

OBAT DAN BAHAN KIMIA YANG MENYEBABKAN CACAT JANIN

Yasavati Kurnia Nah *

Abstract

During pregnancy, the mother and the fetus represent a non-separable unity, the maternal-fetal unit. Consequently, it is important to treat the mother whenever needed while protecting the unborn fetus to the greatest possible extent.

Major congenital malformation occur in 2 to 4 % of all live birth; up to 15 % of all diagnosed pregnancies will result in fetal loss. It is important to acknowledge this back-ground risk in the context of the prevalence of drug-induced adverse pregnancy outcome.

Factors affecting the occurrence of malformation include the dose of the teratogen, timing of the exposure, and susceptibility of the developing organism. Mechanisms of teratogenicity are still poorly understood. They may include direct effect on embryo, multifactorial effects, and effects on placenta or the maternal part of the maternal-fetal unit.

Therefore during pregnancy, women needing drug treatment should be informed about the associated risks and benefits in an unbiased fashion. Irrational maternal fears based on poor or false information may lead to a lack of compliance, which may endanger both the mother and the unborn child, and in the worst cases, may even lead to termination even though pregnancies are still wanted.

PENDAHULUAN

Selama perjalanan sejarah ilmu kedokteran modern, perhatian pada embrio, janin, dan ibu telah mengalami perubahan dramatis. Sampai masa pertengahan abad ke-20, infeksi merupakan penyebab utama dari timbulnya penyakit dan kematian pada ibu hamil dan janin dalam kandungannya, sekaligus juga merupakan pusat perhatian dari usaha pengobatan. Kelainan kongenital (*congenital malformation*) atau cacat janin telah banyak diterangkan, namun masih

dianggap sebagai suatu hal yang tidak dapat dicegah dan tidak dapat diobati.

Sejak pertengahan abad ini, konsep tersebut telah mengalami perubahan. Laporan pertama yang muncul, memperlihatkan adanya hubungan antara kelainan kongenital dan faktor eksogen yang terjadi selama masa kehamilan, misalnya rubela. Kemudian menyusul kegemparan adanya kelainan kongenital yang disebabkan oleh obat *Thalidomide*, menyebabkan publikasi yang meluas ke seluruh dunia, dan menyebabkan revolusi dalam penggunaan terapi

* Dosen Bagian Farmakologi FK Ukrida

obat-obatan selama kehamilan. Segera setelah kejadian ini, banyak ditemukan obat-obat, bahan kimia, dan faktor-faktor lingkungan yang dapat menyebabkan efek teratogen pada manusia.^(1,2)

Ketakutan yang irasional pada penderita maupun dokter, ditambah lagi dengan informasi yang salah dari media, banyak menyebabkan kejadian-kejadian yang tidak menyenangkan. Ketakutan irasional yang terjadi pada penderita dapat menjurus pada gangguan kepatuhan pengobatan. Informasi yang kurang lengkap bagi para dokter dapat menjurus pada pengobatan yang suboptimal, misalnya dengan menghindari pengobatan yang seharusnya diberikan atau dengan memberikan regimen pengobatan yang suboptimal. Keadaan ini dapat menyebabkan risiko pada kenyamanan ibu hamil dan keamanan pada janin yang akan dilahirkan. Program penyuluhan yang ditujukan untuk membuat informasi, konseling, dan *follow-up* dari ibu hamil yang terpapar pada obat-obatan, bahan kimia, atau radiasi selama masa kehamilan menjadi sangat bermakna. Kesimpulan yang salah dapat menyebabkan risiko penghentian kehamilan yang tidak seharusnya, seperti terjadi pada kecelakaan pusat tenaga atom Chernobyl, dimana sejumlah besar kehamilan yang didambakan diakhiri, karena ditakuti menyebabkan kelainan kongenital.

DEFINISI

Cacat janin (*Congenital malformation*) adalah suatu gangguan yang bersifat *non reversible* pada fungsi atau morfologi janin yang terlihat pada saat dilahirkan.

Penyebabnya antara lain adalah faktor genetik, faktor lingkungan, (obat-obatan, bahan kimia, radiasi, bahan-bahan patogen dan penyakit pada kehamilan), serta banyak faktor-faktor yang lain (*multifactorial*). Penyebab anomali yang sesungguhnya sebenarnya sulit dikenali dan malah tetap tidak diketahui. Malformasi kongenital, meski kadang-kadang tidak dapat dikenali pada saat kelahiran, dapat menjurus pada gangguan fungsional yang baru tampak jelas pada usia kehidupan selanjutnya, sehingga penting untuk tidak membatasi definisi hanya pada terjadinya gangguan morfologi pada saat lahir saja.

Malformasi kongenital biasanya dibagi menjadi malformasi mayor dan malformasi minor. Malformasi mayor adalah kelainan yang dapat mengancam kehidupan (*life-threatening*) yang memerlukan tindakan pembedahan atau mempunyai efek gangguan kosmetik yang serius⁽³⁾, serta keadaan yang mengganggu kualitas hidup (*quality of life*), seperti rendahnya *Intelligent Quotient* (IQ).

Malformasi minor atau anomali minor adalah gambaran gangguan morfologis yang tidak menimbulkan cacat medis ataupun kosmetik yang serius⁽⁴⁾.

Teratogen didefinisikan sebagai bahan eksogen yang mempunyai kemampuan menyebabkan malformasi atau gangguan fungsional, selama masa embriologi atau pertumbuhan janin⁽⁵⁾. Seringkali terjadi kesulitan untuk menentukan apakah sesuatu bahan merupakan teratogen atau bukan, Tabel 1 memperlihatkan beberapa bahan kimia atau obat-obatan yang telah terbukti dapat menyebabkan efek teratogenik.

Tabel 1
Obat dan Bahan Kimia yang Telah Terbukti Teratogen

Obat/bahan kimia	Efek pada janin	Risiko relatif	Intervensi klinik
I. Alkohol/etanol	<i>Fetal alcohol syndrome</i> (retardasi mental, hipotonia, mikrognatia, prognatia, retrognatia, gangguan koordinasi, mikrooptalmia, retardasi pertumbuhan, gangguan mata, mulut jantung, ginjal, kulit dan otot-tulang.	Minum alkohol /etanol 2g/kg/hr selama trimester pertama kehamilan menyebabkan kenaikan 2-3 kali resiko timbulnya malformasi kongenital (10 %).	Hitung dosis akurat alkohol/etanol Stop konsumsi alkohol pada wanita hamil Bila kecanduan , konsult pada pusat kecanduan. Pada kehamilan buat pemeriksaan USG untuk melihat kemungkinan malformasi
Alkylating agents (busulfan, klorambusil, siklofosfamid, klometin)	Retardasi pertumbuhan, <i>cleft palate</i> , <i>microphthalmia</i> , <i>hypoplastic ovaries</i> , <i>cloudy cornea</i> , <i>agenesis of the kidney</i> , malformasi jari, cacat jantung, dan lain lain.	Laporan kasus menunjukkan 10-50 %	USG untuk melihat kemungkinan malformasi
<i>Antimetabolite agents</i> (Na-aminopterin, azauridin, sitarabin, fluorourasil , merkaptopurin dan metotreksat)	Hidrocefalus, <i>meningo-encephalocele</i> , <i>anencephaly</i> , <i>cerebral hypoplasia</i> , retardasi pertumbuhan, malformasi mata, telinga hidung, palatum, jari dan ekstremitas. <i>Aminopterin Syndrome</i> <i>Cranialdysostosis</i> , kepala busung <i>Hypertelorisme</i> , <i>micrognatia</i> , <i>posterior cleft palate</i>	Laporan menunjukkan 7-75 % kasus	USG untuk melihat adanya malformasi Suplemen dengan asam folat pada wanita hamil yang mendapat metotreksat
Karbamazepin	Peningkatan risiko NTD	Kurang lebih 1 %	Perikonsepsional asam folat, pemeriksaan maternal/amniotik alfa fetoprotein, USG
Karbon monoksida	<i>Cerebral atrophy</i> , retardasi mental <i>microencephaly</i> <i>spastic disorders</i> , <i>intra-uterine/postnatal death</i>	Laporan kasus menunjukkan risiko tinggi, bila ibu hamil mengalami keracunan	Ukur kadar karbon-monoksida Gunakan kamar hiperbarik bila perlu Fetal monitoring, USG
Antikoagulan Koumarin	<i>Fetal walfarin Syndrome</i> <i>Nasal hypoplasia</i> , <i>chondrodysplasia punctata</i> , <i>bradydactyly</i> , <i>microencephaly</i> , malformasi mata, telinga, susunan saraf,, kepala busung, retardasi mental, <i>optic atrophy</i> , <i>spastic</i> , <i>Dandy Walker malformation</i>	16 % janin yg terpapar mengalami malformasi 3 % perdarahan, 8 % <i>still birth</i>	Prospektif ganti dengan Heparin pada trimester pertama Lahirkan dengan Operasi Caesar Observasi ibu pada unit Perinatal

OBAT DAN BAHAN KIMIA YANG MENYEBABKAN CACAT JANIN

Dietilstilbestrol	<i>clear cell vaginal atau cervical adenocarcinoma</i> pd usia muda yg terpapar pd saat janin <18 minggu <i>oligomenorhoea</i> , kehamilan an menurun, persalinan preterm meningkat, kematian perinatal meningkat, abortus spontan. Pada janin laki-laki: kista epididimis, <i>cryptorchism hipogonadism</i> , spermatogenesis menghilang.	Paparan sebelum usia janin 18 minggu: < 1.4 per 1000 ---- karsinoma Perubahan morfologi epitel vagina secara kongenital pada 39 % dari yg terpapar.	Diagnosis; observasi langsung pada mukosa dan tes Schiller. <i>Treatment</i> ; Eksisi atau penghancuran pada area yang terpapar, pembedahan dan radioterapi untuk tumor yang difus.
Timah hitam	Nilai rendah dalam uji perkembangan	Risiko meningkat bila konsentrasi timah hitam ibu > 10 ug/dl	Kadar timah hitam ibu > 10 ug/dl ; teliti untuk kemungkinan asal kontaminasi. Kadar > 25 ug/dl ; pertimbangkan terapi kelasi
Litium	Kemungkinan meningkatnya risiko anomali Ebstein		Wanita yang perlu terapi harus melanjutkan pengobatannya dengan <i>follow-up</i> USG, pasien mungkin memerlukan dosis lebih tinggi karena <i>clearance</i> yang meningkat
Metil merkuri, Merkuri sulfida	<i>Micro encephaly</i> , malformasi mata, <i>cerebral palsy</i> retardasi mental, <i>malocclusion of teeth</i>	Risiko meningkat pada kehamilan 6-8 minggu bila mengkonsumsi Hg 9-27 ppm, gejala hebat terlihat pada 13 bayi dari 220 neonatus yang lahir setelah kasus Minamata di Jepang	Adanya korelasi positif Antara kadar Hg pada folikel rambut ibu hamil dengan gangguan janin. kadar Hg > 50 ppm dipakai sebagai ambang untuk mengakhiri kehamilan. Pada keracunan akut janin mengalami 4-10 kali lebih sensitif dari orang dewasa
<i>Polychlorinated biphenyl (PCB)</i>	<i>Stillbirth ; white eye discharge, swollen gums, hyperpigmentation (cola staining), small nails, Jerawat, bronkitis, pneumonia, chipped/broken teeth, hair loss, generalized itching, gangguan neurologis</i>	4-20 %	Gambaran ini didapat Dari kasus-kasus keracunan dengan konsumsi PCB yang tinggi pada beras, tidak dapat diekstrapolasikan pada kasus keracunan di mana keracunan pada ibu hamil belum dapat diverifikasi Wanita yang bekerja dekat dengan PCB (fasilitas hidroelektrik harus menggunakan proteksi)
Penisilamin	<i>Skin hiperelastosis</i>	Beberapa laporan kasus.	

OBAT DAN BAHAN KIMIA YANG MENYEBABKAN CACAT JANIN

<i>Fenitoin</i>	<i>Fetal hydantoin Syndrome</i> <i>Low nasal bridge, inner epicanthal folds, ptosis, strabismus, hypertelorism low set/abnormal ears, wide mouth, large fontanel, hypoplasia of distal phalanges & nails, skeletal abnormalities, microencephaly, retardasi mental, growth deficiency, neuroblastoma, cardiac defect, cleft palate/lip</i>	5-10 % dari <i>typical syndrome</i> ----- 30 % menunjukkan sebagian deformitas pada janin dengan IQ < 84	Tukar dengan pengobatan lain atau tetap dengan Fenitoin tapi dengan dosis efektif yang sangat rendah. USG untuk mendeteksi kemungkinan malformasi
<i>Retinoin sistemik (Isotretinoin etrenitrat)</i>	Abortus spontan, deformitas kranium, telinga, muka, jantung, ekstremitas, hati, hidrosefalus, <i>microsefalus, defect kognitif</i>	Risiko 38 % Malformasi CNS ; 80 %	Wanita dalam pengobatan harus menggunakan kontrasepsi, akhiri kehamilan bila diagnosis ditegakan terlambat, USG utk mendeteksi malformasi
<i>Trimetadion (Troxidone)</i>	<i>Fetal trimetadion Syndrome ; retardasi perkembangan intrauterin, anomali jantung, mikroensefali, cleft palate & lips, telinga abnormal, dysmorphic face, retardasi mental, tracheo-esophageal fistul, postnatal death.</i>	Risiko 83 %, Kematian neonatal/infantil 32 %	Tidak perlu digunakan sebab masih banyak anti epilepsi lain
<i>Thalidomid</i>	<i>Limb phocomelia, amelia hypoplasia, hipoplasia, congenital heart defect, malformasi ginjal, cryptorchidism, abducens palsy, tuli, microtia, anata</i>	20 % risiko , bila terpapar pada hari 34 – 50 kehamilan.	Thalidomide efektif untuk sejumlah kasus lepra, wanita yang diterapi harus menggunakan kontrasepsi
<i>Tetrasiklin</i>	Pewarnaan kekuningan/kecoklatan pada gigi susu destruksi enamel	Dari 4 bulan kehamilan, timbul pd 50 % janin yang terpapar tetrasiklin dan 12.5 % oleh oksitetrasiklin	Bila terpapar sebelum 14 – 16 minggu kehamilan risiko belum pernah dilaporkan
<i>Asam Valproat</i>	<i>Lumbosacral spina bifida dgn meningocele, defect CNS, microcephaly dan cacat jantung</i>	1.2 % risiko NTDs	Periksa USG dan kadar maternal alfa fetoprotein atau amniosentesis untuk menemukan NTDs. Epilepsi sendiri meningkatkan risiko teratogenik

Catatan : NTDs = *Neural Tube Defect*, CNS = *Central Nervous System*

EPIDEMIOLOGI MALFORMASI KONGENITAL DAN KELAINAN KEHAMILAN

Prevalensi dari malformasi kongenital mayor dilaporkan sebesar 24 % dari seluruh kelahiran hidup, tergantung dari metode dan sumber yang digunakan.^(6,7) Berdasarkan data cacat yang terdeteksi pada saat kelahiran atau pada periode neonatus, 2-3 % merupakan risiko dapat diambil sebagai kejadian malformasi dalam populasi. Sesungguhnya data ini masih tergolong *underestimate* dari kejadian sesungguhnya dari kejadian malformasi kongenital, karena banyak kelainan malformasi tadi baru dapat dikenali pada saat umur anak 5 tahun (misalnya beberapa kelainan anomali jantung, tidak terbentuknya ginjal, dan lain-lain).⁽⁸⁾

Insidens sesungguhnya dari cacat janin yang terjadi selama kehamilan jauh lebih tinggi, tetapi kebanyakan dari cacat janin tersebut menyebabkan kematian janin, sehingga tidak dihitung sebagai malformasi kongenital.⁽⁹⁾ Diperkirakan 15 % dari kehamilan yang terdiagnosis mengalami kematian janin, dan kebanyakan terjadi selama kehamilan dini.

Telah pula diperkirakan, hanya 5 % dari seluruh kelainan kongenital disebabkan oleh faktor lingkungan, termasuk obat-obatan, bahan kimia, bahan-bahan infeksius, dan penyakit ibu hamil.⁽¹⁰⁾ Sedangkan penyebab dari kelainan 25 % lainnya disebabkan oleh multifaktorial, yang masih perlu dikaji ulang karena belum terbukti dengan meyakinkan. Di Amerika pada tahun 1986, cacat lahir janin merupakan penyebab utama dari kematian anak, dan bertanggung jawab pada 1 dari 5 kematian anak. Satu sampai

dua dalam 1.000 keluarga terkena langsung dari akibat kelahiran anak yang mengalami cacat kongenital yang disebabkan oleh faktor lingkungan. Ongkos kesehatan untuk pemeliharaan anak yang terlahir dengan cacat kongenital tersebut diperkirakan mencapai 1.5 sampai 5.4 juta dolar selama kehidupannya.

IDENTIFIKASI OBAT-OBAT DAN BAHAN KIMIA YANG MENYEBABKAN EFEK TERATOGEN

Identifikasi bahan kimia dan obat-obatan yang menyebabkan cacat janin sangat sulit, karena banyaknya faktor yang mempengaruhi. Meski bahan yang menyebabkan efek teratogen hebat seperti *Thalidomide* atau *Retinoid*, cacat janin yang disebabkan hanya 20 % dan 38 % pada kehamilan yang terpapar bahan tersebut. Bahan lain dengan potensi teratogenik lebih rendah, misalnya asam valproat dan karbamazepin, menyebabkan malformasi hanya 1-2 % dari kehamilan yang terpapar.⁽¹¹⁾

Sayangnya model hewan coba tidak dapat menghasilkan data yang dapat diekstrapolasi dengan baik, untuk dapat dipakai sebagai acuan pada manusia. Studi epidemiologis untuk menghasilkan data yang akurat harus dirancang dengan baik, bila tidak mau menjadi kesalahan persepsi pelaporan kasus seperti yang terjadi pada kasus *Bendectin*, yaitu suatu obat yang terdiri atas kombinasi *Doksilamin* dan *Piridoksin*, yang telah dipakai luas untuk mengatasi "*morning sickness*". Namun sejak tahun 1983 obat ini telah ditarik oleh pabrik obatnya, karena

adanya laporan negatif dari masyarakat, tuntutan kasus hukum dan meningkatnya premi asuransi yang menyatakan adanya efek yang tidak diinginkan pada keamanan sistem reproduksi. Sekarang obat ini hanya beredar di Kanada dengan nama dagang *Dicletine* dan ditetapkan sebagai obat pilihan untuk “*morning sickness*”, dan tidak pernah dilaporkan adanya kasus malformasi janin.⁽¹²⁾

Data-data baru untuk risiko teratogenik untuk obat-obatan tetap dilaporkan, dan untuk mendapatkan informasi yang akurat, maka klinikus harus membaca literatur-literatur dengan kritis. Beberapa studi epidemiologis yang sering digunakan untuk mengetahui adanya malformasi janin dan korelasinya dengan bahan/obat yang diduga adalah :

1. STUDI LAPORAN KASUS

Merupakan suatu cara yang sering digunakan untuk melaporkan kasus yang terjadi, yang diduga menyebabkan malformasi janin. Tentunya laporan tunggal (hanya satu), tidak cukup untuk membuktikan adanya kaitan antara bahan penyebab dan timbulnya malformasi. Gambaran laporan yang bersifat homogen, melalui suatu seri laporan (*serial reports*), misalnya dalam kasus *Retinoid*, merupakan suatu contoh pembuktian asosiasi adanya penyebab terjadinya malformasi janin, jauh-jauh hari sebelum studi *Kohort* yang besar dikumpulkan dan memperkuat bukti kaitan tersebut.

Litium

Efek litium pada janin telah banyak dilaporkan, terutama oleh *Lithium Baby Regis-*

ter yang didirikan tahun 1968 di Denmark, dan kemudian berkembang secara internasional, yang mengumpulkan laporan dari anak-anak yang terpapar oleh litium selama trimester pertama kehidupannya dalam rahim. Sampai tahun 1983 telah terkumpul 225 kasus, 25 (11%) di antaranya terdeteksi adanya malformasi mayor, dimana 18 di antaranya mengalami malformasi jantung, dan 1/3 lainnya mengalami anomali *Ebstein* yang sangat jarang ditemukan. Dengan penemuan ini litium dinyatakan sebagai bahan yang bersifat teratogen pada manusia.⁽¹³⁾ Akhirnya ini hubungan antara litium dan malformasi jantung menjadi topik yang hangat pada beberapa studi kasus kontrol dan dua studi prospektif yang menjadi dasar untuk dilakukannya meta analisis. Meta analisis menghitung *risk ratio* untuk terjadinya malformasi adalah 7.7 (95 % *confidence interval*, 1.5 - 41.2) untuk studi kasus kontrol, dan 1.2 (95 % *confidence interval*, 0.1 - 18.3) untuk studi prospektif-kohort. Hal ini menyimpulkan bahwa risiko teratogenik dari litium pada trimester pertama kehamilan lebih rendah dari yang semula diperkirakan .

2. STUDI KASUS KONTROL

Penelitian yang membandingkan secara retrospektif kehamilan dengan bayi yang menunjukkan malformasi dengan grup kontrol, yaitu kehamilan tanpa adanya bayi yang lahir cacat.

a. Aspirin

Hubungan aspirin dengan malformasi janin masih kontroversial. Tampaknya hubungan epidemiologis antara aspirin dan malformasi kongenital hanya didasarkan pada studi pen-

dahulu, tanpa ukuran yang tepat untuk menarik kesimpulan bagi suatu studi kasus kontrol. Sampai saat ini disimpulkan bahwa pemberian aspirin dalam dosis yang dianjurkan selama masa kehamilan dinyatakan aman untuk janin⁽¹³⁾.

b. Stilbestrol

Contoh terbaik untuk suatu studi kasus kontrol retrojektif adalah penelitian epidemiologi pada efek samping dari *stilbestrol* (*dietilstilbestrol*) yang dikonsumsi pada kehamilan. Frekuensi kejadian displasia dan karsinoma insitu dari serviks dan vagina meningkat secara bermakna, 2-4 kali dibandingkan dengan grup kontrol, pada penelitian DESAD (*Dietil Stilbestrol Adenosis*) terhadap 3.980 pasien. Juga adanya laporan terjadinya perubahan struktur serviks dan vagina pada wanita yang terpapar *dietilstilbestrol* selama kehamilannya, adalah 25%.⁽¹⁴⁾

3. STUDI KOHORT

Studi Kohort prospektif merupakan "Golden Standard" dari suatu penelitian epidemiologi, termasuk pengambilan sampel dan *follow-up* yang dilakukan pada individu-individu yang terpapar dan tidak terpapar oleh bahan yang mempunyai potensi risiko tinggi terhadap malformasi janin.

Fluoxetin

Beberapa studi *Kohort* yang dilakukan untuk *Fluoxetin* menghasilkan kesimpulan bahwa, obat ini sangat tidak mungkin berperan sebagai bahan teratogen mayor pada manusia.

Perlu diingat untuk mendapatkan data yang akurat, maka jumlah sampel harus cukup besar.⁽¹⁵⁾

4. STUDI PREVALENSI DAN INSIDENS KELAHIRAN

Studi ini melakukan pencatatan data pada seluruh kelahiran untuk memonitor karakteristik neonatus, termasuk kelainan yang ditemukan.

Thalidomide

Phocomelia merupakan gejala utama dan khas dari anak-anak yang ibunya mendapat *Thalidomide* pada masa pascakonsepsi. Insidens terjadinya cacat ini 3.1 - 3.4 dalam 10.000 kelahiran hidup⁽¹⁶⁾. Pada Oktober tahun 1960, dua kasus *Phocomelia* dilaporkan dalam pertemuan ilmiah di Jerman. Dalam masa itu ratusan anak sudah terlahir dengan *thalidomide embryopathy*. Hubungan asosiasi antara *thalidomide* dengan cacat tersebut belum ditetapkan sampai akhir tahun 1961. Melihat ke belakang, disadari bahwa bila sistem monitoring cara swedia telah ditetapkan, epidemi cacat janin tersebut telah lebih dini diperingatkan, dimana dalam sistem laporan tersebut telah ditemukan 7 kasus baru dalam 4 bulan.

5. STUDI EKSPERIMENTAL / INTERVENSIONAL

Untuk alasan etik dan nalar umum, wanita hamil hanya boleh diintervensi oleh suatu bahan yang mempunyai keuntungan dibandingkan risikonya. Sangat jarang wanita hamil diin-

tervensi dengan bahan yang masih dipertanyakan efek teratogenisitasnya. Pendekatan ini dipakai sebagai cara untuk mengetahui apakah pemberian asam folat pada masa perikonsepsional akan menurunkan kejadian cacat pada *neural tube*.

Asam Folat

Telah banyak bukti yang memperlihatkan kaitan antara asupan rendah asam folat dengan cacat neurologis akibat *neural tube defects*. Namun masih tidak jelas apakah hal ini juga disebabkan oleh faktor lain misalnya sosioekonomi yang rendah, atau kekurangan vitamin lainnya. Pertanyaan ini terjawab melalui suatu studi besar yang disponsori oleh *British Medical Council*, suatu studi bersifat internasional yang mengamati wanita yang pernah melahirkan bayi dengan *neural tube defects*. Kemudian dilakukan penelitian secara random, buta ganda, *placebo* (control), yang memperlihatkan hasil yang jelas bahwa asam folat menurunkan risiko terulangnya kejadian cacat *neural tube defects*, dan bahwa vitamin lainnya tidak terbukti demikian⁽¹⁷⁾. Validitas penelitian ini telah dibuktikan dengan studi lain dari Hongaria, yang dengan jelas memperlihatkan adanya proteksi asam folat 0,8 mg/hari.

6. META ANALISIS

Meta analisis adalah analisis data yang diperoleh dari himpunan beberapa studi epidemiologis terpisah. Hasilnya adalah *overall odds*

ratio, yang memperlihatkan adanya hubungan antara paparan dan hasil paparannya. Kekuatan dari metoda ini adalah kemampuan untuk meningkatkan jumlah sampel dan hasil statistik yang lebih terpercaya.

Metronidazol

Metrodinazol adalah obat lini pertama untuk pengobatan trikomoniasis, dan telah banyak digunakan oleh para wanita selama masa reproduksinya. Obat ini sangat mudah melewati plasenta dan menghasilkan kadar plasma yang sama pada janin dan ibunya. *Metronidazol* telah digunakan selama 30 tahun, dan selama masa itu tidak pernah dilaporkan adanya efek teratogen. Demikian pula data binatang percobaan dan manusia tidak pernah menunjukkan adanya bahaya pada janin, bila obat ini digunakan selama kehamilan. Namun pabrik obat dan *United State Centers for Disease Control* menyatakan *metronidazol* dikontraindikasikan penggunaannya pada trimester pertama kehamilan.

Meta analisis yang dibuat dari data yang diperoleh dari penelitian-penelitian yang telah dipublikasi, sebanyak 1.336 wanita yang terpapar dengan *metronidazol*. Hasilnya memperlihatkan *Odds ratio* untuk malformasi kongenital sebesar 0.93 (dengan 95 % *confidence interval*, 0.73 - 1.18). Dengan hasil ini dinyatakan bahwa *metronidazol* bersifat nonteratogenik, dan penggunaannya harus dianjurkan pada wanita hamil yang membutuhkan obat ini untuk mengatasi trikomoniasis, selama trimester pertama kehamilannya.⁽¹⁸⁾

PERKEMBANGAN EMBRIO DAN JANIN

1. BLASTOGENESIS

Malformasi kongenital yang disebabkan karena paparan bahan beracun pada umumnya tidak pernah terjadi selama tahap ini, yaitu dari mulainya konsepsi sampai dengan minggu kedua kehamilan⁽¹⁹⁾. Kalaupun ada bahan beracun yang terpapar, pada umumnya telah menyebabkan kematian organ tubuh diikuti dengan abortus dini, yang mungkin saja tidak dikenali/disadari oleh si ibu. Kalau organ yang terpapar dapat bertahan, maka seringkali akan tumbuh menjadi janin yang sehat, karena sifat sel yang *totipotent* tetap ada.

2. EMBRIOGENESIS

Periode embrional terjadi sampai masa 8 - 10 minggu kehamilan, dan ditandai dengan pertumbuhan yang cepat dari organ-organ penting. Dalam masa perkembangan cepat dari organ-organ janin inilah embrio mengalami masa kepekaan yang tinggi terhadap induksi terjadinya malformasi oleh bahan-bahan teratogen. Sayangnya pada tahap kehamilan dini ini para wanita tidak menyadari akan kehamilannya, dan mungkin menggunakan bahan *xenobiotic* yang potensial membahayakan janinnya.

3. FETOGENESIS

Periode fetal dimulai pada saat 8 minggu setelah konsepsi, di mana perkembangan selanjutnya dari organ-organ masih terjadi. Tahap ini ditandai dengan pertumbuhan dan diferensiasi pada sistem organ-organ. Yang terpenting pada masa ini adalah gangguan pada susunan saraf pusat bila terjadi paparan bahan yang berbahaya, dan dapat menyebabkan beberapa jenis gangguan perkembangan mental misalnya berkurangnya IQ, kesulitan belajar yang spesifik, atau perubahan kelakuan yang terjadi pada masa post-natal.

PRINSIP DASAR DARI TERATOGENISITAS

Induksi terjadinya malformasi yang disebabkan oleh bahan teratogen spesifik, dipengaruhi dan tergantung dari beberapa faktor misalnya kepekaan genetik, tahap perkembangan janin, dan dosis paparan. Prinsip dasar dari terjadinya malformasi abnormal yang dibuat sejak tahun 1959, masih tetap dapat dipakai sampai saat ini, dengan sedikit modifikasi.

Tabel 2
Prinsip Dasar Perkembangan Abnormal Janin (Wilson)

1. Kepekaan pada perkembangan abnormal tergantung pada genotipe dari konseptus dan caranya komposisi genetik ini berinteraksi dengan lingkungan.
2. Bahan yang menyebabkan perkembangan abnormal ini bervariasi dengan tahap perkembangan janin pada saat terjadinya paparan.
3. Bahan teratogen bekerja dengan cara yang spesifik pada sel dan jaringan yang sedang berkembang untuk menimbulkan embriogenesis abnormal.
4. Manifestasi akhir dari perkembangan abnormal adalah kematian, malformasi, retardasi perkembangan, dan gangguan fungsi tubuh.
5. Cara lingkungan yang salah memberikan pengaruh pada jaringan yang sedang tumbuh, tergantung dari pengaruh lingkungan itu sendiri.
6. Manifestasi gangguan perkembangan meningkat sejalan dengan peningkatan dosis, yaitu dari tidak ada efek sampai efek letal.

Beberapa bahan teratogen, misalnya *thalidomide*, menyebabkan malformasi hanya selama periode spesifik dari perkembangan janin. *Window opportunity* (saat terjadinya paparan bahan berbahaya) untuk *thalidomide* adalah antara hari ke 22 - 36 kehamilan. Contoh lain *coumarin* (antikoagulan) diketahui menyebabkan induksi malformasi spesifik pada periode minggu ke 6 - 9 kehamilan. Pengetahuan ini menjadi sangat penting di klinik, untuk tujuan pengobatan yang benar-benar dibutuhkan oleh ibu hamil, masih dapat diberikan di luar periode yang diketahui dapat menyebabkan malformasi. Misalnya *carbamazepin* hanya dapat menyebabkan gangguan *open neural tube*, bila diberikan pada minggu pertama konsepsi. Di sisi lain asam

folat tidak dapat mencegah *neural tube defect*, bila diberikan setelah minggu ke 4 konsepsi.

Paparan bahan *xenobiotic* setelah minggu ke-10 pascakonsepsi tidak menjurus pada terjadinya malformasi mayor, kecuali yang berhubungan dengan perkembangan otak. Selama masa fetal, fungsi mekanisme terjadinya toksisitas fetal menjadi lebih nyata. Penghambat *angiotensin converting enzyme* (ACE), misalnya mengganggu perkembangan fungsi kardiovaskular dan renal fetus, menyebabkan terjadinya oligohidramnion dan hipotensi pada janin⁽¹²⁾. Paparan asap rokok dapat mengganggu perkembangan janin, terutama disebabkan berkurangnya oksigenisasi jaringan janin.

KETERGANTUNGAN DOSIS

Efek teratogen sangat khas tergantung pada dosis paparan bahan teratogen pada wanita hamil, berkisar antara tidak ada efek sampai efek kematian. Dosis yang dibutuhkan untuk menginduksi teratogenisitas seringkali berbeda antara spesies dan individu. Hal ini disebabkan perbedaan dalam morfologi dan fisiologi plasenta, perbedaan genetik dan lingkungan menyebabkan kepekaan organ target, perbedaan metabolisme janin dan ibu terhadap *xenobiotic* menjerumuskan ke arah terjadinya detoksifikasi atau toksisitas bahan tersebut. Misalnya siklofosfamid yang dikonversi menjadi zat metabolik yaitu fosforamid dan akrolein yang bersifat sitotoksik dan embriotoksik.⁽²²⁾

PERBEDAAN SPESIES

Salah satu faktor yang mempersulit pada teratologi adalah adanya perbedaan antara spesies yang cukup besar dalam menginduksi malformasi oleh bahan-bahan *xenobiotic*. Misalnya *coumarin* bersifat teratogenik pada manusia, sedangkan sampai saat ini belum pernah ditemukan adanya efek teratogen pada spesies yang lain. Sebaliknya bahan obat yang diketahui tidak menyebabkan efek teratogenik pada manusia misalnya aspirin, dapat menginduksi efek teratogenik pada beberapa jenis spesies binatang. Selanjutnya tipe malformasi yang dihasilkan oleh bahan teratogen yang spesifik, mungkin berbeda di antara jenis spesies yang berlainan. Misalnya karbutamid menyebabkan anomali mata

pada tikus dan mencit, sementara pada kelinci terjadi malformasi wajah dan usus⁽²³⁾.

MEKANISME TERJADINYA TERATOGENISITAS

Mekanisme terjadinya malformasi akibat bahan *xenobiotic* masih sangat sedikit dimengerti. Misalnya, 25 tahun setelah terjadinya potensial efek teratogen dari *thalidomid*, telah dikemukakan 24 teori mekanisme terjadinya malformasi, namun tidak ada satu pun yang menarik. Kortikosteroid yang menginduksi terjadinya malformasi mulut sumbing pada binatang, namun tidak pernah dijumpai pada manusia. Kejadian ini dihubungkan dengan lokalisasi reseptor ini pada daerah tersebut yang dijumpai pada binatang, namun tidak pada manusia.

TOKSISITAS JANIN LANGSUNG

Selama perkembangan embrio, organ-organ tubuh mengalami pertumbuhan yang cepat, dengan derajat diferensiasi sel dan organ tubuh yang tidak pernah akan dijumpai lagi selama kehidupan selanjutnya. Pertumbuhan yang cepat ini mencakup proses-proses pembelahan dan perkembangan sel, migrasi lapisan-lapisan sel, diferensiasi sel dan jaringan, penyatuan lapisan-lapisan, penghentian pertumbuhan dan program kematian sel⁽²⁴⁾. Koordinasi dan regulasi pertumbuhan sel secara khusus memerlukan sistem

yang kompleks dari interaksi dan regulasi pada tahap intraselular dalam hubungannya dengan banyak faktor intra dan ekstrasel. Secara intrasel, ekspresi gen spesifik diregulasi, menghasilkan *messenger* RNA post-transkripsi dimodifikasi dan diterjemahkan ke dalam protein spesifik. Transpor intraseluler dan kompartementasi rupanya merupakan faktor penting pada pertumbuhan suatu struktur yang spesifik. Tahap mekanisme yang singkat dan tidak komplis ini seringkali menjadi target yang empuk untuk *xenobiotic*. Telah diketahui sebelumnya bahwa sintesis DNA dan RNA dapat dipengaruhi oleh bahan kemo-terapi dan radiasi. Namun mekanisme terjadinya teratogenisitas bahan-bahan misalnya obat anti-epilepsi (*trimetadion, fenitoin, asam valproat, dan carbamazepin*), logam berat (merkuri dan timah hitam), antikoagulan (*coumarin*), dan lainnya (*thalidomid, stil - besterol, alkohol dan lain-lain*), masih sangat sedikit dimengerti.

KEPEKAAN GENETIK PADA BAHAN TERATOGEN

Pada manusia, kepekaan genetik telah didokumentasikan pada kasus fenitoin. Hanya persentasi kecil janin wanita yang mengonsumsi *fenitoin* selama trimester pertama kehamilannya mengalami *fetal hydantoin syndrome*. Kejadian sindroma ini telah dibuktikan berhubungan dengan adanya ekspresi dan aktivitas epoksid hidrolase yang dikontrol secara genetik. Janin dengan aktivitas yang rendah dari enzim ini dipercaya tidak mempunyai kemam-

puan menginaktivasi metabolit epoksid dari fenitoin, yang bersifat teratogen, sehingga terjadilah *fetal hydantoin syndrome* ⁽²⁵⁾. Insidens terjadinya malformasi kongenital yang diinduksi oleh fenitoin dapat diturunkan secara bermakna dengan pemberian penghambat enzim sitokrom P-450, yaitu obat antiepilepsi *stiripentol*, dengan cara mengurangi paparan metabolit oksidatif *fenitoin* pada janin.

MEKANISME MENYANGKUT UNIT PLASENTA-IBU HAMIL

Embrio mamalia tergantung sepenuhnya pada induknya dalam mempertahankan fungsi homeostasisnya, dengan cara mensuplai nutrisi dan oksigen dan menghilangkan bahan sisanya. Gangguan fungsi ini pada ibu atau plasentanya akan menyebabkan gangguan perkembangan embrio, dan dapat menjurus pada kelainan janin yang dilahirkan. Cacat janin yang disebabkan gangguan mekanisme hubungan ibu - plasenta telah dapat dibuktikan pada binatang percobaan. Contohnya suntikan *cadmium* 40 $\mu\text{mol/kg}$ pada tikus yang hamil 18 hari menyebabkan kematian janin 75 %. Suntikan langsung pada peritonium ke janin, menghasilkan *body-burden* 10 kali lebih besar, namun menyebabkan hanya 8% kematian janin. Hal ini diduga karena mekanisme terjadinya toksisitas ini mungkin disebabkan oleh defisiensi logam seng pada janin yang disebabkan karena *Cadmium-dependent* dari transpor seng dalam plasenta⁽²⁶⁾.

EFEK MULTIFAKTORIAL

Penyebab multifaktorial perlu selalu diperhatikan. Misalnya pada *fetal alcohol syndrome*, dimana beberapa faktor ikut berperan untuk menghasilkan terjadinya sindroma tersebut. Misalnya dosis, seringnya minum alkohol, metabolisme maternal, dan keadaan genetik janin.

KESIMPULAN

1. Selama kehamilan, ibu dan janin merupakan suatu kesatuan unit yang tidak terpisahkan. Kesehatan ibu yang baik merupakan syarat mutlak untuk fungsi dan pertumbuhan yang optimal bagi keduanya. Konsekuensinya, penting untuk memberi pengobatan pada ibu hamil dengan memperhatikan perlindungan bagi janin yang ada di dalam kandungannya.
2. Malformasi kongenital mayor terjadi dalam 2 - 4 % dari seluruh jumlah kelahiran hidup, di atas 15 % dari semua kehamilan yang terdiagnosis berakhir dengan kematian janin.
3. Adanya hubungan antara obat dengan malformasi kongenital telah dibuktikan dengan laporan kasus dan serial kasus. Studi epidemiologi merupakan cara yang penting untuk mendeteksi adanya kaitan antara faktor-faktor eksogen dengan kejadian kelainan pada kehamilan. Penelitian tersebut menginginkan adanya faktor yang dapat dengan jelas dan benar-benar dapat diidentifikasi, perhitungan statistik yang dilakukan secara akurat dan sikap peneliti yang lepas dari bias.
4. Malformasi tidak terinduksi selama 2 minggu setelah konsepsi (*non or all period*). Embriogenesis (minggu ke-4 - 10 kehamilan) merupakan periode dengan suseptibilitas terbesar untuk terjadinya malformasi, suatu periode dimana banyak wanita belum/tidak sadar bahwa telah hamil. Selama masa fetogenitas selanjutnya risiko utama adalah terjadinya gangguan perkembangan susunan saraf pusat.
5. Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya malformasi adalah dosis teratogen, saat terjadinya paparan, dan kepekaan organ yang sedang berkembang. Mekanisme terjadinya teratogenesis masih sangat sedikit dimengerti. Hal-hal tersebut mungkin terjadi oleh karena efek langsung pada embrio, efek multifaktorial, efek pada plasenta atau bagian dari kandungan/unit maternal-fetal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lenz W. A short history of thalidomide embriopathy. *Teratology* 1988 ; 38 : 203 -15.
2. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities (letter). *Lancet* 1961;2 ; 1358.
3. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleto Massachussetts; PSG Publishing Company 1977.

4. Smith DW, Jones KL. Recognizable patterns of human malformations. 3rd.ed. Philadelphia; WB Saunders Co. 1982.
5. Shepard TH. Teratogenic agent. 7 th ed. Baltimore and London. The John HopKins Press Ltd. 1992.
6. Knox EG. Lancashire Rj. Epidemiology of congenital malformations. London. HMSO Publications. 1991.
7. van Regemoter N, Dodion J, Druart C, et al. Congenital malformation in 10.000 consecutive birth in a university hospital ; need for genetic counseling and prenatal diagnosis. *Journal of Paediatrics* 1984;104: 386-390.
8. Lock FR, Gratling HB, Wells Hb. Difficulties in the diagnosis of congenital abnormalities; experience in a study of the effect of rubella on pregnancy. *Journal of the American Medical Association* 1981; 178: 711-4.
9. Kline J, Stein Z, Susser M. Developmental abnormalities; I; measuring frequencies ; In; Conception to birth; epidemiology of prenatal development. New York ;Oxford University, 1989.
10. Kalter H, Warkany J. Congenital malformation; etiologic factors and their role in prevention. *New England Journal of Medicine* 1983; 308; 424-31, 491-7.
11. Koren G. Nulman I. Teratogenic drugs and chemicals in human. In; Koren G; editor. *Maternal-fetal toxicology; a clinician's guide*, 2 nd ed. New York; Marcel Dekker; 1994 ; 33-48.
12. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
13. Zalstein E, Koren G, Einarson T et al. A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *American Journal of cardiology* 1990 : 65 : 817-8.
14. Slone D, Heinonen OP, Kaufman DW et al. Aspirin and congenital malformation. *Lancet* 1976 ; 1 : 1373-5.
15. Jefferies JA, Robboy SJ, O'Brian PC et al. Structural anomalies of the cervix and vagina in women enrolled in the Diethylstilbesterol Adenosis (DESAD) Project. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1984; 148 : 59-66.
16. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *Journal of the American Medical Association* 1993; 269 : 2246-8.
17. Kosenow W, Pfeiffer RA. Micromelie, Haemangiom an Duodenalstenose. Weis senchaftliche Ausstellung Nr 39,59. Kassel : tagung der Deutschen Gesellschaft der Kinderheilkunde, 1960.
18. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects; results Of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991 ; 338: 131-7.
19. Burtin P, Taddio A, Aribumu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy; a Meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;172: 525-9
20. Brent RL, Holmes LB. Clinical and basic science lessons from the thalidomide Tragedy; what we have learned about the causes of limb defects ? *Teratology* 1988 ;38;241-51.
21. Pampfer S, Streffer C. Prenatal death and malformations after irradiation of mouse zygotes with neutrons or X-rays. *Teratology* 1988;37;599.
22. Mirkesw PE. Cyclophosphamide teratogenesis; a review. *Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis* 1985;5:75.
23. Tuchmann-Duplessis H. Embryonic clinical pharmacology. In: Speight TM, editor. *Avery's drug treatment: principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics*. 3 rd ed. Auckland: Adis Press, 1987 65-78.
24. England MA. Cellular process and tissue interactions in developmental pathology. In: Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, editors. *The unborn patient : prenatal diagnosis and treatment*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990:43-52.

25. Buchler BA, Delimont D, van Waes M et alo. Prenatal prediction of risk of the Fetal hydantoin syndrome. *New England Journal of Medicine* 1990;322:1567-72
26. Daston GP. Relationships between maternal and developmental toxicity. In : Kimmel CA, Buelke-Sam J, editors. *Developmental toxicology*, 2 nd ed. New York: Raven Press, 1994:333-45.