

Tiga Kasus Holoprosensefal Alobar Dengan Variasi Gambaran Klinis : Diagnosis Ultrasonografi

Deviana Soraya Riu, Efendi Lukas

Maternal Fetal Division, Faculty of Medicine, Hasanuddin University
Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital Makassar, South Sulawesi, Indonesia
Korespondensi: Deviana Soraya Riu, Email: virayariu@gmail.com

Abstrak

Holoprosensefal (HPE) adalah spektrum malformasi dengan berbagai hasil luaran. Laporan ini menjelaskan 3 kasus holoprosensefal alobar yang dikonfirmasi saat antenatal dengan pemeriksaan ultrasonografi (USG). Selain gambaran holoprosensefal alobar yang serupa pada ketiga kasus, ditemukan gambaran lain yaitu probosis, siklops, kelainan jantung, dan arteri umbilikal tunggal. Gambaran klinis yang berbeda adalah preeklampsia, polidaktili, dan mikropenis pada kasus pertama, pada kasus kedua adalah mielomeningokel; dan hidransefal untuk kasus ketiga. Analisis kromosom dilakukan hanya pada kasus kedua dengan hasil berupa translokasi kromosom 3 ke 9 (46 XX, der (9) t(3:9)(p21:q33). Pencitraan menggunakan USG adalah modalitas yang bermanfaat untuk mendeteksi holoprosensefal alobar. Bila skrining dilakukan pada masa usia kehamilan yang tepat maka dapat ditemukan kelainan kongenital mayor letal secara dini, sehingga terminasi kehamilan lebih mudah dengan komplikasi yang lebih minimal.

Kata kunci: holoprosensefal alobar, mielomeningokel, hidransefal, preeklampsia

Three Cases Of Holoprosencephalic Alobar With A Variety Of Clinical Features: Ultrasound Diagnostic

Abstract

Holoprosencephaly (HPE) is a spectrum of malformations with various outcomes and the most common congenital brain disorder. This report describes 3 cases of alobar holoprosencephaly that were confirmed antenatally by ultrasound examination. Apart from the similar appearance of alobar holoprosencephaly in all three cases, other similar characteristics were proboscis, cyclopia, heart defects, and a single umbilical artery. The different clinical features were maternal preeclampsia, polydactyly, and micropenis in the first case. The different clinical feature in the second case was myelomeningocele; and hydranencephaly for the third case. Chromosome analysis was performed only in the second case with results in the form of translocation of chromosomes 3 to 9 (46 XX, der (9) t(3: 9)(p21: q33).

If the chromosome analysis is limited, ultrasound imaging is beneficial for detecting alobar holoprosencephaly.

Key words: alobar holoprosencephaly, myelomeningocele, hydranencephaly, preeclampsia

Pendahuluan

Kelahiran cacat dapat menimbulkan masalah seumur hidup, memerlukan perawatan medis yang mahal atau perawatan bedah yang mungkin tidak tersedia atau terjangkau, serta membutuhkan perawatan jangka panjang oleh keluarga, komunitas dan sistem kesehatan. Cacat lahir berkontribusi pada kematian neonatal sebesar 21% di Thailand, 19% di Indonesia dan India sebesar 19.5%, sedangkan untuk negara lain di Asia Tenggara sekitar 10%. Berdasarkan data *March of Dimes Birth Defect Foundation 2006*, estimasi bayi dengan cacat lahir sebesar 263.154, dengan prevalensi 59.3/1000 kelahiran hidup.¹

Kelainan strukur otak merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada masa kanak-kanak dan berdampak pada masalah finansial dan psikososial terhadap anak dan keluarga. Holoprosensefal (HPE) adalah spektrum malformasi dengan hasil luaran yang bervariasi.⁽²⁾ Hal ini merupakan kelainan bawaan otak yang paling umum ditemukan, yaitu 1 : 250 kehamilan dan hanya 1 dari 8000 kelahiran hidup. Holoprosensefal alobar disebabkan oleh kegagalan pembelahan prosensefal menghasilkan *single midline forebrain* dengan monovenrikel yang sering dihubungkan dengan kista dorsal yang besar. Kegagalan pembelahan dapat komplit ataupun inkomplit, dan seringkali disertai dengan gambaran kraniofasial yang abnormal.³ Variasi alobar adalah bentuk yang paling parah dari HPE dan bersifat letal. Oleh karena itu diagnosis lebih awal yang dilakukan melalui pemeriksaan ultrasonografi pada janin memungkinkan untuk dilakukannya terminasi dini pada kehamilan untuk menghindari trauma baik psikis maupun psikologis pada ibu yang melahirkan janin yang cacat.⁽⁴⁾

Kasus

Tulisan ini melaporkan 3 kasus alobar holoprosensefal yang ditegakkan saat antenatal dengan menggunakan pemeriksaan USG.

Kasus 1

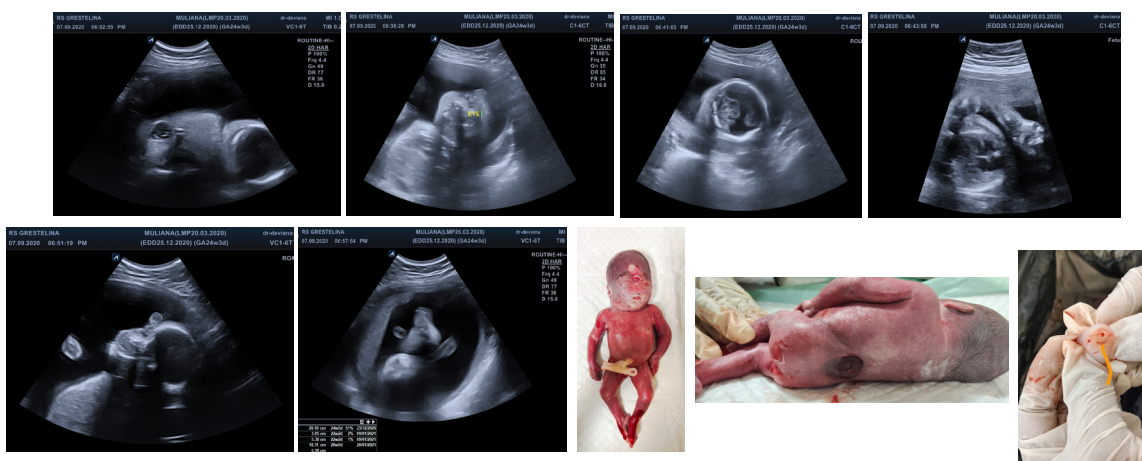
Perempuan umur 22 tahun, hamil anak pertama dengan usia kehamilan 34 minggu. Pasien masuk rumah sakit dengan keluhan nyeri kepala sejak 3 hari disertai mual dan muntah kurang lebih selama 10 hari. Pada pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 160/110 mmhg, nadi 102 kali permenit, suhu 36.6 °C, dan pernapasan 20 kali permenit. Riwayat penyakit sebelumnya tidak ada, riwayat penggunaan obat-obatan disangkal. Riwayat pemeriksaan sebelumnya 2 kali di dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi (Sp.OG) dan 2 kali di Puskesmas. Pada pemeriksaan USG ditemukan adanya kehamilan tunggal, BPD 78.76 mm, HC 280.74 mm, sesuai dengan usia kehamilan 30 minggu dengan taksiran berat janin 1325 gram, hidup, presentasi kepala dengan SDP 9.5 cm, tampak gambaran holoprosensefal dan probosis disertai gambaran kelainan jantung, arteri umbilikalis tunggal, polidaktili dan polihidramnion. Pasien dilakukan terminasi kehamilan dengan menggunakan balon kateter dan dilanjutkan dengan induksi oksitosin. Bayi lahir dengan berat 1430 gram, panjang badan 40 cm, Apgar skor 1/0, dengan gambaran klinis probosis, siklop, polidaktili, arteri umbilikalis tunggal dan mikropenis. Tidak dilakukan pemeriksaan secara menyeluruh untuk menilai organ dalam bayi. Analisis kromosom tidak dilakukan karena keterbatasan biaya.

Kasus 2

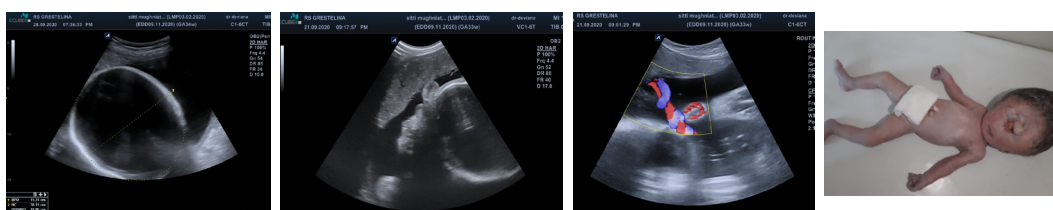
Perempuan, umur 28 tahun, hamil anak kedua, dengan usia kehamilan 23-24 minggu, jarak kehamilan dengan anak pertama 5 tahun. Dirujuk oleh Sp.OG dengan



Gambar 1 Temuan ultrasonografi dan Gambaran Klinis pada Pasien Kasus Nomor 1
Ditemukan *proboscis*, *cyclopia*, polidaktili, dan mikropenis



Gambar 2 Temuan Ultrasonografi dan Gambaran Klinis pada Pasien Kasus Nomor 2
Ditemukan *proboscis*, *cyclopia*, meielomeningokel dan *single umbilical artery*.



Gambar 3 Temuan Ultrasonografi dan Gambaran Klinis pada Pasien Kasus Nomor 3
Ditemukan alobar holoprosensefal, *proboscis*, *cyclope*, dengan *single umbilical artery*

kecurigaan adanya kelainan kongenital pada janin dengan gambaran holoprosensefal alobar, spina bifida dengan polihidramnion. Dari hasil pemeriksaan USG ditemukan kehamilan tunggal dengan usia kehamilan 23 – 24 minggu, hidup, dengan kelainan berupa holoprosensefal alobar, probosis, siklops, Ventricle Septal Defect (*VSD*), mielomeningoel dengan arteri umbilicus tunggal, polihidramnion (*Single Deep Pocket*: 8.38cm) dengan taksiran berat janin 640 gram. Persalinan dilakukan secara pervaginam dengan sebelumnya melakukan induksi persalinan dengan balon kateter dan dilanjutkan dengan induksi dengan oksitosin. Bayi lahir dengan berat 550gr, panjang 25 cm, dengan gambaran klinis probosis, siklops, mielomeningoel dan arteri umbilicus tunggal. Hasil analisis kromosom 46 XX, der (9) t(3:9)(p21;q33), yaitu jumlah kromosom 46 buah dengan kromosom XX serta adanya translokasi bagian pendek kromosom 3 dengan *breakpoint* 3p21 yang menempel pada lengan panjang kromosom 9 dengan *breakpoint* 9q33. Kelainan kromosom derivatid ini mengakibatkan adanya parsial monosomi segmen kromosom 9q34 dan parsial trisomi segmen kromosom 3p21-26.

Kasus 3

Perempuan, umur 28 tahun hamil anak kedua, jarak usia dengan anak pertama 3 tahun dengan gambaran USG kehamilan tunggal, dengan usia kehamilan 29- 30 minggu, hidup dengan kelainan kongenital berupa holoprosensefal alobar, probosis, siklops, *Atrial Septal Defect (ASD)* dengan arteri umbilikus tunggal, polihidramnion dengan taksiran berat janin 2294 mg, BPD 11.31 cm, lingkaran kepala 38.11 cm dan presentasi sungsang. Terminasi pada pasien ini dilakukan secara seksio sesarea dengan pertimbangan lingkaran kepala yang besar disertai presentasi sungsang dan keluarga menolak untuk dilakukan kraniotomi bila

terjadi *aftercoming head*. Berat badan lahir 2575 gram, panjang badan 45 cm, Apgar skor : 1/0. Gejala klinis hidrosefal, probosis, dan siklops. Pemeriksaan analisis kromosom ditolak oleh orang tua.

Diskusi

Variasi fenotip HPE yang besar dicirikan dengan penyebab yang heterogen, dikaitkan dengan faktor genetik dan nongenetik. Faktor nongenetik seperti diabetes melitus pada ibu meningkatkan risiko sebesar 200 kali lipat, faktor lain seperti infeksi Toksoplasmosis, Rubella, Sitomegalovirus, Herpes simplex dan sifilis, konsumsi alkohol, merokok, salisilat, antiepileptik, *retinoid acid*, aspirin, misprostostol, metotreksat, dan obat penurun kolesterol juga dikaitkan dengan kondisi ini. Penyebab genetik adalah kelainan kromosom seperti trisomi 13, 18 dan triploid. Pemeriksaan *karyotyping* menemukan sekitar 24% - 45% kasus disebabkan oleh trisomi 13, 10% *karyotyping* normal memiliki mikrodelesi atau duplikasi. Gen yang dianggap berperan adalah SHH, ZIC2, SIX3 dan TGIF, dan 5 gen yang dicurigai turun berperan PTCH1, GLI2, DISP1, NODAL, FOXH dan 4 lokus kromosom 21q22.3, 2q37.1q37.3, 14q13, 1q41q42. (2)(3)(5)(6)

Klasifikasi holoprosensefal dibagi berdasarkan luasnya pembelahan korteks serebral, thalamus dan hipotalamus di sagital. Terdapat 4 subtipe yaitu alobar, semilobar, lobar dan *middle hemispheric variant* atau *syntelencephaly*. Holoprosensefal alobar merupakan bentuk yang terparah yaitu tidak ditemukan *fissure interhemisfer*, *falx cerebri*, ventrikel tiga serta talamus mengalami fusi dan sering disertai absen neurohipofise dan traktus olfaktorius. Holoprosensefal semilobar bila pembelahan forebrain tidak lengkap sehingga terbentuk pemisahan hemisfer parsial, disertai *single ventricle*. Holoprosensefal lobar bila ditemukan fisura interhemisfer tetapi girus sulkulate

dan ventrikel lateral mengalami fusi dan tidak ditemukan septum pelusidum, dan *middle interhemispheric fusion variant* bila defisiensi fissure interhemisfer dengan kegagalan pembelahan frontal posterior dan lobus parietal.⁵

Holoprosensefal biasanya dikaitkan dengan anomali seperti hidrosefalus, agenesis korpus kalosum, kelainan fossa posterior, aplasia cerebellar vermis, *myelomeningocele*, tidak adanya bulbus olfaktorius, celah bibir / langit-langit, adrenal hipoplasia, displasia ginjal, kista ginjal, omfalokel, malformasi kardiovaskular, kelainan usus, kaki pengkor, sirenomelia, mikrosefali, polidaktili postaksial, spina bifida, dan endokrinopati seperti hipofisis displasia kelenjar, defisiensi hormon pertumbuhan, dan diabetes insipidus.⁷

Secara fenotip, HPE sangat bervariasi. Pepatah klasik tentang “Wajah memprediksi otak” ini benar karena sekitar 70 – 80% dokter anak akan berperan dalam penanganan selanjutnya. Kebalikan dari “Otak memprediksi sisanya” merupakan aturan untuk dokter kandungan agar melakukan evaluasi janin dengan HPE apakah terdapat anomali di organ lain yang mungkin akan menentukan prognosis.⁷

Dalam laporan kasus ini, pada ketiga kasus tersebut, selain gambaran alobar holoprosensefal, karakteristik lain yang sama adalah probosis, siklops, kelainan jantung, arteri umbilikus tunggal. Gambaran klinis yang berbeda adalah untuk kasus pertama, selain preeklamsia pada ibu, ditemukan polidaktili, dan micropenis. Sedangkan untuk kasus kedua, gambaran klinis lain yang ditemukan adalah adanya mielomeningocele, sedangkan untuk kasus ketiga ditemukan hidransefal.

Analisis kromosom hanya dilakukan pada kasus kedua dengan hasil berupa translokasi kromosom 3 ke 9 (46 XX, der (9) t(3:9)(p21;q33). Untuk kasus yang lain tidak dilakukan pemeriksaan kromosom, demikian juga pemeriksaan untuk menegaskan

adanya infeksi TORCH karena terkendala biaya. Pada kasus pertama ibu mengalami preeklamsia berat. Pada ketiga kasus tersebut tidak ditemukan adanya faktor risiko seperti DM atau adanya riwayat penyakit sebelum kehamilan, adanya penggunaan obat-obatan selama kehamilan. Pada kasus pertama pada ibu ditemukan hipertensi yang diketahui saat kehamilan usia kehamilan 31 minggu.

Wanita yang mengandung janin Trisomi 13 rentan mengalami plasenta yang abnormal sehingga dapat berisiko untuk mengalami preeklamsia pada trimester kedua dan ketiga. Plasenta yang berukuran kecil seperti yang sering dihubungkan dengan trisomy 13 menunjukkan vaskularisasi yang menurun.⁽⁸⁾ Dikutip dari Chen, Bower melaporkan bahwa trisomi 13 ditemukan pada 2.3 per 10000 kelahiran dengan preeklamsia dibandingkan 0.5 per 10000 kehamilan tanpa preeklamsia, demikian pula Evers et al melaporkan bahwa toksemia berat dan polihidramnion ditemukan pada kasus dengan dugaan trisomi 13; Freinberg et al melaporkan bahwa wanita multipara disertai preeklamsia, trisomi 13 menunjukkan gambaran invasi trofoblas yang abnormal ke arteri spiralis sehingga *remodelling trophoblast* tidak adekuat pada arteri spiralis.⁽⁸⁾ Silasi et al melaporkan bahwa plasenta kehamilan dengan trisomi 13 mengeskpresikan sFlt-1 lebih banyak dibandingkan kontrol yaitu plasenta dengan janin euploid. Lokus sFlt-1 berlokasi di kromosom 13.⁹

Dalam dua dekade terakhir, angka kematian bayi akibat kelainan kongenital telah menurun hingga 50% pada bayi yang lahir setelah 24 minggu. Hal ini kemungkinan sebagian terkait dengan diagnosis dini kelainan kongenital sehingga keputusan terminasi kehamilan bisa dilakukan secara dini demikian juga perawatan neonatal dapat dipersiapkan lebih baik sebelum kelahiran.¹⁰

Ultrasonografi diagnostik telah digunakan selama lebih dari 50 tahun pada obstetri dan ginekologi. Penelitian

epidemiologis tidak menunjukkan adanya efek yang berbahaya pada manusia. Bahkan, dengan kemajuan teknologi dan perbaikan resolusi USG, banyak janin diperiksa sejak dini kehamilan, yaitu sekitar 11–13 minggu untuk melakukan skrining *nuchal translucency (NT)* atau, untuk survei anatomi janin.¹¹ WHO merekomendasikan untuk melakukan pemeriksaan USG sebelum usia kehamilan 24 minggu untuk memprediksi usia gestasi, deteksi kehamilan multipel dan fetal anomali, menurunkan risiko induksi persalinan post-term.¹² *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* merekomendasikan agar *fetal screening* dilakukan pada trimester-II yaitu antara 20 dan 23 minggu. SOGC merekomendasikan pemeriksaan USG trimester kedua dilakukan setelah 18 minggu dan sebelum usia kehamilan 22 minggu. Ini akan memungkinkan untuk memberikan pilihan kepada pasangan terkait kehamilannya jika anomali terdiagnosis. Selain itu dengan bertambahnya usia kehamilan, indeks massa tubuh ibu akan bertambah sehingga pemeriksaan akan semakin sulit.¹⁰ Rekomendasi dari *The UK National Screening Committee (UKNSC)* dan *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* menganjurkan pemeriksaan ultrasonografi pada wanita hamil dilakukan minimal 2 kali pemeriksaan. Pemeriksaan awal dilakukan setelah usia kehamilan 8 minggu untuk memastikan viabilitas serta melakukan skrining trisomi 21 serta kelainan berat lainnya yang dapat terdeteksi. Pemeriksaan kedua dilakukan antara usia kehamilan 18⁺⁰ dan 20⁺⁶ minggu kehamilan adalah untuk mendeteksi adanya kelainan kongenital mayor. Tujuan dari pemeriksaan ultrasonografi ini ada dua : pertama, untuk mengidentifikasi kelainan yang terkait dengan adanya morbiditas yang parah, sehingga perempuan dan pasangannya dapat diberikan pilihan dengan tetap dalam batasan hukum, apakah akan melanjutkan kehamilannya atau tidak; kedua, untuk

mendeteksi kelainan yang membutuhkan intervensi dini segera setelah melahirkan atau untuk terapi intrauterin pada kasus-kasus tertentu.¹³ Dilaporkan oleh Ferrier et al (2019), di Perancis, dengan melakukan skrining USG prenatal untuk mendeteksi cacat lahir, biaya dapat ditekan.¹⁴ Rydberg et al melaporkan bahwa 50% malformasi janin tanpa kelainan kromosom dapat terdeteksi dengan pemeriksaan USG rutin di trimester kedua.¹⁵

Diagnosis dini HPE juga dimungkinkan sejak dini; karakteristik temuan pada trimester pertama, saat mengevaluasi kepala janin, adalah adanya “monoventrikel” di daerah *midline* dan tidak adanya gambaran ekogenik seperti “kupu-kupu” yang khas yang merupakan gambaran pleksus koroidalis. Jika gambaran kupu-kupu tersebut tidak ditemukan, HPE harus sangat dicurigai. Bahkan bila menggunakan *3D rendering inversion mode*, diagnosis sudah dapat ditegakkan pada usia kehamilan 9 minggu.⁶

Dari ketiga kasus ini, hanya kasus kedua yang terdeteksi pada trimester kedua. Kedua kasus lain terdeteksi pada trimester ketiga. Untuk kasus ketiga, bahkan dilakukan seksio sesarea dengan pertimbangan bahwa presentasi sungsang dengan diameter kepala yang besar. Kondisi ini jelas akan menimbulkan komplikasi yang lebih besar. Walaupun seksio sesar merupakan intervensi *live-saving* untuk ibu maupun bayi, tetapi juga dapat memberikan dampak baik jangka panjang maupun jangka pendek. Adanya luka bekas sesar meningkatkan risiko untuk mengalami komplikasi kebidanan dengan hasil yang buruk untuk ibu dan bayi pada kehamilan selanjutnya.¹⁶

Risiko terminasi kehamilan meningkat seiring dengan usia kehamilan; komplikasi seperti perdarahan, perforasi uterus dan / atau sepsis meningkat dari 5/1000 prosedur medis pada 10-12 minggu menjadi 16/1000 pada usia kehamilan 20 minggu ke atas.¹³

Malformasi kongenital merupakan

salah satu penyebab utama kematian perinatal, baik kematian intrauterin ataupun *stillbirth*. Janin dengan kelainan kongenital mayor seringkali mengalami abortus spontan atau diterminasi. Malformasi kongenital dapat terdeteksi dengan menggunakan ultrasonografi walaupun tetap memiliki keterbatasan. Karena malformasi seringkali dihubungkan dengan kelainan genetik sehingga orang tua perlu diberikan konseling terkait dengan risiko berulang pada kehamilan berikut. Hal ini terutama dilakukan untuk meningkatkan kesadaran tentang kesehatan ibu dan kunjungan antenatal yang sering.(17)

Informed Consent

Semua pasien sudah mengetahui tentang publikasi yang akan dilakukan terhadap pengalaman klinis yang dialaminya dan tidak berkeberatan akan hal tersebut. Simpulan alobar holoprosensefal dapat disertai gambaran klinis lain yang bervariasi. Skrining dengan pemeriksaan USG secara dini, yaitu pada usia kehamilan 18 dan 23 minggu perlu dilakukan, karena dengan menemukan kelainan kongenital mayor yang letal secara dini, terminasi kehamilan lebih mudah dengan komplikasi yang lebih minimal dibandingkan bila terminasi dilakukan saat trimester ketiga bahkan saat aterm. Pemeriksaan ultrasonografi merupakan modalitas yang sangat bermanfaat untuk deteksi kelainan alobar holoprosensefal terutama bila ketersediaan pemeriksaan *karyotyping* masih terbatas.

Daftar Pustaka

1. Framework S. Prevention and Control of Birth Defects in South-East Asia Region. 2017;
2. Kennedy AM, Woodward PJ. Holoprosencephaly: A Survey of the Entity, with Embryology and Fetal Imaging 1. 2015;275–90.

3. Paspaliaris V, Vrachnis N, Iliodromiti Z, Antonakopoulos N, Papaioannou G, Vlachadis N, et al. 7q Deletion / 12q Duplication Is the Possible Cause of an Alobar Holoprosencephaly Case. 2018;52–7.
4. Raman R, Jagadesh GM. Case Report Antenatal Diagnosis of Alobar Holoprosencephaly. 2014;2014.
5. Waghmare TP, Sathe PA, Goel NA, Kandalkar BM. Alobar Holoprosencephaly Associated with Meningomyelocoele and Omphalocele: An Unusual Coexistence. 2016;10(11):23–4.
6. Calin D, Navolan D, Matei A, Dimitriu M, Herghelegiu C, Ples L. Alobar holoprosencephaly associated with a rare chromosomal abnormality. 2018;0(March).
7. Essa AA, Feleke LA, Ahmed DM. Semilobar holoprosencephaly with cebocephaly associated with maternal early onset preeclampsia: a case report. 2018;10–4.
8. Chen C. P LACENTAL A BNORMALITIES AND P REECLAMPSIA IN T RISOMY 13 P REGNANCIES. Taiwan J Obstet Gynecol [Internet]. 2009;48(1):3–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559\(09\)60028-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559(09)60028-0)
9. Silasi M, Rana S, Powe C, Cohen B, Lim K, Zsengellér ZK, et al. BASIC SCIENCE: OBSTETRICS Placental expression of angiogenic factors in Trisomy 13. 2011;(June).
10. Cargill Y, Morin L. No. 223-Content of a Complete Routine Second Trimester Obstetrical Ultrasound Examination and Report. XXX[Internet]. 2020;39(8):e144–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2017.04.022>
11. Abramowicz JS. Ultrasound imaging of the early fetus: is it safe? 2009;1:85–95.
12. WHO recommendations on antenatal

- care for a positive pregnancy experience [Internet]. 2016. Available from: www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc_positive_pregnancy-experience/en/
13. College R. Termination of Fetal Abnormality. 2010;(May).
 14. Ferrier C, Dhombres F, Khoshnood B, Randrianaivo H, Perthus I, Guilbaut L, et al. Trends in resource use and effectiveness of ultrasound detection of fetal structural anomalies in France : a multiple registry-based study. 2019;1–6.
 15. Rydberg C, On KTUN. Detection of fetal abnormalities by second-trimester ultrasound screening in a non-selected population. 2017;96:176–82.
 16. Sandall J, Tribe RM, Avery L, Mola G, Visser GHA, Homer CSE, et al. Optimising caesarean section use 2 Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. 2018;1349–57.
 17. Grover S, Garg B, Sood N, Arora K, Grover S. Lethal Congenital Malformations in Fetuses — Antenatal Ultrasound or Perinatal Autopsy Lethal Congenital Malformations in Fetuses — Antenatal Ultrasound or Perinatal Autopsy. 2017;3815(April).