis (*lens vesicle*). Selama minggu kelima, vesikula lentis terpisah dari ektoderm permukaan dan berada di mulut cawan optik (Gambar 20.2C-E dan 20.3).

RETINA, IRIS, DAN KORPUS SILIARE

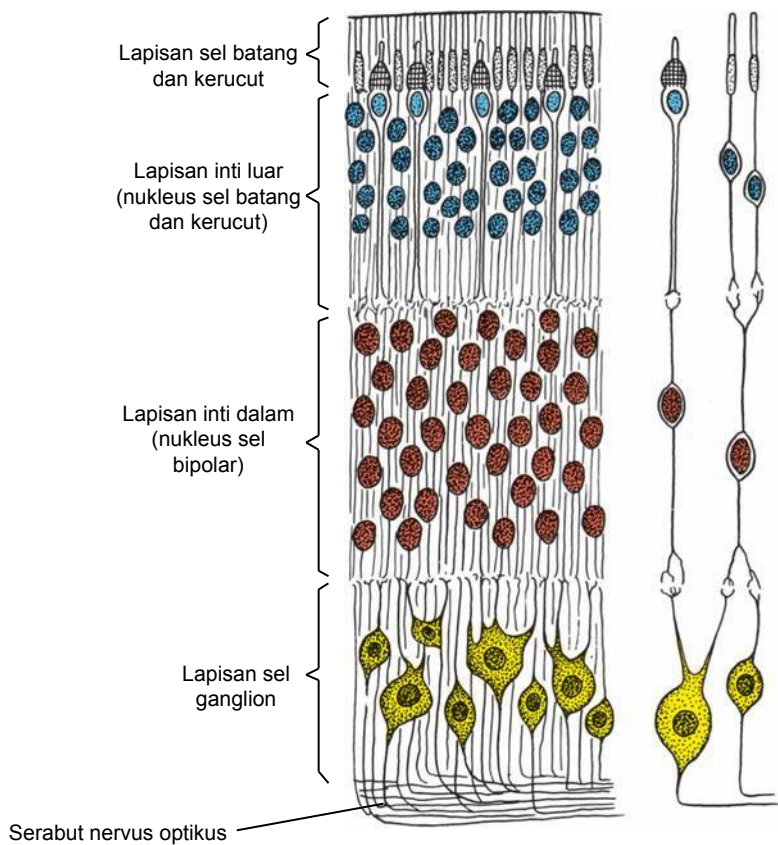
Lapisan luar dari cawan optik, ditandai oleh granula-granula pigmen kecil, dikenal sebagai **lapisan pigmen** retina (Gambar 20.2D,E; lihat juga Gambar 20.6). Perkembangan **lapisan dalam (saraf)** cawan optik berlangsung lebih rumit. Empat perlima bagian posterior, **pars optika retinae**, mengandung sel-sel yang membatasi ruang intraretina (Gambar 20.3) yang berdiferensiasi menjadi elemen reseptif cahaya, **sel batang** (*rod*) dan **sel kerucut** (*cone*) (Gambar 20.4). Di dekat lapisan foto-reseptif ini terdapat lapisan mantel

seperti di otak, yang menjadi neuron dan sel penunjang, termasuk **lapisan inti luar, lapisan inti dalam, dan lapisan sel ganglion** (Gambar 20.4). Di permukaan terdapat lapisan fibrosa yang mengandung akson sel saraf dari lapisan yang lebih dalam. Serabut saraf di zona ini berkumpul ke arah tangkai optik, yang berkembang menjadi nervus optikus (Gambar 20.3). Sehingga, impuls cahaya berjalan melalui sebagian besar lapisan retina sebelum mencapai sel batang dan kerucut.

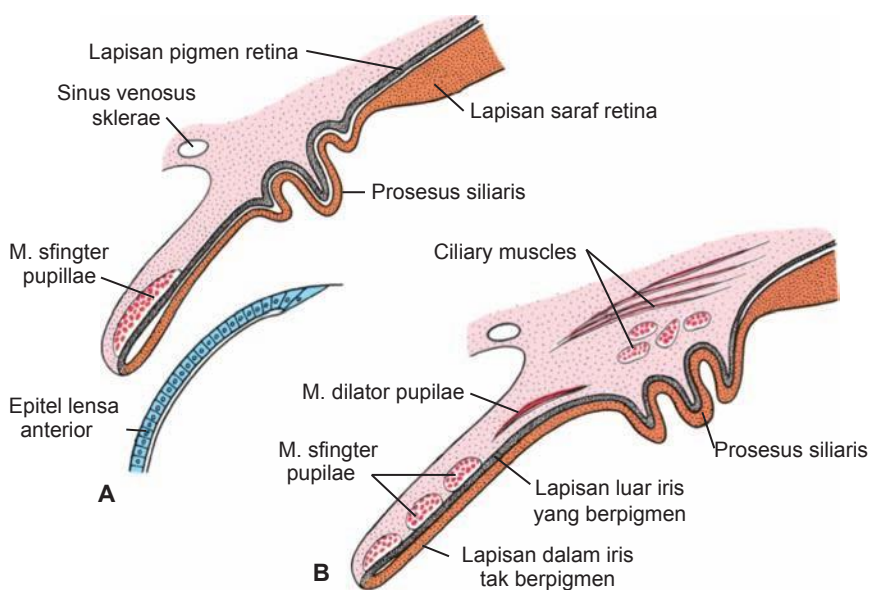
Seperlima lapisan dalam bagian anterior, yaitu **pars seka retinae**, tetap memiliki ketebalan satu lapis sel. Bagian ini kemudian terbagi menjadi **pars iridika retinae**, yang membentuk lapisan dalam iris, dan **pars siliaris retinae** yang ikut serta membentuk **korpus siliare** (Gambar 20.5 dan 20.6).

Sementara itu, regio antara cawan optik dan epitel permukaan di atasnya terisi oleh mesenkim longgar (Gambar 20.2C dan 20.6). **M. sfingter pupillae** dan **m. dilator pupillae** terbentuk dalam jaringan ini (Gambar 20.5). Otot-otot ini berkembang dari ektoderm di bawah cawan optik. Pada orang dewasa, iris terbentuk oleh lapisan luar yang mengandung pigmen, lapisan dalam cawan optik yang tak mengandung pigmen, dan lapisan jaringan ikat yang kaya akan pembuluh darah dan mengandung otot-otot pupil (Gambar 20.5).

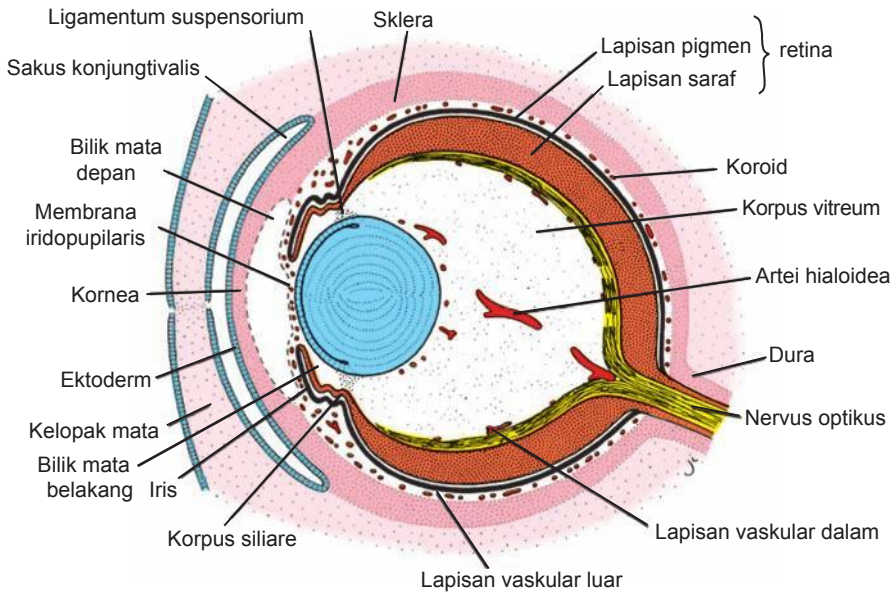
Pars siliaris retinae mudah dikenali karena berlipat-lipat (Gambar 20.5B dan 20.6). Di sebelah luar, bagian ini ditutupi oleh satu lapisan mesenkim yang membentuk **m. siliaris**; di bagian dalam, bagian ini berhubungan dengan lensa melalui suatu jaringan serabut elastis, yaitu **ligamentum suspensorium** atau zonula (Gambar 20.6). Kontraksi m. siliaris mengubah tegangan pada ligamentum dan mengontrol kelengkungan lensa.



Gambar 20.4 Berbagai lapisan dari pars optika retina pada mudigah berusia sekitar 25 minggu.



Gambar 20.5 Perkembangan iris dan korpus siliare. Bagian tepi cawan optik dilapisi oleh mesenkim, tempat terbentuknya m.sfingter pupillae dan m. dilator pupillae dari ektoderm di bawahnya.



Gambar 20.6 Potongan melalui mata mudigah berusia 15 minggu, menunjukkan bilik mata depan, membrana iridopupilaris, lapisan vaskular dalam dan luar, koroid, dan sklera.

LENSA

Segera setelah pembentukan vesikula lentis (Gambar 20.2C), sel dinding posterior mulai memanjang ke arah anterior dan membentuk serabut panjang yang secara bertahap mengisi lumen vesikula (Gambar 20.3). Pada akhir minggu ketujuh, **serabut lensa primer** ini mencapai dinding anterior vesikula lentis. Namun, pertumbuhan lensa belum selesai pada tahap ini, karena serabut-serabut lensa baru (sekunder) terus ditambahkan ke inti sentral tersebut.

KOROID, SKLERA, DAN KORNEA

Pada akhir minggu kelima, primordium mata seluruhnya dikelilingi oleh mesenkim longgar (Gambar 20.3). Jaringan ini segera berdiferensiasi menjadi lapisan dalam setara dengan pia mater pada otak dan lapisan luar setara dengan dura mater. Lapisan dalam kemudian membentuk lapisan pigmen yang kaya pembuluh darah yang dikenal sebagai **koroid**; lapisan luar berkembang menjadi sklera dan bersambungan dengan dura mater di sekitar nervus optikus (Gambar 20.6).

Diferensiasi lapisan mesenkim di atas permukaan anterior mata berlangsung berbeda. **Bilik mata depan** (kamera anterior) terbentuk melalui vakuolisasi dan pemisahan mesenkim menjadi lapisan dalam di depan lensa dan iris, **membrana iridopupilaris**, dan lapisan luar yang

bersambungan dengan sklera, **substansia propria kornea** (Gambar 20.6). Bilik mata depan sendiri dibatasi sel-sel mesenkim gepeng. Karena itu, kornea dibentuk oleh (1) lapisan epitel yang berasal dari ektoderm permukaan, (2) **substansia propria** atau **stroma** yang bersambungan dengan sklera, dan (3) lapisan epitel yang berbatasan dengan bilik mata depan. Membrana iridopupilaris di depan lensa lenyap seluruhnya. **Bilik mata belakang** (kamera posterior) adalah ruang antara iris di bagian anterior dengan lensa dan korpus siliare di bagian posterior. Bilik mata depan dan belakang terhubung satu sama lain melalui pupil dan terisi oleh cairan yang disebut **humor akueus** yang dihasilkan oleh prosesus siliaris dari korpus siliare. Humor akueus yang jernih bersirkulasi dari bilik mata belakang menuju bilik mata depan, menyediakan nutrisi bagi kornea dan lensa yang bersifat avaskular. Dari bilik mata depan, cairan melalui sinus venosus sklera (kanalis Schlemm) di sudut iridokornea kemudian diresorpsi ke aliran darah. Sumbatan aliran cairan di kanalis Schlemm adalah salah satu penyebab glaukoma.

KORPUS VITREUM

Mesenkim tidak saja mengelilingi primordium mata dari sebelah luar tetapi juga menginvasi bagian dalam cawan optik melalui fisura koroidea. Di sini, mesenkim membentuk pembuluh darah

hialoid, yang selama kehidupan intrauterin menyuplai lensa dan membentuk lapisan vaskular di permukaan dalam retina (Gambar 20.6). Selain itu, struktur ini membentuk suatu jalinan serabut halus antara lensa dan retina. Ruang interstisium jalinan ini kemudian terisi oleh bahan gelatinosa transparan, yang membentuk korpus vitreum (Gambar 20.6). Pembuluh darah hialoid di regio ini mengalami obliterasi dan menghilang selama kehidupan janin, meninggalkan kanalis hialoideus.

NERVUS OPTIKUS

Cawan optik dihubungkan ke otak oleh tangkai optik, yang memiliki suatu alur, **fisura koroidea**, di permukaan ventralnya (Gambar 20.2 dan 20.3). Di dalam alur ini terdapat pembuluh darah hialoid. Serabut saraf retina yang kembali ke otak terletak di antara sel-sel dinding bagian dalam tangkai (lihat Gambar 20.7). Selama minggu ketujuh, fisura koroidea menutup, dan terbentuk suatu terowongan sempit di dalam tangkai optik (Gambar 20.7B). Akibat peningkatan jumlah serabut saraf yang terus-menerus, dinding dalam tangkai terus tumbuh, dan dinding dalam dan luar tangkai menyatu (Gambar 20.7C). Sel-sel lapisan dalam menghasilkan jalinan neuroglia yang menunjang serabut nervus optikus.

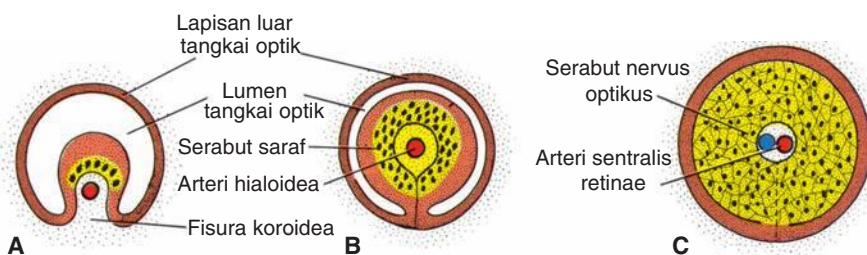
Dengan demikian, tangkai optik berubah menjadi **nervus optikus**. Bagian tengahnya mengandung sebagian dari arteri hialoidea yang kemudian dinamai **arteri sentralis retinae**. Di bagian luar, terdapat lapisan saraf **pia araknoid** dan **dura**, yaitu kelanjutan dari koroid dan sklera yang mengelilingi nervus optikus.

REGULASI MOLEKULAR PEMBENTUKAN MATA

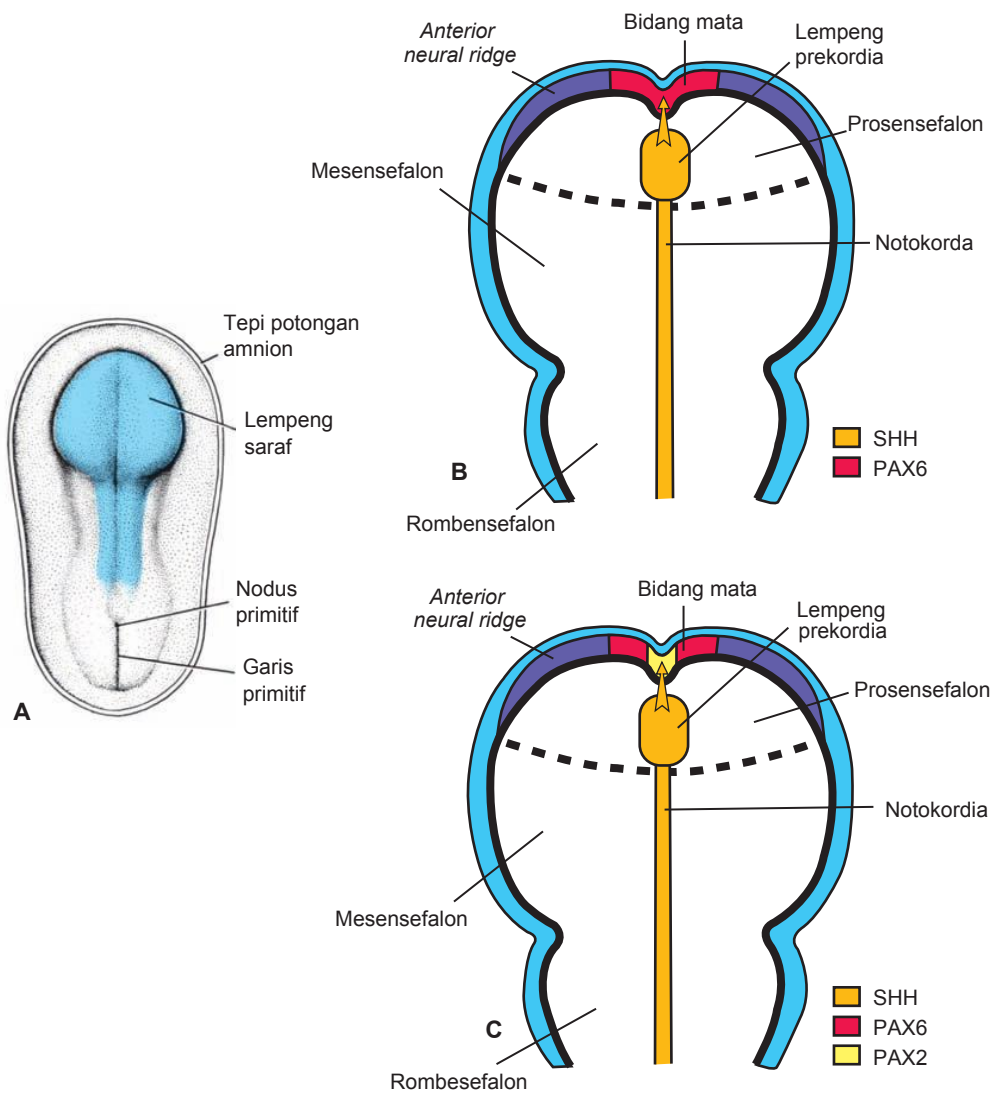
PAX6 adalah gen regulator penting pada pembentukan mata. Gen ini adalah anggota dari famili *PAX* (*paired box*) faktor transkripsi dan

mengandung dua motif pengikat DNA yang mencakup suatu ranah (*domain*) berpasangan dan suatu *homeodomain* berpasangan. Pada awalnya, faktor transkripsi diekspresikan dalam pita di *anterior neural ridge* lempeng saraf sebelum neurulasi dimulai (Gambar 20.8A,B; lihat juga Gambar 18.32). Pada tahap ini, terdapat satu bidang mata yang kemudian berpisah menjadi dua primordium optik (lihat Gambar 20.5 B). Sinyal untuk pemisahan bidang ini adalah *sonic hedgehog* (*SHH*) yang diekspresikan di lempeng prekorda. Ekspresi *SHH* meningkatkan ekspresi *PAX2* di pusat bidang mata dan menekan *PAX6* (Gambar 20.5C). Kemudian, pola ini dipertahankan sehingga *PAX2* diekspresikan di tangkai optik dan *PAX6* diekspresikan di cawan optik dan ektoderm permukaan di atasnya yang membentuk lensa. Seiring dengan perkembangannya, *PAX6* tampaknya menjadi tidak esensial untuk pembentukan cawan optik. Sebaliknya, proses ini diatur oleh sinyal-sinyal interaktif antara vesikula oftalmika dan mesenkim di sekitarnya serta ektoderm permukaan di atasnya di regio pembentuk lensa (lihat Gambar 20.9). Karena itu, faktor pertumbuhan fibroblas (FGF) dari ektoderm permukaan mendorong diferensiasi lapisan saraf retina (lapisan dalam), sedangkan *transforming growth factor* β (TGF- β) yang disekresikan oleh mesenkim sekitar, mengarahkan pembentukan lapisan pigmen retina (lapisan luar). Faktor transkripsi *MITF* dan *CHX10* yang terletak di sebelah hilir produk gen-gen tersebut, juga diekspresikan dan masing-masing mengarahkan diferensiasi lapisan pigmen dan lapisan saraf (Gambar 20.9). Karena itu, ektoderm lensa penting untuk pembentukan cawan optik yang sempurna sedemikian sehingga tanpa plakoda lentic, tidak akan terjadi invaginasi cawan optik.

Diferensiasi lensa bergantung pada *PAX6*, meskipun gen ini tidak berperan dalam aktivitas induktif oleh vesikula oftalmika. Sebaliknya, *PAX6* bekerja di ektoderm permukaan untuk mengatur perkembangan lensa (Gambar 20.9C). Ekspresi ini



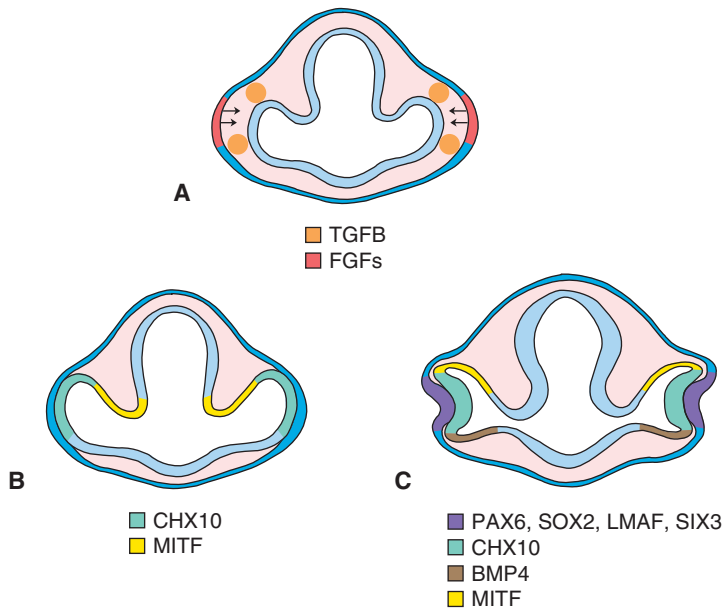
Gambar 20.7 Transformasi tangkai optik menjadi nervus optikus A. Minggu keenam (9 mm). B. Minggu ketujuh (15 mm). C. Minggu kesembilan. Perhatikan arteri sentralis retinae di dalam nervus optikus.



Gambar 20.8 A. Pandangan dorsal regio lempeng saraf kranial (area biru) pada mudigah tahap presomit di usia kehamilan 3 minggu. B,C. Gambar-gambar regio lempeng saraf kranial yang digambarkan di A menunjukkan tahap awal perkembangan mata. Faktor transkripsi PAX6 adalah gen utama perkembangan mata, dan pada awalnya diekspresikan dalam bentuk pita di bagian tengah anterior *neural ridge* B *Sonic hedgehog* (SHH) yang disekresikan oleh lempeng prekorda, menghambat ekspresi PAX6 di garis tengah dan meningkatkan ekspresi PAX2 di lokasi yang sama C. PAX2 kemudian mengatur diferensiasi tangkai optik, sedangkan PAX6 terus mengatur diferensiasi mata.

meningkatkan faktor transkripsi SOX2 dan juga mempertahankan ekspresi PAX6 di bakal ektoderm lensa. Selanjutnya, vesikula oftalmika mengeluarkan BMP-4 yang juga meningkatkan dan mempertahankan ekspresi SOX2 serta ekspresi LMAF, faktor transkripsi lain (Gambar 20.9C). Kemudian, ekspresi dua gen homeobox, SIX3 dan PROX1, diatur oleh PAX6. Gabungan PAX6. Gabungan eks-

presi PAX6, SOX2, dan LMAF memicu ekspresi gen-gen yang berperan dalam pembentukan lensa kristalina, termasuk PROX1. SIX3 juga bekerja sebagai regulator produksi kristalin dengan menghambat gen kristalin. Akhirnya, PAX6 yang bekerja melalui FOX3 mengatur proliferasi sel di lensa.



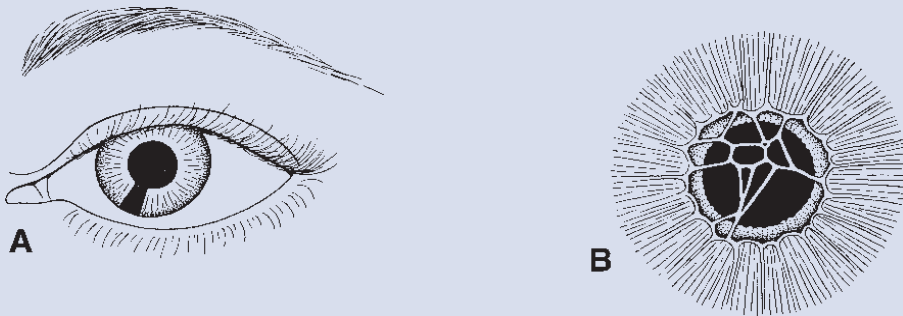
Gambar 20.9 Gambar yang memperlihatkan regulasi molekular interaksi epitel-mesenkim yang berperan dalam penentuan pola pembentukan mata. **A.** Setelah PAX6 menetapkan bidang mata, FGFs, yang disekresikan oleh ektoderm permukaan di tempat terbentuknya bakal lensa di atas vesikula oftalmika, mendorong diferensiasi lapisan saraf retina; sedangkan anggota-anggota famili TGF- β yang disekresikan oleh mesenkim sekitar, mendorong diferensiasi lapisan pigmen retina. Sinyal-sinyal eksterna ini menyebabkan regionalisasi lapisan dalam dan luar cawan optik dan meningkatkan ekspresi gen-gen di hilir, termasuk CHX10 dan MITF yang mengatur kelanjutan diferensiasi struktur-struktur ini. **B,C.** Selain perannya dalam menentukan bidang mata, PAX6 mengatur perkembangan lensa. Oleh sebab itu, PAX6 meningkatkan ekspresi SOX2 di bakal lensa, sedangkan BMP4 yang disekresikan oleh vesikula luar, meningkatkan ekspresi faktor transkripsi LMAF. Setelah gen ini diaktifkan, PAX6 menginduksi ekspresi gen-gen SIX3 dan PROX1 yang mengandung homeodomain. Kombinasi ekspresi PAX6, SOX2, LMAF, dan PROX1 menyebabkan pembentukan kristalina. SIX3 membantu mengatur proses ini dengan menghambat gen kristalina.

Korelasi Klinis

Abnormalitas Mata

Koloboma dapat terjadi bila fisura koroidea gagal menutup. Normalnya, fisura ini menutup pada minggu ketujuh perkembangan (Gambar 20.7). Jika fisura koroidea tidak menutup, sebuah celah kemudian terbentuk. Meskipun biasanya celah hanya terdapat di iris, yaitu **koloboma iridis** (Gambar 20.10A), celah ini

dapat meluas ke korpus siliare, retina, koroid, dan nervus optikus. Koloboma adalah kelainan mata yang umum terjadi dan sering berkaitan dengan kelainan mata lainnya. Koloboma (ce lah) kelopak mata juga dapat terjadi. Mutasi pada gen **PAX2** telah dikaitkan dengan koloboma nervus optikus dan kemungkinan turut berperan pada tipe-tipe kelainan lainnya. Defek ginjal juga muncul pada



Gambar 20.10 A. Koloboma iridis. **B.** Menetapnya membrana iridopupularis.

(berlanjut)

(lanjutan)

mutasi *PAX2* sebagai bagian **sindrom koloboma ginjal** (lihat bab 16).

Membrana iridopupilaris (Gambar 20.10B) dapat menetap dan tidak diserap sewaktu pembentukan bilik mata depan.

Katarak kongenital menyebabkan lensa menjadi opak selama kehidupan intrauterin. Walaupun kelainan ini biasanya diturunkan secara genetik, banyak anak yang terlahir dari ibu yang terjangkit rubela (campak Jerman) antara minggu keempat dan ketujuh kehamilan mengidap katarak. Bila si ibu terjangkit rubela setelah minggu ketujuh kehamilan, lensa tidak terpengaruh, tetapi si anak mungkin mengalami ketulian sebagai akibat abnormalitas koklea. Karena vaksin MMR (*measles, mumps, rubella*), sindroma rubela kongenital hampir tereradikasi di Amerika Serikat.

Arteri hialoidea dapat menetap dan membentuk korda atau kista. Normalnya, bagian distal pembuluh ini berdegenerasi, bagian proksimalnya tertinggal untuk membentuk arteri sentralis retinae.

Pada **mikroftalmia**, mata berukuran terlalu kecil; bola mata mungkin hanya dua per tiga dari volume normal. Biasanya berhubungan dengan kelainan mata lainnya, mikroftalmia dapat disebabkan dari infeksi intrauterin, seperti sitomegalovirus dan toksoplasmosis.

Anoftalmia adalah tidak terbentuknya mata. Pada beberapa kasus, analisis histologis menunjukkan adanya sedikit jaringan mata. Defek ini biasanya disertai oleh abnormalitas kranium yang parah.

Afakia kongenital (tidak adanya lensa) dan **aniridia** (tidak terbentuknya iris; Gambar 20.11) adalah kelainan langka yang terjadi karena gangguan pada induksi dan pembentukan jaringan yang berperan pada pembentukan struktur-struktur ini. Mutasi *PAX6* menyebabkan aniridia dan juga berperan pada anoftalmia dan mikroftalmia.

Sikloopia (mata tunggal) dan **sinoftalmia** (penyatuan kedua mata) membentuk suatu spektrum cacat berupa penyatuan sebagian atau keseluruhan mata (lihat Gambar 20.12). Defek ini disebabkan oleh hilangnya jaringan di garis tengah yang dapat muncul awal pada hari ke 19 sampai 21 kehamilan atau pada tahap lebih lanjut saat perkembangan wajah dimulai. Hilangnya struktur di



Gambar 20.12 Sinoftalmia. Kedua mata menyatu karena hilangnya struktur garis tengah mencegah bidang mata untuk memisah. Bayi seperti ini biasanya mengidap kelainan kranium parah, termasuk holoprosensefalus (lihat bab 18).

garis tengah mengakibatkan kurang berkembangnya otak depan dan prominensia frontonasalis. Defek ini hampir selalu berkaitan dengan defek otak, misalnya **holoprosensefalus**, yang ditandai dengan hemisferium serebri yang sebagian atau seluruhnya menyatu menjadi satu vesikel telensefalon. Faktor-faktor yang memengaruhi holoprosensefalus antara lain adalah alkohol, diabetes pada ibu, mutasi di *SHH*, dan kelainan dalam metabolisme kolesterol yang dapat mengganggu pembentukan sinyal *SHH* (lihat Bab 18).



Gambar 20.11 Pasien dengan aniridia (tidak adanya iris) yang disebabkan oleh mutasi *PAX6*

Ringkasan

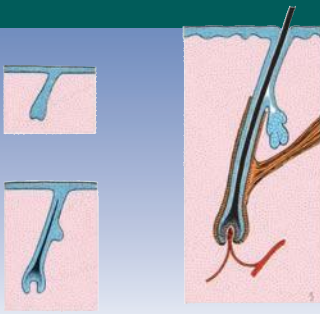
Mata mulai terbentuk sebagai sepasang kantong luar yang akan menjadi **vesikula oftalmika** pada kedua sisi otak depan pada akhir minggu keempat perkembangan (Gambar 20.1). Vesikula oftalmika menempel pada ektoderm permukaan dan memicu pembentukan lensa. Saat vesikula oftalmika mulai mengalami invaginasi untuk membentuk lapisan pigmen dan saraf retina, plakoda lentis mengalami invaginasi untuk membentuk vesikula lentis. Melalui suatu alur di aspek inferior vesikula oftalmika, fisura koroidea, arteri hialoidea (kemudian menjadi arteri sentralis retinae) memasuki mata (Gambar 20.3). Serabut saraf mata juga menempati alur ini untuk mencapai area optik di otak. Kornea terbentuk oleh (a) satu lapisan ektoderm permukaan, (b) stroma, yang bersambungan dengan sklera, dan (c) lapisan epitel yang membatasi bilik mata depan (Gambar 20.6).

PAX6, gen utama pada perkembangan mata, diekspresikan pada satu bidang mata di tahap lempeng saraf. Bidang mata dipisahkan menjadi dua primordium optik oleh SHH, yang meningkat-

kan ekspresi *PAX2* di tangkai optik dan menekan ekspresi *PAX6*, membatasi ekspresi gen ini di cawan optik dan lensa. Interaksi epitel-mesenkim antara ektoderm bakal lensa, vesikula oftalmika, dan mesenkim sekitar kemudian mengatur diferensiasi lensa dan cawan optik (Gambar 20.8 dan 20.9).

Masalah untuk Dipecahkan

1. Seorang bayi baru lahir mengalami afakia (tidak mempunyai lensa) unilateral. Apakah asal embriologis dari cacat ini?
2. Saat menganamnesis seorang wanita muda dengan usia kehamilan 10 minggu, anda mencurigai ia mungkin telah tetjangkit rubela pada satu saat di usia kehamilan empat sampai delapan minggu. Apa cacat yang mungkin dialami oleh janinnya?
3. Pemeriksaan fisik seorang bayi baru lahir menunjukkan celah pada bagian bawah kedua iris matanya. Apa dasar embriologis dari cacat ini? Struktur lain apa yang mungkin terkena?



BAB 21

Sistem Integumen

KULIT

Kulit adalah organ terbesar pada tubuh dan berasal dari dua sumber: (1) lapisan superfisial, **epidermis**, dibentuk dari ektoderm permukaan. (2) lapisan profunda, **dermis**, dibentuk dari mesenkim di bawahnya.

Epidermis

Pada mulanya, mudigah dilapisi oleh satu lapisan sel-sel ektoderm (Gambar 21.1A). Di awal bulan kedua, epitel ini membelah dan terbentuk satu lapisan sel-sel gepeng, **periderm**, atau **epitrikium**, di atas permukaannya (Gambar 21.1B). Dengan proliferasi sel-sel selanjutnya di lapisan basal, terbentuklah zona ketiga yaitu zona intermediet (Gambar 21.1C). Pada akhirnya, di akhir bulan keempat, epidermis memperoleh susunan definitifnya, dan dapat dikenali empat lapisan (Gambar 21.1D):

Stratum basale, atau **stratum germinativum**, berperan dalam memproduksi sel-sel baru. Lapisan ini kemudian membentuk bubungan

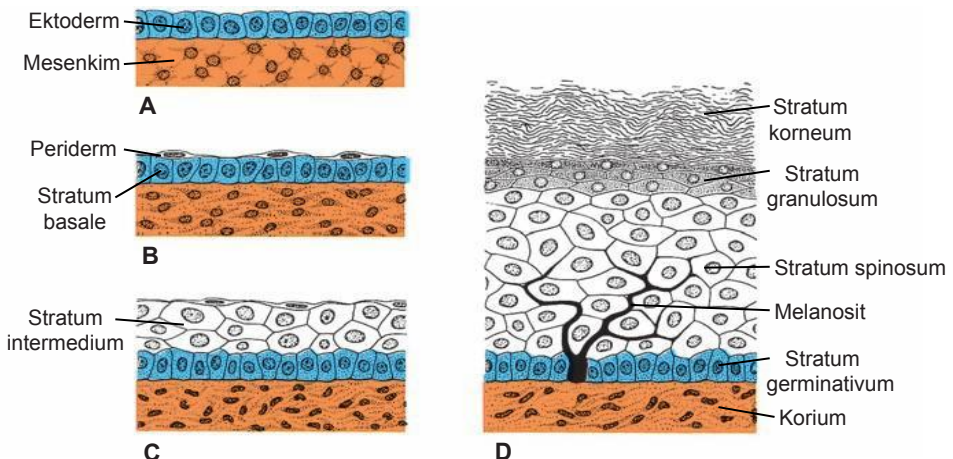
(*ridge*) dan cekungan (*hollow*) yang tercermin di permukaan kulit sebagai sidik jari

Stratum spinosum yang tebal terdiri dari sel-sel polihedral besar yang berisi tonofibril halus.

Stratum granulosum berisi granula keratohialin kecil di dalam selnya.

Stratum korneum, membentuk permukaan epidermis yang kuat mirip sisik, disusun oleh sel-sel mati yang terkemas rapat dan mengandung keratin.

Sel-sel periderm biasanya dilepaskan selama paruh kedua kehidupan intrauterin dan dapat ditemukan di dalam caftan amnion. Selama 3 bulan pertama perkembangan, epidermis diinvasi oleh sel-sel yang muncul dari **krista neuralis**. Sel-sel ini menyintesis pigmen melanin di dalam melanosom. Setelah terkumpul, melanosom dibawa melalui proses dendritik melanosit dan dipindahkan secara interseluler ke keratinosit kulit dan tunas rambut. Dengan cara ini, kulit dan rambut mendapatkan pigmentasinya.



Gambar 21.1 Pembentukan kulit di berbagai tahapan perkembangan. **A.** 5 minggu. **B.** 7 minggu. **C.** 4 bulan. **D.** Saat lahir.

Korelasi Klinis

Kelainan Pigmentasi

Dapat ditemukan sejumlah besar kelainan pigmentasi yang dapat diklasifikasikan sebagai penyakit perkembangan, fungsi dan kelangsungan hidup melanosit. Contoh kelainan fungsi melanosit mencakup **piebaldism** (hilangnya pigmen rambut secara bercak) dan **sindrom Waardenburg (WS)**, dengan gambaran bercak-bercak putih pada kulit dan rambut. Terdapat beberapa jenis WS, tetapi semuanya memiliki kesamaan karakteristik, berupa bercak-bercak putih pada rambut (biasanya suatu *forelock*), heterokromia iridis (warna mata berbeda), bercak putih pada kulit, dan tuli. Cacat ini timbul akibat kesalahan migrasi atau proliferasi sel krista neuralis (hilangnya melanosit yang berasal dari sel-sel ini di stria vaskularis di koklea menjadi penyebab ketulian pada penyakit ini). Beberapa tipe WS disebabkan oleh mutasi pada **PAX3**, termasuk WSI dan WS3.

Penyakit fungsi melanosit termasuk berbagai bentuk **albinisme** yang ditandai oleh berkurangnya atau hilangnya seluruh pigmentasi pada kulit, rambut dan mata. Kasus-kasus ini diklasifikasikan sebagai tipe lain **albinisme okulokutis (AOK)**. Pada kebanyakan kasus, kelainan sintesis atau pengolahan melanin menjadi penyebab kelainan tersebut.

Vitiligo disebabkan oleh hilangnya melanosit akibat gangguan autoimun. Ditandai dengan hilangnya pigmen secara bercak pada area yang terkena, mencakup kulit dan rambut di atasnya, dan mukosa mulut. Vitiligo juga terkait dengan penyakit autoimun lainnya, khususnya tiroid.

Sidik Jari

Epidermal ridge yang menghasilkan pola khas pada permukaan ujung jari, telapak tangan, dan telapak kaki, ditentukan secara genetik. Bubungan ini merupakan dasar untuk berbagai penelitian dalam genetika medis dan penyelidikan kasus kriminal (**dermatoglifik**). Pada anak dengan kelainan kromosom, pola epidermis di tangan dan jari kadang digunakan sebagai alat diagnostik.

Dermis

Dermis berasal dari mesenkim yang memiliki tiga sumber: (1) mesoderm lempeng lateral yang menyediakan sel-sel untuk dermis di ekstremitas dan dinding tubuh, (2) mesoderm paraksial yang menyediakan sel-sel untuk dermis di punggung, dan (3) sel krista neuralis yang menyediakan sel-sel untuk dermis di wajah dan leher. Selama bulan ketiga dan keempat, jaringan ini, **korium** (Gamb-

ar 21.1D), membentuk banyak struktur **papila iregular**, papila dermis, yang menonjol ke atas menembus epidermis. Sebagian besar papila ini mengandung sebuah kapiler kecil atau ujung saraf sensorik. Lapisan dermis yang lebih dalam, **subkorium**, mengandung banyak jaringan lemak.

Saat lahir, kulit dilapisi oleh pasta keputihan, **verniks kaseosa**, yang dibentuk oleh sekresi dari kelenjar sebacea dan degenerasi sel-sel epidermis dan rambut. Lapisan ini melindungi kulit dari efek maserasi cairan ketuban.

Korelasi Klinis

Keratinisasi Kulit

Iktiosis, keratinisasi kulit yang berlebihan adalah ciri khas sekelompok kelainan hereditas yang biasanya diwariskan sebagai sifat resesif autosom namun juga dapat terkait-X. Pada kasus-kasus yang berat, iktiosis dapat menyebabkan penampakan yang sangat menyeramkan, seperti pada kasus **janin harlequin** (Gambar 21.2).



Gambar 21.2 Iktiosis pada janin harlequin dengan penebalan masif pada lapisan keratin, yang memecah membentuk fisura-fisura di antara plak-plak yang menebal.

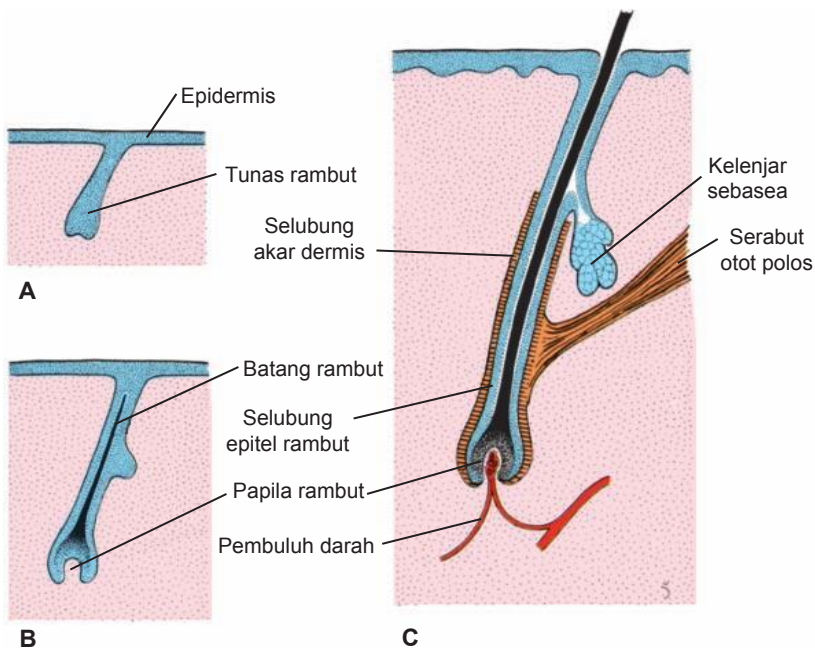
RAMBUT

Rambut mulai berkembang sebagai proliferasi epidermis padat dari lapisan germinativum yang menembus dermis di bawahnya (Gambar 21.3A). Di ujung terminalnya, tunas rambut mengalami invaginasi. Invaginasi ini, **papila rambut**, secara cepat terisi oleh mesoderm, tempat terbentuknya pembuluh darah dan ujung saraf (Gambar 21.3B,C). Tidak lama kemudian, sel-sel di pusat tunas rambut menjadi berbentuk seperti gelendong dan mengalami keratinisasi, membentuk **batang rambut**, sementara sel-sel perifer menjadi berbentuk kuboid dan membentuk **epitel selubung rambut** (Gambar 21.3B, C).

Selubung akar dermis dibentuk oleh mesenkim sekitar. Otot polos kecil, yang juga berasal dari mesenkim, biasanya melekat pada selubung akar

dermis. Otot tersebut adalah **m. arektor pili**. Proliferasi sel epitel yang terus menerus berlangsung di dasar batang rambut mendorong rambut ke atas, dan pada akhir bulan ketiga, rambut pertama muncul di permukaan di regio alis mata dan bibir atas. Rambut pertama yang muncul, **rambut lanugo**, rontok saat lahir dan kemudian digantikan oleh rambut yang lebih kasar yang tumbuh dari folikel-folikel rambut baru.

Dinding epitel folikel rambut biasanya menunjukkan tunas kecil yang menembus mesoderm sekitar (Gambar 21.3C). Sel-sel dari tunas ini membentuk **kelenjar sebacea**. Sel-sel dari regio sentral kelenjar mengalami degenerasi, membentuk substansi seperti lemak (**sebum**), yang disekresikan ke dalam folikel rambut, dan dari sana, sebum ini mencapai kulit.



Gambar 21.3 Perkembangan rambut dan kelenjar sebacea. **A.** 4 bulan. **B.** 6 bulan. **C.** Bayi baru lahir.

Korelasi Klinis

Kelainan Distribusi Rambut

Hipertrikosis (pertumbuhan rambut yang berlebihan) disebabkan oleh jumlah folikel rambut yang berlebihan. Kelainan ini dapat bersifat lokal di tempat-tempat tertentu di tubuh, terutama di regio lumbal bawah yang menutupi defek spina bifida okulta atau di seluruh tubuh (Gambar 21.4).

Atrikia, ketiadaan rambut secara kongenital, biasanya dikaitkan dengan abnormalitas turunan ektoderm lain, seperti gigi dan kuku.



Gambar 21.4 Anak dengan hipertrikosis

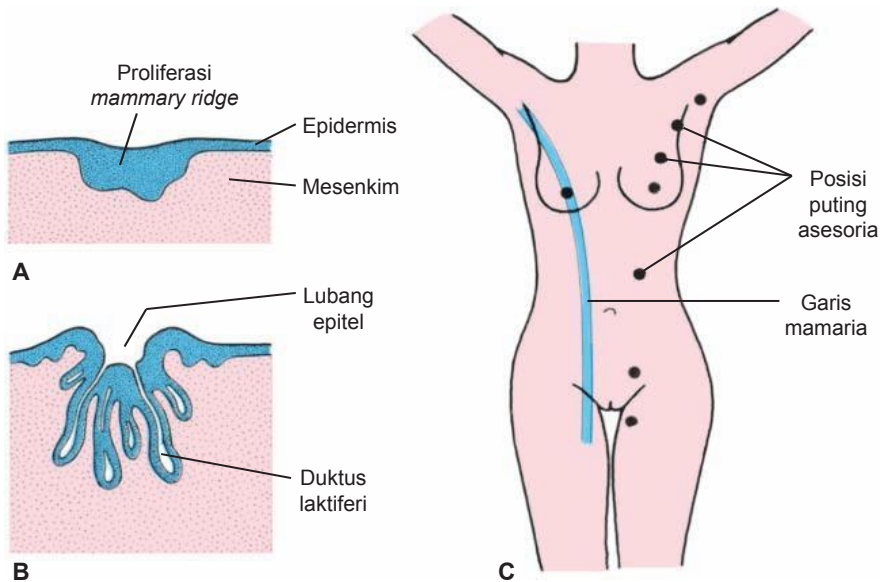
KELENJAR KERINGAT

Terdapat dua tipe kelenjar keringat: **ekrin** dan **apokrin**. Kelenjar keringat ekrin terbentuk di kulit di sebagian besar tubuh yang bermula sebagai tunas dari lapisan *germinativum* epidermis. Tunas ini tumbuh menembus dermis, dan ujungnya menggelum untuk membentuk bagian sekretorik kelenjar. Sel otot polos yang terkait dengan kelenjar juga berkembang dari tunas epidermis. Kelenjar ini berfungsi melalui mekanisme merokrin (eksositosis) dan terlibat dalam pengendalian suhu.

Kelenjar keringat apokrin tumbuh di area mana saja yang terdapat rambut tubuh, termasuk regio wajah, ketiak, dan pubis. Kelenjar ini mulai berkembang selama pubertas dan tumbuh dari tunas epidermis yang sama dengan yang menghasilkan folikel rambut. Dengan demikian, kelenjar keringat bermuara ke folikel rambut, bukan ke kulit. Keringat yang dihasilkan oleh kelenjar ini mengandung lemak, protein, dan feromon, dan bau yang berasal dari keringat ini disebabkan oleh bakteri yang memecah produk-produk tersebut. Harus diingat bahwa kelenjar-kelenjar ini diklasifikasikan sebagai apokrin karena sebagian sel sekretorik terlepas dan masuk ke dalam sekresi.

KELENJAR MAMARIA

Kelenjar mamaria adalah modifikasi kelenjar keringat dan mula-mula muncul sebagai pita penebalan epidermis bilateral yang disebut **garis mamaria** atau **mammary ridge**. Pada mudigah yang berusia 7 minggu, garis-garis ini membentang di kedua sisi tubuh dari pangkal ekstremitas atas ke regio ekstremitas bawah (Gambar 21.5C). Walaupun bagian utama setiap garis mamaria menghilang segera sesudah terbentuk, sebagian kecil di regio toraks menetap dan menembus mesenkim di bawahnya (lihat Gambar 21.5A). Di sini, garis ini membentuk 16 hingga 24 tunas, yang selanjutnya menghasilkan tunas-tunas kecil yang padat. Pada akhir kehidupan pranatal, tunas epitel mengalami kanalisasi dan membentuk **duktus laktiferi**. Mula-mula, **duktus laktiferi** membuka ke suatu lubang epitel kecil (Gambar 21.5B). Segera sesudah lahir, lubang ini berubah menjadi **puting payudara** melalui proliferasi mesenkim di bawahnya. Saat lahir, duktus laktiferi tidak memiliki alveolus sehingga tidak terdapat aparatus sekretorik. Namun, saat pubertas, peningkatan konsentrasi estrogen dan progesteron merangsang pembentukan cabang dari duktus-duktus untuk membentuk alveolus dan sel-sel sekretorik.



Gambar 21.5 A,B. Potongan-potongan melalui kelenjar mamaria yang sedang terbentuk, masing-masing pada bulan ketiga dan kedelapan. C. Posisi puting tambahan (*garis biru, garis mamaria*).

Korelasi Klinis

Kelainan Kelenjar Mamaria

Politelia adalah kondisi terbentuknya puting tambahan akibat menetapnya potongan-potongan garis mamaria (Gambar 21.5C). Puting tambahan dapat muncul di mana saja di sepanjang garis mamaria asli (Gambar 21.6) tetapi biasanya muncul di area ketiak.

Polimastia terjadi ketika sisa garis mamaria berkembang menjadi satu payudara utuh.

Inverted nipple (puting terbenam) adalah kondisi bermuaranya duktus laktiferi ke dalam lubang epitel asli yang telah gagal mengalami eversi.



Gambar 21.6 Anak dengan politelia bilateral (puting tambahan)

Ringkasan

Kulit dan struktur terkaitnya, rambut, kuku, dan kelenjar, dibentuk dari ektoderm permukaan. **Melanosit**, yang memberikan warna pada kulit, berasal dari **sel ksista neuralis**, yang bermigrasi ke dalam epidermis. Produksi sel-sel baru terjadi di dalam stratum **germinativum**. Sesudah bergerak ke

permukaan, sel-sel ini terlepas di stratum korneum (Gambar 21.1). Dennis, lapisan dalam (profunda) kulit, berasal dari mesoderm lempeng lateral dan dari dermatom somit.

Rambut dibentuk dari pertumbuhan sel-sel epidermis menembus ke dalam dermis di bawahnya. Pada usia sekitar 20 minggu, janin ditutupi oleh rambut halus, rambut lanugo, yang

rontok saat lahir. **Kelenjar sebacea, kelenjar keringat dan kelenjar mamaria**, semuanya berkembang dari proliferasi epidermis. Puting tambahan (**politelia**) dan payudara tambahan (**polimastia**) relatif sering dijumpai (Gambar 21.5 dan 21.6).

Masalah untuk Dipecahkan

1. Seorang wanita mempunyai puting tambahan di kedua sisi ketiak dan abdomennya. Apakah dasar embriologis untuk puting tambahan ini dan mengapa puting-puting tersebut muncul di lokasi-lokasi tersebut?

3

PART

Apendiks



BAB 1

1. Selama proses induksi, satu kelompok sel atau jaringan (*inducer*) menyebabkan sekelompok lainnya (*responder*) mengubah nasibnya. Sel-sel *responder* harus memiliki kompetensi untuk merespon, yang diberikan oleh faktor kompetensi. Sebagian besar proses induksi selama perkembangan mudigah melibatkan interaksi epitel-mesenkim, dan mencakup ginjal, turunan usus, ekstremitas dan banyak lainnya.
2. Pembentukan sinyal oleh *fibroblast growth factor* (FGF), yang merupakan bagian dari famili faktor pertumbuhan dan diferensiasi, dilakukan melalui mekanisme parakrin dan dapat terganggu di berbagai tingkatan. Sebagai contoh, bahkan perubahan yang sangat kecil pada ligan dan/atau reseptornya dapat mengubah pembentukan sinyal karena tingginya derajat spesifisitas di antara protein-protein ini. Perubahan yang demikian dapat disebabkan oleh mutasi gen, seperti yang telah terjadi pada reseptor FGF, yang menyebabkan defek pada tengkorak (lihat Bab 10). Juga, jika salah satu protein dalam rangkaian sinyal di sebelah hilir dari pengaktifan reseptor ini berubah, pembentukan sinyal normal dapat terganggu. Demikian juga, modifikasi pada faktor transkripsi atau tempat pengikatan DNAny dapat mengubah kualitas atau kuantitas protein yang dihasilkan. Untungnya, sistem ini memiliki sifat berlebihan yang dapat mengatasi perubahan-perubahan dalam jalur sinyal tersebut. Contoh paling sederhana adalah fakta bahwa pada beberapa kasus, satu protein FGF dapat menggantikan protein lainnya.

BAB 2

1. Penyebab tersering abnormalitas jumlah kromosom adalah *nondisjunction* selama meiosis atau mitosis. Karena alasan yang tidak diketahui, kromosom gagal berpisah selama pembelahan sel. *Nondisjunction* selama meiosis I atau II menyebabkan separuh gamet tidak memiliki salinan dan separuhnya lagi memiliki dua salinan kromosom. Jika fertilisasi terjadi antara gamet yang tidak memiliki kromosom dengan gamet normal, terjadi monosomi; jika fertilisasi terjadi

antara gamet dengan dua salinan dan gamet normal, terjadi trisomi. Trisomi 21 (sindrom Down), kelainan jumlah kromosom yang paling sering menyebabkan cacat lahir (disabilitas intelektual, kelainan wajah, malformasi jantung), biasanya disebabkan oleh *nondisjunction* pada ibu dan terjadi paling sering pada anak yang dilahirkan oleh ibu berusia lebih dari 35 tahun, yang mencerminkan fakta bahwa risiko *nondisjunction* pada meiosis meningkat seiring bertambahnya usia ibu. Trisomi lainnya yang menyebabkan sindrom perkembangan abnormal melibatkan kromosom 8, 9, 13 dan 18. Monosomi yang mengenai kromosom autosom bersifat fatal, tetapi monosomi pada kromosom X (sindrom Turner) masih memungkinkan janin hidup. Kondisi ini biasanya (80%) disebabkan oleh *nondisjunction* selama meiosis kromosom ayah dan ditandai dengan infertilitas, postur tubuh yang pendek, leher bersayap dan cacat lainnya. Penentuan kariotipe sel mudigah yang dilakukan melalui amniosintesis atau biopsi vilus korion (lihat *Korelasi Klinis* di Bab 9) dapat mendeteksi abnormalitas kromosom pranatal.

2. Kromosom kadang terputus dan potongan-potongannya dapat menimbulkan monosomi atau trisomi parsial atau melekat (mengalami translokasi) pada kromosom lainnya. Translokasi sebagian kromosom 21 ke kromosom 14, sebagai contoh, menjadi penyebab sekitar 4% kasus sindrom Down. Kromosom juga dapat diubah oleh mutasi pada gen tunggal. Risiko abnormalitas kromosom meningkat pada ayah dan ibu yang berusia lebih dari 35 tahun.
3. Mosaikisme terjadi ketika seorang individu memiliki dua atau lebih turunan sel yang berasal dari satu zigot tetapi memiliki karakteristik genetik yang berbeda. Turunan sel yang berbeda tersebut dapat terjadi akibat mutasi atau *nondisjunction* mitosis selama pembelahan, seperti pada beberapa kasus sindrom Down.

BAB 3

1. Peran korpus luteum adalah untuk menghasilkan hormon-hormon yang penting dalam mempersiapkan uterus untuk kehamilan dan kemudian mempertahankan kehamilan

tersebut sampai plasenta berfungsi sempurna (sekitar awal bulan keempat). Pada mulanya, progesteron adalah hormon primer yang dihasilkan, dan hormon ini menyebabkan uterus memasuki fase progestasional (sekretorik). Selanjutnya, estrogen dan progesteron dihasilkan untuk mempertahankan kehamilan. Korpus luteum berasal dari teka interna (berasal dari sel stroma ovarium) dan dari sel-sel granulosa yang menetap di dalam ovarium setelah ovulasi.

2. Tiga fase fertilisasi adalah (1) penetrasi korona radiata, (2) penetrasi zona pelusida, dan (3) penyatuan membran sel oosit dan sperma. Setelah terjadi penyatuan, sel telur mengalami reaksi korteks dan zona untuk mencegah polisperma. Granula korteks di dekat membran plasma oosit melepaskan enzim lisosom yang mengubah membran sel dan zona pelusida sedemikian rupa sehingga sperma lain tidak dapat masuk ke dalam sel telur.
3. Infertilitas terjadi pada sekitar 20% pasangan yang menikah. Penyebab utama infertilitas pada wanita adalah tersumbatnya tuba uterina (tuba falopii) yang disebabkan oleh pembentukan aringan parut akibat penyakit radang panggul yang berulang; pada pria, penyebab primer adalah hitung sperma yang rendah. Teknik fertilisasi in vitro (IVF) dapat mengatasi masalah-masalah ini, walaupun angka keberhasilannya rendah (sekitar 20%).
4. Penyakit radang panggul, seperti gonorea, adalah penyebab utama penyumbatan oviduktus (tuba uterina). Walaupun pasien dapat disembuhkan, pembentukan jaringan parut menutup lumen tuba dan mencegah lewatnya sperma menuju oosit dan oosit ke rongga uterus. IVF dapat mengatasi kesulitan ini dengan melakukan fertilisasi oosit wanita dalam biakan dan memindahkannya ke dalam uterus wanita tersebut untuk implantasi.

BAB 4

1. Minggu kedua dikenal sebagai minggu dua karena trofoblas berdiferensiasi menjadi dua lapisan, sinsiotrofoblas dan sitotrofoblas; embrioblas berdiferensiasi menjadi dua lapisan, epiblas dan hipoblas; mesoderm ekstraembrional membelah menjadi dua lapisan, lapisan splanknik (viseral) dan somatik (parietal); dan terbentuk dua rongga, rongga amnion dan *yolk sac*.
2. Tidaklah jelas mengapa konseptus tidak ditolak oleh sistem ibu. Bukti terakhir menunjukkan bahwa sekresi molekul imunosupresif, seperti sitokin dan protein,

dan ekspresi antigen *major histocompatibility complex* yang tidak dapat dikenali melindungi konseptus dari penolakan. Pada beberapa kasus, respon imunologis ibu memiliki pengaruh buruk terhadap kehamilannya, seperti pada beberapa kasus penyakit autoimun. Oleh sebab itu, pasien dengan lupus eritematosus sistemik mempunyai prognosis yang buruk dan riwayat abortus spontan multipel. Belum dapat ditarik kesimpulan bahwa antibodi ibu dapat menyebabkan cacat lahir.

3. Pada beberapa kasus, jaringan trofoblas adalah satu-satunya jaringan di uterus dan sel-sel yang berasal dari mudigah tidak ada atau hanya ada dalam jumlah sedikit. Kondisi ini disebut *mola hidatidosa*, yang karena asalnya dari trofoblas, menyekresikan gonadotropin korion manusia (hCG) dan mirip dengan tahap awal kehamilan. Kebanyakan mola mengalami abortus di awal kehamilan, tetapi pada mola yang mengandung sisa mudigah dapat menetap hingga trimester kedua. Jika bagian-bagian trofoblas tertinggal sesudah abortus spontan atau pengangkatan mola melalui pembedahan, sel-sel trofoblas tersebut dapat terus berproliferasi dan membentuk tumor yang dikenal sebagai *mola invasif*, atau *koriokarsinoma*. Karena perkembangan trofoblas awal dikendalikan oleh gen-gen ayah, diperkirakan bahwa asal mola mungkin berasal dari fertilisasi ovum tanpa nukleus.
4. Diagnosis yang paling mungkin adalah kehamilan ektopik di dalam tuba uterina, yang dapat dipastikan dengan ultrasonografi. Implantasi di dalam tuba uterina disebabkan oleh gangguan transpor zigot dan dapat disebabkan oleh jaringan parut. Sama seperti sindrom Down, frekuensi kehamilan ektopik meningkat seiring meningkatnya usia ibu di atas 35 tahun.

BAB 5

1. Sayangnya, mengonsumsi alkohol dalam jumlah besar pada semua tahap kehamilan dapat berpengaruh buruk pada perkembangan mudigah. Dalam kasus ini, wanita yang bersangkutan telah memajukan mudigahnya selama minggu ketiga kehamilan (dengan menganggap fertilisasi terjadi pada pertengahan siklus haid), pada waktu gastrulasi. Tahap ini khususnya rentan terhadap gangguan oleh alkohol dan dapat menyebabkan sindrom alkohol janin (disabilitas intelektual, wajah abnormal) (lihat Bab 9). Walaupun sindrom alkohol janin paling sering dijumpai pada anak dari wanita pecandu alkohol, tidak ada batas kadar alkohol darah yang *aman* yang ditentukan

untuk embriogenesis. Dengan demikian, karena alkohol menyebabkan cacat lahir dan merupakan penyebab utama disabilitas intelektual, dianjurkan agar wanita yang berencana hamil atau yang sedang hamil menghindari konsumsi alkohol dalam bentuk apa pun.

2. Massa yang demikian kemungkinan adalah teratoma sakrokoksigeal. Tumor ini muncul sebagai sisa garis primitif, biasanya di regio sakrum. Istilah teratoma merujuk pada fakta bahwa tumor mengandung berbagai tipe jaringan. Sebab tumor ini berasal dari garis primitif, yang mengandung sel-sel untuk ketiga lapisan germinativum, tumor ini dapat mengandung jaringan yang berasal dari ektoderm, mesoderm atau endoderm. Tumor ini tiga kali lebih sering dijumpai pada janin wanita daripada janin pria.
3. Bayi ini mengidap disgenesis kaudal dalam bentuk parah yang disebut *sirenomelia* (seperti duyung). *Sirenomelia*, yang terjadi dalam berbagai derajat, kemungkinan disebabkan oleh abnormalitas pada gastrulasi di segmen kaudal. Pada awalnya kondisi ini disebut *regresi kaudal*, tapi telah jelas bahwa tidak ada struktur yang mengalami regresi; struktur-struktur ini hanya tidak terbentuk. Juga dikenal sebagai *agenesis kaudal* dan *agenesis sakral*, *sirenomelia* ditandai oleh fleksi, inversi, rotasi lateral, dan kadang penyatuan ekstremitas bawah dalam derajat yang bervariasi; defek pada vertebra lumbal dan sakral; *agenesis* ginjal; anus imperforata; dan *agenesis* struktur-struktur genitalia interna kecuali testis dan ovarium. Penyebabnya tidak diketahui. Kondisi ini terjadi secara sporadis tetapi paling sering ditemukan pada bayi dari ibu pengidap diabetes.
4. Pasien ini mengidap sekuens lateralitas sisi kiri dan harus dievaluasi untuk mencari adanya cacat lain. Letak kiri-kanan ditentukan pada saat pembentukan garis primitif (gastrulasi) dan diatur oleh gen-gen, seperti *Nodal*, dan *PITX2* yang mengalami pembatasan ekspresinya. Pembalikan parsial asimetri kiri-kanan lebih sering dikaitkan dengan kecacatan lainnya dibandingkan dengan asimetri komplit (situs inversus).

BAB 6

1. Sel-sel yang menetap di dalam epiblas membentuk lapisan germinativum ektoderm. Regio sentral lapisan ini di sepanjang sumbu midigah berdiferensiasi menjadi lempeng saraf dan di minggu ketiga dan keempat kehamilan, tepi-tepi lempeng ini mulai meninggi dan membentuk lipatan saraf. Lipatan ini menggulung ke atas menjadi sebuah tabung dengan menyatu di garis tengah di sebelah dorsal. Penutupan lipatan dimulai di regio servikal dan menutup dari titik ini dengan arah kranial ke kaudal. Penuntasan proses penutupan terjadi di akhir minggu keempat kehamilan (28 hari). Seluruh proses pembentukan, peninggian dan penutupan lipatan disebut *neurulasi*. Defek tabung saraf terjadi bila proses penutupan gagal di salah satu atau lebih regio. Jika gagal terjadi di kranial, akibatnya adalah anensefalus; jika terjadi di kaudal, defeknya disebut *spinabifida*. Tujuh puluh persen defek ini dapat dicegah jika wanita mengonsumsi 400 ug asam folat setiap hari yang dimulai setidaknya 3 bulan sebelum konsepsi dan dilanjutkan selama kehamilan. Sebab 50% kehamilan tidak terencana, dianjurkan bahwa wanita usia subur mengonsumsi 400 Ag asam folat setiap hari.
2. Sel krista neuralis berasal dari ektoderm, yang muncul dari tepi (krista) lipatan saraf. Di regio kranial, sel-sel ini bermigrasi dari lipatan sebelum penutupan tabung saraf; sementara di regio kaudal (korda spinalis), sel-sel ini bermigrasi sesudah penutupan. BMP adalah protein kunci dalam membentuk tepi lipatan saraf dengan meningkatkan PAX3. PAX3 dan faktor transkripsi lainnya kemudian memulai kaskade genetik yang menspesifikasikan sel-sel krista. Dua komponen penting dari kaskade ini adalah faktor transkripsi FOXD3, yang menspesifikasikan sel-sel krista dan SLUG yang mendorong terjadinya migrasi sel krista. Sel-sel krista membentuk banyak struktur, termasuk tulang, jaringan ikat dan dermis pada wajah, ganglion saraf kranial, ganglion simpatis dan parasimpatis, melanosit dan septum konotrunkal di jantung (lihat Tabel 6.1, hal. 69).
3. Somit terbentuk dari bagian paraksial lapisan germinativum mesoderm. Pertama kali muncul sebagai balok-balok segmental mesoderm yang tersusun longgar (somitomer) di sepanjang sumbu midigah. Kemudian sel-sel ini mengalami proses epitelisasi untuk membentuk somit yang terdiri dari bagian ventral, sklerotom dan bagian dorsal yang mempunyai dua jenis sel: dermatom (bagian sentral) dan miotom (bagian medial dan lateral). Sel-sel di regio miotom berproliferasi dan bermigrasi di bawah dermatom untuk membentuk dermomiotom. Pada akhirnya, seluruh sel di dalam somit kehilangan karakteristik epitelnya dan menjadi mesenkim lagi. Sel-sel sklerotom bermigrasi untuk membentuk vertebra dan kosta, miotom membentuk otot tulang rangka, dan dermatom membentuk dermis punggung.
4. Pembuluh darah terbentuk melalui vaskulogenesis, dengan sel-sel di dalam pulau darah menyatu untuk membentuk tabung endotel; dan melalui angiogenesis, yaitu pembuluh darah dibentuk oleh tunas dari pembuluh darah yang sudah ada. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) merangsang kedua tipe pembentukan pembuluh

darah. Pada beberapa kasus, proliferasi kapiler yang berlebihan menyebabkan tumor yang disebut *hemangioma*, tetapi belum jelas apakah ekspresi VEGF yang berlebihan turut berperan menjadi penyebabnya.

5. Tabung usus mempunyai tiga bagian: usus depan, usus tengah dan usus belakang. Usus tengah mempertahankan hubungan dengan *yolk sac* yang disebut duktus vitelinus (*yolk sac*) dan struktur ini belum menutup sempurna hingga pada perkembangan selanjutnya. Lubang ke dalam usus faring ditutup oleh membrana orofaringealis yang mengalami degenerasi di minggu keempat; lubang ke dalam usus belakang ditutup oleh membrana kloakalis yang mengalami degenerasi di minggu ketujuh.
6. Perkembangan selama minggu ketiga hingga kedelapan sangat penting karena inilah masa ketika populasi sel yang berperan dalam pembentukan organ terjadi dan ketika primordium organ dibentuk. Di awal minggu ketiga, gastrulasi mulai menghasilkan sel-sel yang membentuk ketiga lapisan germinativum yang berperan dalam organogenesis. Di akhir minggu ketiga, diferensiasi sistem saraf pusat dimulai dan selama 5 minggu berikutnya, seluruh primordium untuk sistem organ utama akan dibentuk. Pada masa ini, sel-sel berproliferasi dengan cepat, dan sinyal sel-sel yang penting bermunculan. Fenomena ini terutama sensitif terhadap gangguan oleh faktor dari luar, seperti gangguan dari lingkungan, obat farmasi, dan penyalahgunaan obat-obatan. Oleh sebab itu, paparan terhadap faktor-faktor ini dapat menyebabkan abnormalitas yang dikenal sebagai cacat lahir atau malformasi kongenital.

BAB 7

1. Kegagalan membrana pleuroperitonealis kin untuk menutup kanalis perikardioperitonealis di sisi yang sama menjadi penyebab terjadinya defek tersebut. Saluran ini berukuran lebih besar di sisi kiri daripada sisi kanan, menutup belakangan sehingga kemungkinan lebih rentan untuk mengalami abnormalitas. Derajat hipoplasia paru yang disebabkan oleh kompresi oleh visera abdomen menentukan nasib bayi. Penatalaksanaannya memerlukan perbaikan defek secara pembedahan, dan usaha untuk memperbaiki malformasi in utero telah dapat dilakukan.
2. Defek tersebut adalah gastroskisis. Defek ini terjadi akibat kelemahan di dinding tubuh yang disebabkan oleh penutupan abnormal dinding tubuh ventral. Karena usus tidak tertutupi oleh

amnion, usus dapat mengalami nekrosis akibat paparan terhadap cairan amnion. Lengkung usus juga mungkin dapat terpelintir satu sama lain (*volvulus*), menghentikan suplai darah dan menimbulkan infark. Gastroskisis tidak terkait dengan abnormalitas genetik dan hanya 15% yang mengalami malformasi lainnya. Oleh sebab itu, jika kerusakan usus tidak terlalu luas, angka keberhasilan hidup bayi cukup baik..

3. Selama minggu keempat, septum transversum, yang membentuk tendon sentral diafragma, terletak di hadapan segmen servikal tiga hingga lima (C3 hingga C5). Seiring dengan berkembangnya mudigah dan lipatan kepala melengkung ke ventral, posisi septum transversum (diafragma) bergeser ke kaudal ke dalam rongga toraks. Meskipun demikian, otot-otot untuk diafragma berasal dari segmen servikal asl yang terletak di tempat asalnya. Dengan demikian, karena sel-sel otot selalu membawa saraf dari tempat asalnya ke tempat sel-sel ini bermigrasi, maka nervus frenikus dari C3, C4 dan C5 yang menyarafi diafragma (C3, C4 dan C5 mempertahankan diafragma tetap hidup).

BAB 8

1. Kelebihan cairan amnion disebut hidramnion atau polihidramnion, dan pada sebagian besar kasus (35%) tidak diketahui penyebabnya (idiopatik). Insidensi yang tinggi (25%) juga terkait dengan diabetes ibu dan dengan cacat lahir yang mengganggu kemampuan janin untuk menelan, seperti atresia esofagus dan anensefalus.
2. Tidak. Ia tidak benar. Plasenta tidak bekerja sebagai sawar total, dan banyak senyawa yang dapat lewat dengan bebas, khususnya substansi lipofilik, seperti toluen dan alkohol. Selanjutnya, di masa awal kehamilan, plasenta belum berkembang sempurna dan mudigah sangat rentan. Minggu-minggu awal ini juga sangat sensitif terhadap gangguan oleh senyawa-senyawa seperti toluen, yang menyebabkan embriopati toluen.

BAB 9

1. Defek tabung saraf, seperti spina bifida dan anensefalus, menghasilkan peningkatan kadar cefetoprotein (AFP), sama seperti pada defek abdomen, seperti gastroskisis dan omfalokel. Kadar AFP serum ibu juga meningkat sehingga dapat digunakan sebagai pemeriksaan penapis yang dipastikan dengan amniosentesis. Ultrasonografi digunakan untuk memastikan diagnosis.
2. Sebab sindrom Down merupakan abnormalitas kromosom yang paling sering disebabkan oleh

trisomi 21 (lihat Bab 2), sel-sel untuk analisis kromosom dapat diambil melalui amniosentesis atau biopsi vilus korion (CVS, *chorionic villus biopsy*). CVS memiliki keunggulan, yaitu dapat segera memperoleh sel dalam jumlah memadai untuk dapat dianalisis; sementara sel-sel yang diperoleh melalui amniosentesis, yang biasanya tidak dilakukan sebelum usia kehamilan 14 minggu, harus dibiakkan selama 2 minggu agar memperoleh jumlah yang memadai. Risiko kematian janin akibat CVS adalah 1%, yaitu sekitar 2 kali lebih tinggi daripada yang ditimbulkan oleh amniosentesis.

3. Keadaan janin sangat penting untuk menangani kehamilan, persalinan dan perawatan pascanatal. Ukuran, usia dan posisi penting untuk menentukan waktu dan cara persalinan. Mengetahui ada tidaknya cacat lahir penting untuk merencanakan perawatan pascanatal. Pemeriksaan-pemeriksaan untuk menentukan keadaan janin ditentukan oleh riwayat dan faktor ibu yang meningkatkan risiko, seperti paparan terhadap teratogen, abnormalitas kromosom pada salah satu orang tua, usia ibu yang lanjut, atau riwayat melahirkan bayi dengan cacat lahir.
4. Faktor-faktor yang memengaruhi kerja teratogen adalah: (1) genotipe ibu dan konseptus, (2) dosis dan lama paparan terhadap agen, dan (3) tahapan embriogenesis saat terjadi paparan. Sebagian besar malformasi mayor ditimbulkan selama periode mudigah (periode teratogenik), minggu ketiga hingga kedelapan kehamilan. Namun, tahapan sebelum periode ini, termasuk periode praimplantasi, dan sesudah minggu kedelapan (periode janin) tetap bersifat rentan. Otak, sebagai contoh, tetap sensitif terhadap gangguan selama periode janin. Tidak ada tahapan kehamilan yang bebas risiko dari gangguan teratogenik.
5. Wanita tersebut benar bahwa obat-obatan dapat bersifat teratogenik. Namun, hipertermia berat yang demikian diketahui dapat menyebabkan defek tabung saraf (*spina bifida* dan *anensefalus*) pada usia kehamilan ini. Oleh sebab itu, kita harus mempertimbangkan risiko teratogenisitas dari suatu obat antipiretik yang memiliki potensi teratogenik rendah, seperti aspirin dosis rendah, dibandingkan risiko hipertermia. Menariknya, malformasi telah dikaitkan dengan hipertemia yang disebabkan oleh sauna. Tidak tersedia informasi mengenai cacat lahir dan hipertermia akibat olah raga, tetapi aktivitas fisik yang berat (lari maraton) meningkatkan suhu tubuh secara bermakna dan mungkin sebaiknya dihindari selama kehamilan.
6. Sebab lebih dari 50% kehamilan tidak terencana, seluruh wanita usia subur harus mengonsumsi 400 ug asam folat setiap hari sebagai suplemen untuk mencegah defek tabung saraf. Jika seorang wanita

belum mengonsumsi folat dan merencanakan kehamilan, ia harus mulai mengonsumsi suplemen asam folat 3 bulan sebelum konsepsi dan diteruskan sepanjang kehamilan. Asam folat bersifat non toksik bahkan dalam dosis tinggi, dapat mencegah hingga 70% kejadian defek tabung saraf, dan dapat mencegah cacat jantung konotrunkal dan sumbing pada wajah.

7. Kekhawatiran wanita tersebut beralasan, karena bayi dari seorang ibu pengidap diabetes dependen insulin memperlihatkan insidensi yang lebih besar menderita cacat lahir, termasuk berbagai anomali minor dan mayor. Menempatkan ibu dalam pemantauan metabolik yang ketat menggunakan injeksi insulin multipel sebelum konsepsi dan selama kehamilan, secara bermakna menurunkan insidensi abnormalitas dan memberikan kemungkinan besar akan kehamilan yang normal. Skenario yang sama terjadi pada wanita yang mengalami fenilketonuria. Penatalaksanaan ketat terhadap penyakit pasien ini sebelum konsepsi dan selama kehamilan dapat benar-benar menghilangkan risiko defek kongenital pada keturunannya. Kedua situasi tersebut menekankan perlunya merencanakan kehamilan dan menghindari paparan teratogenik yang potensial, khususnya selama 8 minggu pertama kehamilan, saat sebagian besar defek ditimbulkan..

BAB 10

1. Sutura kranial adalah regio fibrosa di antara tulang-tulang pipih tengkorak. Regio membranosa di antara tulang-tulang pipih dikenal sebagai fontanel, dengan yang paling besar adalah fontanel anterior (ubun-ubun besar). Sutura dan fontanel ini memungkinkan: (1) molase kepala sewaktu kepala melewati jalan lahir dan (2) pertumbuhan otak. Pertumbuhan tengkorak, yang terus berlanjut sesudah lahir seiring dengan bertambah besarnya otak, paling besar selama 2 tahun pertama kehidupan. Penutupan prematur satu atau lebih sutura (kraniosinostosis) menyebabkan deformitas pada bentuk kepala, bergantung pada sutura mana yang terkena. Kraniosinostosis sering dikaitkan dengan defek tulang rangka lainnya, dan bukti menunjukkan bahwa faktor genetik berperan penting sebagai penyebabnya (lihat Tabel 10.1, hal. 139). Defek pada tulang panjang dan jari sering dikaitkan dengan malformasi lainnya dan harus dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan menyeluruh pada seluruh sistem. Kelompok defek yang terjadi secara bersamaan dengan penyebab yang sama disebut *sindrom*, dan anomali ekstremitas, terutama pada radius dan jari, merupakan komponen yang sering

tersebut. Diagnosis sindrom penting dalam menentukan risiko kekambuhan dan konseling orang tua untuk kehamilan berikutnya.

2. Pembentukan vertebra adalah proses yang rumit yang melibatkan pertumbuhan dan penyatuan bagian kaudal dari satu sklerotom dengan bagian kranial dari sklerotom yang berada di dekatnya. Tidak mengherankan, dapat terjadi kesalahan, dan menyebabkan penyatuan serta penambahan dan pengurangan jumlah vertebra (sekuens Klippel-Feil). Pada beberapa kasus, hanya separuh vertebra yang terbentuk (hemivertebra), yang menyebabkan asimetri dan melengkungnya tulang belakang ke lateral (skoliosis). Gen HOX (*homeobox*) yang membentuk pola vertebra mungkin mengalami mutasi yang menyebabkan sebagian dari satu vertebra tidak *terbentuk* sempurna. Skoliosis juga dapat disebabkan oleh kelemahan otot punggung.

BAB 11

1. Sel-sel otot berasal dari tepi bibir ventrolateral (VLL) dan dorsomedial (DML) somit. Sel-sel dari kedua regio ikut membentuk dermomiotor, dan selain itu, beberapa sel dari bibir VLL bermigrasi melewati Batas somitik lateral masuk ke dalam lapisan parietal mesoderm lempeng lateral. Bersama-sama, sel-sel ini dan mesoderm lempeng lateral membentuk ranah mesoderm abaksial, sementara mesoderm paraksial di sekeliling tabung saraf membentuk ranah mesoderm primaksial. Otot-otot yang berasal dari ranah primaksial meliputi otot-otot punggung, beberapa otot leher, beberapa otot gelang bahu, dan otot interkostal. Ranah abaksial membentuk sisa otot-otot aksial dan ekstremitas (lihat label 11.1, hal. 147).
2. Tidak dijumpai adanya m. pectoralis minor dan tidak terdapatnya seluruh atau sebagian m. pectoralis mayor. Defek yang dikenal sebagai *anomali Poland* ini adalah diagnosis yang paling mungkin. Anomali Poland sering dikaitkan dengan pendeknya jari-jari tengah (brachidaktili) dan penyatuan jari-jari (sindaktili). Hilangnya m. pectoralis mayor hanya menyebabkan sedikit kehilangan fungsi atau tidak menyebabkan kehilangan fungsi, karena dikompensasi oleh otot-otot lainnya. Namun, karakteristik defek yang mengubah bentuk cukup dapat meresahkan, terutama pada wanita.
3. Pembentukan pola untuk otot bergantung pada jaringan ikat yang dibentuk dari fibroblas. Di kepala, dengan pola otot ekspresi wajah yang rumit, sel krista neuralis mengarahkan pembentukan pola; di regio servikal dan oksipital, jaringan ikat dari somit yang

mengarahkannya; dan pada dinding tubuh dan ekstremitas, mesoderm somatik yang mengarahkannya.

4. Persarafan untuk otot-otot berasal dari tingkat vertebra, tempat sel-sel otot berasal dan hubungan ini dipertahankan ke mana pun sel otot bermigrasi. Dengan demikian, mioblas yang membentuk diafragma berasal dari segmen servikal 3, 4, dan 5, bermigrasi ke regio toraks dan membawa serta sarafnya.

BAB 12

1. Defek pada tulang panjang dan jari sering terkait dengan malformasi lainnya dan harus dilakukan pemeriksaan menyeluruh pada seluruh sistem. Kelompok defek yang muncul secara bersamaan dengan penyebab yang sama disebut sindrom, dan anomali ekstremitas, khususnya pada radius dan jari, adalah komponen yang sering dijumpai pada kelompok ini. Diagnosis sindrom penting dalam menentukan risiko kekambuhan dan untuk konseling orang tua mengenai kehamilan berikutnya.

BAB 13

1. Pada pemindaian ultrasonografi jantung, perlu dicari adanya gambaran empat ruang. Ruang-ruang dibagi oleh septum atrium di superior, septum ventrikel di inferior, dan bantalan endokardium di sekeliling kanalis atrioventrikularis di lateral. Bersama-sama, struktur-struktur ini membentuk tanda salib yang integritasnya dapat dilihat dengan ultrasonografi. Namun, dalam kasus ini, janin mungkin menderita defek septum ventrikel, malformasi jantung yang paling sering dijumpai, di pars membranasea septum. Integritas pembuluh darah besar juga harus diperiksa secara cermat, karena septum konotrunkal yang membagi saluran aorta dan pulmonal harus berkontak dengan pars membranasea septum interventrikulare agar struktur ini dapat berkembang secara normal.
2. Karena sel krista neuralis banyak berperan dalam pembentukan wajah dan septum konotrunkal, sel-sel ini mungkin telah terganggu. Sel krista mungkin telah gagal bermigrasi ke regio ini, gagal berproliferasi atau mungkin telah mati. Asam retinoat (vitamin A) adalah teratogen poten yang membidik sel krista neuralis di antara populasi sel lainnya. Karena retinoid efektif dalam mengobati akne, yang sering dialami oleh wanita muda usia subur,

pereseapan obat ini harus dilakukan secara hati-hati.

3. Jaringan bantalan endokardium penting untuk perkembangan struktur-struktur ini secara normal. Di kanalis atrioventrikularis komunis, bantalan endokardium superior, inferior dan dua bantalan endokardium lateral membagi lubang dan ikut membentuk katup mitral dan trikuspid di kanalis atrioventrikularis kiri dan kanan. Selain itu, bantalan superior dan inferior penting untuk penuntasan penyekatan atrium melalui penyatuan septum primum dan penyekatan ventrikel dengan membentuk pars membranasea septum interventrikulare. Jaringan bantalan di konus dan trunkus membentuk septum konotrunkal, yang melingkar ke bawah untuk memisahkan saluran aorta dan pulmonal dan menyatu dengan bantalan endokardium inferior untuk menyempurnakan septum interventrikulare. Oleh sebab itu, abnormalitas apapun pada jaringan bantalan dapat menyebabkan sejumlah cacat jantung, termasuk defek septum atrium dan ventrikel, transposisi pembuluh darah besar, dan abnormalitas saluran aliran keluar lainnya.
4. Pada perkembangan sistem vaskular untuk kepala dan leher, terbentuk serangkaian arkus arteri di sekitar faring. Sebagian besar dari arkus ini mengalami perubahan, termasuk regresi, seiring dengan modifikasi pola asal. Dua perubahan demikian yang dapat menyebabkan kesulitan menelan adalah: (1) arkus aortae ganda, yaitu menetapnya sebagian aorta dorsalis kanan (yang normalnya mengalami regresi) di antara arteri intersegmental ketujuh dan tautannya dengan aorta dorsalis kiri, yang menimbulkan suatu cincin vaskular di sekeliling esofagus; dan (2) arkus aortae kanan, tempat terbentuknya aorta ascendens dan arkus di sisi kanan. Jika pada kasus yang demikian, ligamentum arteriosum menetap di sisi kiri, maka ligamentum ini berjalan di belakang esofagus dan dapat menyebabkan konstiksi esofagus.

BAB 14

1. Bayi ini kemungkinan mengidap suatu jenis atresia trakeoesofagus dengan atau tanpa fistula trakeoesofagus. Bayi ini tidak dapat menelan, dan kondisi ini menyebabkan polihidramnion. Defek ini disebabkan oleh kelainan pembagian trakea dan esofagus oleh septum trakeoesophageale. Defek ini sering dikaitkan dengan malformasi lainnya, termasuk kumpulan dari anomali vertebra, atresia anus, cacat

jantung, anomali ginjal, dan defek ekstremitas yang dikenal sebagai *asosiasi VACTERL*.

2. Bayi yang dilahirkan sebelum usia kehamilan 7 bulan belum menghasilkan surfaktan dalam jumlah memadai untuk menurunkan tegangan permukaan di dalam alveolus untuk memungkinkan fungsi paru yang normal. Akibatnya, alveolus kolaps, menyebabkan sindrom distres pernapasan. Pemberian steroid selama kehamilan dan penggunaan surfaktan buatan telah memperbaiki prognosis bayi-bayi ini.

BAB 15

1. Bayi ini kemungkinan menderita suatu jenis atresia esofagus dan/ atau fistula trakeoesofagus. Pada 90% kasus ini, bagian proksimal esofagus berujung di kantong buntu, dan fistula menghubungkan bagian distal dengan trakea. Terjadi polihidramnion karena bayi ini tidak dapat menelan cairan amnion. Aspirasi cairan saat lahir dapat menyebabkan pneumonia. Defek ini disebabkan oleh kelainan pemisahan divertikulum respiratorium dari usus depan oleh septum trakeoesophageale.
2. Kemungkinan diagnosisnya adalah omfalokel akibat kegagalan usus yang mengalami herniasi untuk kembali ke dalam rongga abdomen pada usia kehamilan 10-12 minggu. Sebab usus normalnya mengalami herniasi ke dalam tali pusat, maka usus ini ditutupi oleh amnion. Situasi ini berbeda dengan gastroskisis, yaitu keadaan lengkung usus mengalami herniasi melalui defek dinding abdomen dan tidak ditutupi oleh amnion. Prognosisnya buruk, karena 25% bayi dengan omfalokel meninggal sebelum lahir, 40-88% terkait dengan anomali lainnya, dan sekitar 15% memperlihatkan abnormalitas kromosom. Jika tidak ada defek penyulit lainnya, perbaikan dengan pembedahan mungkin dilakukan, dan di tangan ahli, angka kelangsungan hidupnya 100%.
3. Bayi ini menderita anus imperforata dengan fistula rektovagina, bagian dari suatu kompleks atresia anorektal. Tampaknya bayi ini menderita atresia anorektal letak tinggi, karena fistula menghubungkan rektum ke vagina, yang menyebabkan mekonium (isi usus) dijumpai pada vagina. Defek ini kemungkinan disebabkan oleh kloaka yang terlalu kecil sehingga membrana kloakalis memendek di posterior. Kondisi ini menyebabkan lubang usus belakang bergeser ke anterior. Semakin kecil bagian posterior kloaka, semakin ke anterior pergeseran lubang usus belakang, yang menyebabkan defek dengan letak lebih tinggi.

BAB 16

1. Ketiga sistem yang dibentuk adalah pronefros, mesonefros, dan metanefros-seluruh turunan mesoderm intermediet. Ketiganya terbentuk dalam urutan dari kranial-ke-kaudal. Oleh sebab itu, pronefros terbentuk di segmen servikal di akhir minggu ketiga tetapi bersifat rudimenter dan secara cepat mengalami regresi. Mesonefros, yang mulai terbentuk di awal minggu keempat, meluas dari regio toraks ke regio lumbal bagian atas. Mesonefros bersegmen hanya di bagian atasnya dan berisi tubulus ekskretorik yang terhubung dengan duktus mesonefrikus (wolffii). Ginjal juga mengalami regresi namun mungkin berfungsi untuk waktu singkat. Ginjal ini lebih penting karena tubulus dan duktus koligens ikut membentuk duktus genitalis pada pria. Duktus koligens di dekat testis membentuk duktulus eferens, sementara duktus mesonefrikus membentuk epididimis, duktus deferens, dan duktus ejakulatorius. Pada wanita, tubulus dan duktus ini mengalami degenerasi, karena untuk mempertahankan kedua struktur ini bergantung pada produksi testosteron. Metanefros terletak di dalam regio pelvis sebagai suatu massa mesoderm non-segmental (blastema metanefros) yang membentuk ginjal definitif. Tunas ureter tumbuh dari duktus mesonefrikus, dan berkontak dengan blastema metanefros sehingga menginduksi blastema untuk berdiferensiasi. Tunas ureter membentuk duktus koligens dan ureter, sementara blastema metanefros membentuk nefron (unit ekskretorik), yang masing-masing terdiri dari satu glomerulus (kapiler) dan tubulus ginjal.
2. Baik ovarium maupun testis berkembang di dalam rongga abdomen dari mesoderm intermediet di sepanjang *urogenital ridge*. Keduanya juga bergerak turun melalui mekanisme yang serupa dari posisi aslinya, tetapi uterus mencegah migrasi ovarium keluar dari rongga abdomen. Namun, pada pria, terdapat suatu pematatan mesenkim, gubernakulum (yang juga terbentuk pada wanita tetapi melekat pada uterus), yang melekatkan kutub kaudal testis, mula-mula ke regio inguinal dan kemudian ke penebalan skrotum. Pertumbuhan dan retraksi gubernakulum, bersama dengan peningkatan tekanan intra-abdomen, menyebabkan testis bergerak turun. Kegagalan proses ini menyebabkan testis tidak bergerak turun (undesensus testis), yang dikenal sebagai kriptorkismus. Sekitar 2-3% bayi laki-laki cukup bulan mengalami undesensus testis ini, dan pada 25% dari mereka, kondisi ini terjadi di kedua sisi (bilateral). Pada banyak

kasus, undesensus testis bergerak turun pada usia 1 tahun. Jika tidak, pemberian testosteron (karena hormon ini diduga berperan dalam pergerakan turun) atau pembedahan mungkin diperlukan. Bila kondisinya bilateral, mungkin dapat memengaruhi kesuburan.

3. Genitalia eksterna pria dan wanita melewati tahap indeferen, saat kedua jenis kelamin ini tidak bisa dibedakan. Di bawah pengaruh testosteron, struktur-struktur ini menjadi terlihat maskulin, tetapi turunannya homolog di antara pria dan wanita. Homolog ini mencakup: (1) klitoris dan penis, yang berasal dari tuberkulum genitale; (2) labia mayora dan skrotum, yang berasal dari penebalan genital yang menyatu pada pria; dan (3) labia minora dan uretra penis, yang berasal dari lipatan uretra yang menyatu pada pria. Selama tahap-tahap awal, tuberkulum genitale lebih besar pada wanita daripada pria, dan hal ini telah menyebabkan kesalahan identifikasi jenis kelamin dengan ultrasonografi.
4. Uterus dibentuk melalui penyatuan bagian bawah duktus paramesonefrikus (miillerian). Berbagai abnormalitas pernah dilaporkan; yang paling sering adalah adanya dua kornu uterus (uterus bikornis). Komplikasi defek ini mencakup kesulitan untuk hamil, tingginya insidensi abortus spontan, dan kelainan letak janin. Pada beberapa kasus, sebagian uterus memiliki ujung buntu (kornu rudimenter), menyebabkan masalah pada haid dan nyeri abdomen.

BAB 17

1. Sel krista neuralis penting bagi perkembangan kraniofasial karena sel ini ikut membentuk banyak struktur di regio ini. Sel-sel ini membentuk seluruh tulang wajah dan bagian anterior kubah kranium dan jaringan ikat yang menghasilkan pola otot wajah. Sel-sel ini juga turut membentuk ganglion saraf kranial, meningen, dermis, odontoblas dan stroma untuk kelenjar yang berasal dari kantong faring. Selain itu, sel krista yang berasal dari regio otak belakang di lipatan saraf bermigrasi ke ventral untuk ikut menyekat regio konotrunkal jantung menjadi pembuluh aorta dan pulmonal. Sayangnya, sel krista tampaknya rentan terhadap sejumlah senyawa, termasuk alkohol dan retinoid, kemungkinan karena sel-sel ini tidak memiliki enzim superoksida dismutase dan katalase yang membersihkan radikal bebas yang toksik. Banyak defek kraniofasial disebabkan oleh gangguan pada sel krista neuralis dan dapat terkait dengan abnormalitas jantung karena sel-sel ini berperan dalam morfogenesis jantung.

2. Anak tersebut kemungkinan mengidap anomali DiGeorge, yang ditandai dengan defek kraniofasial jenis ini dan hilangnya sebagian atau seluruh jaringan timus. Hilangnya jaringan timus mengganggu sistem imun, yang menyebabkan berbagai infeksi. Kerusakan pada sel kista neuralis kemungkinan besar menjadi penyebab sekuens ini, karena sel-sel ini berperan dalam perkembangan seluruh struktur ini, termasuk stroma timus. Teratogen, seperti alkohol, telah terbukti menyebabkan defek ini secara eksperimental.
3. Anak dengan sumbing bibir di garis tengah sering mengalami disabilitas intelektual. Sumbing di garis tengah terkait dengan hilangnya struktur di garis tengah lainnya, termasuk struktur yang berada di otak. Dalam bentuk ekstrim, seluruh struktur garis tengah di kranial lenyap, dan kedua ventrikel lateral hemisferium serebri menyatu menjadi satu ventrikel, suatu kondisi yang disebut holoprosensefalus. Sumbing di garis tengah, yang terjadi ketika lipatan saraf kranial mulai terbentuk (sekitar hari ke-19 hingga ke-21), disebabkan oleh hilangnya jaringan di garis tengah di regio lempeng prekorda.
4. Anak ini kemungkinan besar mempunyai kista tiroglossus akibat regresi duktus tiroglossus yang tidak sempurna. Kista ini dapat terbentuk di mana saja di sepanjang garis penurunan kelenjar tiroid sewaktu tiroid bermigrasi dari regio foramen sekum lidah ke posisinya di leher. Kista harus dibedakan dari jaringan kelenjar ektopik, yang juga mungkin menetap di sepanjang jalur ini.
- rik terletak di dalam kornu ventral korda spinalis; sementara badan sel untuk neuron sensorik terletak di luar korda spinalis di ganglion radiks dorsal dan merupakan turunan sel kista neuralis. Oleh sebab itu, saraf spinal mengandung serabut motorik dan sensorik. Setiap saraf spinal berukuran sangat pendek dan hampir langsung terbagi di setiap foramen intervertebrale menjadi ramus primer dorsal (ke otot-otot punggung) dan ramus primer ventral (ke otot ekstremitas dan dinding tubuh). Setiap ramus ini adalah saraf campuran yang mengandung serabut motorik dan sensorik.
3. Pungsi lumbal dilakukan di antara vertebra L4 dan vertebra L5, karena korda spinalis berakhir di vertebra L2 hingga L3. Oleh sebab itu, pungsi lumbal mungkin dilakukan untuk memperoleh cairan serebrospinal di tingkat ini tanpa mencederai korda spinalis. Ruang ini tercipta karena setelah bulan ketiga, korda, yang mula-mula membentang sepanjang kolumna vertebralis, tidak memanjang secepat dura dan kolumna vertebralis, sehingga pada orang dewasa, korda spinalis berakhir di L2 hingga L3.
4. Dasar embriologis untuk sebagian besar defek tabung saraf adalah terhambatnya penutupan lipatan saraf di neuroporus kranial dan kaudal. Selanjutnya, defek dapat terjadi di struktur sekitar, yang menyebabkan anensefalus, beberapa jenis ensefalokel, dan spina bifida sistika. Defisit neurologis berat menyertai abnormalitas di regio ini. Defek tabung saraf, yang terjadi pada sekitar 1 dalam 1.500 kelahiran, dapat didiagnosis pranatal dengan ultrasonografi dan temuan adanya peningkatan kadar α -fetoprotein di serum ibu dan cairan amnion. Bukti terbaru memperlihatkan bahwa pemberian suplemen asam folat 400 gg setiap hari yang dimulai 3 bulan sebelum konsepsi dapat mencegah hingga 70% defek ini.

BAB 18

1. Saraf kranial dan spinal adalah homolog, tetapi keduanya berbeda karena saraf kranial jauh kurang konsisten dalam komposisinya. Neuron motorik untuk keduanya terletak di lempang basal sistem saraf pusat; dan ganglion sensorik, yang berasal dari kista neuralis, terletak di luar sistem saraf pusat. Serabut dari neuron sensorik bersinaps pada neuron lempeng alar korda spinalis dan otak. Tiga saraf kranial (I, II, dan VIII) seluruhnya bersifat sensorik; empat (IV, VI, XI, dan XII) seluruhnya bersifat motorik; tiga (VII, IX, dan X) memiliki serabut motorik, sensorik dan parasimpatis; dan satu (III) hanya memiliki komponen motorik dan parasimpatis. Sedangkan saraf spinal, masing-masing memiliki serabut motorik dan sensorik.
2. Komponen yang bersama-sama membentuk saraf spinal adalah radiks dorsal dan ventral, yang mengandung serabut sensorik (afere) dan motorik (eferen). Badan sel untuk neuron moto-
5. Kondisi ini, hidrosefalus, disebabkan oleh tersumbatnya aliran cairan serebrospinal dari ventrikel lateral melalui foramen Monro dan akueduktus serebri masuk ke dalam ventrikel keempat dan keluar ke ruang subaraknoid, tempat cairan ini akan diresorpsi. Pada kebanyakan kasus, sumbatan terjadi di akueduktus serebri di otak tengah. Kondisi ini dapat terjadi akibat penyebab genetik (resesif terkait-X) atau infeksi virus (toksoplasmosis, sitomegalovirus).
6. Sistem saraf otonom terdiri dari sistem simpatis dan parasimpatis. Bagian simpatis mempunyai neuron preganglionnya yang terletak di kornu intermediat korda spinalis dari T1 hingga L2. Bagian parasimpatis berasal dari kraniosakral dengan neuron pre-

ganglionnya berada di otak dan korda spinalis (S2 hingga S4). Jalur keluar kranial dibawa oleh saraf kranial III, VII, IX, dan X. Badan sel postganglion untuk kedua sistem berasal dari sel krista neuralis.

BAB 19

1. Plakoda adalah suatu regio ektoderm kuboid yang menebal dan menjadi berbentuk kolomnar. Plakoda otika terbentuk di kedua sisi otak belakang dan kemudian mengalami invaginasi untuk membentuk vesikula otika. Plakoda membentuk organ-organ sensorik, dan begitu pula plakoda otika. Oleh sebab itu, dari vesikula otika, terbentuk kantong keluar berbentuk tubulus dan berdiferensiasi menjadi sakulus, utrikulus, kanalis semisirkularis dan duktus koklearis dan endolimfatikus. Bersama-sama, struktur-struktur ini membentuk labirin membranosa di telinga dalam.
2. Kavitas timpani (telinga tengah) dan tuba auditiva adalah turunan dari kantong faring pertama dan dilapisi oleh endoderm. Kantong ini meluas ke lateral dan menyatu dengan tulang-tulang pendengaran dan membentuk rongga telinga tengah, sementara bagian medial memanjang untuk membentuk tuba auditiva yang mempertahankan hubungan dengan faring. Membrana timpanika (gendang telinga) terbentuk dari jaringan yang memisahkan kantong faring pertama dari celah faring pertama. Struktur ini dilapisi oleh endoderm di bagian dalam dan ektoderm di bagian luar dengan lapisan mesenkim yang tipis di bagian tengah.
3. Mikrosia merupakan cacat telinga luar yang dapat berkisar dari telinga berbentuk normal tetapi kecil sampai tidak adanya telinga (anosia). Cacat lainnya terjadi pada 20-40% anak dengan mikrosia atau anosia, termasuk spektrum okuloaurikulovertebral (mikrosomia hemifasial), yang cacat kraniofasialnya dapat bersifat asimetris. Sebab telinga luar berasal dari tonjolan (*hillock*) pada dua arkus faring pertama, yang sebagian besar dibentuk oleh sel krista neuralis, populasi sel ini berperan pada sebagian besar malformasi telinga luar.

BAB 20

1. Lensa dibentuk dari penebalan ektoderm (plakoda lentis) yang berdekatan dengan

cawan optik. Induksi lensa mungkin dimulai sejak dini, tetapi kontak dengan cawan optik memiliki peranan dalam proses ini dan dalam pemeliharaan dan diferensiasi lensa. Oleh sebab itu, jika cawan optik gagal berkontak dengan ektoderm atau jika sinyal molekular atau selular yang penting untuk perkembangan lensa terganggu, maka tidak akan terbentuk lensa.

2. Rubela diketahui dapat menyebabkan katarak, mikroftalmia, tuli kongenital, dan malformasi jantung. Paparan selama minggu keempat hingga minggu kedelapan menyebabkan keturunan berisiko mengalami satu atau lebih cacat lahir.
3. Sewaktu cawan optik mencapai ektoderm permukaan, cawan optik melakukan invaginasi dan di sepanjang permukaan ventralnya, cawan ini membentuk suatu fisura yang membentang di sepanjang tangkai optik. Arteri hialoidea mencapai rongga mata bagian dalam melalui fisura ini. Normalnya, bagian distal arteri hialoidea mengalami degenerasi, dan fisura koroidea menutup dengan penyatuan tepi-tepinya. Jika penyatuan ini tidak terjadi, akan timbul koloboma. Defek (celah) ini dapat terjadi di mana saja di sepanjang fisura. Jika defek ini terjadi di distal, akan terbentuk koloboma iris; jika defek terjadi di proksimal, terbentuk koloboma retina, koroid dan nervus optikus, bergantung pada perluasannya. Mutasi pada *PAX2* dapat menyebabkan koloboma nervus optikus dan menjadi penyebab tipe lainnya juga. Mutasi pada gen ini juga telah dikaitkan dengan defek pada ginjal dan sindrom koloboma ginjal.

BAB 21

1. Pembentukan kelenjar mamaria dimulai sebagai tumbuhnya tunas epidermis ke dalam mesenkim di bawahnya. Tunas-tunas ini normalnya terbentuk di regio pektoralis di sepanjang bubungan ektoderm yang tebal, garis mamaria atau garis susu. Garis atau bubungan ini meluas dari aksila ke paha di kedua sisi tubuh. Kadang, terjadi pertumbuhan epidermis di tempat-tempat tambahan sehingga timbul puting tambahan (politelia) dan payudara tambahan (polimastia). Struktur tambahan ini selalu muncul di sepanjang garis susu dan biasanya di regio aksila. Kondisi yang sama juga terjadi pada pria.

D A F T A R G A M B A R

- Gambar 2.2** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 2.7** Dicitak ulang atas izin dari Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. *Principles of Medical Genetics*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1998:166.
- Gambar 2.8** Atas izin dari Dr. Barbara DuPont, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 2.9A,B** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 2.10** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 2.11** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 2.12** Atas izin dari Dr. David Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, University of Indiana School of Medicine.
- Gambar 2.13** Atas izin dari Dr. David Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, University of Indiana School of Medicine.
- Gambar 2.14** Atas izin dari Dr. R. J. Gorlin, Department of Oral Pathology and Genetics, University of Minnesota.
- Gambar 2.15A,B** Atas izin dari Dr. Barbara DuPont, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 3.5A** Atas izin dari Dr. P. Motta, Department of Anatomy, University of Rome.
- Gambar 3.7A,B** Atas izin dari the Carnegie Collection, National Museum of Health and Medicine, Washington, DC.
- Gambar 3.9A,B** Atas izin dari Dr. Caroline Ziomeck, Genzyme Transgenic Corporation, Framingham, MA.
- Gambar 3.10A** Atas izin dari the Carnegie Collection, National Museum of Health and Medicine, Washington, DC.
- Gambar 4.2** Atas izin dari the Virtual Human Embryo Project (<http://virtualhumanembryo.lsuhsu.edu>), Provided by John Cork.
- Gambar 4.5** Atas izin dari the Virtual Human Embryo Project (<http://virtualhumanembryo.lsuhsu.edu>), Provided by John Cork.
- Gambar 4.7** Atas izin dari the Virtual Human Embryo Project (<http://virtualhumanembryo.lsuhsu.edu>), Provided by John Cork.
- Gambar 4.8** Dimodifikasi dari Hamilton WJ, Mossman HW. *Human Embryology*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1972.
- Gambar 5.2C** Atas izin dari Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular and Developmental Biology Department, University of Michigan.
- Gambar 5.5** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 5.7** Dicitak ulang atas izin dari Smith JL, Gestland KM, Schoenwolf GC. Prospective fate map of the mouse primitivestreak at 7.5 days of gestation. *Dev Dyn* 1994;201:279. Dicitak ulang atas izin dari Wiley Liss, Inc. A subsidiary of John Wiley and Sons, Inc.
- Gambar 5.8A,B** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 5.9** Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.
- Gambar 6.1C** Atas izin dari the Carnegie Collection, National Museum of Health and Medicine, Washington, DC.
- Gambar 6.2B,D** Atas izin dari Dr. Kohei Shiota, Department of Anatomy and Developmental Biology, Kyoto, Japan.
- Gambar 6.3B,D** Atas izin dari Dr. Kohei Shiota, Department of Anatomy and Developmental Biology, Kyoto, Japan.
- Gambar 6.5D** Atas izin dari Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular and Developmental Biology Department, University of Michigan.
- Gambar 6.7A,C** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 6.7B** Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.
- Gambar 6.9** Atas izin dari Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular, and Developmental Biology Department, University of Michigan.
- Gambar 6.10** Atas izin dari Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular, and Developmental Biology Department, University of Michigan.
- Gambar 6.14** Dimodifikasi dari Gilbert SF. *Developmental Biology*. 7th ed. Sunderland, MA: Sinauer; 2003.
- Gambar 6.16A,B** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 6.20** Dicitak ulang atas izin dari Coletta PL, Shimeld SM, Sharpe P. The molecular anatomy of Hox gene expression. *J Anat* 1994; 184:15.

- Gambar 6.21A,B** Atas izin dari the Carnegie Collection, National Museum of Health and Medicine, Washington, DC.
- Gambar 6.22** Atas izin dari Dr. E. Blechschmidt, Department of Anatomy, University of Gottingen.
- Gambar 6.23** Atas izin dari Dr. E. Blechschmidt, Department of Anatomy, University of Gottingen.
- Gambar 6.24** Dicitak ulang atas izin dari Hamilton WJ, Mossman HW. *Human Embryology*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1972.
- Gambar 7.3A–C** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 7.3D** Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.
- Gambar 7.4B** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 7.8C** Atas izin dari Dr. Don Nakayama, Department of Surgery, University of North Carolina.
- Gambar 8.4** Atas izin dari Dr. E. Blechschmidt, Department of Anatomy, University of Gottingen.
- Gambar 8.15** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 8.17A,B** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 8.20** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 8.21** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 8.23A,B** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 9.2** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 9.3** Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.
- Gambar 9.4A,B** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 9.5** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 9.6A–D** Atas izin dari Dr. Hytham Imseis, Department of Obstetrics and Gynecology, Mountain Area Health Education Center, Asheville, NC.
- Gambar 9.7A,B** Atas izin dari Dr. Hytham Imseis, Department of Obstetrics and Gynecology, Mountain Area Health Education Center, Asheville, NC.
- Gambar 9.8A–D** Atas izin dari Dr. Hytham Imseis, Department of Obstetrics and Gynecology, Mountain Area Health Education Center, Asheville, NC.
- Gambar 10.3** Dimodifikasi dari Gilbert SF. *Developmental Biology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc; 2010.
- Gambar 10.8A,B** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 10.9A** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 10.9B,C** Atas izin dari Dr. Michael L. Cunningham, Division of Craniofacial Medicine, Children's Craniofacial Center, University of Washington.
- Gambar 10.10A** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 10.10B** Atas izin dari Dr. J. Jane, Department of Neurosurgery, University of Virginia.
- Gambar 10.10C** Atas izin dari Dr. Michael L. Cunningham, Division of Craniofacial Medicine, Children's Craniofacial Center, University of Washington.
- Gambar 10.11A,B** Atas izin dari Dr. David Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, University of Indiana School of Medicine.
- Gambar 10.12** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 10.13** Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.
- Gambar 10.14** Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.
- Gambar 10.15B** Dicitak ulang atas izin dari Moore KL, Dailey AF. *Clinically Oriented Anatomy*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
- Gambar 10.17A,B** Atas izin dari Dr. Nancy Chescheir, Department of Obstetrics and Gynecology, University of North Carolina.
- Gambar 11.5** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 11.6** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 12.2A,B** Atas izin dari Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular, and Developmental Biology Department, University of Michigan.
- Gambar 12.5** Dimodifikasi dari Gilbert SF. *Developmental Biology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc.; 2010.
- Gambar 12.8** Dicitak ulang atas izin dari Moore KL, Dailey AF. *Clinically Oriented Anatomy*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Gambar 12.9D** Shubin N, Tabin C, Carroll S. Fossils, genes and the evolution of animal limbs. *Nature* 1997;388:639-648.
- Gambar 12.10** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 12.11A** Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.
- Gambar 12.11B** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 12.12A–D** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

- Gambar 12.13** Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.
- Gambar 12.14** Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.
- Gambar 12.15** Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.
- Gambar 12.16** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 15.16** Dicitak ulang atas izin dari Agur AMR. Grant's *Atlas of Anatomy*. 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:107.
- Gambar 15.22** Dimodifikasi dari Gilbert SF. *Developmental Biology*. Sunderland, MA: Sinauer; 2006.
- Gambar 15.31B,C** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 15.35** Atas izin Dr. D. Nakayama, Department of Surgery, University of North Carolina.
- Gambar 16.8** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 16.9D,E** Dicitak ulang atas izin dari Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, eds. *Human Malformations and Related Anomalies*. New York, NY: Oxford University Press; 1993.
- Gambar 16.11** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 16.16A** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 16.16B** Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.
- Gambar 16.32C** Dicitak ulang atas izin dari Jirasek J. *An Atlas of the Human Embryo and Fetus*. London: Taylor and Francis Books Ltd.; 2001.
- Gambar 16.34A,B** Dicitak ulang atas izin dari Jirasek J. *An Atlas of the Human Embryo and Fetus*. London: Taylor and Francis Books Ltd.; 2001.
- Gambar 16.35B,C** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 16.37** Dicitak ulang atas izin dari Jirasek J. *An Atlas of the Human Embryo and Fetus*. London: Taylor and Francis Books Ltd.; 2001. University School of Medicine.
- Gambar 17.5C** Dicitak ulang atas izin dari Jirasek J. *An Atlas of the Human Embryo and Fetus*. London: Taylor and Francis Books Ltd.; 2001.
- Gambar 17.15** Atas izin dari Dr. A. Shaw, Department of Surgery, University of Virginia.
- Gambar 17.16A-D** Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.
- Gambar 17.20** Atas izin dari Dr. A. Shaw, Department of Surgery, University of Virginia.
- Gambar 17.21C** Dicitak ulang atas izin dari Jirasek J. *An Atlas of the Human Embryo and Fetus*. London: Taylor and Francis Books Ltd.; 2001.
- Gambar 17.23C** Dicitak ulang atas izin dari Jirasek J. *An Atlas of the Human Embryo and Fetus*. London: Taylor and Francis Books Ltd.; 2001.
- Gambar 17.29A,D** Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.
- Gambar 17.30A,C** Dicitak ulang atas izin dari Jirasek J. *An Atlas of the Human Embryo and Fetus*. London: Taylor and Francis Books Ltd.; 2001.
- Gambar 17.30B,D** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 17.34** Dicitak ulang atas izin dari Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Gambar 18.2D** Atas izin dari Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular and Developmental Biology Department, University of Michigan.
- Gambar 18.6B** Atas izin dari Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular and Developmental Biology Department, University of Michigan.
- Gambar 18.10C** Atas izin dari Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular and Developmental Biology Department, University of Michigan.
- Gambar 18.16** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 18.32** Digambar ulang dari Rubenstein JLR, Beachy PA. Patterning of the embryonic forebrain. *Curr Opin Neurobiol* 1998;8:18-26.
- Gambar 18.34** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 18.36** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 18.37A,B** Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.
- Gambar 18.38** Atas izin dari Dr. J. Warkany; Dicitak ulang atas izin dari Warkany J. *Congenital Malformations*. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers; 1971.
- Gambar 18.39** Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.
- Gambar 18.42B** Dicitak ulang atas izin dari Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.

Gambar 19.8 Dicitak ulang atas izin dari Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.

Gambar 19.10B Atas izin dari Dr. E. Blechschmidt, Department of Anatomy, University of Gottingen.

Gambar 19.11A–D Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Gambar 20.2D,E Atas izin dari Dr. K. W. Tosney, Molecular, Cellular and Developmental Biology Department, University of Michigan.

Gambar 20.11 Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Gambar 20.12 Atas izin dari Dr. David D. Weaver, Department of Medical and Molecular Genetics, Indiana University School of Medicine.

Gambar 21.2 Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Gambar 21.4 Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

Gambar 21.6 Atas izin dari Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC.

GLOSARI UNTUK ISTILAH PENTING

A

Adenohipofisis Bagian anterior hipofisis yang berasal dari . kantong Rathke.

Akueduktus serebri (Sylvii) Lumen mesensefalon yang menghubungkan ventrikel ketiga dan keempat. Struktur ini sering menjadi tempat terjadinya abnormalitas yang mengganggu aliran cairan serebrospinal dan menyebabkan hidrosefalus.

Alantois Struktur vestigial yang berperan sebagai suatu organ pernapasan dan organ penyimpan limbah pada mudigah unggas. Struktur ini membentang dari regio ventral sinus urogenitalis hingga umbilikus. Kemudian, bagian distalnya, yang disebut urakus, menjadi korda fibrosa dan membentuk ligamentum umbilikale medianum. Jika bagian ini tetap paten, bagian ini akan membentuk fistula urakus atau kista di regio ini.

Alternative splicing Proses pelepasan (*splicing out*) intron untuk menghasilkan protein yang berbeda dari gen yang sama.

Amelia Tidak adanya ekstremitas secara total.

Amnion Membran yang berasal dari epiblas yang mengelilingi rongga amnion berisi caetan di sekitar mudigah dan janin. Cairan tersebut menjadi bantalan bagi janin dan membentuk suatu baji hidrostatik untuk membantu dilatasi serviks selama persalinan. Cairan itu sendiri dapat digunakan untuk menganalisis keadaan janin.

Amniosentesis Tindakan yang dilakukan untuk mengambil cairan amnion untuk menganalisis faktor-faktor, seperti α -fetoprotein (AFP) dan sel-sel (kromosom), yang memberikan informasi mengenai keadaan janin.

Anensefalus Defek tabung saraf akibat gagalnya lipatan saraf kranial untuk menutup, yang menyebabkan degenerasi jaringan dan kurang atau tidak terbentuknya pusat otak yang lebih tinggi, korteks serebri, dsb. Abnormalitas ini mematikan, namun 70% dari defek ini dapat dicegah dengan pemberian asam folat 400 Ag setiap hari kepada ibu yang dimulai 2-3 bulan sebelum konsepsi dan diteruskan selama kehamilan.

Angiogenesis Pembentukan pembuluh darah dengan pembentukan tunas dari pembuluh darah yang sudah ada.

Anterior visceral endoderm (AVE) Kumpulan sel endoderm di ujung kranial diskus bilaminar yang berperan dalam membentuk regio kepala melalui sekresi faktor-faktor transkripsi termasuk, OTX2, LIM1, dan HESX1.

Anterior visceral endoderm (AVE) Kumpulan sel endoderm di ujung kranial diskus bilaminar yang berperan dalam membentuk regio kepala melalui sekresi faktor-faktor transkripsi termasuk, OTX2, LIM1, dan HESX1.

Anulus fibrosus Cincin luar jaringan fibrosa di dalam diskus intervertebralis

Apical ectodermal ridge (AER) Lapisan penebalan ektoderm ektoderm di ujung distal ekstremitas yang mengendalikan pertumbuhan keluar ekstremitas dengan mempertahankan populasi sel-sel mesoderm di sekitarnya yang berproliferasi secara cepat, yang disebut progress zone.

Apoptosis Kematian sel terprogram, misalnya, di antara jari-jari

Arkus aortae Cabang dari sakus aortikus ke aorta dorsalis yang berjalan di tengah setiap arkus faring. Pada mulanya, terdapat lima pasang, namun arkus-arkus ini mengalami perombakan (*remodelling*) besar-besaran untuk membentuk pola vaskular definitif untuk sirkulasi kepala dan leher, aorta dan paru.

Arkus faring Balok-balok mesenkim yang berasal dari mesoderm dan sel krista neuralis yang terbentuk dalam lima pasang di sekitar faring, yang agak menyerupai insang (brankia) pada ikan. Arkus ini ditutupi oleh ektoderm di bagian luar dan oleh endoderm di bagian dalam. Celah terdapat di bagian luar di antara pasangan-pasangan arkus, sementara kantong faring terdapat di antara arkus di bagian dalam. Namun, tidak ada hubungan antara celah dan kantong.

Asam folat Vitamin "B" yang dapat mencegah sekitar 70% defek tabung saraf jika dikonsumsi sebagai suplemen 400 μ g oleh ibu yang dimulai dari 2-3 bulan sebelum konsepsi dan diteruskan selama kehamilan.

Atresia Ketiadaan kongenital suatu lubang atau lumen, misalnya, atresia usus.

B

Bantalan endokardium Struktur yang mengandung

jaringan ikat longgar yang dilapisi oleh endotel yang berperan dalam sebagian besar proses pembentukan sekat di jantung.

Batang otak Pusat otak yang "lebih rendah", mencakup mielensefalon, pons dari metensefalon, dan mesensefalon.

Blastokista Tahap embriogenesis saat implantasi ketika sel-sel trofoblas luar membentuk bola berisi cairan dengan sekelompok kecil sel embrioblas, massa sel dalam, di satu kutub.

Bone morphogenetic protein (BMP) Anggotafamili *transforming growth factor β* yang berperan sebagai molekul sinyal untuk sejumlah proses morfogenetik, termasuk dorsalisasi sistem saraf pusat, ikut serta dalam pembentukan tulang, dsb. Brakhidaktili Jad-jari pendek.

Brachidaktili Jad-jari pendek.

Brakhisefalus Tipe kraniosinostosis berupa penutupan sutura koronalis secara prematur yang menyebabkan bentuk kepala yang pendek dan meninggi.

Brakhisefalus Tipe kraniosinostosis berupa penutupan sutura koronalis secara prematur yang menyebabkan bentuk kepala yang pendek dan meninggi.

Bursa omentalis (kantong peritoneum minor) Ruang yang terbentuk di posterior lambung akibat perputaran usus. Ruang ini terhubung dengan sisa rongga peritoneum (kantong peritoneum mayor) melalui foramen epiploikum (Winslow).

C

Celah faring Lekukan yang dilapisi ektoderm di antara permukaan luar arkus faring.

Compaction Proses saat sel-sel tahap morula membentuk tautan erat untuk membungkus dirinya sendiri sebagai persiapan untuk membentuk dan memompa cairan ke dalam rongga blastokista.

D

Deformasi Perubahan perkembangan struktur akibat gaya mekanis, misalnya, *clubfeet* yang disebabkan oleh terlalu sempitnya ruang di dalam rongga amnion.

Dermatom Bagian dorsal setiap somit yang membentuk dermis kulit punggung. Dermatom memiliki segmen-segmen dan disarafi oleh saraf spinal dari segmen-segmen tempat asalnya. Pola segmental ini dipertahankan sewaktu segmen-segmen ini bermigrasi ke seluruh tubuh. Oleh karena itu, setiap regio yang ditempatinya di kulit juga disebut suatu dermatom dan disarafi oleh saraf spinal yang sama yang semula menyarafi regio dermatom somit.

Diafisis Batang tulang panjang.

Diensefalon Berasal dari bagian kaudal prosensefalon (otak depan) dan membentuk talamus, hipotalamus, lobus posterior hipofisis, tangkai (saraf) optik, dan struktur lainnya.

Dihidrotosteron Diubah dari testosteron dan berperan dalam diferensiasi duktus mesonefrikus dan genitalia eksterna.

Diploid Komplemen kromosom normal yang terdapat di dalam sel somatik. Di dalam sel-sel ini, kromosom muncul sebagai 23 pasangan homolog untuk membentuk jumlah diploid, 46.

Disgenesis kaudal Juga disebut sirenomelia atau sindrom duyung, disebabkan oleh kurangnya produksi mesoderm oleh garis primitif. Akibatnya, tidak terdapat sel yang memadai untuk membentuk bagian bawah tubuh sehingga kaki-kakinya menyatu. Agenesis ginjal biasanya menjadi penyebab kematian. Defek paling sering dijumpai pada bayi yang dilahirkan oleh ibu dengan diabetes dependen-insulin.

Diskus intervertebralis Diskus bantalan yang terbentuk di antara setiap vertebra yang terdiri dari bagian gelatinosa di tengah, nukleus pulposus, dan cincin luar jaringan fibrosa yang disebut anulus fibrosus.

Dismorfologi Ilmu mengenai penyebab, prognosis, penatalaksanaan, dan pencegahan cacat lahir. Biasanya seorang ahli dismorfologi adalah seorang ahli genetika klinis di departemen genetika.

Disruption Istilah yang digunakan untuk menjabarkan cacat lahir akibat proses destruktif yang mengubah suatu struktur sesudah struktur tersebut terbentuk normal, misalnya, gangguan vaskular yang menyebabkan atresia usus dan pita amnion yang menyebabkan amputasi ekstremitas atau jari.

Duktulus eferens Tubulus yang menghubungkan rete testis ke duktus mesonefrikus untuk jalan lewatnya sperma dari tubulus seminiferus ke epididimis. Tubulus ini berasal dari tubulus nefrikus ginjal mesonefros.

Duktus mesonefrikus (duktus Wolffii) Duktus koligens untuk ginjal mesonefros yang mengalami regresi pada janin wanita namun membentuk epididimis, duktus deferens, vesikula seminalis, dan duktus ejakulatorius pada janin pria.

Duktus paramesonefrikus (duktus müllerian) Duktus yang sejajar dengan duktus mesonefrikus dan membentang dari rongga abdomen ke dinding posterior sinus urogenitalis. Duktus ini mengalami regresi pada janin pria namun membentuk uterus, tuba uterina (Falopii), dan bagian atas vagina pada janin wanita.

Duktus tiroglossus Saluran yang terbentuk di sepanjang jalur migrasi tiroid yang berjalan di garis tengah dari foramen sekum di dalam lidah ke leher.

Duktus vitelinus Hubungan antara *yolk sac* dan lengkung usus primer dari usus tengah melalui tangkai penghubung. Kegagalan duktus ini untuk berdegenerasi menyebabkan timbulnya fistula dan divertikulum (divertikulum Meckel) dari usus halus ke umbilikus.

E

Ekson Regio gen yang dapat ditranskripsikan menjadi protein.

Ekstrofi kandung kemih Defek dinding tubuh ventral yang disebabkan oleh tidak adanya penutupan lipatan dinding tubuh lateral di regio pelvis yang menyebabkan menonjolan kandung kemih melalui defek.

Ektoderm Salah satu dari tiga lapisan germinativum dasar yang membentuk kulit, sistem saraf pusat, rambut dan banyak struktur lainnya.

Ektopia kordis Defek dinding tubuh ventral yang disebabkan oleh ketidakcukupan penutupan lipatan dinding tubuh lateral di regio toraks yang menyebabkan jantung terletak di luar rongga toraks.

Ektopik Sesuatu yang tidak berada di posisi normalnya, misalnya, tempat implantasi mudigah.

Ektrodaktili Hilangnya jari.

Embriogenesis Istilah lainnya untuk organogenesis, yang

berarti periode pembentukan organ dari sekitar minggu ketiga hingga minggu kedelapan sesudah fertilisasi.

Endoderm Salah satu dari tiga lapisan germinativum dasar yang membentuk usus dan turunannya.

Enhancer (penguat) Elemen regulator DNA yang mengaktifkan penggunaan promotor, mengendalikan efisiensi pro-motor, dan mengatur kecepatan transkripsi.

Epiblas Lapisan dorsal (atas) sel yang membentuk diskus germinativum bilaminar selama minggu kedua perkembangan. Hipoblas membentuk lapisan ventral. Seluruh jaringan mudigah berasal dari epiblas.

Epididimis Regio yang sangat berkelok-kelok yang berasal dari duktus mesonefrikus dan digunakan untuk penyimpanan sperma.

Epifisis Ujung tulang panjang.

F

Faktor pertumbuhan Protein-protein yang bekerja sebagai molekul sinyal yang biasanya disekresi dan sinyalnya ditransduksikan oleh reseptor pada sel target.

Faktor transkripsi Protein yang memiliki tempat pengikatan DNA yang mengatur ekspresi gen-gen di sebelah hilir. Fenotipe Karakteristik fisik seseorang.

Fenotipe Karakteristik fisik seseorang.

Fibroblast growth factor (FGF) Protein sinyal yang termasuk dalam famili besar yang memiliki lebih dari anggota. Protein ini terlibat dalam sejumlah proses embriologis, termasuk pembentukan sutura dan tulang-tulang tengkorak. Mutasi pada reseptornya (FGFR) menyebabkan berbagai abnormalitas kraniofasial, mencakup berbagai bentuk kraniosinostosis.

Fistula Saluran abnormal.

Fokomelia Hilangnya sebagian ekstremitas (suatu bentuk meromelia) yang ditandai dengan hilangnya tulang panjang atau tulang panjang yang berukuran sangat pendek, yang menyebabkan tangan atau kaki melekat pada sisi badan.

Fontanel Sutura lebar di tengkorak yang terbentuk ketika lebih dari dua tulang bertemu. Fontanel terbesar adalah fontanel anterior yang kadang disebut "ubun-ubun besar", yang terletak di tempat pertemuan dua os parietale dan dua os frontale.

Foramen epiploikum (Winslow) Lubang di antara kantong minor dan mayor rongga abdomen yang terletak di tepi bebas omentum minus di antara duodenum dan hati. Di batas ventralnya, terdapat duktus biliaris, arteri hepatica, dan vena portae (trias porta).

Foramen ovale Lubang di septum interatriale yang memungkinkan pemintasan darah dari kanan ke kiri selama perkembangan janin.

Foramen sekum Lubang kecil di taut dua pertiga anterior dan sepertiga posterior lidah yang menandakan tempat asal kelenjar tiroid.

Fossa ovalis Cekungan di sisi kanan septum interatriale

yang terbentuk ketika septum primum dan septum sekundum saling menekan dan foramen ovale menutup saat lahir.

G

Ganglion spinale (ganglion radiks dorsal) Ganglion yang berasal dari sel krista neuralis yang terletak di sebelah luar korda spinalis dan menaungi badan sel sensorik untuk saraf spinal.

Garis primitif Alur yang terbentuk di epiblas di ujung kaudal diskus germinativum bilaminar tahap mudigah. Garis ini merupakan jalur migrasi sel-sel epiblas untuk membentuk endoderm dan mesoderm selama gastrulasi.

Gastroskisis Defek dinding tubuh ventral yang disebabkan oleh tidak menutupnya lipatan dinding tubuh lateral di regio abdomen yang mengakibatkan penonjolan usus dan kadang organ lainnya melalui defek tersebut.

Gastrulasi Proses pembentukan ketiga lapisan germinativum primer dari epiblas yang melibatkan pergerakan sel-sel melalui garis primitif untuk membentuk endoderm dan mesoderm.

Gen homeobox Faktor transkripsi yang mengandung suatu *homeobox*, suatu motif pengikat DNA spesifik (sekuens) di dalam suatu regio yang disebut homeodomain. Gengen ini penting untuk pembentukan pola sumbu mudigah, membentuk berbagai regio di otak, menentukan asal dan jenis turunan usus, pembentukan pola ekstremitas dan fenomena serupa lainnya.

Glomerulus Berkas kapiler yang terbentuk di kapsula

Bowman di ujung setiap tubulus kontortus proksimal.

Gubernakulum Pematatan mesenkim yang membentang dari testis ke dasar skrotum yang membantu dalam penurunan testis dari dinding abdomen posterior ke skrotum.

H

Haploid Istilah yang digunakan untuk menyatakan jumlah

kromosom di dalam gamet (2n), yaitu separuh dari jumlah yang terdapat di dalam sel somatik (diploid).

Hidrosefalus Peningkatan jumlah cairan serebrospinal di dalam otak yang menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial. Biasanya disebabkan oleh sumbatan di sirkulasi cairan, yang paling sering terjadi di akueduktus serebri Sylvii di mesensefalon. Jika sutura kranial belum menyatu, kepala bayi akan membesar, kadang berukuran sangat besar jika tekanannya tidak dipulihkan.

Hiperplasia Peningkatan jumlah sel.

Hipertrofi Pembesaran ukuran suatu bagian atau organ.

Hipoblas Lapisan ventral diskus germinativum bilaminar.

Berperan dalam pembentukan yolk sac dan mesoderm

ekstraembrional tapi tidak ikut membentuk jaringan mudigah.

Hipospadia Muara uretra di sepanjang aspek ventral penis atau skrotum.

Holoprosensefalus Defek berupa hilangnya sebagian besar jaringan di garis tengah untuk wajah dan otak sehingga menyebabkan kedua ventrikel lateral menyatu dan muncul sebagai satu struktur.

Hormon antimullerian Istilah lain untuk miillerian inhibiting *substance* yang dihasilkan oleh sel Sertoli dan menyebabkan regresi duktus mullerian (paramesonefrikus) pada pria.

I

Induksi Proses perubahan nasib sekelompok sel atau jaringan oleh satu populasi sel atau jaringan lainnya. Dengan demikian, satu jenis sel adalah penginduksinya, dan lainnya sebagai *responder*.

Interaksi epitel-mesenkim Proses yang terjadi pada pembentukan hampir semua organ. Contohnya mencakup ektoderm ekstremitas dan mesenkim di bawahnya, endoderm usus dan mesenkim di sekelilingnya, epitel ureter dan mesenkim metanefros, dll. Terbentuk sinyal-sinyal yang lalu lalang di antara berbagai tipe sel ini untuk mengatur diferensiasi organ.

Intraperitoneum Organ-organ yang tergantung di dalam rongga abdomen oleh mesenterium.

Intron Regio gen yang tidak dapat ditranskripsikan menjadi protein.

K

Kanal is inguinalis Saluran untuk testis yang berbentuk oblik dari bagian bawah abdomen ke skrotum. Juga terbentuk pada janin wanita.

Kanal is perikardioperitonealis Lubang dari abdomen ke toraks di sebelah posterior septum transversum yang ditutup oleh membrana pleuroperitonealis selama pembentukan diafragma.

Kantong faring Lekukan yang dilapisi endoderm di antara permukaan dalam arkus faring.

Kantong mayor Sebagian besar rongga abdomen dengan pengecualian kantong minor yang terletak di sebelah dorsal omentum minus. Kedua kantong terhubung melalui foramen epiploikum (Winslow).

Kantong minor Ruang di belakang omentum minus yang terhubung dengan sisa rongga abdomen (kantong mayor) melalui foramen epiploikum (Winslow).

Kantong Rathke Kantong luar ektoderm dari atap rongga mulut yang membentuk bagian anterior hipofisis (adenohipofisis).

Kantong rektouterina (kantong Douglas) Cekungan di

antara vagina dan rektum. Kantong ini merupakan tempat tersering kehamilan ektopik di dalam rongga peritoneum (tempat paling sering secara keseluruhan adalah di regio ampulla tuba uterina).

Kantong uterovesika Cekungan di antara vagina dan kandung kemih.

Kapasitasi Periode pengondisian sperma di dalam saluran reproduksi wanita yang berlangsung selama 7 jam, yakni lamanya waktu yang dibutuhkan sperma agar dapat membuahi sel telur.

Kapsula Bowman Struktur berbentuk cawan di ujung setiap tubulus kontortus proksimal yang sebagian membungkus glomerulus.

Kariotipe Susunan kromosom seseorang.

Kembar dizigot Kembar yang terbentuk dari dua telur, bentuk kembar yang paling sering dijumpai (66%).

Kembar monozigot Kembar yang dibentuk dari satu oosit. Pembelahan mungkin terjadi pada tahap dua-sel atau sesudah pembentukan diskus germinativum, namun biasanya terjadi pada saat pembentukan massa sel dalam.

Kloaka Rongga bersama untuk usus belakang dan sistem urinarium. Bagian anteriornya membentuk sinus urogenitalis, dan bagian posteriornya membentuk anus.

Koloboma Defek pada mata akibat tidak sempurnanya penutupan fisura optik. Biasanya defek ini terjadi hanya pada iris.

Kolumna intermediet Asal badan sel simpatis (sel kornu lateral) di korda spinalis dari T1 hingga L2.

Kondrokranium Bagian dari neurokranium yang membentuk dasar tengkorak dan muncul pertama kali melalui pembentukan model kartilago untuk tulang (osifikasi endokondral)

Korion frondosum (korion berbentuk daun) Sisi embrional dari korion, tempat terbentuknya vilus.

Korion laeve (korion licin) Sisi abembrional dari korion, tempat vilus mengalami regresi, sehingga terbentuk permukaan yang licin.

Korion Struktur berlapis-lapis yang terdiri dari lapisan mesoderm ekstraembrional somatik, sitotrofoblas, dan sinsiotrofoblas. Struktur ini ikut membentuk plasenta bagian janin, termasuk vilus dan danau vilus.

Kornu lateral Asal neuron (kolumna intermediet) untuk sistem saraf simpatis yang terletak di regio lateral korda spinalis dari T1 hingga L1-L2.

Korpuskulum renis Kombinasi kapsula Bowman dan satu glomerulus.

Kotiledon Kompartemen (15 hingga 20) di dalam plasenta yang terbentuk ketika septum desidua tumbuh menjadi ruang-ruang antartiloid. Septum ini tidak pernah mencapai lempeng korion sehingga terdapat hubungan di antara kotiledon-kotiledon.

Kraniosinostosis Penutupan prematur satu atau lebih sutura kranial, yang menyebabkan kelainan bentuk tengkorak. Penyebab utamanya adalah mutasi pada *fibroblast growth factor receptor* (FGFR).

Kriptorkismus Kegagalan satu atau kedua testis untuk bergerak turun ke dalam skrotum.

Krista terminalis Bubungan jaringan di atrium kanan antara bagian bertrabekulasi atas dari atrium kanan dengan bagian berdinding licin yang berasal dari sinus venosus.

L

Lapisan germinativum Tiga lapisan sel dasar ektoderm, mesoderm dan endoderm yang berasal dari proses gastrulasi. Ketiga lapisan ini membentuk seluruh struktur di mudigah.

Lapisan mantel Lapisan bagian dalam tabung saraf yang mengandung neuron (substansia grisea).

Lapisan marginal Lapisan perifer tabung saraf yang mengandung serabut saraf (substansia alba).

Lempeng alar Area sensorik di regio dorsal korda spinalis dan otak.

Lempeng basal Area motorik di bagian ventral korda spinalis dan otak.

Lempeng epifisis Regio kartilaginosa di antara diafisis dan epifisis tulang panjang yang terus membentuk tulang melalui osifikasi endokondral hingga tulang mencapai seluruh panjangnya. Setelah itu, lempeng ini lenyap (menutup).

Lempeng prekorda Kumpulan sel mesoderm yang terletak di antara membrana orofaringealis dan ujung kranial notokorda. Sel-sel ini adalah sebagian dari sel pertama yang melewati garis primitif dan penting untuk induksi otak depan menggunakan *sonic hedgehog* sebagai molekul sinyal.

Lengkung usus primer Lengkung yang terbentuk mengelilingi arteri mesenterika superior oleh usus tengah. Lengkung ini berputar dan memanjang sewaktu mengalami herniasi ke dalam umbilikus pada minggu keenam. Kemudian lengkung usus ini terus tumbuh dan berputar sewaktu masuk kembali ke rongga abdomen mulai minggu ke-10.

Ligamentum falsiforme Bagian dari mesenterium ventral yang melekatkan hati ke dinding tubuh ventral.

Ligamentum peritoneale Penebalan peritoneum yang menghubungkan organ-organ. Sebagai contoh, limpa dan ginjal oleh ligamentum lienorenale dan hati ke duodenum oleh ligamentum hepatoduodenale.

Ligamentum teres hepatis Dibentuk oleh obliterasi vena umbilikalis yang berjalan di tepi bebas ligamentum falsiforme.

Ligan Molekul sinyal.

Lipatan pleuroperikardium Perluasan mesoderm dari dinding tubuh lateral yang bertemu di garis tengah untuk memisahkan rongga pleura dan perikardium. Lipatan ini membawa nervus frenikus bersamanya, ikut membentuk perikardium parietal, dan membentuk perikardium fibrosa.

Lipatan pleuroperitoneum Perluasan mesoderm yang membentang dari dinding tubuh untuk bertemu dengan septum transversum dan mesenterium esofagus, sehingga menutup kanalis perikardioperitonealis selama pembentukan diafragma.

Lubang primitif Cekungan di nodus primitif.

M

Malformasi kongenital Sinonim istilah cacat lahir, merujuk pada setiap kelainan struktural, perilaku, fungsional dan metabolik yang sudah ada sejak lahir.

Massa sel dalam Sekelompok sel yang memisahkan diri ke satu kutub blastokista dan dari sinilah, seluruh mudigah terbentuk.

Massa sel luar Sel-sel yang mengelilingi rongga blastokista dan menutupi massa sel dalam dan yang akan membentuk trofoblas.

Medan jantung primer (*primary heart field*, PHF) Sel progenitor jantung yang telah bermigrasi melalui garis primitif dan memposisikan dirinya di lapisan splanknik (viseral) mesoderm lempeng lateral dalam bentuk tapal kuda di sebelah kranial regio kranial lempeng saraf. Sel-sel ini akan bergabung untuk membentuk tabung jantung dan akan ikut membentuk atrium, ventrikel kiri dan ventrikel kanan.

Medan jantung sekunder (*secondary heart field*, SHF)

Sekelompok sel di dalam lapisan visceral (splanknik) mesoderm lempeng lateral yang terletak di bawah dasar bagian posterior faring. Diatur oleh sel krista neuralis yang bermigrasi di dalam regio tersebut, sel SHF ikut membentuk ventrikel kanan, dan saluran aliran keluar (konus kordis dan trunkus arteriosus) jantung. Herniation of meninges and

Meiosis Pembelahan sel yang terjadi di dalam sel germinativum untuk menghasilkan gamet pria dan wanita. Meiosis membutuhkan dua pembelahan sel untuk menurunkan jumlah kromosom dari 46 menjadi jumlah haploid, 23.

Membran amniokorion Membran yang terbentuk ketika perluasan rongga amnion menyatukan rongga korion yang menyebabkan amnion berkontak dengan korion dan keduanya menjadi satu. Membran amniokorion berperan sebagai suatu baji (*wedge*) hidrostatik selama permulaan persalinan.

Membrana (lempeng) kloakalis Membran yang terbentuk di ujung kaudal mudigah dari perlekatan antara sel epiblas dan hipoblas. Kemudian, membran ini menutup kloaka dan pada akhirnya memecah untuk membentuk lubang ke dalam sinus urogenitalis dan anus.

Membrana orofaringealis Membran yang terbentuk di ujung kranial diskus germinativum melalui perlekatan antara sel-sel epiblas dan hipoblas. Kemudian, membran ini menutup lubang rongga mulut dan memecah seiring dengan terbentuknya faring. (istilah sebelumnya adalah *membrana bukokofaringealis*).

Meningoensefalokel Herniasi meningen dan jaringan otak melalui suatu defek di tengkorak, biasanya di regio oksipital

Meningokel Defek tabung saraf berupa penonjolan kantong meningen berisi cairan melalui suatu lubang di tengkorak atau vertebra.

Meromelia Hilangnya sebagian ekstremitas.

Mesenkim Jaringan yang tersusun longgar yang terdiri dari sel-sel mirip-fibroblas dan matriks ekstraselular darimana pun sel tersebut berasal.

Mesensefalon Salah satu dari tiga vesikel otak primer yang tidak terbagi lagi.

Mesenterium dorsal Lapisan ganda peritoneum yang menggantung tabung usus dari dinding tubuh dorsal dari ujung bawah esofagus ke rektum. Kemudian, sewaktu usus tumbuh dan berputar, beberapa bagian dari mesenterium dorsal lenyap karena sebagian usus menyatu dengan dinding tubuh posterior, yaitu bagian dari duodenum dan kolon.

Mesenterium Lapisan ganda peritoneum yang menghubungkan bagian dari usus atau visera lainnya ke dinding tubuh atau ke satu sama lain. Mesenterium menyediakan jalur bagi saraf, pembuluh darah, dan limfe untuk berjalan menuju atau dari visera dan membantu menyokong organ-organ di dalam abdomen.

Mesenterium ventral Lapisan ganda peritoneum yang berasal dari septum transversum dan membentang dari hati ke dinding tubuh ventral (ligamentum falsiforme) dan dari hati ke lambung dan duodenum (omentum minus).

Mesoderm intermediet Lapisan yang berasal dari mesoderm yang terletak di antara lapisan paraksial dan lempeng lateral dan berperan dalam pembentukan sebagian besar sistem urogenital.

Mesoderm lempeng lateral Jaringan yang berasal dari mesoderm yang membelah menjadi lapisan splanknopleura (viseral) dan somatopleura (parietal) yang mengelilingi organ dan rongga tubuh.

Mesoderm paraksial Jaringan yang berasal dari mesoderm di sepanjang sumbu midline yang berperan dalam pembentukan somit dan somitomer.

Mesoderm Salah satu dari tiga lapisan germinativum dasar yang membentuk pembuluh darah, tulang, jaringan ikat, dan struktur lainnya.

Mesoderm somatik (parietal) Lapisan dari mesoderm lempeng lateral yang terkait dengan ektoderm. Mesoderm ini membentuk pleura parietalis, peritoneum parietale, dsb.

Mesoderm splanknik (viseral) Bagian dari mesoderm lempeng lateral yang terhubung dengan endoderm dan membentuk pleura viseralis, peritoneum viseralis, dsb.

Mesonefros Ginjal primitif yang membentuk tubulus dan duktus di regio toraks dan lumbal. Sebagian besar struktur ini mengalami degenerasi, namun duktus utama (duktus mesonefrikus) dan beberapa tubulus ikut membentuk sistem reproduksi pria.

Metanefros Ginjal definitif yang dibentuk dari mesoderm metanefros (blastema metanefros) di regio pelvis.

Metensefalon Berasal dari bagian kranial rombensefalon (otak belakang) dan membentuk serebelum dan pons.

Mielensefalon Berasal dari bagian kaudal rombensefalon (otak belakang) dan membentuk medula oblongata.

Mielomeningoel Penonjolan meningen dan jaringan korda spinalis melalui suatu defek di arkus vertebrae yang disebut spina bifida.

Miotom Regio pembentuk otot pada somit yang dibentuk oleh miosit yang berasal dari regio ventrolateral dan dorsomedial yang menyatu di bawah dermatom. Sel-sel ini tetap di ranah primaksial dan membentuk otot intrinsik punggung, m. interkostalis dan m. servikalis dan beberapa otot gelang ekstremitas atas.

Mitosis Proses terbentuknya dua sel anak, masing-masing dengan 46 kromosom, dari satu sel yang membelah.

Mola hidatidosa Trofoblas membentuk jaringan plasenta, namun tidak terdapat midline. Mola hanya mengekspresikan gen-gen ayah dan kemungkinan berasal dari fertilisasi telur yang tidak bernukleus diikuti

dengan duplikasi kromosom ayah untuk memulihkan jumlah diploid. Mola menyekresikan human chorionic gonadotropin dalam konsentrasi yang tinggi dan dapat menjadi invasif (ganas).

Morfogen Molekul yang disekresikan dari jarak tertentu yang dapat menginduksi sel untuk berdiferensiasi. Morfogen yang sama dapat menginduksi lebih dari satu jenis sel dengan menciptakan gradien konsentrasi.

Mifillerian inhibiting substance Istilah lain untuk hormon antimullerian. Dihasilkan oleh sel Sertoli dan menyebabkan regresi duktus mullerian (paramesonefrikus) pada janin pria.

N

Nefron Unit fungsional ginjal yang terdiri dari tubulus kontortus proksimal dan distal, ansa Henle, kapsula Bowman, dan glomerulus.

Nervus splanknikus Serabut simpatis dan parasimpatis preganglion di regio toraks (nervus splanknikus mayor [T5-T9], minor [T10 dan T11], dan imus/terkecil [T12]; simpatis), regio lumbal (nervus splanknikus lumbal [L1 dan L2]; simpatis) dan regio pelvis (nervus splanknikus pelvis S2-S4; parasimpatis).

Neurokranium Bagian dari tengkorak yang membentuk rangka protektif di sekeliling otak (bagian tengkorak lainnya adalah viserokranium atau wajah). Terdiri dari dua bagian, neurokranium membranosa, atau tulang pipih tengkorak, dan neurokranium kartilaginosa atau kondrokranium, yang membentuk dasar tengkorak.

Neuromer Segmen otak yang terkait dengan somitomer. Neuromer terutama tampak jelas di otak belakang tempat neuromer ini disebut rombomer.

Neuroporus Lubang di kranial dan kaudal pada tabung saraf yang muncul sejak dimulainya penutupan lipatan saraf hingga penutupan tersebut tuntas, yaitu, bagian yang tidak menutup dari tabung saraf yang menutup.

Neurulasi Proses perubahan lempeng saraf menjadi tabung saraf. Neurulasi dimulai pada minggu ketiga dan berakhir pada hari ke-28. Kegagalan lipatan saraf untuk menutup tabung saraf menyebabkan defek tabung saraf, termasuk anensefalus dan spina bifida.

Nodus primitif Regio yang meninggi di sekeliling ujung kranial garis primitif yang dikenal sebagai "organizer" karena mengatur proses-proses penting seperti lateralitas dan pembentukan notokorda.

Notokorda Suatu kolom sel-sel garis tengah yang memanjang yang terletak tepat di sebelah ventral lempeng dasar sistem saraf pusat dan membentang dari hipofisis hingga ujung korda spinalis. Notokorda penting untuk menginduksi lempeng saraf, regio ventral (motorik) otak dan korda spinalis, dan bagian sklerotom somit untuk membentuk vertebra. Molekul sinyal utama untuk fenomena ini adalah sonic hedgehog (SHH).

O

Omentum Lipatan peritoneum yang membentang dari lambung ke hati (omentum minus) atau dari lambung ke kolon transversum dan seterusnya (omentum mayus).

Omentum mayus Lapisan ganda peritoneum yang terbentuk dari mesenterium dorsal dan meluas ke bawah melewati usus dari kurvatura mayor lambung. Struktur ini berperan sebagai tempat penyimpanan untuk lemak dan dapat membatasi daerah infeksi (petugas polisi abdomen).

Omentum minus Lapisan ganda peritoneum yang membentuk sebagian mesenterium ventral dan membentang dari hati ke ujung proksimal duodenum dan kurvatura minor lambung.

Omfalokel Defek dinding tubuh ventral akibat kegagalan lengkung usus yang berherniasi secara fisiologis untuk kembali ke rongga tubuh di minggu kesepuluh.

Organogenesis Periode perkembangan ketika primordium organ terbentuk, biasanya dianggap dari awal minggu ketiga hingga akhir minggu kedelapan kehamilan. Ini adalah masa paling sensitif bagi organ-organ terhadap gangguan, dan terjadinya induksi sebagian besar cacat lahir.

Osifikasi endokondral Mekanisme untuk pembentukan tulang dengan mula-mula membentuk model kartilago yang diikuti oleh osifikasi. Pembentukan tulang jenis ini khas untuk tulang-tulang ekstremitas dan dasar tengkorak.

Osifikasi intramembranosa (membranosa) Pembentukan tulang secara langsung dari sel-sel mesenkim, seperti pada tulang pipih tengkorak.

Osifikasi membranosa Proses pembentukan tulang secara langsung dari mesenkim. Proses ini khas pada tulang-tulang pipih kubah tengkorak.

P

Palatum primer Dibentuk oleh prominensia nasalis mediana sebagai bagian dari segmen antarmaksila. Palatum ini menyatu dengan palatum sekunder.

Palatum sekunder Berasal dari prosesus maksilaris dari arkus pertama dan mencakup palatum mole dan palatum durum. Menyatu dengan palatum primer di sebelah anterior.

Parenkim Sel-sel spesifik dari suatu kelenjar atau organ yang disatukan oleh jaringan ikat yang disebut stroma.

Parietal Berkaitan dengan dinding suatu rongga.

Partus Persalinan.

Pelengkungan jantung (cardiac looping) Pembengkokan tabung jantung yang menempatkan jantung di dalam regio toraks kiri dan menghasilkan bentuk jantung yang "khas" dengan atrium yang terletak di sebelah posterior ventrikel.

Pembentukan sinyal jukstakrin Pembentukan sinyal tipe dari sel-ke-sel yang tidak menggunakan protein yang dapat berdifusi. Terdapat tiga tipe: (1) suatu protein (ligan) pada satu permukaan sel bereaksi dengan reseptornya di permukaan sel lainnya, (2) Ligan di matriks ekstraselular yang disekresikan oleh satu sel yang berinteraksi dengan lainnya, dan (3) Transmisi langsung sinyal melalui taut celah.

Pembentukan sinyal parakrin Tipe pembentukan sinyal dari satu sel ke lainnya berupa penyintesisan protein oleh satu sel yang berdifusi dalam jarak pendek untuk berinteraksi dengan sel lainnya.

Perbatasan somitik lateral Batas di antara setiap somit dan lapisan parietal mesoderm lempeng lateral. Beberapa sel dari regio miotom dan sklerotom dari setiap somit bermigrasi melintasi batas ini untuk masuk ke mesoderm lempeng lateral dan bersama-sama, keduanya membentuk ranah abaksial.

Pita amnion Bagian dari amnion yang terlepas dan dapat membungkus mengelilingi jari-jari dan ekstremitas yang menyebabkan konstiksi dan amputasi atau dapat tertelan oleh janin yang menyebabkan gangguan pada perkembangan wajah. Penyebab pita amnion belum diketahui.

Plakoda epibrankialis Empat regio ektoderm yang menebal yang terletak di dorsal arkus faring yang membentuk ganglion sensorik untuk saraf kranial V, VII, IX dan X.

Plakoda Regio ektoderm yang menebal yang membentuk organ dan ganglion sensorik. Contohnya adalah plakoda nasalis, otika, lentis, dan epibrankialis.

Pleksus koroideus Struktur berpembuluh darah yang terbentuk di ventrikel lateral, ketiga dan keempat yang menghasilkan cairan serebrospinal.

Polidaktili Jari tambahan.

Progress zone Populasi sel mesenkim yang berproliferasi tepat di bawah *apical ectodermal ridge* (AER). Dengan membentuk sinyal melalui FGF, AER mempertahankan progress zone dan mendorong pertumbuhan ekstremitas dalam urutan proksimodistal.

Proktodeum Lubang yang dilapisi ektoderm yang mengalami invaginasi untuk membentuk seperti bawah kanalis analis. Pada awalnya, regio ini terpisah dari sisa kanalis analis oleh membran anus (sebelumnya merupakan bagian posterior dari membrana kloakalis), yang memecah untuk memungkinkan hubungan antara kedua bagian kanalis.

Pronefros Ginjal primitif yang membentuk beberapa tubulus vestigial nonfungsional di regio servikal.

Prosenfalon Salah satu dari tiga vesikel otak primer yang membentuk telensefalon dan diensefalon.

Prosesus vaginalis Kantong luar peritoneum yang mendahului testis melewati kanalis inguinalis. Sewaktu mencapai skrotum, kantong ini terpisah dari rongga abdomen dan membentuk tunika vaginalis testis. Jika kantong ini gagal untuk memisah, kantong ini dapat menjadi jalur untuk herniasi usus melalui kanalis masuk ke dalam skrotum, yang membentuk hernia inguinalis (indirek).

Pseudohermafrodit Individu yang jenis kelamin genotipenya tertutupi oleh suatu fenotipe yang menyerupai jenis kelamin lawan jenisnya. Pseudohermafrodit wanita paling sering disebabkan oleh abnormalitas di kelenjar adrenal (hiperplasia adrenal kongenital, CAH); pseudohermafrodit pria biasanya terjadi karena sindrom insensitivitas androgen (AIS) yang menyebabkan genitalia eksternanya tidak dapat merespons pada dihidrotestosteron.

R

Radiks dorsal Serabut sensorik yang berjalan dari ganglion radiks dorsal ke korda spinalis.

Radiks ventral Serabut motorik yang berjalan dari sel kornu ventral di korda spinalis ke saraf spinal.

Ramus komunikans alba Hubungan yang membawa serabut simpatis preganglion dari saraf spinal ke trunkus simpatikus. Ramus alba hanya ada di tingkat T1-L2.

Ramus komunikans grisea Hubungan yang membawa serabut simpatis postganglion dari ganglion di trunkus simpatikus ke saraf spinal. Ramus grisea terdapat di semua level korda spinalis.

Ramus primer dorsal Cabang saraf spinal yang menyinari otot punggung intrinsik, berasal dari sel otot primaksial, dan kulit punggung.

Ramus primer ventral Cabang ventral saraf spinal yang menyinari ekstremitas dan otot-otot tubuh kecuali otot-otot punggung intrinsik ("sejati"), yang disarafi oleh ramus primer dorsal.

Ranah abaksial Ranah mesoderm yang terdiri dari lapisan parietal mesoderm lempeng lateral dan sel-sel somit dari regio miotom dan sklerotom yang bermigrasi melintasi perbatasan somitik lateral (*lateral somitic frontier*).

Ranah primaksial Regio mesoderm di sekitar tabung saraf yang hanya mengandung sel-sel yang berasal dari somit (mesoderm paraksial).

Regio promotor Tempat di dalam gen tipikal yang mengikat RNA polimerase untuk memulai transkripsi.

Retroperitoneum Di sebelah posterior peritoneum.

Rombensefalon Salah satu dari tiga vesikel otak primer yang membentuk metensefalon dan mielensefalon.

Rombomer Salah satu dari delapan segmen yang terbentuk di dalam rombensefalon yang ikut berperan dalam perkembangan nukleus saraf kranial dan menghasilkan sel krista neuralis yang bermigrasi ke arkus faring.

Rongga korion Ruang yang terbentuk di antara mesoderm ekstraembrional yang melapisi sitotrofoblas (mesoderm ekstraembrional somatik) dengan yang mengelilingi *yolk sac* dan mudigah (mesoderm ekstraembrional splanknik). Rongga korion pada akhirnya akan lenyap akibat perluasan rongga amnion dan penyatuan amnion dengan korion.

Rongga tubuh primitif Dibentuk oleh penutupan dinding tubuh ventral, ruang ini membentang dari regio servikal hingga pelvis. Rongga ini akan terbagi oleh diafragma menjadi rongga toraks dan rongga peritoneum dan oleh lipatan pleuroperikardium menjadi rongga pleura dan rongga perikardium.

S

Saraf kranial (nervus kranialis) Dua belas pasang saraf yang berkaitan dengan otak, yang semua sarafnya kecuali dua (n. olfaktorius dan n. optikus) berasal dari batang otak.

Saraf spinal (nervus spinalis) Saraf yang terbentuk oleh taut radiks dorsal dan ventral di masing-masing foramen intervertebrale.

Segmen antarmaksila Dibentuk dan prominensia nasalis mediana; struktur ini mencakup regio filtrum bibir atas, komponen rahang atas yang menjadi tempat empat gigi seri, dan palatum primer.

Sekuens lateralitas Sisi kanan dan kiri dibentuk selama gastrulasi di minggu ketiga perkembangan. Pasien dengan defek lateralitas yang membuat pasien menjadi bersisi kanan atau kiri secara bilateral, memiliki sekuens lateralitas.

Sel alveolus Sel yang melapisi alveolus. Sel tipe I terlibat dalam

pertukaran gas. Sel tipe II menghasilkan surfaktan.

Sel germinativum primordial Sel-sel yang bertanggung jawab untuk berdiferensiasi menjadi sel telur dan sperma. Sel-sel ini bermigrasi dari dinding *yolk sac* ke *genital ridge*.

Sel krista neuralis Sel-sel neuroepitel yang terbentuk di ujung ("krista") lipatan saraf dan kemudian bermigrasi ke regio lainnya untuk membentuk berbagai struktur, meliputi ganglion spinale, tulang dan jaringan ikat wajah, septum untuk saluran aliran keluar jantung, beberapa ganglion saraf kranial, ganglion untuk tabung usus (ganglion enterik), melanosit, dll. Sel-sel ini rentan terhadap gangguan oleh teratogen dan menjadi alasan yang rasional mengapa banyak anak dengan sumbing pada wajah, juga mengalami cacat jantung.

Septum primum Septum pertama yang tumbuh ke bawah dan atap atrium komunis dan ikut membentuk septum interatriale. Sebelum berkontak dengan bantalan endokardium antrioventrikel, kematian sel terprogram menciptakan suatu lubang barn pada septum ini untuk mempertahankan hubungan di antara ruang-ruang atrium. Septum ini akan membentuk katup foramen ovale.

Septum sekundum Septum kedua yang tumbuh ke bawah dari atap atrium komunis ke arah bantalan endokardium atrioventrikel. Septum ini tidak pernah berkontak dengan bantalan, sehingga terbentuk lubang oblik, yaitu foramen ovale, di antara septum sekundum dan septum primum yang memungkinkan pemintasan darah dari atrium kanan ke atrium kiri selama masa perkembangan janin. Saat lahir, lubang ini tertutup ketika septum primum tertekan ke septum sekundum dan terbentuklah pola aliran darah dewasa.

Septum trakeoesofageale Septum yang memisahkan trakea dari tabung usus.

Septum transversum Jaringan mesoderm yang semula terletak di sebelah kranial jantung tetapi mengalami reposisi di antara jantung dan tangkai penghubung oleh pelipatan kranial mudigah. Septum ini membentuk tendon sentral diafragma, jaringan ikat untuk hati, dan mesenterium ventral.

Septum urorektale Mesoderm berbentuk baji yang tumbuh ke bawah di antara usus belakang dan sinus urogenitalis primitif, memisahkan kedua struktur ini secara sebagian. Ujung kaudal septum membentuk korpus perineale.

Sindaktili Menyatuanya dua jari atau lebih.

Sindrom Sekelompok kelainan yang muncul bersamaan yang penyebabnya telah diketahui, misalnya, sindrom Down dan sindrom alkohol janin (FAS, fetal alcohol syndrome).

Sinsitiotrofoblas Lapisan trofoblas berinti banyak di sebelah luar yang berperan untuk menginvasi endometrium uterus.

Sistem saraf otonom Terdiri dari sistem saraf simpatis dan parasimpatis yang mengendalikan otot polos dan kelenjar.

Sinsitiotrofoblas Lapisan trofoblas berinti banyak di sebelah luar yang berperan untuk menginvasi endometrium uterus.

Sitotrofoblas Lapisan dalam proliferaatif dari trofoblas.

Situs inversus Pembalikan total sisi kiri dan kanan organ-organ di dalam toraks dan abdomen.

Skafoselalus Tipe kraniostosis berupa penutupan sutura sagitalis lebih dini yang menyebabkan bentuk kepala yang memanjang dan sempit.

Sklerotom Bagian ventromedial setiap somit yang membentuk vertebra

Somatopleura Kombinasi lapisan parietal (somatik) mesoderm lempeng lateral dan lapisan ektoderm yang berdekatan.

Somit Bola-bola sel epitel yang terbentuk dalam pasangan bersegmen di sepanjang tabung saraf dari mesoderm paraksial. Somit berdiferensiasi menjadi vertebra, otot-otot punggung

Somitomer Kumpulan mesoderm paraksial yang bersegmen dan tersusun secara longgar di regio kranial. Somitomer membentuk otot dan tulang wajah dan tengkorak.

Sonic hedgehog Protein yang disekresikan dan bekerja sebagai suatu morfogen di berbagai tempat embrional, termasuk ekstremitas, somit, pembentukan usus, dan pembentukan garis tengah pada sistem saraf pusat.

Spina bifida Defek tabung saraf akibat tidak sempurnanya perkembangan arkus vertebrae dengan atau tanpa defek pada tabung saraf di bawahnya. Jika hanya vertebra yang terkena, maka defeknya disebut spina bifida okulta karena biasanya ditutupi oleh kulit dan tidak terlihat dari permukaan. Jika tabung saraf di bawahnya juga terkena, maka defeknya disebut spina bifida sistika. Tujuh puluh persen defek ini dapat dicegah dengan konsumsi harian 400 ug asam folat oleh ibu yang dimulai 2-3 bulan sebelum konsepsi dan diteruskan selama kehamilan.

Splanknopleura Kombinasi lapisan viseral (splanknik) mesoderm lempeng lateral dengan lapisan endoderm di dekatnya.

Stenosis Penyempitan suatu saluran atau lubang.

Stomodeum Rongga mulut primitif yang dilapisi ektoderm, dipisahkan dari faring oleh membrana orofaringealis, yang kemudian akan memecah.

Stroma Jaringan ikat kelenjar.

Surfaktan Fosfolipid yang dibuat oleh sel alveolus tipe II yang menurunkan tegangan permukaan di dalam alveolus, yang penting untuk pernapasan. Pembentukan surfaktan belum dimulai hingga akhir bulan keenam, menyebabkan bayi prematur yang lahir sebelum waktu tersebut sulit untuk bertahan hidup.

Sutura Anyaman sempit jaringan ikat yang memisahkan tulang-tulang pipih tengkorak yang memungkinkan tulang tengkorak untuk bertumpang-tindih (molase) sewaktu melalui jalan lahir serta tumbuh dan meluas seiring dengan perkembangan otak.

T

Tangkai penghubung Penghubung mesoderm yang menghubungkan mudigah ke plasenta. Struktur ini mengandung alantoid dan pembuluh umbilikus dan akan disatukan ke dalam tali pusat oleh tangkai (duktus) *yolk sac* (vitelinus).

Telensefalon Berasal dari bagian paling kranial prosensefalon (otak depan) dan membentuk hemisferium serebri.

Teratogen Faktor yang menyebabkan cacat lahir, seperti obat-obatan atau toksin lingkungan.

Teratologi Ilmu yang mempelajari asal, penyebab, dan pencegahan cacat lahir.

Teratoma Tumor yang mengandung turunan-turunan dari ketiga lapisan germinativum. Teratoma dapat muncul dari sisa garis primitif atau dari sel-sel germinativum yang tidak berhasil bermigrasi ke gonadal ridge. Jenis yang paling sering dijumpai adalah teratoma kaudal yang muncul di area bokong.

Trofoblas Lapisan sel luar yang mengelilingi blastokista dan merupakan asal jaringan plasenta.

Trunkus simpatikus Kumpulan ganglion simpatis berpa-sangan

yang terletak di dinding tubuh posterior di sebelah lateral korpus vertebrae. Kadang disebut ganglion rantai simpatis.

U

Urakus Sisa vestigial alantoid dari permukaan ventral sinus urogenitalis ke umbilikus yang normalnya mengalami regresi menjadi korda fibrosa, membentuk ligamentum umbilikale medianum. Kadang struktur ini dapat tetap paten sehingga membentuk fistula atau kista urakus.

Urogenital ridge Peninggian bilateral mesoderm intermediet yang dilapisi epitel yang terletak di regio bawah toraks dan lumbal serta membentuk ginjal mesonefros dan gonad.

Usus belakang (*hindgut*) Bagian dari tabung usus yang membentang dari sepertiga distal kolon transversum ke bagian atas kanalis analis. Struktur ini membentuk sebagian kolon transversum, kolon desendens, kolon sigmoideum, rektum dan bagian atas kanalis analis.

Usus depan (*foregut*) Bagian dari tabung usus yang dimulai dari kaudal faring tepat di proksimal tunas paru dan memanjang hingga ke titik tepat di distal tunas hati. Usus depan membentuk esofagus, lambung, dan sebagian duodenum, selain paru, hati, kandung empedu dan pankreas, yang kesemuanya terbentuk dari divertikulum (tunas) tabung usus.

Gen *homeobox* Faktor transkripsi yang mengandung suatu *homeobox*, suatu motif pengikat DNA spesifik (sekuens) di dalam suatu regio yang disebut homeodomain. Gen-gen ini penting untuk pembentukan pola sumbu mudigah, membentuk berbagai regio di otak, menentukan asal dan jenis turunan usus, pembentukan pola ekstremitas dan fenomena serupa lainnya.

Usus tengah (*midgut*) Bagian dari tabung usus yang membentang tepat dari sebelah distal tunas hati hingga dua pertiga proksimal kolon transversum. Struktur ini membentuk sebagian duodenum, jejunum, ileum, sekum, apendiks, kolon ascendens, dan sebagian kolon transversum. Di awal perkembangan, struktur ini membentuk lengkung usus primer dengan arteri mesenterika superior sebagai sumbunya. Lengkung ini terlibat dalam rotasi usus dan herniasi umbilikalis fisiologis dan terhubung dengan *yolk sac* melalui duktus vitelinus.

V

Vaskulogenesis Pembentukan pembuluh darah dari pulau darah *in situ*.

Vena kardinalis Sistem vena kardinalis anterior, posterior dan komunis yang mengalirkan darah dari daerah kepala dan badan mudigah di akhir minggu ketiga dan awal minggu keempat.

Vesikel otak Sewaktu tabung saraf menutup, ruang yang meluas di dalam otak terisi oleh cairan untuk membentuk tiga vesikel otak primer: prosensefalon (otak depan); mesensefalon (otak tengah); dan rombensefalon (otak belakang). Ketiga vesikel primer ini membentuk lima vesikel definitif. Prosensefalon terbagi menjadi telensefalon dan diensefalon; mesensefalon tidak terbagi; dan romben-sefalon membentuk metensefalon dan miensefalon.

Viseral Berkaitan dengan organ-organ tubuh.

Viserokranium Bagian dari tengkorak yang membentuk tulang-tulang wajah (bagian tengkorak lainnya adalah neurokranium).

pada usus tengah melalui duktus vitelinus (yolk sac) hingga akhir perkembangan.

Y

Yolk sac Struktur yang terletak di sebelah ventral diskus germinativum bilaminar yang berasal dari hipoblas. Struktur ini merupakan tempat asal sel-sel darah pertama dan tetap melekat

S

Zone of polarizing activity (ZPA) Populasi sel mesoderm di batas posterior ekstremitas, di sebelah apical ectodermal ridge yang mengatur pembentukan pola anterior-posterior pada ekstremitas.

Page numbers in *italics* denote figures; those followed by a *b* denote boxes; those followed by a *t* denote tables.

A

- Abdominal pregnancy, 49
- Abducens nerve, 300
- Aberrant thyroid tissue, 274*b*
- Abortion, abnormal zygotes, 39*b*
- Accessory hepatic ducts, 220*b*
- Accessory pancreatic tissue, 221*b*
- Accessory renal arteries, 239*b*
- Acetylcholinesterase, 127
- Achondroplasia (ACH), 139*b*, 140
- Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), 122
- Acromegaly, 141*b*
- Acrosome, 26, 26
- Actin microfilaments, 7
- Activin, 221
- Adenohypophysis, 304, 304
- Adult stem cells, 39*b*
- Aganglionic megacolon, 230*b*
- Agensis, 237*b*
- Alar plates, 290, 299*t*, 302, 302
- Albinism, 340
- Alcohol
 - birth defects, 84*b*
 - heart defects, 176*b*
 - mental retardation and, 313*b*
 - neurodevelopmental disorders, 122
- Allantoenteric diverticulum/allantois, 52, 54
- Allantois, 208
- Alleses, 20*b*
- Alternative splice forms. *See* Splicing isoforms
- Alveolar epithelial cells, 205, 205
- Alveoli
 - mature, 205
 - primitive, 205
- Ambiguous genitalia, 255, 255*b*
- Amelia, 157*b*, 158
- Aminopterin, 120*t*
- Amnioblasts, 43, 44
- Amniocentesis, 127
- Amnion, 107–108
- Amniotic bands, 109*b*, 160, 160*b*
- Amniotic cavity, 43, 44
- Amniotic fluid, 109
- Amphetamines, 120*t*
- Anal membrane, 229
- Anchoring villi, 61
- Androgen insensitivity syndrome (AIS), 255*b*
- Androgens, 123
- Anencephaly, 137, 137*b*, 311*b*
- Aneuploid, 13*b*
- Angelman's syndrome, 19*b*
- Angioblasts, 77, 185
- Angiogenesis, 77, 185
- Angiotensin-converting enzyme inhibitors, 122
- Aniridia, 337, 337*b*
- Ankyloglossia. *See* Tongue-tie
- Annular pancreas, 221, 221*b*
- Anphthalmia, 337*b*
- Anorectal canal, 229
- Anterior commissure, 306
- Anterior neural ridge (ANR), 308
- Antianxiety drugs, 122
- Anticoagulant drugs, 122
- Antidepressant drugs, 122
- Antihypertensive agents, 122
- Antipsychotics, 122
- Antrum, 23
- Aorta
 - coarctation of, 189, 189*b*
- Aorta-gonad-mesonephros region, 75
- Aortic arches, 185–188, 186
 - derivatives of, 187*t*
 - double, 189*b*
 - interrupted, 190*b*, 191
- Aortic channel, 181
- Aortic valvular atresia, 184, 184*b*
- Aortic valvular stenosis, 184, 184*b*
- Aorticopulmonary septum, 179
- Aphakia, 337*b*
- Apical ectodermal ridge (AER), 151, 152
- Appendix, 224, 224
 - epididymis, 247
 - testis, 248
- Apple peel atresia, 228, 228*b*
- Aqueduct of Sylvius, 288
- Aqueductal stenosis, 312*b*
- Aqueous humor, 333
- Archipallium, 306, 306
- 5- α -reductase deficiency (5-ARD), 256*b*
- Arnold–Chiari malformation, 297*b*
- ART. *See* Assisted reproductive technology (ART)
- Arterial system
 - aortic arches, 185–188, 186
 - coronary arteries, 188
 - defects, 189*b*–191*b*
 - umbilical and vitelline arteries, 185, 188
- Arthrogryposis, 159*b*, 160
- Articular cartilage, 152
- Arytenoid swellings, 273
- Assisted reproductive technology (ART), 36*b*
- Atrial septal defect (ASD), 176*b*
- Atrioventricular cushions, 174
- Atrioventricular endocardial cushions, 174
- Atrioventricular node, 185
- Atrioventricular valves, 175, 175
- Auditory fibers, 322, 323
- Auditory tube, 267, 324
- Auditory vesicles, 321, 322
- Auricle, 326, 326
- Auricular hillocks, 326, 326
- Autonomic nervous system
 - parasympathetic nervous system, 317, 318*b*
 - sympathetic nervous system, 315–317
- Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), 237*b*
- Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD), 237*b*
- Autosomes, 11

Axial skeleton
 neurocranium, 135, 135–136, 136
 viscerocranium, 136, 136–137

Axons, 269, 293, 316

Azoospermia, 36*b*

Azygos vein, 193, 194

B

Baller–Gerold syndrome, 160*b*

Bardet–Biedal syndrome, 237*b*

Barker's hypothesis, 100*b*

Barr body, 17*b*

Basal lamina, 7

Basal plates, 290, 299*t*

Basilar membrane, 322, 323

Basket cells, 301

Becker's muscular dystrophy (BMD), 149*b*

Bicuspid valve, 175

Bifid penis, 254*b*

Bilaminar germ disc, 43–50

Bile duct, 218, 219

Biliary atresia, 220*b*

Birth. *See also* Parturition
 breathing movements, 206
 control (*see* Contraceptive methods)
 low weight, 100*b*
 postmature, 99
 premature, 99
 preterm, 109*b*
 time of, 99

Birth defects, 83*b*
 chemical agents, 120*t*, 121–123
 environmental factors, 117–125
 heart, 176*b*–178*b*
 heavy metals, 124–125
 hormones, 120*t*, 123–124
 hyperthermia, 121
 hypoxia, 124
 infectious agents, 120–121, 120*t*
 nutritional deficiencies, 124
 obesity, 124
 pharmaceutical drugs, 121–123
 pharyngeal region, 270*b*–273*b*
 physical agents, 120*t*
 prevention of, 125*b*
 radiation, 121
 and spontaneous abortions, 13*b*–21*b*
 teratology, principles of, 119
 types of, 117
 viral infections, 121

Bladder, 240–241, 242
 defects of, 242*b*–243*b*
 exstrophy of, 88, 89, 242*b*, 243

Blastocyst
 abnormal, 48*b*
 embedded in, 43
 formation, 37–39, 38
 implantation of, 39, 40

Blastomeres, 37, 37

Blood cells
 formation, 75
 molecular regulation, 77

Blood types, 106*b*

Blood vessels, 75, 75–77, 76

BMP. *See* Bone morphogenetic protein (BMP)

Body axes, formation of, 52, 54–56, 55, 57

Body cavities, 87–88, 87

Body wall defects, 225*b*

Bone age, 157*b*

Bone morphogenetic protein (BMP), 52, 54, 219, 236, 285, 310
 neural induction, 63

Bowman's capsule, 232, 235

Brachial plexus, 81

Brachiocephalic artery, 185

Brachycephaly, 137*b*, 140

Brachydactyly, 158*b*, 159

Brachyury gene, 55

Bradykinin, 197

Brain
 cranial defects, 310*b*–313*b*
 development, molecular regulation, 308–310
 mesencephalon, 302
 prosencephalon, 306–308
 rhombencephalon, 298–301

Branchial fistulas, 270*b*

Bronchi, 203–205, 204

Bulbo (cono) ventricular flange, 174

Bulboventricular sulcus, 167

Bulbus cordis, 167

Bundle of His, 185

C

CAIS. *See* Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS)

Calcitonin, 267

Canal of Schlemm, 333

Cantrell pentalogy, 88*b*

Capacitation, 33–34

Capillary hemangiomas, 77*b*

Carbohydrate receptors, 38

Cardiac loop
 formation of, 166–168, 167, 168

Cardiac muscle, 149

Cardiac septa
 atrioventricular canal, 174–175, 174, 175
 atrium formation, 172, 173, 174, 174
 formation of, 171–172

Cardinal veins, 192–194

Carotid artery, 186

Carotid duct, 186

Cartilage, 264

Cartilaginous components, 265

Cartilaginous neurocranium, 136, 136

Cataracts, 337*b*

Cauda equina, 295

Caudal dysgenesis (sirenomelia), 57*b*, 58

Caudal genital ligament, 256

Caudal neuropores, 287

Caudate nucleus, 305

Cecal bud, 224

Cecum, 224

Celiac artery, 217

Celiac ganglia, 316

Cell-to-cell signaling
 apoptosis (programmed cell death), 8
 paracrine interactions, 6
 paracrine signaling factors (*see* Paracrine signaling)
 signal transduction pathways (*see* Signal transduction pathways)
 TGF- β superfamily, 8

Cementoblasts, 284

Cementum, 284

Central nervous system (CNS)
 autonomic nervous system, 315–318
 brain, 297–313
 cranial nerves, 313–315
 presomite embryo, 287
 spinal cord, 288–296

- Centromere, 11
 - Cerebellum, 300–301, 300, 301
 - plate, 300, 301
 - Cerebral hemisphere, 304–306
 - Cerebrospinal fluid (CSF), 308, 311*b*–312*b*
 - Cervical atresia, 251, 251*b*
 - Cervical ribs, 144*b*
 - Cervical sinus, 268
 - Cheeks, 277
 - Chiasma, 12, 12
 - Cholesterol biosynthesis, 281
 - Chondroblasts, 133
 - Chondrocranium. *See* Cartilaginous neurocranium
 - Chondroitin sulfates, 7
 - Chorda tympani branch, 274
 - Chordae tendineae, 175, 175
 - Chordal chondrocranium, 136
 - Chordin, 55
 - neural induction, 63
 - Choriocarcinoma, 48*b*
 - Chorion frondosum, 102–103, 103
 - Chorionic cavity, 46, 46, 47, 47
 - Chorionic plate, 103
 - Chorionic villus sampling (CVS), 128
 - Choroid, 333, 333
 - Choroid fissure, 303, 304
 - Choroid plexus, 300, 302, 303, 304
 - Chromaffin cells, 317, 318
 - Chromatids, 11
 - Chromatin, 3, 3, 8
 - Chromosome(s)
 - abnormalities, 13*b*
 - Cigarettes, 128
 - Ciliary body, 331
 - Ciliopathies, 237*b*
 - Circulation
 - birth changes, 196–198, 197
 - fetal, 195–196, 196
 - Cisterna chyli, 198
 - Cleavage, 37, 37
 - Cleft hand/foot, 158*b*, 159
 - Cleft lip, 279*b*
 - Cleft palate, 279*b*
 - Cleft sternum, 144*b*
 - Cleft uvula, 279*b*
 - Cleft vertebra, 143*b*
 - Cleidocranial dysostosis, 140*b*–141*b*, 141
 - Cloaca, 240, 241
 - exstrophy of, 88, 89, 242*b*, 243
 - membrane, 51, 79, 229
 - Cloverleaf skull, 140*b*, 141
 - Clubfeet, 119
 - Cocaine, 122
 - Coccygeal ligament, 295
 - Cochlear duct, 321, 322
 - Collagen, 7
 - Collateral ganglia, 316
 - Colliculus, 302, 302
 - Coloboma, 336*b*
 - Commissures, 306
 - Compact layer, 40, 41
 - Compaction, 37, 37
 - Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS), 256*b*
 - Congenital adrenal hyperplasia (CAH), 255*b*
 - Congenital anomaly, 117
 - of limbs, 160*b*
 - Congenital polycystic kidney disease, 237, 237*b*
 - Conjoined twins, 55
 - Connective tissue cells, 218
 - Connexin proteins, 7
 - Conotruncal endocardial cushions, 271*b*
 - Contiguous gene syndrome, 19*b*
 - Contraceptive methods
 - barrier methods, 35*b*
 - emergency contraceptive pills (ECPs), 36*b*
 - hormonal methods, 35*b*–36*b*
 - intrauterine device, 36*b*
 - male pill, 36*b*
 - sterilization, 36*b*
 - Conus cordis, 167, 179, 180, 181
 - Conus septum, 181
 - Copula, 273
 - Cor trilobulare biventriculare, 176*b*, 177
 - Cornea, 333, 333
 - Coronary arteries, 188
 - Coronary sinus, 170
 - Corpus atreticum, 29
 - Corpus callosum, 306, 313*b*
 - Corpus striatum, 303, 304
 - Cortex development, 306, 306
 - Cortical cords, 245
 - Cortisone, 123–124
 - Cotyledons, 105
 - Cranial defects, 310*b*–313*b*
 - Cranial meningocele, 137, 137*b*
 - Cranial nerves, 313–315
 - origins, 314*t*–315*t*
 - Cranial neuropores, 287
 - Craniofacial defects, 137*b*–141*b*
 - Craniofacial skeleton, 37
 - Craniopagus twins, 114
 - Craniopharyngiomas, 304*b*
 - Craniorachischisis, 311*b*
 - Cranioschisis, 137*b*–138*b*
 - Craniosynostosis, 138, 137*b*–138*b*
 - radial aplasia syndrome, 160*b*
 - Cremasteric fascia, 258
 - Cricothyroid, 265
 - Cri-du-chat syndrome, 19*b*
 - Crista ampullaris, 322, 323
 - Crista dividens, 195
 - Crista terminalis, 170
 - Crossovers, 12
 - Crosstalk, 6
 - Crown-heel length (CHL), 96
 - Crown-rump length (CRL), 81, 96
 - ultrasound measurement, 125
 - Crus ampullare, 322, 324
 - Crus cerebri, 302
 - Crus nonampullare, 322, 324
 - Cryptorchidism, 258*b*
 - Cumulus oophorus, 23
 - CVS. *See* Chorionic villus sampling (CVS)
 - Cyclopia, 337*b*
 - Cystic acne, 125*b*
 - Cystic duct, 218
 - Cytodifferentiation, 10
 - Cytomegalovirus, 120
 - Cytoskeletal machinery, 7
 - Cytotrophoblast, 43, 43
- D**
- Deafness, 327*b*
 - Decidua basalis, 102–103, 103
 - Decidua reaction, 46
 - Decidual plate, 61, 103
 - Deciduous teeth, 284, 284
 - Definitive choanae, 282

- Definitive cortex, 316
 - Definitive placental villus, 60, 60
 - Deletion, chromosome, 18*b*
 - Dendrite, 290
 - Dental buds, 283
 - Dental cuticle, 283
 - Dental epithelium, 283
 - Dental lamina, 283
 - Dental papilla, 283, 283
 - Dentate nucleus, 301
 - Dentin, 283
 - Denys-Drash syndrome, 237*b*
 - Deoxyribonucleic acid (DNA)
 - genes, 3
 - mitosis, 11
 - Dermomyotome, 133
 - Desert hedgehog, 8
 - Development
 - of fetus, 96–99, 97*t*, 97–99, 99*t*
 - growth, length and weight, 95, 95*t*
 - of hands, 151
 - histological and functional, lungs, 205
 - horizons, 99, 99*t*
 - of limbs, 151–152, 152
 - molecular regulation, 154–157, 156
 - metanephric excretory unit, 235
 - monthly changes during, 96–99, 97*t*, 97–99, 99*t*
 - time of birth, 99
 - week 1, 29–42
 - week 2, 43–50
 - week 3, 51–62
 - Dextrocardia, 169*b*
 - Diabetes, 124, 176*b*
 - Diaphragm, 90–92, 91, 92, 218
 - development of, 92
 - formation of, 92–94
 - hernias, 93*b*
 - Diaphragmatic hernia, 93, 93
 - Diaphysis, 151
 - Dicephalus twins, 114
 - Diencephalon, 302–304, 303, 304
 - Diethylstilbestrol, 107*b*, 123
 - DiGeorge sequence, 183*b*
 - Diphenylhydantoin, 120*t*, 122
 - Diplotene stage, 22
 - Distal convoluted tubule, 236
 - Dizygotic twins, 110, 111
 - DNA-binding domain, 4
 - Dominant mutation, 20*b*
 - Dorsal mesentery, 211
 - Dorsal mesocardium, 164
 - Dorsal mesogastrium, 211, 213
 - Dorsal root ganglia, 293
 - Double penis, 254*b*
 - Down syndrome, 125
 - chromosome 21, 14*b*
 - karyotype, 16
 - oocyte formation, 14*b*
 - physical features, 16
 - Duchenne's muscular dystrophy (DMD), 149*b*
 - Ductuli efferentes, 245
 - Ductus arteriosus, 186, 188, 189*b*, 195
 - closure of, 197
 - Ductus deferens, 245, 248
 - Ductus reuniens, 321, 322
 - Ductus venosus, 192, 195
 - closure of, 196–197
 - Duodenum
 - formation of, 217, 218
 - Dwarfism, 137*b*–141*b*
 - Dysgenesis
 - caudal, 57*b*, 58
 - gonadal, 17
 - Dysmorphology, 117
 - Dystrophin, 150*b*
- E**
- Ear
 - external, 325–326
 - internal, 321–324
 - middle, 324–325
 - Eardrum, 267, 325, 326
 - Ebstein anomaly, 177*b*
 - E-cadherin, 236
 - Ectoderm
 - embryonic period, 63
 - thickenings, 67
 - Ectodermal germ layer
 - neural crest cells, 66–68
 - neural induction, 63
 - neural plate, 63
 - neuroectoderm, 63
 - neurulation, 63, 65
 - Ectodermal placodes, 313
 - Ectopia cordis, 88, 89, 184*b*
 - Ectopic lung lobes, 206*b*
 - Ectopic pregnancy, 48*b*, 49
 - Ectopic thymic tissue, 270*b*
 - Ectrodactyly, 158*b*
 - Edinger-Westphal nucleus, 302
 - Efferent ductules, 247
 - Ejaculatory ducts, 241, 248
 - Embryo
 - fifth week, 108
 - presomite, 60, 64
 - somite, 67
 - third week, 10
 - Embryoblast, 38
 - Embryogenesis
 - teratology, 119
 - Embryonic disc growth, 57
 - Embryonic period, 63–85
 - Embryonic stem cells (ES cells), 39*b*
 - Emergency contraceptive pills (ECPs), 36*b*
 - Enamel knot, 283
 - Endocardial cushions, 171, 177*b*
 - Endochondral bone formation, 133, 134, 154
 - Endocrine disruptors, 123
 - Endoderm, 5
 - embryonic period, 63
 - germ layer, 78–79, 78–80
 - germ layers, gastrulation, 51
 - Endometrium, 39
 - Engrailed 1 and 2 (EN1 and EN2), 309
 - Enhancers, 4
 - Enterocystoma. *See* Vitelline cyst
 - Eph receptors, 77
 - ephrinB2*, 77
 - Epiblast layer, 43, 43
 - Epibranchial placodes, 313
 - Epicardial ridge, 268
 - Epigenital tubules, 247
 - Epiphyses, 151, 302
 - Epispadias, 253*b*, 254
 - Epithelial endodermal lining, 266
 - Epithelial-mesenchymal interactions, 5, 6, 209
 - Epithelization, 72
 - skeletal muscles, 145
 - Epoophoron, 250
 - Erythroblastosis fetalis, 106*b*

- Erythrocyte mosaicism, 110
 Esophageal atresia, 202*b*, 212*b*
 types of, 202*b*
 Esophageal hernia, 93
 Esophagus, 211, 211–212
 abnormalities, 212*b*
 atresia, 212*b*
 Estriol, 107
 unconjugated, 127
 Estrogens, 247
 Euchromatin, 3, 8
 Euploid, 13*b*
 Eustachian tube, 263, 324
 Exemcephaly, 311*b*
 Exocoelomic cavity, 44, 44
 Exocoelomic cysts, 47, 47
 Exons, 3
 External auditory meatus, 266, 268, 325–326
 External ear defects, 327, 327*b*
 External genitalia
 indifferent stage, 251, 252
 male, 252, 252–253, 253
 Extraembryonic mesoderm, 43
 Extrahepatic biliary atresia, 220*b*
 Extrauterine pregnancy, 48*b*
 Eye
 abnormality, 336*b*–337*b*
 choroid, sclera, and cornea, 333, 333
 development, molecular regulation, 334, 335
 lens, 333
 optic cup and lens vesicle, 329, 330, 331
 optic nerve, 334
 retina, iris, and ciliary body, 331
 vitreous body, 333, 333–334
- F**
 Face, 275–278
 Facial clefts, 279*b*
 Facial development, 268–273
 Facial nerves, 300, 325
 Facial prominences, 275
 False knots, 109*b*
 Fate map, 56, 57
 Fertilization, 11
 acrosome reaction, 34
 ampullary region, uterine tube, 32
 capacitation, 33
 corona radiata, penetration, 34
 cortical and zona reactions, 35
 egg, metabolic activation, 35
 oocyte and sperm cell membranes, penetration, 34–35
 second meiotic division, 35
 zona pellucida, penetration, 34
 Fetal alcohol spectrum disorder, 122
 Fetal alcohol syndrome (FAS), 122
 Fetal circulation, 195–196, 196
 Fetal hydantoin syndromes, 122
 Fetal hydrops, 106, 106*b*
 Fetal membranes, 100–101
 Fetal period, 96
 development, 96–99, 96*t*, 97–99, 99*t*
 surgery, 129
 Fetal therapy, 129
 Fetal transfusion, 129
 FGF. *See* Fibroblast growth factor (FGF)
 Fibrillar astrocytes, 293, 293
 Fibroblast growth factor (FGF), 51, 138*b*, 219, 221, 236, 285, 308
 neural induction, 63
 proteins, 72
 Fibroblast growth factor receptors (FGFRs), 138*b*
 Fibroblasts, 133
 Fibrous joints, 152
 Filum terminale, 295
 Flocculonodular lobe, 301
 Fluorescence in situ hybridization (FISH), 19*b*–21*b*, 21
 Folate supplementation, 125*b*
 Folic acid (folate) deficiency, 69, 69*b*, 70, 297*b*
 Follicle-stimulating hormone (FSH), 26
 ovarian cycle, 29
 Follicular cells, 21, 245, 274
 Follicular/proliferative phase, 39, 40
 Follistatin, 55
 Fontanelles, 135, 135
 Footplate
 limbs, 151
 Foramen cecum, 274
 Foramen ovale, 172
 Forebrain. *See* Prosencephalon
 Foregut
 duodenum, 217, 218
 esophagus, 211, 211–212
 liver and gallbladder, 217–219
 stomach, 212–216, 213–215
 Fornix commissure, 306
 Fragile X syndrome, 20*b*
 Fraternal twins. *See* Dizygotic twins
 Free (terminal) villi, 61
 Frontonasal prominence, 275
- G**
 Galactosemia, 20*b*
 Gallbladder
 abnormalities of, 220*b*
 duplication of, 220, 220*b*
 formation of, 217–219
 Gametes
 abnormal, 27*b*
 maturation, 21–26
 Gametogenesis
 chromosome theory of inheritance, 11–21
 morphological changes, maturation, 21–27
 primordial germ cells, 10, 10, 10*b*
 Gap junctions, 7
 Gartner's cyst, 250
 Gastroschisis, 88, 89, 225*b*, 226
 Gastrulation
 body axes, establishment, 52, 54–56, 55, 57
 embryonic disc growth, 57
 embryonic mesoderm and endoderm, formation, 51, 52, 53
 fate map establishment, 56, 57
 notochord formation, 51–52, 54
 teratogenesis, 57*b*–59*b*
 trophoblast development, 57–61
 GDNF. *See* Glial-derived neurotrophic factor (GDNF)
 Gene expression, regulation of, 4
 Gene mutations, 20*b*
 Gene therapy, 129
 Gene transcription
 chromatin, 3, 3
 DNA methylation represses transcription, 4–5
 enhancers, 4
 euchromatin, 3
 exons, 3
 heterochromatin, 3
 histone proteins, 3
 introns, 3
 linker DNA, 3
 nucleosome, 3, 3

- Gene transcription (*Continued*)
 promoter region, 3, 4
 RNA polymerase, 5
 silencers, 4
 TATA box, 4, 4
 transcription factor, 4, 4
 transcription initiation site, 3
 translation initiation site, 3
- Genetic abnormalities
 diagnostic techniques, identification, 20*b*–21*b*
- Genetic variability, 12
- Genital ducts
 female, 247, 249–250
 indifferent stage, 246, 246
 male, 247–248, 249
 molecular regulation, 246–247
- Genital ridge, 243
- Genital swellings, 251
- Genital tubercle, 251
- Genomic imprinting, 19*b*
- Germ cells
 abnormal, 27
 formation of, 243, 244
 primordial, 245
- German measles, 117, 120
- Giemsa-stained chromosomes, 20*b*
- Glaucoma, 333
- Gliablasts, 293, 293
- Glial cells, 293, 293
- Glial-derived neurotrophic factor (GDNF), 236
- Glossopharyngeal nerves, 264, 273, 300
- Glucagon, 221
- Glycoproteins, 7
- Goiter, 122
- Goldenhar syndrome. *See* Oculoauriculovertebral spectrum
- Gonadal dysgenesis, 17, 256*b*
- Gonadotropin releasing hormone (GnRH), 29
- Gonadotropins, 29
- Gonads
 ovary, 245, 246
 testis, 244–245, 245
- Goosecoid, 55
- Graffian follicles, 23, 23
- Granule cells, 301
- Granulosa cells, 23, 23
- Gray communicating rami, 316, 317
- Growth hormone (GH), 100*b*
- Gubernaculum, 256
- Gut, 86, 86
 atresias, 227*b*–228*b*, 228
 divisions of, 208–209
 molecular regulation, 209, 209–210
 rotation, defects of, 227*b*
- Gyri, 306, 306
- H**
- Habenular commissures, 307
- Hair, 341, 341
- Hand–foot–genital syndrome, 158*b*
- Handplate, 151
- Hands, 153
- Head
 face, 275–278
 facial development, 268–273
 intermaxillary segment, 278
 musculature, 146, 148, 148*t*
 nasal cavities, 282–283, 282, 283
 pharyngeal arches, 262–266
 pharyngeal clefts, 268
 pharyngeal pouches, 266–268
 secondary palate, 278, 278, 279
 skeletal structures of, 260
 teeth, 283–285
 thyroid gland, 274–275
 tongue, 273–274
- Hearing loss, 327*b*
- Heart
 atria of, 172–174, 172–174
 conducting system, 185
 defects, 164*b*, 176*b*–178*b*, 182*b*–184*b*
 development of, 164, 165, 169–170
 establishment and patterning, 162–163
 induction, 169
 molecular regulation of, 169–170
 muscles of, 149
 septum formation, 181
- Heart tube, 164, 165, 166
- Heart-hand syndromes, 176*b*
- Hedgehog
 Indian, 8
 sonic, 55, 73, 155, 209, 285, 334
 types, 8
- Hemangioblasts, 75
- Hematopoietic stem cells, 75, 218
- Hemiazygos vein, 193, 194
- Hemolytic disease, fetus and newborn, 106*b*
- Heparin, 122
- Hepatic diverticulum, 218
- Hepatic sinusoids, 191
- Hepatocyte growth factor (HGF), 236
- Hepatocyte nuclear transcription factors, 219
- Hermaphrodites, 255*b*
- Herniation
 physiological, 222–223
 retraction of, 224
- Herpes simplex virus, 121
- Heterochromatin, 3, 8
- Hiatal hernia., 212*b*
- Hindbrain. *See* Rhombencephalon
- Hindgut, 229, 229
 abnormalities, 230*b*
- Hip dislocation, 161*b*
- Hippocampus, 305, 306
- Hirschsprung disease, 230*b*. *See also* Megacolon
- Holoprosencephaly (HPE), 57*b*, 282*b*, 310*b*, 337*b*
- Holt–Oram syndrome, 158*b*, 176*b*
- Homeobox genes (*HOX*), 155, 285, 308
 neural induction, 63
 regulation, 80, 81
- Homocystinuria, 20*b*
- Homologous chromosomes, 11, 12
- Hormone receptor complex, 247
- Horseshoe kidney, 239*b*, 240
- Human chorionic gonadotropin (hCG), 47*b*
- Hyaline cartilage model, 133, 151, 153
- Hyaline membrane disease, 206*b*
- Hyaluronic acid, 7
- Hydatidiform mole, 48*b*
- Hydranmios, 109*b*
- Hydrocephalus, 297*b*, 311*b*
- Hymen, 250
- Hyoid artery, 185
- Hyperthermia, 120*t*
- Hypertrophic cardiomyopathy, 176*b*
- Hypoblast layer, 43, 43
- Hypobranchial eminence, 273
- Hypochondroplasia, 140*b*
- Hypoglossal nerve, 273, 299

- Hypophysis, 303–304, 304, 304b
 Hypoplasia, 220b
 Hypoplastic ossification centers, 144b
 Hypospadias, 253b, 254
 Hypothalamus, 302, 303
 sulcus, 302, 303
 Hypoxia, 124
- I**
- Ichthyosis, 340, 340b
 Ileal diverticulum. *See* Meckel's diverticulum
 Imperforate anus, 230, 230b
 Implantation
 abnormal, 47b
 uterus and, 39–40
 In vitro fertilization (IVF), 36b
 Inborn errors, metabolism, 20b
 Incisive foramen, 279b
 Incus, 137, 324
 Indian hedgehog, 8
 Induction, 8–9
 Inferior parathyroid gland, 267, 267
 Inferior vena cava, 191, 193
 defects of, 194, 194b
 Infertility, 36b
 Infundibulum, 304, 304
 Inguinal hernia, 258, 258b
 Inheritance, chromosome theory of
 autosomes, 11
 diploid, 11
 fertilization, 11
 haploid, 11
 homologous pairs, 11
 linked genes, 11
 meiosis, 11–13
 mitosis, 11
 oocyte, 11
 sex chromosomes, 11
 sperm, 11
 Insula, 306, 306
 Insulin, 221
 Insulin-like growth factor-I (IGF-I), 100b
 Integrins
 juxtacrine signaling, 7
 Intellectual disability, 313b
 Interleukin-1 β , 206
 Intermaxillary segment, 278, 278
 Intermediate mesoderm, 70
 Internal branchial fistulas, 271b
 Internal capsule, 305, 305
 Interstitial cells of Leydig, 244
 Interthalamic connexus, 302, 303
 Interventricular foramen, 167, 168, 181
 Interventricular foramina of Monro, 288
 Intestinal loop
 duplications of, 227b
 mesenteries of, 224, 225
 primary, 222
 reversed rotation of, 227, 227b
 Intracytoplasmic sperm injection, 36b
 Intrahepatic biliary duct atresia, 220b
 Intrauterine growth restriction (IUGR), 100b
 Introns, 8
 Invagination
 germ layers, gastrulation, 51, 53
 Iodine, 124
 Iridopupillary membrane, 333, 337b
 Iris, 331, 332
 Islets of Langerhans, 221
 Isoimmunization, 106b
 Isotretinoin, 120t, 123
 embryopathy, 123, 125b
 Isthmus, 308
- J**
- Jagged proteins, 7
 Joint contractures. *See* Arthrogryposis
 Jugular veins, 193
 Junctional zone, 103
 Juxtacrine interactions, 6
 Juxtacrine signaling, 7
- K**
- Kartagener's syndrome, 58b
 Karyotyping, 15b, 16b
 Keratinization, 341
 Kidney
 abnormal location of, 239b–240b
 ascend of, 239
 collecting system of, 233, 235
 defects of, 237b–238b
 excretory system of, 235–236
 function of, 240
 horseshoe, 239b, 240
 molecular regulation of, 236, 236
 pelvic, 239, 239b
 position of, 238
 systems of, 232–242
 Kinase, 6, 6
 Kleeblattschadel, 140b
 Klinefelter syndrome, 17b, 256b
 Klippel–Feil sequence, 143b
 Kupffer cells, 219
- L**
- L selectin, 38
 Labia majora, 251
 Labial component, 278
 Labor, 115
 Lacrimal sac, 277
 Lacunar stage, 44, 44
 Lamina terminalis, 306
 Laminin, 7
 Lanugo hair, 97
 Laron's dwarfism, 100b
 Laryngeal orifice, 201, 273
 Larynx, 203, 203
 Lateral cervical cyst, 271b
 Lateral cleft lip, 279b, 280
 Lateral lingual swellings, 273
 Lateral plate
 skeletal system, 133
 Laterality, 164b
 sequences, 58b, 169b
 Lead, 120t
 Left inferior truncus swelling, 179
 LEFTY-2, 55
 Lens, 333
 placodes, 67
 vesicle, 329, 330, 331
 Lentiform nucleus, 305, 305
 Levator palatini, 265
 Ligamentum arteriosum, 188, 189b
 Ligamentum teres hepatis, 192, 197
 Ligamentum venosum, 192
 Limbs
 defects, 157b–161b
 development of, 151–152, 152

- Limbs (*Continued*)
 growth and development, 151–152, 152
 musculature of, 146, 148, 152–157
- Linked genes, 11
- Lithium, 120*t*, 122
- Liver
 abnormalities, 220*b*
 formation of, 217–219
 molecular regulation, 219, 220
- Lobster claw deformity, 158*b*–159*b*, 159
- Loop of Henle, 236
- Low birth weight, 100*b*
- L-transposition of great arteries, 176*b*
- Lumbar puncture, 295
- Lungs, 203–205, 204
 buds, 201, 204
 congenital cysts, 206*b*
 cysts, 206*b*
 ectopic lobes, 206*b*
 expansion of, 204
 formation of, 201, 201, 202
 histological and functional development, 205
 maturation of, 205–207, 205*t*
 premature birth, 206*b*
- Luteinization, 29
- Luteinizing hormone (LH), 23
 ovarian cycle, 29
- Luteolysis, 32
- Lymphatic system, 197–199
- Lysergic acid diethylamide, 122
- M**
- Maculae acusticae, 323
- Malleus, 137, 324
- Mamillary body, 303, 303
- Mammary glands
 abnormalities of, 343*b*
 development of, 342, 343
- Mandible, 136
- Mandibular branch, 273
- Mandibular process, 136
- Mandibular prominences, 262, 275
- Mandibulofacial dysostosis. *See* Treacher Collins syndrome
- Mantle layer, 290, 291
- Marfan syndrome, 159*b*
- Massa intermedia, 302, 303
- Mastoid process, 325
- Maternal alcohol abuse, 313*b*
- Maternal serum screening, 127
- Mature vesicular follicles, 23, 23
- Maxilla, 136, 264
- Maxillary
 artery, 185
 process, 136
 prominences, 271
- Meckel cartilage, 135, 264
- Meckel Gruber syndrome, 237*b*
- Meckel's diverticulum, 225*b*–226*b*, 226
- Medial nasal prominences, 275
- Median nerve, 153
- Medulla oblongata, 298
- Medullary cords. *See* Testis
- Megacolon
 congenital, 230*b*, 318*b*
- Meiosis
 crossovers, 12
 germ cells, 11
 homologous chromosomes, 12
 polar bodies, 12–13
 primary oocytes, 12
 spermatocytes, 12
 synapsis, 12
- Melanocytes, 67
- Meningocele, 137, 137*b*, 296*b*
- Meningoencephalocele, 137*b*
- Meningohydroencephalocele, 311, 310*b*
- Menstrual phase, 39, 40, 41
- Mercury, 120*t*
- Meromelia, 157*b*
- Mesencephalon, 302
- Mesenchyme, 66, 133
- Mesenteric artery, 222
- Mesenteric ganglia, 316
- Mesenteries, 210, 210–211
 abnormalities of, 225*b*
 intestinal loops, 224, 225
- Mesoderm
 embryonic period, 63
 germ layers, gastrulation, 51
 intermediate, 57, 73
 lateral, 57
 lateral plate, 73–74
 paraxial, 57
- Mesodermal germ layer
 blood and blood vessels, 75, 76, 77
 intermediate mesoderm, 73
 lateral plate mesoderm, 73–74
 paraxial mesoderm, 70–73, 72, 73*t*, 74, 75
- Mesonephric duct, 246, 246
- Mesonephros, 232–233, 233, 234
 genital ridge, 243
- Metabolic activation, 35
- Metanephros, 233, 234
- Metencephalon, 298
- Methylation, DNA, 4–5
- Microarrays, 20*b*
- Microcephaly, 141, 141*b*
- Microdeletion syndrome, 19*b*
- Microcephaly, 312*b*
- Microglial cell, 293
- Micromelia, 157*b*
- Micropenis, 254*b*
- Microphthalmia, 337*b*
- Microtia, 327
- Microtubules, 11
- Midbrain. *See* Mesencephalon
- Middle ear, 324–325, 324, 325
- Midgut, rotation of, 223, 224
- Mild androgen insensitivity syndrome (MAIS), 256*b*
- Milk teeth. *See* Deciduous teeth
- Miller–Dieker syndrome, 19*b*
- Mitosis, 11, 11
 nondisjunction, 14*b*
 spindle, 11
- Mitral valve, 175
- Mobile cecum, 225*b*
- Molecular regulation and signaling
 cell signaling, 6–8 (*see also* Cell-to-cell signaling)
 gene transcription (*see* Gene transcription)
 induction and organ formation, 5–6 (*see also* Organogenesis)
 regulators, gene expression, 5
- Moles, 48*b*
- Monoamine oxidase (MAO), 55
- Monosomy, 13*b*
- Monozygotic twins, 108, 112, 112
- Morula, 37
- Mosaicism, 14*b*

- Motor cortex, 306
 - Motor innervation, 64
 - Müllerian duct. *See* Paramesonephric duct
 - Multicystic dysplastic kidney, 237*b*
 - Muscles
 - absence of, 149*b*–150*b*
 - cardiac, 149
 - dilator pupillae, 331
 - head, 148
 - innervation of, 146–147, 147
 - limb, 148
 - molecular regulation, 148
 - patterning of, 148
 - skeletal
 - orgins of, 147*t*
 - striated, 145
 - and tendons, 148
 - smooth, 149
 - Muscular dystrophy, 149*b*
 - Muscular interventricular septum, 181
 - Mutations
 - dominant, 20*b*
 - gene, 20*b*
 - recessive, 20*b*
 - Mycophenolate mofetil, 122
 - Mycophenylate, 120*t*
 - Myelencephalon, 288, 298–300, 298, 299, 314*t*–315*t*, 319
 - Myelin, 294
 - Myelination, 294
 - Myelomeningocele, 297*b*
 - Myoblasts, 148
 - Myocardial disarray, 176*b*
 - Myocardin, 149
 - Myocardin-related transcription factors (MRTFs), 149
 - Myocardium, 164
 - Myogenic regulatory factors (MRFs), 148
 - Myometrium, 39, 250
 - Myotome, 73, 145
- N**
- Nasal cavities, 282–283, 282
 - Nasal (olfactory) placodes, 275
 - Nasal prominences, 275
 - Nasal septum, 278, 279
 - Nasolacrimal duct, 277
 - Natal teeth, 285*b*
 - Neck, 260–286. *See also* Head
 - Neopallium, 306, 306
 - Nephrogenic cord, 73
 - Neural crest cells, 137*b*, 271*b*, 293, 313, 315*t*
 - craniofacial defects, 271*b*
 - derivatives, 69*t*
 - ectodermal germ layer, 66–70
 - heart development, 179
 - molecular regulation, 67
 - muscle formation, 148
 - parasympathetic nervous system, 317
 - spinal cord, 293
 - sympathetic nervous system, 315
 - Neural folds, neurulation, 63
 - Neural groove, neurulation, 63
 - Neural induction, molecular regulation of, 63
 - Neural plate, 287
 - Neural tube
 - closure of, 66
 - neurulation, 63
 - Neural tube defects (NTDs)
 - anencephaly, 69, 69*b*
 - spina bifida, 69*b*, 70
 - spinal cord, 296*b*–297*b*
 - Neurilemma sheath, 294
 - Neuroblasts, 290, 291
 - Neurocranium
 - cartilaginous, 136
 - membranous, 135–136
 - Neuroectoderm, 63
 - Neuroepithelial cells, 288, 290
 - Neuromeres, 71
 - Neurons, 291
 - Neuropores, 287
 - Neurotransmitter serotonin (5HT), 60*b*
 - Neurulation, 63, 86
 - Nipple, 342
 - Noggin, 55
 - genes, somite differentiation, 73
 - neural induction, 63
 - Nondisjunction, 13*b*–14*b*
 - Norethisterone, 123
 - Nose, 278
 - Notch pathway, 7, 77
 - Notochord formation
 - allantoenteric diverticulum/allantois, 52, 54
 - cloacal membrane, 51
 - definitive notochord, 51
 - neurenteric canal, 51
 - notochordal plate, 51
 - plate, 51
 - prechordal plate, 51
 - prenotochordal cells, 51
 - Nuchal translucency, 126
 - Nuclear hormone receptor family, 247
 - Nuclear RNA (nRNA), 5, 5
 - Nucleosome, 3, 3
 - Numerical abnormalities, 13*b*–18*b*
 - Nutritional deficiency, 124
- O**
- Obesity, 124
 - Oblique facial clefts, 279*b*
 - Occipital somites, 273
 - Oculoauriculovertebral spectrum, 273*b*
 - Oculomotor nerves, 299, 302
 - Odontoblasts, 283, 283
 - Olfactory bulbs, 306, 307
 - Olfactory nerve, 306
 - Olfactory placodes, 306, 306
 - Oligodendroglial cells, 293, 293, 294
 - Oligohydramnios, 99*b*
 - Oligozoospermia, 36*b*
 - Omental bursa, 213
 - Omentum, 215–216, 216
 - Omphalocele, 90*b*, 90, 225*b*, 226
 - Omphalomesenteric veins. *See* Vitelline veins
 - Oocyte, 10
 - formation, 14*b*
 - maturation inhibition, 22
 - Oogenesis, 21–23
 - Oogonia, 21, 22
 - Optic chiasma, 307, 307
 - Optic cup, 329, 330, 331
 - Optic nerve, 334
 - Optic stalk, 334, 334
 - Optic vesicles, 329, 329
 - Oral contraceptives, 123
 - Organ formation. *See* Organogenesis
 - Organ of Corti, 322

- Organic mercury, 120*t*, 124
- Organogenesis. *See also* Embryonic period
 - competence factor, 5
 - crosstalk, 6
 - epithelial–mesenchymal interactions, 5, 6
 - induction, 5
- Oronasal membrane, 282, 282
- Oropharyngeal teratoma, 10, 10*b*
- Oropharyngeal membrane, 51, 78
 - heart tube, 164
- Ossicles, 324–325
- Ossification
 - endochondral, 133, 134, 151
 - intramembranous, 133, 134
 - membranous, 135
- Osteoblasts, 133
- Osteogenesis imperfecta, 158*b*–159*b*, 159
- Ostium primum defect, 177*b*, 178
- Ostium secundum defect, 176*b*, 177
- Otic placodes, 67, 321
- Otic vesicles, 67
- Oval foramen, 172
 - closure of, 197
- Ovarian cycle, 29
 - corpus albicans, 32
 - corpus atreticum, 29
 - corpus luteum, 31, 31
 - follicle–stimulating hormone (FSH), 29
 - gonadotropin releasing hormone (GnRH), 29
 - luteinization, 29
 - luteinizing hormone (LH), 29
 - oocyte transport, 31, 32, 32
 - ovulation, 29, 29*b*, 30–34, 31
 - proliferative phase, 29
 - sexual cycles, 29
- Ovarian medulla, 245
- Ovary
 - descent of, 258
- Ovulation, 29
- P**
- Pacemaker, 185
- Palate
 - cleft, 117
 - component, 278, 278
 - primary, 278
 - secondary, 278
- Palatine shelves, 278, 278
- Palatine tonsils, 267
- Paleopallium, 306, 306
- Pallium, 306
- Pancreas
 - abnormalities of, 221*b*
 - development of, 219
 - formation of, 221
 - islets, 221
 - molecular regulation of, 221
- Pancreatic and duodenal homeobox 1 (PDX) gene, 221
- Papillary muscles, 175
- Paracrine interactions, 6
- Paracrine signaling, 6–7
- Paradidymis, 247
- Parafollicular cells, 267
- Paragenital tubules, 247
- Paramesonephric duct, 246, 246, 247
- Paranasal air sinuses, 283
- Parasternal hernia, 93*b*
- Parasympathetic nervous system, 317, 318*b*
- Parathyroid gland, 267
 - ectopic, 270*b*
- Paraxial mesoderm, 70–73
- Parenchyma, 79
 - liver, 218
- Paroophoron, 250
- Pars intermedia, 304, 304
- Pars optica retinae, 331, 332
- Pars tuberlis, 304, 304
- Partial androgen insensitivity syndrome (MAIS), 256*b*
- Parturition (birth), 115
- Patent ductus arteriosus, 189*b*
- Pathogenesis, 119
- PAX1*
 - somite differentiation, 73
- PAX6*, 334
- Pectus carinatum, 144*b*
- Pectus excavatum, 144*b*
- Pelvic kidney, 239, 239*b*
- Penile urethra, 253
- Pericardial cavity, 91, 92
- Pericardial sinus, 164
- Pericardioperitoneal canals, 203, 204
- Perimetrium, 39, 250
- Perineal body, 240
- Periodontal ligament, 284
- Permanent kidney. *See* Metanephros
- Persistent atrioventricular canal, 177*b*, 178
- PGCs. *See* Primordial germ cells (PGCs)
- Phallus, 252
- Pharyngeal arches
 - derivatives, 264*t*
 - first, 264
 - fourth and sixth, 265
 - second, 264
 - third, 264
- Pharyngeal clefts, 278
- Pharyngeal hypophysis, 304*b*
- Pharyngeal pouches
 - derivatives, 268*t*
 - first, 266–267
 - fourth, 267
 - second, 267
 - third, 267
- Phencyclidine, 122
- Phenothiazine, 122
- Phenylketonuria (PKU), 20*b*, 124
- Phenytoin, 122
- Phocomelia, 157*b*, 158
- Phosphorylation, 6
- Phrenic nerves, 91
- Pia mater, 300
- Pineal body, 302
- Pituitary gland, 31
- Placenta
 - abnormalities associated with, 113*b*–114*b*
 - circulation of, 105, 105–107
 - end of pregnancy, 108–109
 - and fetal membranes, 100–101, 101, 102
 - full-term, 105, 105
 - function of, 107
 - structure of, 103–107
- Placental barrier, 107*b*
- Placental lactogen. *See* Somatomammotropin
- Plagiocephaly, 138*b*, 140
- Platelet-derived growth factor (PDGF), 77
- Pleural cavity, 204
- Pluripotent, 39*b*
- Pneumatization, 325
- Poland sequence, 149, 149*b*
- Polar bodies, 12–13
- Polycystic kidney disease, 238, 238*b*

Polydactyly, 158*b*, 159
 Polyhydramnios, 212*b*, 311*b*. *See also* Hydramnios
 Polymastia, 343*b*
 Polymerase chain reaction (PCR), 39*b*
 Polyspermy, 35
 Polythelia, 343*b*
 Pons, 300
 Pontine nuclei, 300
 Posterior commissures, 307
 Postganglionic fibers, 316, 317, 317
 Postmature birth, 99
 Potter sequence, 237*b*
 Pouch of Douglas, 48*b*, 49
 Prader–Willi's syndrome, 19, 19*b*
 Preaortic ganglia, 316, 317
 Preauricular appendages, 327, 328*b*
 Prechordal chondrocranium, 136
 Prechordal plate, 51
 Preeclampsia, 102*b*
 Preganglionic parasympathetic fibers, 317
 Pregnancy
 abnormalities in, 47*b*
 placenta, 108–109
 Premature birth
 lungs, 206*b*
 Premature rupture of membranes (PROM), 109*b*
 Premaxilla, 264
 Prenatal diagnosis
 amniocentesis, 127
 CVS, 128
 maternal serum screening, 127
 ultrasonography, 125–126, 126, 127
 Preterm birth, 115*b*
 Primary heart field (PHF), 162
 Primary oocytes, 12
 Primary villi, 46, 47, 59, 59
 Primitive node, gastrulation, 51
 Primitive pit, gastrulation, 51, 53
 Primordial follicle, 22
 Primordial germ cells (PGCs), 10, 10, 10*b*, 21, 21, 27, 58, 59*b*
 Probe patency, 172
 Probe patent foramen ovale, 197
 Processus vaginalis, 257
 Proctodeum, 78, 229, 229
 Progenitor heart cells, 162
 Progesterone, 107
 Progress zone, 151
 Proliferative phase, 29, 41, 41
 Pronephros, 232, 232
 Pronucleus, 35
 Prophase, 11
 Prosencephalon
 diencephalon, 302–304
 telencephalon, 304–306
 Prostate gland, 241
 Proteoglycans, 7
 Protoplasmic astrocytes, 293, 293
 Proximal convoluted tubule, 236
 Prune belly syndrome, 149*b*, 150
 Pulmonary channel, 179
 Pulmonary infundibular stenosis, 182*b*, 183
 Pulmonary vein, 174
 Purkinje's fibers, 149
 Pygopagus twins, 114
 Pyloric stenosis, 217*b*

Q

Quinine, 122

R

Rachischisis, 297*b*
 Radial nerve, 153
 Radical fringe, 155
 Rathke's pouch, 304, 304
 Rays, 83
 Recessive mutations, 20*b*
 Rectoanal atresias, 230, 230*b*
 Rectourethral fistula, 230, 230*b*
 Rectouterine cavity, 49*b*, 49
 Rectovaginal fistula, 230, 230*b*
 Recurrent laryngeal nerves, 186
 Reichert's cartilage, 264
 Renal agenesis, 237*b*
 Renal coloboma syndrome, 337*b*
 Renal corpuscle, 233
 Renal dysplasias, 237*b*
 Renal tumors, 237*b*–238*b*
 Resegmentation, 142
 Respiratory bronchioles, 205
 Respiratory distress syndrome (RDS), 206*b*
 Respiratory diverticulum, 201, 201, 202
RET gene, 318*b*
 Rete testis, 244
 Retina, 331
 Retinoic acid (RA), 63, 155, 169, 308
 Retinoids, 125*b*
 Retrocecal appendix, 224, 224
 Retrocolic hernia, 225*b*
 Rh antigen, 106*b*
 Rhombencephalon
 cerebellum, 300–301
 metencephalon, 300
 myelencephalon, 298–300
 Rhombic lips, 300
 Rhombomeres, 268, 308
 Ribs, 144
 defects in, 144*b*
 Rickets. *See* Vitamin D deficiency
 Right atrial appendage, 174
 Right superior truncus swelling, 179
 RNA polymerase, 3
 Robin sequence, 271*b*
 Roof plate, 302
 Rubella, 119

S

Saccule, 321–322
 Sacrococcygeal teratoma, 58, 59*b*
 Scala tympani, 322, 323
 Scala vestibuli, 322, 323
 Scaphocephaly, 137*b*, 138
 Scatter factor. *See* Hepatocyte growth factor (HGF)
 Schwann cells, 67, 294
 Sclera, 333, 333
 Sclerotome, 72, 133, 145, 146
 Scoliosis, 145*b*
 Scrotal swellings, 253
 Sebaceous glands, 341
 Sebum, 341
 Secondary heart field (SHF), 162
 Secondary palate, 278, 279
 Secondary villus, 59, 59
 Secondary yolk sac/definitive yolk sac, 47, 47
 Secretory/progestational phase, 39, 40
 Segmentation clock, 72
 Semicircular canals, 322, 324
 Semilunar valves, 181, 181, 182
 Seminiferous tubules, 24, 244

- Sensory ganglia, 67, 293
- Sensory innervation, 94, 273
- Sensory relay nuclei, 300
- Septum secundum, 172
- Septum spurium, 170
- Serotonin, 55
- Serous membranes, 86, 88
- Sertoli cells, 24
- Serum response factor (SRF), 149
- Sex chromosomes, 11
- Sex glands, sexual differentiation, 248
- Sexual cycles, 29
- Shprintzen syndrome, 271*b*
- Signal transduction pathways
 - juxtacrine signaling, 7
 - paracrine signaling, 6–7
- Signaling
 - cell, 6–7
 - juxtacrine, 7
 - paracrine, 6–7
- Silencers, 4
- Sine oculis homeobox 3 (SIX3), 310*b*
- Sinuatral node, 185
- Sinuatral orifice, 170
- Sinus venarum, 170, 174
- Sinus venosus, 170, 170, 171
- Sinusoids, 45, 45
- Sirenomelia, 57*b*, 58
- Situs inversus, 57*b*, 169*b*
- Skeletal dysplasia, 139*b*–140*b*, 139*t*
- Skeletal muscles
 - head, 148
 - innervation of, 146–147
 - limb, 148
 - molecular regulation, 148
 - origins of, 148*t*
 - patterning of, 148
 - striated, 145
 - and tendons, 148
- Skeletal structures of, 260
- Skin
 - keratinization of, 341
 - layers of, 339
- Skull
 - development of
 - neurocranium, 135, 135
 - newborn, 135, 135–136
 - viscerocranium, 136, 136–137
- Small for gestational age (SGA), 100*b*
- Smith-Lemli-Optiz syndrome, 310*b*
- Smoking, 123
- Smooth muscle, 149
- Solvents, 120*t*
- Somatic efferent, 299
- Somatic nuclear transfer, 39*b*
- Somatomammotropin, 107
- Somatopleure, 87
- Somites
 - development, 146
 - development of, 133, 133
 - differentiation, 72–73
 - formation, 72
 - molecular regulation, 73
 - skeletal muscles, 145, 146
- Somitomeres, 70, 133, 145
- Sonic hedgehog (SHH), 55, 155, 209
 - eye development, 334
 - somite differentiation, 73
 - tooth development, 285
- Special sensory innervation, 274
- Sperm, 10
- Spermatic cord, 258, 258*b*
- Spermatids, 26
- Spermatocytes, 12
- Spermatogenesis, 24, 24–26, 26
- Spermatozoa, 24
- Spermiogenesis, 26, 26
- Sphincter mechanism, 195
- Sphincter pupillary muscle, 302
- Spina bifida, 296*b*
 - cystica, 143*b*
 - occulta, 143*b*
- Spinal cord
 - alar plates, 290
 - basal plates, 290
 - glial cells, 293
 - gray matter, 290
 - mantle layer, 290, 291
 - molecular regulation, 295–296
 - myelination, 294
 - nerve cells, 290–291, 293
 - neural crest cells, 293
 - neural tube defects (NTDs), 296*b*–297*b*
 - neuroblasts, 290, 291
 - neuroepithelial layer, 290
 - neuroepithelium, 290
 - neurulation, 63
 - positional changes, 294, 295
 - spinal nerves, 293–294
 - sulcus limitans, 290
 - telencephalon, 287
- Spinal nerves, 293–294
- Spinous processes, 142
- Spiral ligament, 322
- Spiral limbus, 322
- Splanchnic mesoderm, 145
- Splanchnic/ visceral mesoderm layer, 70
- Splanchnopleure, 87
- Spleen, 214
- Spliceosomes, 5, 5
- Splicing isoforms, 5, 5
- Spontaneous abortions, chromosomal and genetic factors, 13*b*–21*b*
- Stapedial artery, 185
- Stapedius muscle, 324
- Stapes, 137, 324
- Statoacoustic ganglion, 323
- Stellate cells, 301
- Stellate reticulum, 283
- Stem cell
 - adult, 39*b*
 - embryonic, 39*b*
 - hematopoietic, 75
 - transplantation, 128
- Stem villi, 61
- Stenoses, 227*b*–228*b*, 228
- Sternocleidomastoid muscle, 270*b*
- Sternum, 144
 - defects of, 144*b*
- Steroidogenesis factor 1 (SF1), 247
- Stomach
 - abnormalities of, 217*b*
 - formation of, 212–216, 213–215
- Stomodeum, 303, 304
- Striated muscles, 299
- Striated skeletal musculature, 145, 146, 147, 147*t*
- Structural chromosome abnormalities, 18*b*–20*b*
- Stylopharyngeus muscles, 264

- Subclavian artery
 - abnormal origin of, 189*b*, 190
- Sulci, 306
- Sulcus limitans, 290
- Superior laryngeal nerve, 273
- Superior parathyroid gland, 267
- Superior vena cava, 193, 193
 - defects of, 194*b*, 195
- Suprarenal gland, 316–317
- Surfactant, 205, 206*b*
- Sustentacular cells of Sertoli, 244
- Sutures, 135
- Sweat glands, 342
- Swyer syndrome, 256*b*
- Sympathetic nervous system, 315–316
- Sympathetic organ plexuses, 316
- Synapsis, 12
- Syncytial knots, 101
- Syncytiotrophoblast, 43, 43, 44
- Syncytium, 101
- Syndactyly, 158*b*, 159
- Syndecan, 236
- Synophthalmia, 337*b*
- Synovial joints, 152
- Synovial membranes, 152
- Syphilis, 120*t*
- T**
- TATA box, 4, 4
- T-box, 55
- Tectorial membrane, 322
- Teeth
 - abnormalities of, 285
 - formation of, 283–285, 283, 284
- Tela choroidea, 300
- Telecephalic vesicle, 310*b*
- Telencephalon, 287, 302
- Temporal bone, 264
- Tendons, 148
- Tensor palatini, 264
- Tensor tympani, 324
- Teratogenesis
 - gastrulation, 57*b*–59*b*
- Teratogens, 120*t*
 - mechanisms, 119
- Teratology
 - principles of, 119
- Teratomas, 10, 10*b*
- Terminal sulcus, 273
- Tertiary villus, 60
- Testis
 - descent of, 256–258, 257
 - formation of, 244–245, 245
 - hydrocele of, 258*b*
- Testosterone, 244
- Tetracyclines, 285*b*
- Tetralogy of Fallot, 171, 182*b*, 183
- TG-interacting factor (TGIF), 310*b*
- Thalamus, 302, 303
- Thalidomide, 118, 120*t*, 157*b*
 - heart defects, 176*b*
- Thanatophoric dysplasia, 139*b*–140*b*, 141
- Theca folliculi, 23
- Therapeutic cloning, 39*b*
- Thoracic cavity, 90–92, 91, 92
- Thoracic duct, 198
- Thoracopagus twins, 114
- Thyroglossal duct, 274, 274*b*, 275
- Thyroglossal fistula, 274*b*, 275
- Thyroid
 - abnormalities of, 274*b*
 - formation of, 270, 270
- Thyroxine, 274
- Time of birth, 99
- Tongue, 273–274
- Tongue-tie, 273*b*
- Tonsillar fossa, 267
- Tooth abnormalities, 285*b*
- Toxoplasmosis, 120*t*, 121
- Trabeculated atrial appendage, 174
- Trachea, 203–205, 204
- Tracheoesophageal fistulas (TEFs), 202*b*–203*b*, 212, 212*b*
- Tracheoesophageal septum, 212, 212*b*
- Transcription factors, 4, 4
- Transforming growth factor- β (TGF- β), 52, 54
 - folliculin, 63
 - neural induction, 63
- Transient dendrite, 290
- Translocations, 14*b*
- Transmembrane tyrosine kinase receptors, 138*b*
- Transplantation
 - stem cell, 128
- Transposition of great vessels, 182*b*, 184
- Transversalis fascia, 258
- Transverse limb deficiencies, 160*b*, 161
- Transverse pericardial sinus, 164
- Transverse processes, 142
- Treacher Collins syndrome, 271*b*
- Treacle, 271*b*
- Tricuspid atresia, 177*b*, 178
- Tricuspid valve, 175
- Trigeminal nerves, 300
- Triiodothyronine, 274
- Trilaminar germ disc, 51–62. *See also* Gastrulation
- Trimethadione, 120*t*, 122
- Triple X syndrome, 17*b*–18*b*
- Trisomy, 13*b*
 - 13, 15*b*, 17, 17*b*
 - 18, 15*b*, 17
 - 21 (*see* Down syndrome)
- Trochlear nerves, 302
- Trophoblast, 37, 38
- Truncus arteriosus, 179, 181
 - persistent, 182*b*, 183
- Truncus swellings, 179
- Tubal pregnancy, 49
- Tubotympanic recess, 266, 324
- Tumors
 - renal, 237*b*–238*b*
 - Wilms', 237*b*
- Tunica albuginea, 244
- Tunica vaginalis, 257–258
- Turner syndrome, 17*b*, 18, 256*b*
- 22q11.2 deletion syndrome, 271*b*
- 22q11 syndrome, 19*b*
- Twins
 - conjoined, 113*b*, 114
 - dizygotic, 110, 111
 - fetal membranes in, 110, 111, 112
 - monozygotic, 110, 112, 112
- Twin–twin transfusion syndrome, 113*b*
- Tympanic antrum, 325
- Tympanic cavity, 324, 324
- Tympanic membrane, 325, 326
- Tyrosine kinase receptor, 318*b*
- Tyrosine kinase signaling, 77

U

Ulnar nerve, 153
 Ultimobranchial body, 267, 274
 Ultrasound, 99
 prenatal diagnosis, 125, 125–126, 126
 Umbilical arteries, 185, 188
 closure of, 196
 Umbilical cord, 107–108, 108
 connecting stalk, 61
 development, 47, 47
 Umbilical fistula, 226, 227*b*
 Umbilical herniation, 223, 223
 Umbilical veins, 192, 192
 closure of, 196–197
 Uncinate process, 221
 Upper jaw component, 278, 278
 Urachal cyst, 242, 242*b*
 Urachus, 240
 fistula, 242, 242*b*
 sinus, 242, 242*b*
 Ureter, duplication of, 237*b*, 238
 Urethra, 240–241
 Urethral groove, 253
 Urinary bladder, 240
 Urogenital ridge, 230, 234
 Urogenital sinus, 229, 240
 development of, 241
 Urorectal septum, 240
 Uterine canal, 246
 Uterine tube, 249
 Uteroplacental circulation, 46
 Uterorectal pouch, 249
 Uterovesical pouch, 249
 Uterus
 arcuatus, 251, 251*b*
 bicornis, 251, 251*b*
 defects of, 251*b*
 duplications of, 251*b*
 formation of, 249–250
 implantation
 basal arteries, 41
 basal layer, 40, 41
 compact layer, 40, 41
 endometrium, 39
 follicular/proliferative phase, 39, 40
 menstrual phase, 39, 40, 41, 41
 myometrium, 39
 perimetrium, 39, 40
 proliferative phase, 41, 41
 secretory/progestational phase, 39, 40
 spongy layer, 40, 41
 Uterus didelphys, 251, 251*b*

V

Vagina
 atresia, 251, 251*b*
 defects of, 251*b*
 formation of, 250, 250
 fornices, 250
 Valproic acid, 120*t*, 122
 Valvular stenosis
 pulmonary artery, 183*b*–184*b*
 Vanishing twin, 113*b*

Varicella virus, 121
 Vascular accidents, 227*b*
 Vascular endothelial growth factor (VEGF), 77, 185
 Vasculogenesis, 75, 185
 Venous system
 cardinal veins, 192–194
 defects of, 194*b*–195*b*
 umbilical veins, 192, 192
 vitelline veins, 191–192, 192
 Ventral aorta, 185
 Ventral body wall defects, 78, 88*b*–90*b*
 Ventral mesentery, 211, 218
 Ventricular inversion, 176*b*
 Ventricular septal defects (VSDs), 182, 182*b*
 Vermis, 300
 Vertebrae
 cleft, 143*b*
 defects, 143*b*
 development, 142, 142–143
 Vertebral column, 142, 142–143
 Vestibular fibers of cranial nerve VIII, 323
 Vestibular membrane, 322, 323
 Villi
 chorionic sampling of, 128
 free, 61
 primary, 47
 Virilization, 247
 Viscerocranium, 136, 136–137
 Visceroefferent column, 316
 Vitamin A, 123, 155
 embryopathy, 123
 Vitamin D deficiency, 285*b*
 Vitelline arteries, 185, 188
 Vitelline cyst, 226, 227*b*
 Vitelline duct, 78, 88, 222, 222
 abnormalities of, 225*b*–227*b*
 Vitelline fistula, 226, 227*b*
 Vitelline veins, 191–192, 192
 Vitreous body, 333, 333–334
 Vocal cords, 203
 Vulvulus, 227*b*

W

Waardenburg syndrome (WS), 340, 340*b*
 WAGR syndrome, 237*b*
 Warfarin, 120*t*, 122
 Wharton's jelly, 108
 Wilms' tumor, 237*b*
 WNT signaling pathways, 72
 Wolffian duct, 233, 233, 246, 246

X

X chromosome inactivation, 4
 X-linked recessive disease, 149*b*

Z

Zinc finger protein (ZIC2), 310*b*
 Zona pellucida, 22, 23
 Zone of polarizing activity (ZPA), 155
 Zygomatic bone, 136, 264
 Zygotes, 10
 abnormal, 39*b*