



Mekanisme Perkembangan Sistem Saraf pada Tahap Organogenesis Awal

Puput Fuji Aslamiah¹, Pundy Vidiapuri², Astuti Kusumorini³

¹⁻³ Uin Sunan Gunung Djati Bandung

Email: putfaslamiah@gmail.com^{1*}, pundividiapuri@gmail.com², astuti@uinsgd.ac.id³

Alamat: Jalan A.H. Nasution No. 105, Cipadung, Cibiru, Kota Bandung, Jawa Barat 40614

Korespondensi penulis: putfaslamiah@gmail.com*

Abstract. *The development of the nervous system is a crucial process during early organogenesis that impacts overall body function. This research aims to understand the mechanisms involved in the formation of the nervous system, focusing on early embryonic development. Previous studies indicate that interactions between genetic and environmental factors significantly influence this development, yet many specific aspects remain to be explored. This study provides an in-depth analysis of the role of progenitor cells and molecular signals in neuron differentiation. By identifying the pathways involved, it aims to uncover new approaches to understanding developmental disorders of the nervous system. Utilizing experimental methods and systematic data analysis, this research not only enhances our understanding of the fundamental mechanisms of nervous system development but also opens possibilities for developing therapies for related disorders.*

Keywords: *nervous system development, organogenesis, progenitor cells, neuron differentiation, molecular signal.*

Abstrak. Perkembangan sistem saraf merupakan proses yang penting pada tahap awal organogenesis yang akan berdampak pada fungsi tubuh secara menyeluruh. Penelitian ini bertujuan untuk memahami mekanisme yang terjadi dalam pembentukan sistem saraf, dengan fokus pada perkembangan awal embrio. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa interaksi antara faktor genetik dan lingkungan secara signifikan mempengaruhi perkembangan ini, tetapi masih banyak aspek spesifik yang perlu dieksplorasi. Studi ini memberikan analisis yang mendalam mengenai peran sel progenitor dan sinyal molekuler dalam diferensiasi neuron. Dengan mengidentifikasi jalur yang terlibat, penelitian ini bertujuan untuk mengungkap pendekatan baru agar memahami mengenai gangguan perkembangan sistem saraf. Penelitian ini memanfaatkan metode eksperimental dan analisis data sistematis yang tidak hanya meningkatkan pemahaman kita tentang mekanisme dasar perkembangan sistem saraf tetapi juga membuka kemungkinan untuk mengembangkan terapi untuk gangguan terkait.

Kata kunci: perkembangan sistem saraf, organogenesis, sel progenitor, diferensiasi neuron, sinyal molekuler

1. LATAR BELAKANG

Perkembangan sistem saraf merupakan proses krusial dalam tahapan organogenesis yang mempengaruhi fungsi tubuh secara keseluruhan. Dalam penelitian ini, penting untuk memahami mekanisme yang mempunyai peran dalam pembentukan sistem saraf, terutama pada awal perkembangan embrio. Berbagai studi sebelumnya menunjukkan bahwa interaksi antara faktor genetik dan lingkungan sangat mempengaruhi perkembangan ini, tetapi masih banyak yang perlu diteliti mengenai aspek-aspek spesifik dari proses ini.

Kebaruan penelitian ini terletak pada analisis mendalam mengenai peran sel-sel progenitor dan sinyal molekuler yang terlibat dalam diferensiasi neuron. Dengan mengidentifikasi jalur-jalur yang terlibat, diharapkan dapat ditemukan pendekatan baru dalam pemahaman gangguan perkembangan sistem saraf. Penelitian ini bertujuan untuk

mengisi celah pengetahuan yang ada dan memberikan kontribusi signifikan terhadap bidang neurosains. Melalui pendekatan eksperimen dan analisis data yang sistematis, penelitian ini tidak hanya akan memperluas pemahaman kita tentang mekanisme dasar perkembangan sistem saraf, tetapi juga membuka kemungkinan untuk pengembangan terapi bagi gangguan yang berkaitan dengan sistem saraf.

2. KAJIAN TEORITIS

Salah satu ciri dari makhluk hidup ialah bereproduksi. Tujuan dari reproduksi adalah untuk mendapatkan keturunan. Dalam reproduksi melibatkan banyak sistem dalam tubuh. Sistem saraf merupakan sistem komunikasi yang kompleks serta sistem regulasi yang terjadi secara bersamaan. Sistem saraf memiliki 3 fungsi yang dasar yaitu motorik, sensorik dan integrasi. Dalam sistem saraf terdapat miliaran neuron yang tersusun atas dua bagian yang utama yaitu Sistem Saraf Pusat atau SSP dan Sistem. Sistem saraf pusat ialah terdiri dari sumsum tulang belakang dan otak. Sistem saraf tepi terdiri dari saraf kranial dan saraf tulang belakang yaitu bagian poros tengah tulang belakang yang memanjang hingga bagian sisi tubuh yang terdiri atas sistem saraf somatik dan sistem saraf otonom (Honeycutt, dkk. 2023).

Sistem saraf somatik atau sistem saraf sadar berperan dalam mengontrol gerakan otot-otot pada kerangka. Sedangkan sistem saraf otonom atau sistem saraf tidak sadar memiliki peran untuk mengatur kerja organ-organ internal. Pada sistem saraf otonom terbagi kedalam sistem saraf simpatis dan parasimpatis. Sistem saraf simpatis memiliki ganglion yang berada di sepanjang tulang belakang dan melekat. Sistem ini memiliki urat saraf preganglion yang pendek. Sedangkan pada sistem saraf parasimpatis, ganglionnya berdekatan dengan organ-organ target, sehingga memiliki urat saraf preganglion yang panjang. Ganglion sendiri merupakan kumpulan dari badan sel saraf yang bertempat di luar sistem saraf pusat (Nasution, dkk. 2013). Ganglia prevertebra yang berlokasi di abdomen dan pelvis, terdiri dari ganglia coeliaca, ganglia aorticorenal, mesenterica superior dan inferior. Ganglia terminal berlokasi dekat dengan organ yang disarafi contohnya vesica urinaria dan rektum (Cahyono, dkk. 2009).

Perkembangan sistem saraf dimulai pada saat proses neurulasi, neurulasi merupakan tahap yang terjadi setelah tahap gastrulasi pada embriogenesis. Tahap ini dikenal dengan pembentukan neurula, karena berasal dari kata neuro yang artinya adalah saraf. Neurulasi adalah proses awal dari pembentukan sistem saraf yang didalamnya terjadi perubahan sel-sel ektoderm yang akan menjadi neural. Carlson (1988) menyatakan bahwa neurulasi adalah

tahap perkembangan yang diawali dari pembentukan *neural plate* (keping saraf) dan diakhiri dengan tertutupnya *neural tube* (bambung saraf) (Sumarmin. 2016).

Organogenesis ialah tahap perkembangan dimana embrio yang primitif menjadi definitif atau lengkap dengan bentuk yang lebih spesifik (Husna, dkk. 2020). Organogenesis merupakan proses dimana organ-organ tubuh pada makhluk hidup mulai terbentuk. Tahap organogenesis selalu beriringan dengan tahap embriogenesis (Yani & Pratama. 2015). Fase organogenesis adalah proses terakhir dari embriologi yang terjadi setelah proses neurulasi. Proses neurulasi dimulai dari adanya induksi dari notocord sebagai induktor terhadap ektoderm neural . induksi memperlihatkan adanya tingkatan. Induksi paling awal disebut sebagai induksi primer sedangkan induksi selanjutnya disebut sebagai induksi sekunder (Irdalisa. 2022). Tahap neurula dimulai dari penebalan pada pada lapisan ektoderm membentuk sebuah kepingan neural. Saat embrio masuk pada tahap neurulasi, pada sisi dorsal embrio terjadi penebalan saraf ektoderm. Penebalan tersebut berbentuk keping yang disebut keping neurula (Kasmeri & Safitri. 2014). Selanjutnya adalah pembentukan tabung saraf yang kemudian akan menjadi otak dan sumsum tulang belakang. Tahap ini melalui proses yang disebut NTC primer yang dimulai dari sel epitel yang melapisi mesoderm. Dan untuk membentuk tabung saraf tertutup dilakukan oleh NNE atau ektoderm permukaan (Engelhardt, dkk. 2022).

Neurulasi terbagi menjadi 2 yaitu neurulasi primer dan sekunder. Neurulasi primer adalah dimana tabung saraf dibentuk oleh fleksi atau invaginasi lapisan saraf ektodermal notochord. Sedangkan neurulasi sekunder terjadi selama pembentukan tabung saraf yang signifikan tanpa lipatan ektoderm saraf tetapi pemisahan ektoderm saraf dari ektoderm epidermal kemudian membentuk tabung saraf (Susetyarini & Nurrohman. 2023). Pada tahap embrio otak tengah mempunyai ukuran yang sebanding dengan bagian otak yang lain seperti otak depan dan belakang. Lalu otak tengah mulai tergeser. Lalu saat akan lahir, otak sudah didominasi cerebrum (Haryanto. 2010).

3. METODE PENELITIAN

Metode penelitian ini menggunakan pendekatan kajian literatur yang sistematis dan analisis deskriptif untuk menggali informasi dari berbagai sumber ilmiah terkait perkembangan sistem saraf selama tahap organogenesis. Penelitian ini mengumpulkan dan menganalisis data dari jurnal-jurnal akademik, buku-buku, serta publikasi relevan lainnya

yang membahas mekanisme pembentukan sistem saraf, termasuk peran sel progenitor dan sinyal molekuler dalam diferensiasi neuron.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Mekanisme perkembangan sistem saraf secara umum terjadi invaginasi dari lapisan ectoderm untuk membentuk notokord, yang berfungsi sebagai sinyal untuk menginduksi pembentukan sistem saraf. Selanjutnya, ectoderm yang terletak di atas notokord mengalami proses yang disebut neurulasi, di mana sel-sel ectoderm membentuk pelipatan yang dikenal sebagai neural groove. Pelipatan ini kemudian akan menyatu, membentuk tabung neural, yang merupakan awal dari sistem saraf pusat, yaitu otak dan sumsum tulang belakang. Selama proses ini, sel-sel neuroectoderm mengalaminya diferensiasi menjadi neuron dan sel glia. Proses ini juga dipengaruhi oleh berbagai faktor pertumbuhan dan sinyal molekuler yang memastikan bahwa neuron yang terbentuk akan memiliki fungsi yang tepat dan dapat berkomunikasi satu sama lain. Setelah tabung neural terbentuk, sel-sel akan mulai bermigrasi untuk membentuk berbagai struktur otak dan sumsum tulang belakang yang lebih kompleks, serta jaringan saraf perifer. Mekanisme ini sangat penting karena kelainan pada tahap ini dapat mengakibatkan cacat lahir yang serius, seperti spina bifida atau anensefalus (Mayar dkk, 2021).

Mekanisme perkembangan sistem saraf pada tahap organogenesis awal melibatkan serangkaian proses kompleks yang dimulai dengan pembentukan jaringan neural dari lapisan embrionik yang disebut ektoderm. Proses ini dimulai dengan induksi neural, di mana sinyal dari notochord dan mesoderm mengarah pada diferensiasi sel ektoderm menjadi sel-sel neural yang membentuk plak neural. Selanjutnya, plak neural akan melipat dan membentuk tabung neural, yang merupakan struktur awal dari sistem saraf pusat. Tabung neural kemudian mengalami proliferasi sel, migrasi, dan diferensiasi menjadi berbagai jenis neuron dan sel glial. Selama periode ini, berbagai faktor pertumbuhan dan molekul sinyal, seperti faktor pertumbuhan saraf (NGF) dan faktor fibroblast, memainkan peran penting dalam memandu perkembangan dan spesialisasi sel-sel saraf. Selain itu, interaksi antara sel-sel neural dan lingkungan mikro mereka sangat krusial untuk menentukan pola jaringan dan fungsi neuron yang akan terbentuk. Keterlambatan atau gangguan dalam proses ini, sering kali disebabkan oleh kekurangan nutrisi atau paparan zat berbahaya, dapat mengakibatkan kelainan perkembangan saraf, yang berpotensi memengaruhi fungsi kognitif dan motorik

anak di kemudian hari. Oleh karena itu, pemahaman mendalam tentang mekanisme ini sangat penting untuk mengidentifikasi intervensi yang tepat dalam kasus malnutrisi atau gangguan perkembangan (Papotot dkk, 2021).

Perkembangan sistem saraf selama organogenesis dijelaskan sebagai proses yang sangat penting dan kompleks yaitu dimulai pada tahap awal kehamilan. Proses ini melibatkan proliferasi dan diferensiasi sel-sel progenitor menjadi berbagai jenis sel saraf yang membentuk jaringan saraf pusat dan perifer. Pada tahap awal, tabung saraf terbentuk dari lipatan neural, kemudian berkembang menjadi otak dan sumsum tulang belakang. Perkembangan ini sangat dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan, termasuk nutrisi. Kekurangan asam folat juga dapat mengganggu proses pembentukan tabung saraf yang berpotensi menyebabkan kelainan seperti spina bifida dan anencephaly. Selama organogenesis, sel-sel saraf juga mulai membentuk sambungan (sinapsis) yang esensial untuk komunikasi antar neuron, serta struktur lain seperti glia yang mendukung fungsi neuron. Dengan pemahaman yang mendalam tentang tahapan perkembangan sistem saraf ini, sangat penting untuk memastikan bahwa ibu hamil mendapatkan nutrisi yang cukup, terutama asam folat, hal ini untuk mendukung kesehatan janin dan mencegah risiko kelainan bawaan (Fitriana, 2023).

Diferensiasi neuron pada tahap organogenesis awal merupakan bagian penting dari perkembangan sistem saraf yang terjadi melalui proses yang kompleks. Pada fase ini, sel-sel progenitor neural mulai berproliferasi dan mengalami spesialisasi menjadi neuron dan sel glial. Proses ini dimulai dengan pembentukan tabung saraf dari lapisan mesoderm dan ektoderm yang mengandung sel-sel yang memiliki kemampuan untuk bertransformasi menjadi berbagai tipe sel saraf. Diferensiasi neuron dipicu oleh berbagai faktor intrinsik dan ekstrinsik, termasuk sinyal molekuler dari lingkungan sekitar yang dapat mempengaruhi ekspresi gen yang terkait dengan perkembangan neuron. Sel-sel progenitor neural yang terpapar pada faktor pertumbuhan spesifik, seperti faktor pertumbuhan fibroblast (FGF) dan faktor neurotrofik akan mengarah pada pengaktifan jalur sinyal yang mendukung diferensiasi. Selanjutnya, proses ini juga dipengaruhi oleh interaksi antar sel dan matriks ekstraseluler yang memberikan dukungan struktural dan biokimia untuk perkembangan neuron. Selama diferensiasi, sel-sel progenitor mulai mengekspresikan marker neuron spesifik yang mencerminkan perubahan dalam komposisi protein mereka. Neuron yang baru terbentuk kemudian akan melakukan migrasi ke lokasi fungsional mereka di dalam otak dan sistem saraf, di mana mereka akan membentuk koneksi sinaptik yang penting untuk fungsi

neurologis yang tepat. Secara keseluruhan, diferensiasi neuron adalah proses yang sangat terkoordinasi yang memastikan pengembangan sistem saraf yang sehat dan berfungsi dengan baik (Herdiyantini dkk, 2024).

Pada sel progenitor juga diidentifikasi sebagai komponen kunci dalam diferensiasi neuron dan pembentukan jaringan saraf. Sel progenitor, khususnya sel progenitor retina (RPC) memiliki kemampuan untuk berkembang menjadi berbagai jenis sel retina yang matang, termasuk sel ganglion retina (RGC), fotoreseptor, dan sel glia. Proses diferensiasi ini dipicu oleh berbagai faktor pertumbuhan dan sinyal regulasi yang memandu sel progenitor untuk bertransformasi menjadi sel-sel spesifik. Sel progenitor berperan penting dalam regenerasi jaringan saraf, terutama setelah cedera atau degenerasi. Mereka memiliki kemampuan untuk merespons kerusakan dengan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel baru yang diperlukan untuk memulihkan fungsi jaringan yang hilang. Selain itu, sel progenitor juga berkontribusi pada modulasi lingkungan mikro di sekitar jaringan yang rusak, dengan melepaskan faktor neurotropik yang mendukung kelangsungan hidup sel-sel neuron yang ada dan membantu dalam memperbaiki koneksi sinaptik. Keberadaan sel progenitor yang aktif dalam jaringan saraf memberikan harapan untuk terapi regeneratif, di mana sel-sel ini dapat digunakan untuk menggantikan neuron yang hilang atau rusak, sehingga memperbaiki kemampuan penglihatan dan fungsi saraf lainnya (Wahyuni, 2024).

Sinyal molekuler juga memainkan peran penting dalam perkembangan sistem saraf, khususnya dalam konteks penyakit Hirschsprung. Salah satu sinyal utama adalah faktor pertumbuhan yang dihasilkan oleh gen RET yang berfungsi sebagai reseptor tirosin kinase. Gen RET mengatur berbagai proses seluler, termasuk proliferasi, diferensiasi, dan migrasi sel-sel saraf. Selama perkembangan embrio, sel-sel prekursor yang berasal dari puncak saraf bermigrasi ke sepanjang saluran pencernaan, dan sinyal dari gen RET membantu memastikan bahwa sel-sel ini mencapai lokasi yang tepat dan berdiferensiasi menjadi neuron yang fungsional. Selain RET, ada juga faktor neurotropik seperti glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) yang berinteraksi dengan RET, hal ini memicu jalur sinyal yang penting untuk perkembangan sistem saraf enterik. Gangguan dalam interaksi antara sinyal-sinyal ini dapat mengakibatkan kegagalan pembentukan ganglia enterik yang menjadi inti dari patofisiologi penyakit Hirschsprung (Azalia dkk, 2024).

Faktor lingkungan memainkan peran penting dalam perkembangan sistem saraf, khususnya pada remaja awal yang sedang mengalami fase pertumbuhan pesat. Paparan zat berbahaya, seperti timbal (Pb) dapat mengakibatkan kerusakan pada sistem saraf pusat dan

perifer. Timbal yang sering berasal dari aktivitas industri seperti daur ulang baterai dapat terakumulasi dalam tubuh dan mengganggu fungsi otak, terutama di area yang mengontrol keseimbangan dan koordinasi. Dampak paparan timbal tidak hanya bersifat fisik, tetapi juga dapat menyebabkan gangguan kognitif, seperti penurunan IQ dan masalah perilaku yang muncul akibat kerusakan neurobehavioral. Selain itu, kekurangan nutrisi, terutama pada periode kritis perkembangan dapat memperburuk efek toksik dari zat berbahaya. Nutrisi yang tidak memadai dapat menghambat kemampuan tubuh dalam mengatasi stres lingkungan, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap efek negatif dari paparan racun. Dalam konteks ini, hubungan antara faktor lingkungan dan perkembangan sistem saraf sangat kompleks melibatkan interaksi antara paparan zat berbahaya, status gizi dan kemampuan adaptasi individu terhadap kondisi yang dihadapi (Levanta dkk, 2023).

Faktor lingkungan juga termasuk paparan zat berbahaya seperti merkuri dan kekurangan nutrisi terhadap perkembangan sistem saraf anak-anak dijelaskan secara mendalam. Paparan merkuri yang umum terjadi di daerah pertambangan emas skala kecil, dapat menyebabkan kerusakan neurologis yang signifikan. Merkuri berinteraksi dengan sistem saraf pusat mempengaruhi perkembangan neuron dan sinapsis yang pada gilirannya dapat mengganggu kemampuan kognitif dan motorik anak. Selain itu, anak-anak yang terpapar merkuri cenderung mengalami penurunan kemampuan dalam pengolahan informasi, keterampilan motorik, dan kemampuan belajar. Di sisi lain, kekurangan nutrisi, khususnya defisiensi zat besi dan mikronutrien lainnya dapat memperburuk dampak negatif dari paparan merkuri. Nutrisi yang tidak memadai mengganggu proses metabolisme dan fungsi otak mengurangi ketahanan anak terhadap efek toksik dari merkuri. Kombinasi dari kedua faktor ini menciptakan lingkungan yang berisiko tinggi bagi perkembangan sistem saraf anak, hal ini akan mempengaruhi kesehatan jangka panjang mereka dan meningkatkan kerentanan terhadap berbagai gangguan kesehatan. Oleh karena itu, penting untuk mengatasi masalah paparan zat berbahaya dan meningkatkan status gizi sebagai langkah strategis untuk melindungi perkembangan neurologis anak-anak di komunitas yang terpengaruh (Purbayanti dkk, 2024).

Potensi terapi regeneratif melalui sel progenitor diungkapkan sebagai strategi yang menjanjikan untuk memperbaiki kerusakan jaringan saraf akibat cedera atau degenerasi. Sel progenitor memiliki kemampuan untuk membelah dan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel saraf, termasuk neuron dan sel glial yang esensial untuk pemulihan fungsi sistem saraf. Terapi ini dapat merangsang proses neurogenesis yang mencakup pembentukan

neuron baru serta memfasilitasi angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru yang mendukung suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan yang terluka. Dengan memanfaatkan sel progenitor, terapi ini tidak hanya berpotensi menggantikan sel yang hilang akibat cedera, tetapi juga meningkatkan lingkungan mikro di sekitar area yang terpengaruh yang dapat mendukung proses pemulihan dan meningkatkan plasticitas neuron. Penelitian menunjukkan bahwa sel progenitor dapat membantu memulihkan konektivitas antar neuron, hal ini memperbaiki sirkuit yang rusak, dan mengurangi dampak inflamasi, yang sering kali menghambat proses regenerasi. Secara keseluruhan, penerapan terapi sel progenitor dalam konteks neurorestorasi dapat menjadi langkah signifikan dalam mengatasi disabilitas yang diakibatkan oleh cedera atau degenerasi jaringan saraf, serta meningkatkan kualitas hidup pasien yang mengalami gangguan neurologis (Susilawati dkk, 2024).

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini menegaskan bahwa perkembangan sistem saraf selama tahap organogenesis awal adalah proses yang kompleks dan vital, dipengaruhi oleh interaksi faktor genetik dan lingkungan. Temuan menunjukkan bahwa peran sel progenitor dan sinyal molekuler sangat penting dalam diferensiasi neuron, yang berkontribusi pada pembentukan jaringan saraf yang sehat. Oleh karena itu, penting bagi ibu hamil untuk mendapatkan nutrisi yang adekuat, terutama asam folat, guna mendukung perkembangan janin dan mencegah risiko kelainan bawaan. Saran untuk penelitian selanjutnya adalah untuk mengeksplorasi lebih dalam mengenai faktor-faktor lingkungan yang dapat memengaruhi perkembangan saraf, serta potensi terapi regeneratif yang dapat digunakan untuk mengatasi gangguan perkembangan. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi signifikan dalam bidang neurosains dan pengembangan terapi untuk gangguan neurologis.

6. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini, termasuk lembaga yang menyediakan dukungan dan fasilitas penelitian. Ucapan terima kasih khusus disampaikan kepada rekan-rekan peneliti yang telah memberikan masukan berharga selama proses penulisan. Penulis juga menghargai bantuan dari para ahli dan sumber-sumber literatur yang telah memperkaya wawasan dan pemahaman mengenai topik ini. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi

yang signifikan bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang neurosains.

DAFTAR REFERENSI

- Azalia, S. N., & Ahda, Y. (2024). Literature review: The role of RET gene mutations in the emergence of Hirschsprung disease. *Jurnal Biologi Tropis*, 24(2), 37-43.
- Cahyono, I. D., Sasongko, H., & Primatika, S. D. (2009). Neurotransmitter dalam fisiologi saraf otonom. *Jurnal Anestesiologi Indonesia*, 1(1), 42-55.
- Engelhardt, D. M., Martir, C. A., & Niswander, L. (2022). Patogenesis cacat tabung saraf: Pengaturan dan gangguan proses seluler yang mendasari penutupan tabung saraf. *Jurnal National Library of Medicine*, 14(5).
- Fitriana, A. (2023). Peningkatan pengetahuan melalui edukasi pada ibu hamil tentang pentingnya suplemen zat besi dan asam folat di Desa Dapur Kejambon Kabupaten Jombang. *Jurnal Abdi Medika*, 3(1), 17-23.
- Haryanto, N. (2010). *Ada apa dengan otak tengah?* Yogyakarta: Gradien Mediatama.
- Herdiyantini, M., Nugraheni, P. A., Novitania, M. P., Renagupita, M. S., Setiabudi, M. P., Hendrawan, M., & Widisaputro, M. D. (2024). Laporan kasus serial: Anensefali. *Prominentia Medical Journal*, 5(2), 49-60.
- Honeycutt, S. E., Emmanuel, P., & Brien, L. L. (2023). Persarafan dalam organogenesis. *National Library of Medicine*, 12, 195-235.
- Husna, F. Z., Santoso, H., & Lisminingsih, R. D. (2020). Studi osifikasi anggota tubuh embrio ayam buras dengan pewarnaan Alizarin Red. *Jurnal Ilmiah Biosainstropis*, 5(2), 30-37.
- Irdalisa. (2022). *Modul perkembangan hewan*. Sulteng: CV Feniks Muda Sejahtera.
- Kasmeri, R., & Safitri, E. (2014). Induksi kejutan suhu 36°C terhadap perkembangan embrio dan keberhasilan poliploidisasi katak. *Jurnal Pelangi*, 6(2), 142-151.
- Levanta, D. S., & Hananingtyas, I. (2023). Paparan timbal dalam urin remaja pada kejadian gangguan sistem saraf dan keseimbangan di kecamatan Curug. *Public Health Risk Assessment Journal*, 1(1).
- Mayar, F., & Astuti, Y. (2021). Peran gizi terhadap pertumbuhan dan perkembangan anak usia dini. *Jurnal Pendidikan Tambusai*, 5(3), 9695-9704.
- Nasution, I., Yuliansyah, N., & Hamny. (2013). Ganglion simpatis pada kambing lokal. *Jurnal Medika Veterania*, 7(1), 15-18.
- Papotot, G. S., Rompies, R., & Salendu, P. M. (2021). Pengaruh kekurangan nutrisi terhadap perkembangan sistem saraf anak. *Jurnal Biomedik: JBM*, 13(3), 266-273.

- Purbayanti, D., Windya, N. R., Fadillah, N., Ardina, R., & Presiliana, S. (2024). Kadar hemoglobin dan status besi serum pada anak-anak yang terpapar merkuri di kawasan pertambangan emas tradisional: Systematic literature review. *Borneo Journal of Medical Laboratory Technology*, 7(1), 634-641.
- Sumarmin, R., & Putra, R. (2016). *Perkembangan hewan*. Jakarta: Kencana.
- Susetyarini, E., & Nurrohman, E. (2023). *Embriologi hewan dan manusia*. Malang: Universitas Muhammadiyah Malang.
- Susilawati, N. N. A., Al Kasiron, R., Falah, H. M., Putri, R. W., Syafii, H., & Setianto, C. A. (2024). Peran neurorestorasi pada pasien post stroke. *Lombok Medical Journal*, 3(3), 99-104.
- Wahyuni, D. A. (2024). Potensi terapi stem cell pada neuropati optik. *Majalah Anestesia & Critical Care*, 42(3), 291-300.
- Yani, A. P., & Pratama, A. Y. (2015). Efek samping penggunaan daun sungkai (*Peronema canescens* Jack) sebagai obat tradisional suku Lembak pada mencit (*Mus musculus*). *Prosiding Semirata*, 2015, 139-148.