

PERINGATAN !!!

*Bismillaahirrahmaanirrahiim
Assalamu'alaikum warahmatullaahi wabarakaatuh*

1. Skripsi digital ini hanya digunakan sebagai bahan referensi
2. Cantumkanlah sumber referensi secara lengkap bila Anda mengutip dari Dokumen ini
3. **Plagiarisme** dalam bentuk apapun merupakan pelanggaran keras terhadap etika moral penyusunan karya ilmiah
4. Patuhilah etika penulisan karya ilmiah

Selamat membaca !!!

Wassalamu'alaikum warahmatullaahi wabarakaatuh

MAKALAH

**WASPADA TERHADAP BAHAN-BAHAN YANG
BERPOTENSI TERATOGEN PADA KEHAMILAN**

Oleh:

SRI PENI FITRIANINGSIH

NIP 198008142005012005

UNIVERSITAS ISLAM BANDUNG

2012

WASPADA TERHADAP BAHAN-BAHAN YANG BERPOTENSI TERATOGEN PADA KEHAMILAN

Sri Peni Fitriainingsih

Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Islam Bandung

sri_peni@yahoo.com

ABSTRAK

Pemberian suatu teratogen pada kehamilan, dapat mengakibatkan kelainan struktural organ-organ tubuh dan dapat menyebabkan kelainan fungsional terutama fungsi sistem saraf pusat. Bahan-bahan yang termasuk teratogen antara lain inhibitor ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*), alkohol, androgen (danazol), antikonvulsan (karbamazepin, fenitoin, asam valproat), antineoplastik (metotreksat), kokain, dietilstilbestrol, isotretinoin, litium, tetrasiklin, talidomid dan warfarin. Oleh karena itu, ibu hamil harus lebih berhati-hati dalam mengkonsumsi obat-obatan, karena akan berpengaruh pada janin yang dikandungnya.

Kata kunci : teratogen, kelainan struktural, kelainan fungsional

KATA PENGANTAR

Assalaamu'alaikum wr. wb.

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji dan syukur penulis panjatkan atas segala nikmat yang telah Allah SWT anugerahkan, sehingga penulis dapat menyelesaikan makalah ini. Sholawat dan salam semoga senantiasa tercurah bagi Rasul kita Muhammad Sholallahu 'alaihi wassalam beserta sahabat, keluarga dan umatnya hingga akhir jaman.

Makalah ini berjudul "Waspada Terhadap Bahan-bahan yang Berpotensi Teratogen Pada Kehamilan", yang merupakan suatu hasil telaah pustaka. Tentu dalam penyusunan, masih terdapat banyak kekurangan, sehingga segala masukan, kritik dan saran, penulis nantikan.

Akhirnya, semoga makalah ini bermanfaat.

Wassalaamu'alaikum wr. wb.

Penulis

DAFTAR ISI

Abstrak	i
Kata Pengantar	ii
Daftar Isi	iii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan	2
BAB II PEMBAHASAN	3
2.1. Landasan Teori.....	3
2.2. Teratologi.....	4
2.3 Teratogen.....	4
2.4 Manifestasi Akhir dari Perkembangan yang Menyimpang.....	5
2.5 Teratogen dan Pemaparannya	5
2.6 prinsip Umum Teratologi	6
2.7 Daftar Obat yang Berpotensi Teratogen	11
BAB III PENUTUP	13
3.1. Kesimpulan.....	13
DAFTAR PUSTAKA	13

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut perkiraan, penggunaan obat-obat selama kehamilan bertanggung jawab atas gangguan perkembangan yang ada kalanya timbul pada bayi dan anak kecil sampai usia 5 tahun.

Keamanan suatu obat harus dibuktikan berdasarkan hasil percobaan hewan sewaktu registrasi untuk mendapatkan izin peredarannya. Namun, hasil eksperimen pada hewan tidak selalu diekstrapolir kepada manusia. Contoh yang terkenal dan berakibat buruk adalah peristiwa talidomida. Pada tahun 1960-1961 di Eropa, terutama Jerman Barat dan Inggris, dilahirkan lebih kurang 350 bayi dengan cacat hebat, yakni bayi yang dilahirkan oleh ibu yang pada permulaan kehamilannya menggunakan obat tidur talidomida. Baru setelah bencana ini terjadi, para sarjana farmakologi mulai memeriksa secara sistematis semua obat yang dikenal atas efek teratogennya pada hewan percobaan.

Pada pengujian talidomida, obat ini hanya bersifat teratogen pada dosis tinggi, sedangkan pada manusia ternyata pada dosis rendah pun sudah menimbulkan cacat pada janin. Sebaliknya, kortikosteroida pada eksperimen hewani bekerja teratogen, tetapi pada manusia hingga kini belum pernah dilaporkan menimbulkan kerusakan janin.

Dalam usaha penemuan obat baru, tahap pengujian toksisitas dan keamanan merupakan tahap awal yang harus dilalui.

1.2 Rumusan Masalah

Dengan latar belakang permasalahan yang telah disampaikan diatas, maka rumusan masalah yang dapat disampaikan dalam makalah ini yaitu

1. Apakah obat-obatan kimia yang digunakan dalam pengobatan, dapat berefek buruk bagi janin jika dikonsumsi wanita hamil?
2. Obat-obatan apa saja yang dapat memiliki potensi teratogenik bagi janin?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui apakah obat-obatan kimia yang digunakan dalam pengobatan, dapat berefek buruk bagi janin jika dikonsumsi wanita hamil?
2. Mengetahui obat-obatan apa saja yang dapat memiliki potensi teratogenik bagi janin?

BAB II

PEMBAHASAN

2.1 Landasan Teori

Telah diketahui bahwa pemberian suatu teratogen pada kehamilan, dapat mengakibatkan kelainan struktural organ-organ tubuh, dan dapat menyebabkan kelainan fungsional terutama fungsi sistem saraf pusat. Gangguan fungsional sistem saraf pusat dapat terjadi, karena perkembangan sistem ini masih terus berlangsung pada tahap pascaorganogenesis, bahkan pada tahap pascalahir. Pemberian suatu teratogen akan lebih berpengaruh terhadap perkembangan sistem saraf, karena masa maturasinya yang panjang. Kelainan-kelainan yang muncul dimanifestasikan sebagai perubahan-perubahan halus, misalnya berupa penyimpangan perilaku anak, yang secara morfologi tampak normal. Beberapa kelainan fungsional itu, bahkan mungkin baru muncul setelah anak menjadi dewasa (Surjono, 1997).

Dari peredaran darah ibu, semua zat gizi dan zat pertumbuhan masuk ke dalam sirkulasi janin dengan melintasi uri. Plasenta dapat disamakan dengan rintangan darah-otak dengan membran semipermeabel, maka zat-zat lipofil dapat melaluinya dengan lancar. Zat-zat hidrofil, bila kadar plasmanya tinggi, juga dapat melintasi plasenta. Dalam peredaran janin obat akan bertahan lebih lama, karena sistem eliminasinya belum berkembang secukupnya (Tjay, 2002).

Obat-obat yang beresiko sebagai teratogen tidak mutlak dilarang penerapannya, dalam keadaan darurat masih dapat digunakan. Misalnya, semua

antiepileptika, kecuali dari kelompok benzodiazepin, termasuk obat ‘terlarang’. Namun, bila perlu, obat ini dapat diberikan selama kehamilan, karena resiko timbulnya penyimpangan pada janin lebih besar tanpa pengobatan. Manfaat obat bagi si ibu harus diseimbangkan dengan resiko untuk janin. Bila manfaat bagi si ibu disangsikan, hendaknya obat jangan diberikan (Tjay, 2002).

2.2 Teratologi

Teratologi merupakan ilmu yang berhubungan dengan penyebab, mekanisme, dan gejala penyimpangan perkembangan struktural atau fungsional selama perkembangan janin (O’Rahily, 1992). Teratogen merupakan bahan-bahan yang memiliki efek merugikan pada embrio atau janin antara tahap fertilisasi dan kelahiran. Walaupun gen dan kromosom yang abnormal dapat menyebabkan kecacatan, istilah teratogen biasanya dibatasi pada zat-zat dari lingkungan seperti obat-obatan dan virus. Teratogen dapat beraksi pada induk, pada plasenta, atau pada embrio/janin (Wilson, 1977).

2.3 Teratogen

Bahan-bahan yang termasuk teratogen antara lain

- inhibitor ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*),
- alkohol,
- androgen (danazol),
- antikonvulsan (karbamazepin, fenitoin, asam valproat),
- antineoplastik (metotreksat),

- kokain,
- dietilstilbestrol,
- iodide,
- isotretinoin,
- litium,
- tetrasiklin (khususnya minggu ke 24-26),
- talidomid dan
- warfarin

(Herfindale, 2000).

2.4 Manifestasi akhir dari perkembangan yang menyimpang

Empat manifestasi/wujud akhir dari perkembangan yang menyimpang adalah kematian, kecacatan, hambatan pertumbuhan, dan kelainan fungsional. Walaupun induksi embriotoksik dapat terjadi pada waktu dengan sensitivitas tinggi, misalnya saat organogenesis, beberapa manifestasi sering terjadi pada tahap khusus. Peningkatan sensitivitas kebanyakan jaringan saat organogenesis membuat embrio lebih mudah mengalami kematian dan kecacatan (Wilson, 1977).

2.5 Teratogen dan Pemaparannya

Pemaparan janin terhadap teratogen terjadi karena bahan-bahan tersebut dapat melewati plasenta. pemindahan suatu zat dari induk ke janin dapat terjadi melalui beberapa cara (Wilson, 1973):

i) Difusi sederhana

Pada difusi sederhana, terjadi pemindahan zat berdasar perbedaan konsentrasi yaitu dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah tanpa melibatkan energi.

ii) Difusi terfasilitasi

Difusi terfasilitasi melibatkan reseptor kimia (carrier) yang terdapat pada membran sel. Carrier mengubah zat yang akan dipindahkan menjadi lebih larut dalam komponen lipid membran.

iii) Transport aktif

Beberapa zat, seperti beberapa asam amino dan kation divalen, melewati plasenta dengan melawan gradien konsentrasi. Cara pemindahan dengan transport aktif memerlukan energi sehingga cara ini disebut transport aktif.

iv) Pinositosis

Mekanisme ini memungkinkan beberapa koloidal dan zat/bahan tertentu dengan ukuran lebih kecil dari sel, mungkin juga termasuk virus, melewati plasenta.

2.6 Prinsip Umum Teratologi

a) Kerentanan pada teratogenesis bergantung pada genotip janin dan caranya berinteraksi dengan faktor lingkungan

Setiap spesies, galur (*strain*), bahkan setiap individu dapat memiliki respon yang berbeda terhadap teratogen yang sama misalnya pada pemberian kortison (glukokortikoid) dan talidomid. Kortison (glukokortikoid) dapat menginduksi *cleft palate* pada mencit sedangkan talidomid mengakibatkan jenis kecacatan

yang berbeda pada manusia, kelinci, dan mencit namun tidak mengakibatkan kecacatan pada tikus (Wilson, 1973; Wilson, 1977).

b) Kerentanan pada teratogenesis bervariasi, tergantung pada tahap perkembangan saat terpapar oleh teratogen

Periode dari fertilisasi melalui pembelahan sel dan pembentukan blastosit sedikit rentan terhadap teratogenesis namun, kematian dapat terjadi. Periode tersebut diikuti oleh diferensiasi dan organogenesis awal yang memiliki kerentanan maksimum terhadap teratogenesis. Selama organogenesis, gangguan pada perkembangan dapat menyebabkan kecacatan struktur yang disebut juga malformasi. Sebelum organogenesis selesai, histogenesis dimulai dan terjadi spesialisasi sel dan jaringan. Saat histogenesis terjadi, pematangan fungsi juga dimulai dan keduanya berlanjut sepanjang periode fetal. Periode fetal ditandai oleh pertumbuhan ukuran bayi. Gangguan selama periode fetal dapat menyebabkan hambatan pertumbuhan dan gangguan fungsional (Wilson, 1973).

c) Teratogen bekerja dengan cara spesifik pada sel dan jaringan yang sedang berkembang untuk mengawali perkembangan abnormal.

Kumpulan literatur percobaan embriologi dan teratologi menunjukkan bahwa minimal ada delapan mekanisme teratogenesis (Wilson, 1973; Wilson, 1977).

i. Mutasi

Mutasi merupakan mekanisme dasar cacat perkembangan janin yang merupakan perubahan urutan nukleotida pada molekul DNA. Jika efeknya pada sel benih, mutasi akan diturunkan tetapi jika mutasi terjadi pada sel somatik, akan disebarkan/ditransmisikan ke semua turunan sel, tetapi tidak bersifat turunan. Mutasi somatik pada awal embrionik akan berpengaruh terhadap kerusakan struktural maupun fungsional.

ii. Kelainan kromosom

Kelainan kromosom dapat menyebabkan peningkatan penampakan mikroskopik, penurunan, atau pengaturan kembali kromosom, kromatid, atau bagiannya. Pada manusia, penurunan atau kerusakan kromosom dapat menyebabkan kematian kecuali pada kelebihan atau kekurangan kromosom sex. Penyebab kelainan kromosom adalah infeksi virus, radiasi, dan zat-zat kimia.

iii. Gangguan mitosis

Senyawa sitotoksik yang dapat menghambat sintesis DNA, seperti hidroksiureat, dapat memperlambat bahkan menghentikan mitosis. Zat kimia seperti kolkisin dan vinkristin dapat menghambat pembentukan benang mitosis akibatnya kromosom tidak dapat memisah pada tahap anfase. Kondisi ini juga dapat terjadi karena pengaruh radiasi dosis tinggi.

iv. Gangguan integritas fungsi asam nukleat

Umumnya obat antibiotik dan neoplastik bersifat teratogenik bila mengganggu replikasi asam nukleat, transkripsi, dan translasi RNA. Unsur yang

menghambat sintesis protein umumnya bersifat embrioletal (mematikan embrio). Pada dosis rendah, mengakibatkan mundurnya perkembangan mental dan pada dosis tinggi, mengakibatkan kematian embrio.

v. Kekurangan prekursor, substrat, atau koenzim untuk biosintesis

Kekurangan prekursor, substrat, atau koenzim untuk biosintesis dapat terjadi karena kekurangan asupan makanan, adanya analog spesifik atau antagonis, kegagalan absorpsi di saluran cerna induk, atau kegagalan pengangkutan melalui plasenta.

vi. Perubahan sumber energi

Jalur penyedia energi yang dapat diganggu oleh teratogen antara lain proses glikolisis, siklus asam sitrat, sistem transpor elektron, dan sumber glukosa.

vii. Penghambatan enzim

Fungsi enzim diperlukan pada semua aspek dalam diferensiasi dan pertumbuhan sehingga gangguan pada kerja enzim dapat mengakibatkan gangguan pada perkembangan janin.

viii. Ketidakseimbangan osmolaritas

Ketidakseimbangan osmolaritas dapat berperan sebagai mekanisme teratogenesis dengan mengubah tekanan dan viskositas cairan pada kompartemen yang berbeda pada embrio misalnya, antara plasma darah dan ruang ekstrakapiler atau cairan intraembrionik dengan cairan ekstraembrionik.

ix. Perubahan karakter membran sel

Permeabilitas membran yang abnormal dapat menyebabkan ketidakseimbangan osmolar. Pelarut, seperti DMSO, dapat mengembang dan mengakibatkan

pergantian ion antara kompartemen pada embrio ayam dan diduga bahwa pelarut tersebut mengubah permeabilitas membran sel dan membran lainnya.

d) Masuknya pengaruh buruk pada jaringan yang sedang berkembang bergantung pada sifat alami teratogen

Pada dasarnya, terdapat dua rute yang dapat diakses oleh teratogen untuk mencapai janin : langsung dan tidak langsung. Contoh zat yang melewati jaringan induk secara langsung, tanpa modifikasi, adalah radiasi ion, beberapa gelombang mikro dan ultrasonik. Panas dan dingin yang ekstrim diteruskan secara tidak langsung pada janin karena proses homeostasis induk mampu menetralkan efek tersebut. Bahan kimia atau hasil urainya mencapai embrio/janin dengan konsentrasi yang lebih kecil dari konsentrasi dalam darah induk. Ketercapaian konsentrasi efektif dalam janin bergantung pada beberapa variabel di antaranya dosis yang diberikan pada induk dan laju absorpsi yang dipengaruhi oleh bentuk sediaan, rute pemberian, dan lain-lain.

e) Empat manifestasi/wujud akhir dari perkembangan yang menyimpang adalah kematian, kecacatan, hambatan pertumbuhan, dan kelainan fungsional.

Walaupun induksi embriotoksik dapat terjadi pada tahap yang memiliki sensitivitas tinggi, misalnya saat organogenesis, beberapa manifestasi sering terjadi pada tahap khusus. Peningkatan sensitivitas kebanyakan jaringan saat organogenesis membuat embrio lebih mudah mengalami kematian dan kecacatan. Hambatan pertumbuhan dapat terjadi karena kerusakan pada

periode fetal. Keempat manifestasi tersebut dapat terjadi akibat penyimpangan perkembangan.

f) Peningkatan frekuensi dan tingkat manifestasi dari perkembangan yang menyimpang sebanding dengan peningkatan dosis, dari dosis tidak efektif sampai dosis letal.

Zat yang menimbulkan efek samping pada tubuh dapat menunjukkan sifat embriotoksik jika diberikan pada dosis yang menyebabkan teratogenesis, tahap perkembangan yang sensitif, dan spesies yang rentan. Kurva dosis-efek untuk efek embrionik memiliki kemiringan yang curam, kadang-kadang, dosis maksimal sama dengan dua kali dosis minimal (Wilson, 1977).

2.7 Daftar Obat yang Berpotensi Teratogen

Berikut ini adalah daftar obat-obatan yang berpotensi teratogen :

- | | | |
|----------------|-------------------|------------------------|
| - Amikacin | - Doxycycline | - Irbesartan |
| - Azathioprin | - Enalapril | - Kinidin |
| - Candesartan | - Eprosartan | - Kinin |
| - Captopril | - Ethosuximide | - Lisinopril |
| - Carbamazepin | - Fluoxymesterone | - Lithium |
| - Cilazapril | - Ganciclovir | - Losartan |
| - Cyproteron | - Gentamicin | - Lynestrenol(>2,5 mg) |
| - Cytostatika | - Griseofulvin | - Nandrolon |
| (semua) | - Hepatitis A/B | - Netilmicin |
| - Danazol | imunoglobulin | - Penicillamin |

- Phenobarbitone
- Phenytoin
- Primidone
- Retinol (>8000 UI)
- Quinapril
- Talidomida
- Testosteron
- Tetracycline/oxy-T
- Tobramycin
- Vaccins
- Valproic acid
- Valsartan
- Vigabatrin



BAB III

PENUTUP

3.1 Kesimpulan

Obat-obat yang beresiko sebagai teratogen, dikontraindikasikan pada ibu hamil. Tetapi dalam keadaan darurat dapat digunakan, tetapi manfaat obat bagi si ibu harus diseimbangkan dengan resiko untuk janin. Bila manfaat bagi si ibu disangsikan, hendaknya obat jangan diberikan. Dan ibu hamil harus lebih berhati-hati dalam mengkonsumsi obat-obatan, dan harus berkonsultasi dengan tenaga kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

- O’Rahilly, R., dan Müller, F. (1992) : *Human Embryologi and Teratology*, Willey-Liss, Inc., New York, 71, 77.
- Surjono, T. W., (1997) : *Pengaruh Pendedahan Pralahir Rubratoksin B terhadap Perkembangan Pralahir dan Perilaku Pascalahir serta Penampilan Reproduksi Turunan F1 Mencit (Mus musculus) Swiss Webster*, Disertasi Program Doktor, Departemen Farmasi, FMIPA, ITB, Bandung.
- Wilson, J.G. (1977) : Current Status of Teratology, 47 – 72 dalam Wilson, J.G dan Fraser, F.G., *Handbook of Teratology* Vol. I General Principles and Etiology, Plenum Press, New York.
- Tjay, T.H., dan Kirana Rahardja (2002) : *Obat-obat Penting: Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya*, PT Elex Media Komputindo, Jakarta, 39-40, 853-855.
- Herfindale, E.T., Gourley, D.R. (2000) : *Textbook of Therapeutics Drugs and Disease Management*, Seventh edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2037-2049.