

## PENGARUH EFEK TERATOGENIK TERHADAP KEJADIAN PENYAKIT JANTUNG BAWAAN: ARTICLE REVIEW

\*BAYU PRATAMA PUTRA<sup>1</sup> SRIWATI PALAGUNA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bagian Obstetri dan Ginekologi, Prodi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Bosowa, <sup>2</sup>Bagian Pediatrik, Prodi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Bosowa

<sup>1</sup>dr.bayupratamaputra@universitasbosowa.ac.id, <sup>1</sup>sriwatipalaguna@gmail.com

Correspondence Author: dr.bayupratamaputra@universitasbosowa.ac.id

**Abstract:** Congenital heart disease (CHD) is a dangerous condition with an estimated 50% death in the first month of birth. This condition is often caused by the teratogenic effects of drug exposure at a young age during gestation. This is associated with the process of heart formation during organogenesis in pregnancy. There are 10 articles reviewed and show a significant influence between teratogenic drugs and CHD.

**Keywords:** Teratogenic effects, organogenesis, congenital heart disease, CHD.

**Abstrak:** Penyakit jantung bawaan (PJB) merupakan suatu kondisi berbahaya dengan estimasi sekitar 50% kematiannya pada bulan pertama kelahiran. Kondisi tersebut sering disebabkan oleh efek teratogenik dari paparan obat-obatan di usia muda selama masa gestasi. Hal ini dikaitkan dengan proses pembentukan jantung selama proses organogenesis dalam masa kehamilan. Adapun 10 artikel diulas kembali dan menunjukkan adanya pengaruh yang signifikan antara obat-obatan teratogenik terhadap PJB.

**Kata Kunci:** Efek teratogenik, organogenesis, penyakit jantung bawaan, PJB.

### A. Pendahuluan .

Penyakit jantung bawaan (PJB) merupakan suatu kondisi berbahaya dengan estimasi sekitar 50% kematiannya pada bulan pertama kelahiran (Lestari DL, 2023). Angka mortalitas yang tinggi sering dikaitkan dengan deteksi dini PJB yang kurang. Di negara maju, semua jenis PJB telah dideteksi kurang dari 1 bulan. Berbeda dengan negara berkembang, dimana banyak kasus PJB yang baru terdeteksi setelah anak dalam masa pertumbuhan, sehingga untuk kebanyakan kasus PJB yang berat, pasien sudah meninggal sebelum dideteksi.

Prevalensi PJB sekitar 6-10 kasus per 1000 kelahiran terjadi secara universal baik di negara maju maupun berkembang. Angka ini menjadikan PJB sebagai suatu kondisi berbahaya dengan angka kejadian yang tinggi di dunia. Berdasarkan data The Northern Region Paediatric Cardiology Data Base, diperkirakan sekitar 6,9 kasus per 1000 kelahiran insidensi PJB di United Kingdom (UK). Tingginya insidensi tersebut juga dibuktikan penelitian di Beijing, dimana insiden PJB di Cina sekitar 8,2 kasus per 1000 kelahiran dengan 168,9/1000 lahir mati (Hariyanto D, 2015) (Manopo BR, 2020).

World Health Organization (WHO) melaporkan diantara penyakit kardiovaskular, insidensi PJB di Bangladesh (6%), India (15%), Burma (6%) dan Srilangka (10%). Insiden PJB di Indonesia sekitar 8 kasus per 1000 kelahiran hidup (Hariyanto D, 2015). Berdasarkan penelitian di RS Dr. Sutomo pada tahun 2004-2006 terdapat angka kematian akibat PJB yang tinggi setiap tahunnya. Data tersebut secara berurutan meliputi 11,64%, 11,35% dan 13,44%.4,5 Tingginya kasus mortalitas dan morbiditas PJB di dunia, Asia maupun di Indonesia, meletakkan PJB sebagai salah satu masalah kesehatan yang serius.

PJB dapat disebabkan 2 faktor yakni faktor genetik dan lingkungan. Beberapa studi retrospektif menunjukkan bahwa infeksi rubella dan bahan teratogenik memiliki peran utama dalam mengakibatkan terjadinya PJB. Adapun bahan teratogenik yang dimaksud meliputi: thalidomide, retinoic acid, asam valproate, litium, agen calcium channel blockers (CCB), agen angiotension-

*converting enzyme inhibitors* (ACE) dan vitamin A (Lestari DL, 2023).

Teratogen merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan perkembangan abnormal pada embrio sehingga menyebabkan cacat atau kelainan bawaan pada bayi sewaktu lahir. Kelainan yang ditimbulkan seperti malformasi dan gangguan pertumbuhan (Manopo BR, 2020). Efek teratogenik ditimbulkan lewat obat-obatan yang dapat menembus sawar plasenta dan memberikan pemaparan terhadap janin yang sedang bertumbuh selama masa kehamilan.

Efek teratogenik akibat obat-obatan banyak dibuktikan penelitian-penelitian sebelumnya bahwa terdapat hubungan yang signifikan terhadap kejadian PJB. Berbeda dengan penelitian Amalie B, et al. (2020), yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara penggunaan oral kortikosteroid dalam masa maternal hingga minggu ke-8 setelah konsepsi dengan kejadian PJB.

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, penulis menduga adanya kesenjangan sehingga melakukan review beberapa artikel ilmiah yang bertujuan untuk mengetahui lebih jelas pengaruh efek teratogen terhadap PJB.

## B. Metodologi Penelitian .

Adapun metode yang digunakan adalah melakukan kajian ulang yang meliputi author, tahun publikasi, judul, desain penelitian, sampel, lokasi penelitian, prosedur dan hasil penelitian terhadap 10 artikel ilmiah. Artikel diambil pada tanggal 1 hingga 20 Februari 2025 dengan sumber dari Scincetific Journal, Journal of the American Heart Association, International Journal of Epidemiology, Journal of Diagnostic Medical Sonography, Maternal and Child Health Journal, World Journal of Advanced Research and Reviews, Bahrain Medical Bulletin, American Journal of Obstetrics and Gynecology, The Journal of Paediatrics dan Cureus. Memacu pada 10 jurnal yang diambil, memuat masing-masing 1 artikel ilmiah terkait dengan pengaruh bahan teratogenik terhadap kejadian PJB. Hasil review lebih ditekankan terhadap penjelasan hasil penelitian dari masing-masing artikel.

## C. Hasil dan Pembahasan

Adapun karakteristik 10 artikel dari masing-masing jurnal berbeda dituangkan dalam bentuk tabel berikut

**Tabel 1. Karakteristik artikel yang diambil**

No.	Penulis	Judul	Tujuan	Kesimpulan
1.	Lestari DL	Penyakit Jantung Bawaan Pada Anak	Mengetahui Jenis-jenis Penyakit Jantung Bawaan Pada Anak berdasarkan literatur topik terkait	Thialidomide sebagai salah satu factor lingkungan murni yang dapat menyebabkan terjadinyab TOF.
2.	Kawai S, et al	<i>Association Between Maternal Factors in Early Pregnancy and Congenital Heart Defects in Offspring: The Japan Environment</i>	Mengkaji kondisi anak dengan paparan faktor-faktor teratogen selama masa kehamilan berdasarkan data set	Didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara riwayat maternal CHD (aOR, 3.15 [95% CI, 1.67-5.95]), konsentrasi Hb (aOR, 1.07 [95% CI, 1.01-1.15]), Penggunaan asam valproate (aOR, 5.15 [95% CI, 1.60-16.58]), vitamin A (aOR, 5.13 [95% CI, 1.85-14.21]) dan agen hipertensi

		<i>and Children's Study</i>		(aOR, 3.19 [95% CI, 1.28-7.92]) terhadap kejadian CHD
3.	Amalie BS, et al	<i>Oral Corticosteroids During Pregnancy and Offspring Risk of Congenital Heart Defects: A Nationwide Cohort Study</i>	Mengetahui efek penggunaan kortikosteroid dan resiko penyakit jantung bawaan pada masa kehamilan.	Terdapat 32 kelahiran dengan defek jantung dari jumlah 2.032 sampel dan 10.534 kelahiran dengan defek jantung dari jumlah 11.094 sampel (aPR 1.29 [95% CI, 0.90-1.84]), hasil <i>propensity score-matched analysis</i> yakni PR 1.38 [95% CI, 0.95-2.02], yang artinya tidak ada hubungan yang signifikan antara oral kortikosteroid dengan risiko PJB.
4.	Yeshashwini N dan Sudhamshu KT	<i>Teratogenicity in Pregnancy : A Review of Drug-Induced Birth Defect</i>	Mengetahui efek Teratogenik pada masa kehamilan	Agen teratogen seperti halnya ACEI, anti epileptik, NSAID dan thalidomide dapat menyebabkan dampak yang berat terhadap perkembangan fetus baik dari malformasi structural maupun kerusakan fungsional.
5.	Tara AL dan David EA	<i>Teratogens and Congenital Heart Disease</i>	Mengetahui hubungan antara agen Teratogenik dengan Penyakit Jantung Bawaan.	Terhitung 51% kehamilan dengan <i>fetal congenital heart disease</i> akibat terpapar obat-obat teratogen selama kehamilan kurang dari 8 minggu.
6.	Lina Wu, et al	<i>Association Between Maternal Factors and Risk of Congenital Heart Disease in Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Mengetahui hubungan antara factor ibu dan resiko terjadinya Penyakit Jantung Bawaan.	Terdapat hubungan yang signifikan antara risiko PJB dan obesitas dalam kehamilan (OR 1.29, 95% CI 1.22-1.37, $P<0.001$ ), merokok dalam kehamilan (OR 1.16, 95% CI 1.07-1.25, $P<0.001$ ), dan paparan pelarut organik dalam kehamilan (OR 1.82, 95% CI, 1.23-2.70, $P=0.003$ ).
7.	Jose CG, et al	<i>Drugs and Their Potential Teratogenic Effect: A Literature Review</i>	Mengetahui obat-obatan dan potensi terhadap efek teratogenic.	Sebagian besar terjadi malformasi jantung akibat paparan obat teratogenik pada periode minggu ke-3 hingga ke-8 masa gestasi.

8.	Rehab MS, <i>et al</i>	<i>Awareness and Attitude of Women about The Teratogenic Effect of Drugs During Pregnancy: A Pilot Study</i>	Mengetahui kesadaran dan sikap Wanita tentang efek teratogenic obat selama kehamilan.	Kurangnya kesadaran dan pengetahuan ibu tentang penggunaan obat-obatan yang bersifat teratogen selama kehamilan.
9	Amir S, <i>et al</i>	<i>Prenatal Exposure to Teratogenic Medications in Era of Risk Evaluation and Mitigation Strategies</i>	Mengetahui paparan prenatal terhadap obat teratogenic pada era evaluasi resiko dan strategi mitigasi.	Adanya risiko tinggi malformasi organ karena paparan obat-obatan yang bersifat teratogenik selama kehamilan (OR 1.0, 95% CI, 0.9-1.1)
10	Kaleelullah RA, Neha G	<i>Teratogenic Genesis in Fetal Malformations</i>	Mengetahui genesis teratogenic pada malfarmasi janin	Perkembangan fetus sangatlah rentan, terkhususnya dalam proses embriogenesis. Sehingga paparan teratogen dapat menimbulkan defek structural, salah satunya yakni PJB.

**Tabel 2. Karakteristik artikel yang diambil**

<b>Author, Tahun Publikasi</b>	<b>Judul</b>	<b>Desain</b>	<b>Sampel</b>	<b>Lokasi</b>	<b>Prosedur</b>	<b>Hasil</b>
Lestari DL, 2023	Penyakit Jantung Bawaan pada Anak	<i>Article review</i>	-	Indonesia	Penulisan berdasarkan literatur topik terkait	Thalidomide sebagai salah satu factor lingkungan murni yang dapat menyebabkan terjadinya TOF.
Kawai S, <i>et al</i> , 2023	<i>Association Between Maternal Factors in Early Pregnancy and Congenital Heart Defects in The Japan Environment</i>	<i>Cohort</i>	Menggunakan data set JECS yang memuat informasi tentang 92.944 anak dan ibu antara Januari 2011 hingga Maret 2014, dari awal	Jepang	Mengkaji kondisi anak dengan paparan faktor-faktor teratogen selama masa kehamilan berdasarkan data set	Didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara riwayat maternal CHD (aOR, 3.15 [95% CI, 1.67-5.95]), konsentrasi Hb (aOR, 1.07 [95% CI, 1.01-1.15]), Penggunaan asam valproate (aOR, 5.15 [95% CI,

	<i>and Children's Study</i>		kehamilan hingga anak berusia 3 tahun			1.60-16.58]), vitamin A (aOR, 5.13 [95% CI, 1.85-14.21]) dan agen hipertensi (aOR, 3.19 [95% CI, 1.28-7.92]) terhadap kejadian CHD
Amalie BS, et al, 2020	<i>Oral Corticosteroids During Pregnancy and Offspring Risk of Congenital Heart Defects: A Nationwide Cohort Study</i>	<i>Cohort</i>	Menggunakan an populasi lahir hidup di Denmark berjumlah 1.194.687 kelahiran dari tahun 1996 hingga 2016. Sampel yang diambil meliputi 2.032 kelahiran dengan ibu yang mengonsumsi kortikosteroid oral selama 0-8 minggu setelah konsepsi dan 11.094 kelahiran dengan tidak pernah terpapar kortikosteroid oral	Denmark	Menggunakan an data register penduduk, kemudian melakukan kajian terhadap catatan medis selama masa kehamilan. Adanya penggunaan oral kortikosteroid dan kejadian PJB dianalisis menggunakan regresi logistic dan <i>propensity score-matched analysis</i> .	Terdapat 32 kelahiran dengan defek jantung dari jumlah 2.032 sampel dan 10.534 kelahiran dengan defek jantung dari jumlah 11.094 sampel (aPR 1.29 [95% CI, 0.90-1.84]), hasil <i>propensity score-matched analysis</i> yakni PR 1.38 [95% CI, 0.95-2.02], yang artinya tidak ada hubungan yang signifikan antara oral kortikosteroid dengan risiko PJB.
Yeshashw ini N dan Sudhamshu KT, 2024	<i>Teratogenicity in Pregnancy: A Review of Drug-Induced Birth</i>	<i>Article review</i>	-	India	Penulisan berdasarkan literatur topik terkait.	Agen teratogen seperti halnya ACEI, anti epileptik, NSAID dan thalidomide dapat menyebabkan

<i>Defects</i>						dampak yang berat terhadap perkembangan fetus baik dari malformasi structural maupun kerusakan fungsional.
Tara AL dan David EA, 2015	<i>Teratogens and Congenital Heart Disease</i>	<i>Article review</i>	-	USA	Penulisan berdasarkan literatur topik terkait.	Terhitung 51% kehamilan dengan <i>fetal congenital heart disease</i> akibat terpapar obat-obat teratogen selama kehamilan kurang dari 8 minggu.
Lina Wu, et al, 2022	<i>Association Between Maternal Factors and Risk of Congenital Heart Disease in Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	<i>Systematic review and Meta-analyses</i>	64 artikel	China	Artikel diambil dari PubMed, Embase dan <i>the Cochrane Library</i> pada Mei 2021. Setelah diinklusi, 64 artikel di <i>review</i> dan hasil OR dengan 95% CI dihitung menggunakan <i>random-effects model</i> .	Terdapat hubungan yang signifikan antara risiko PJB dan obesitas dalam kehamilan (OR 1.29, 95% CI 1.22-1.37, $P<0.001$ ), merokok dalam kehamilan (OR 1.16, 95% CI 1.07-1.25, $P<0.001$ ), dan paparan pelarut organik dalam kehamilan (OR 1.82, 95% CI, 1.23-2.70, $P=0.003$ ).
Jose CG, et al, 2024	<i>Drugs and Their Potential Teratogenic Effect: A Literature Review</i>	<i>Article review</i>	-	-	Penulisan berdasarkan literatur topik terkait.	Sebagian besar terjadi malformasi jantung akibat paparan obat teratogenik pada periode minggu ke-3 hingga ke-8 masa gestasi.

Rehab MS, et al, 2024	<i>Awareness and Attitude of Women about The Teratogenic Effect of Drugs During Pregnancy: A Pilot Study</i>	<i>Cross section al</i>	Menggunakan an <i>convenience sampling</i> dengan jumlah sampel sebesar 111.	Saudi Arabia	Data dikumpulkan dengan menggunakan kuesioner, kemudian dianalisis menggunakan regresi logistic dengan level signifikansi ditetapkan dengan nilai $P < 0.05$ .	Kurangnya kesadaran dan pengetahuan ibu tentang penggunaan obat-obatan yang bersifat teratogen selama kehamilan.
Amir S, et al, 2022	<i>Prenatal Exposure to Teratogenic Medications in Era of Risk Evaluation and Mitigation Strategies</i>	<i>Cohort</i>	Studi populasi dengan jumlah sampel sebesar 3.445.612, dengan kelahiran hidup sebesar 2.532.444 dan kelahiran mati sebesar 913.168.	USA	Menggunakan <i>Service and Clinical Pharmacology databases</i> untuk mengidentifikasi obat-obatan pasti dan potensial memiliki efek teratogenik.	Adanya risiko tinggi malformasi organ karena paparan obat-obatan yang bersifat teratogenik selama kehamilan (OR 1.0, 95% CI, 0.9-1.1)
Kaleelullah RA, Neha G, 2021	<i>Teratogenic Genesis in Fetal Malformations</i>	<i>Article review</i>	-	USA	Penulisan berdasarkan literatur topik terkait.	Perkembangan fetus sangatlah rentan, terkhususnya dalam proses embriogenesis. Sehingga paparan teratogen dapat menimbulkan defek structural, salah satunya yakni PJB.

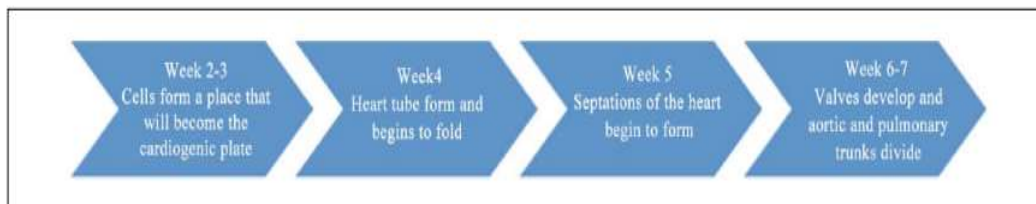
Berdasarkan tabel di atas, didapatkan penelitian dengan desain yang beragam. Adapun 5 penelitian article review, 3 penelitian cohort, 1 penelitian meta-analysis dan 1 penelitian cross sectional. Penelitian yang tergolong dalam article review tidak memaparkan jumlah sampel, sehingga diduga sulit dalam menilai adanya bias penelitian. Walaupun demikian, hasil studi tidak

menggunakan dua lokasi penelitian yang berbeda sehingga diperkirakan dapat menghindari adanya bias dalam membedakan karakteristik responden dari dua tempat yang berbeda. PJB merupakan kondisi malformasi yang paling umum terjadi. Walaupun angka mortalitasnya dapat ditekan dengan terapi obat-obatan dan prosedur operasi yang tepat, namun penyakit tersebut menjadi penyebab kematian neonatus paling sering pada negara berkembang.

### Organogenesis

Berbicara terkait dengan PJB, tidak terlepas dengan proses organogenesis selama pertumbuhan janin dalam masa gestasi. Dalam pertumbuhan janin, diperlukan perhitungan umur janin yang dimulai saat fertilisasi (Tara AL, 2015). Berikut tahapan pertumbuhan janin:

- 1 Ovum. Merupakan usia 0-2 minggu setelah fertilisasi. Pada tahapan ini, terjadi fertilisasi dan pembentukan blastokista.
- 2 Embrio. Periode embrionik dimulai pada permulaan minggu ke-3 setelah ovulasi dan fertilisasi, yang terjadi bersamaan dengan perkiraan permulaan periode menstruasi berikutnya. Pada tahapan ini, terjadi pembentukan bagian tubuh janin dalam bentuk dasar. Hal ini menjadi tanda bahwa kehamilan memasuki usia 3-5 minggu dan merupakan awal proses organogenesis.
- 3 Fetus. Tahapan ini dimulai 8 minggu setelah fertilisasi atau 10 minggu setelah awitan menstruasi terakhir. Pada tahapan ini, janin sudah mulai berbentuk dan memiliki Panjang hampir 4 cm.
- 4 Akhir bulan 1. Badan bayi sangat melengkung, dengan panjang sekitar 7,5-10 mm. Adapun 1/3 mudigah merupakan kepala. Pada tahapan ini, saluran yang akan menjadi jantung terbentuk dan dasar tractus digestivus sudah tampak, serta penonjolan permukaan kaki dan tangan.



**Gambar 1. Proses perkembangan jantung pada embryogenesis**

- 5 Akhir bulan 2. Bagian wajah sudah mulai terbentuk dengan jelas, jari tangan dan kaki mulai tampak, alat kelamin sudah mulai kelihatan namun belum dapat ditentukan bentukannya, serta panjang janin sekitar 2,5 cm
- 6 Akhir bulan 3. Pada tahapan ini, panjang janin menjadi sekitar 7-9 cm dan jenis kelamin sudah dapat ditentukan. Tulang dan ginjal juga sudah terbentuk. Pergerakan janin pun sudah mulai muncul hanya saja masih lemah.
- 7 Akhir bulan 4. Panjang sekitar 10-17 cm dan berat diperkirakan sekitar 100 gram. Pada tahapan ini, sudah mulai terbentuk lanugo dan pergerakan janin sudah dapat dirasakan ibu
- 8 Akhir bulan 5. Pada tahapan ini, denyut jantung janin sudah dapat didengarkan. Adapun panjang janin sekitar 18-27 cm dengan berat sekitar 300 gram.
- 9 Akhir bulan 6. Pada tahapan ini, kulit janin mulai keriput dan adanya pembentukan lemak di bawah kulit.
- 10 Akhir bulan 7. Pada tahapan ini, panjang bayi sekitar 35-38 cm dengan berat sekitar 1000 gram.
- 11 Akhir bulan 8. Permukaan kulit bayi menjadi merah dan keriput.
- 12 Akhir bulan 9. Janin sudah cukup bulan dengan panjang sekitar 46-50 cm dan berat sekitar  $\geq 2500$  gram. Pada tahapan ini, kepala mulai ditumbuhi rambut, panjang kuku melebihi ujung

jari, pada laki-laki testis sudah ada dalam skrotum atau pada perempuan labia major menutupi labia minor.

### **Patofisiologi Induksi Bahan Teratogenik**

Pada prinsipnya, obat yang menembus sawar plasenta disebut teratogen atau sebaliknya. Berdasarkan literatur yang dipaparkan dalam tabel di atas, Yeshashwini N dan Sudhamshu KT (2024)<sup>8</sup> dalam penulisannya juga menjelaskan mekanisme kerja obat-obatan teratogenik. Adapun mekanisme teratogenik yang ditimbulkan obat-obatan, sebagai berikut:

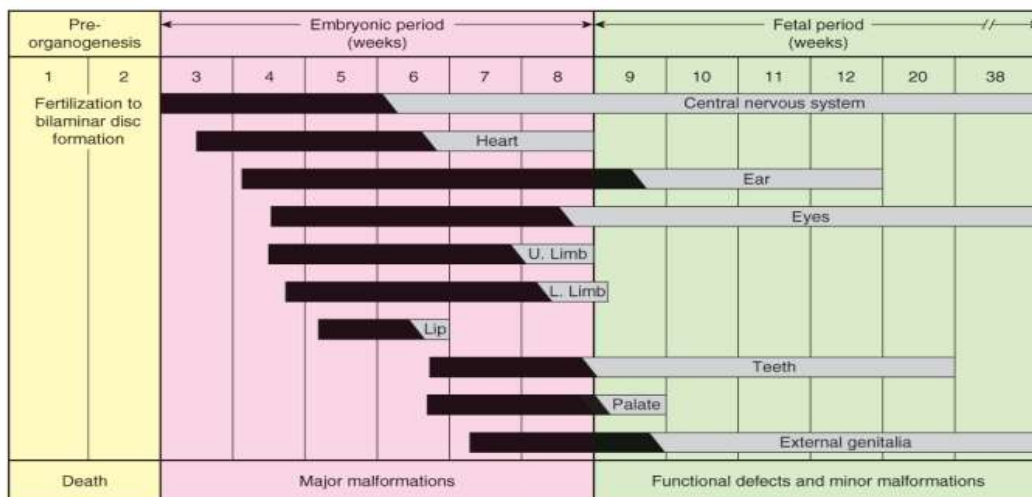
- 1 Antagonis folat. Dihydrofolate reductase (DHFR) mengubah folat menjadi bentuk bioaktif alami tetrahidrofolat (THF) lewat dua proses reduksi. THF kemudian ditransformasikan menjadi 5-metiltetrahidrofolat (5-MTHF) monoglutamat, dimana bentuk tersebut merupakan bentuk utama folat yang dapat diserap ke dalam sel dan beredar di dalam darah. Folat berguna dalam pertumbuhan dan perkembangan fetus dan kebutuhannya meningkat selama kehamilan karena jaringan yang berkembang cepat menuntut sintesis DNA lebih banyak. Adapun dua kelompok obat yang berfungsi sebagai antagonis folat. Kelompok pertama yakni inhibitor kompetitif DHFR yang bekerja dengan menghambat konversi folat menjadi THF dengan mengikat enzim secara ireversibel. Kelompok kedua dapat meningkatkan pemecahan folat, menghambat penyerapan folat atau menghambat enzim lain yang terlibat dalam metabolisme folat.
- 2 Neural crest cell disruption. Neural crest cell merupakan sel pluripotent yang terbagi menjadi kelompok kranial dan kelompok truncal. Sel-sel ini bermigrasi selama neurulasi untuk membentuk berbagai struktur, termasuk komponen system saraf perifer, tulang dan otot di daerah kraniofasial yang berasal dari kelompok truncal. Sedangkan kelompok kranial membentuk struktur jantung dan faring. Adanya malformasi kardiovaskular atau non-kardiovaskular juga dapat dihubungkan dengan gangguan pada neural crest cell. Perkembangan neural crest cell diatur berbagai sinyal molekuler, termasuk factor pertumbuhan fibroblast, integrin, kadherin dan endotelin.
- 3 Gangguan endokrin : hormon sex. Sejak tahun 1940-an beberapa obat telah diciptakan untuk meniru atau memblokir efek hormon, seperti kontrasepsi oral, dietilstilbesrol (DES) dan hormon untuk mengobati infertilitas. Dengan mengubah pelepasan, pengikatan atau metabolisme hormon endogen, obat-obatan ini dapat mengganggu fisiologis hormonal. Estrogen mengganggu perkembangan sel Leydig pada mencit sehingga menurunkan produksi testosterone. Produksi testosterone yang menurun mengakibatkan dapat terjadi kondisi hipospadia.
- 4 Stress oksidatif. Stress oksidatif mengakibatkan terjadinya oksidasi DNA, protein dan lipid yang bersifat ireversibel. Hal ini dapat menyebabkan inaktivasi beberapa enzim dan kematian sel, dikarenakan adanya ketidakseimbangan antara pembentukan reactive oxygen species (ROS) dan mekanisme pertahanan antioksidan sela tau jaringan. Selain menyebabkan kerusakan pada makromolekul seluler, stress oksidatif juga dapat menghambat aktivitas factor transkripsi peka redoks dan transmisi sinyal dengan mengoksidasi tiol, yang dapat mempengaruhi ekspresi gen. hal ini dapat menyebabkan kelainan saat lahir, retardasi pertumbuhan selama periode prenatal, serta kematian dalam kandungan. Meskipun enzim plasenta dapat melindungi janin dari stress oksidatif, namun pertahanan antioksidan embrio yang tidak memadai membuatnya sangat rentan terhadap ROS dalam jumlah yang tinggi, terutama pada tahap awal organogenesis.
- 5 Gangguan vascular. Abnormalitas structural yang muncul saat lahir dapat juga disebabkan oleh gangguan atau kerusakan ekstrinsik pada arteri, vena maupun kapiler, yang awalnya berkembang secara normal selama kehamilan. Paparan bahan teratogen sangat sensitive terhadap janin dalam tiga bulan pertama perkembangan janin. Paparan terhadap bahan

teratogen selama kehamilan dapat juga menyebabkan gangguan pembuluh darah yang berpotensi menyebabkan kerusakan pada struktur lain di kemudian hari. Adapun gangguan vascular meliputi hiperperfusi, hipoperfusi, hipoksia dan obstruksi, baik pada unit uterus-plasenta maupun unit plasenta-janin.

### Pengaruh efek teratogen terhadap PJB

Pemahaman mengenai proses pertumbuhan janin tersebut menjadi kunci dalam memahami kelainan berdasarkan waktu pembentukan organ. Kaleelullah RA, Neha G, (2021) menjelaskan bahwa perkembangan fetus sangatlah rentan, terkhususnya dalam proses embriogenesis. Sehingga paparan teratogen dapat menimbulkan defek structural, salah satunya yakni PJB. Berdasarkan literatur yang dipaparkan di tabel, 8 dari 10 artikel menjelaskan pengaruh bahan teratogen sebagai penyebab terjadinya PJB. Hal ini ditegaskan dengan pemaparan obat-obatan yang memiliki efek teratogen selama 3-8 minggu usia kehamilan, mengingat bahwa waktu pembentukan jantung selama kehamilan adalah kurang dari 8 minggu (Tara AL, 2015) (Jose CG, 2024).

Pemaparan bahan teratogen dapat menyebabkan terjadinya malformasi organ sesuai dengan usia kehamilan. Sebagai contoh, Tara AL, et al, 2015 menjelaskan bahwa sekitar 51% kehamilan dengan fetal congenital heart disease akibat terpapar obat-obat teratogen selama kehamilan kurang dari 8 minggu. Hal ini dipertegas Jose CG, et al, 2024,11 yang menjelaskan bahwa sebagian besar malformasi jantung terjadi akibat paparan obat teratogenik selama usia kehamilan 3-8 minggu.



**Gambar 2. Periode Efek Teratogenik**

Selain informasi yang didapat dari artikel yang dipaparkan ada tidaknya pengaruh teratogen terhadap terjadinya PJB, 4 dari 10 artikel juga menjelaskan obat-obatan dan bahan lain yang bersifat teratogenik, dimana 2 artikel dengan desain article review menyebutkan bahwa thalidomide yang paling berperan penting dalam memberikan efek teratogenik terhadap kejadian PJB dan diikuti dengan ACEI dan NSAID. Berbeda dengan penelitian cohort oleh Kawai S, et al (2023), yang menjelaskan bahwa adanya hubungan yang signifikan antara penggunaan asam valproate (aOR, 5.15 [95% CI, 1.60-16.58]), vitamin A (aOR, 5.13 [95% CI, 1.85-14.21]) dan agen hipertensi (aOR, 3.19 [95% CI, 1.28-7.92]) terhadap kejadian PJB. Penelitian meta-analysis oleh Lina Wu, et al (2022)10 menyebutkan terdapat hubungan yang signifikan antara risiko PJB dengan merokok dalam kehamilan (OR 1.16, 95% CI 1.07-1.25, P<0.001), dan paparan pelarut organik dalam kehamilan (OR 1.82, 95% CI, 1.23-2.70, P=0.003). Adanya perbedaan ini diduga karena perbedaan desain dan objek penelitian yang berbeda. Walaupun demikian, efek teratogenik tetap saja menimbulkan dampak malformasi organ.

Menariknya, hasil penelitian Amalie BS, et al (2020) menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara oral kortikosteroid dengan risiko PJB (PR 1.38 [95% CI, 0.95-2.02]). Berbanding terbalik, sebuah studi populasi dari Canada, menggunakan data administrative dan diperoleh sekitar 719 wanita hamil dengan sistemik lupus eritematosus (SLE) memiliki risiko dua kali lipat terhadap PJB dibandingkan dengan 8493 wanita hamil tanpa SLE. Namun, diduga SLE sebagai factor pengganggu yang mempengaruhi hasil.6 Singkatnya, penelitian tentang hubungan kortikosteroid oral dengan PJB memiliki informasi yang kurang tepat mengenai cara dan waktu pemberian obat, dimana beberapa didasarkan pada laporan diri prospektif atau retrospektif dan/atau subpopulasi wanita terpilih dan tidak memisahkan komorbid lain dari ibu.

Sebagai tambahan, tingginya kasus PJB yang disebabkan paparan obat teratogen di minggu awal kehamilan sangat berperan penting terhadap kesadaran dan pengetahuan ibu. Rehab MS, et al (2024) dalam penelitiannya menyatakan bahwa kurangnya kesadaran dan pengetahuan ibu tentang penggunaan obat-obatan yang bersifat teratogen selama kehamilan menjadi dasar terjadinya PJB dan malformasi lainnya. Hal ini membuktikan bahwa kesadaran dan pengetahuan ibu yang baik dapat mencegah terjadinya PJB lewat paparan bahan teratogenik secara tidak langsung.

#### **D. Penutup .**

Insidensi mortalitas dan morbiditas PJB sangat tinggi baik di dunia, Asia maupun di Indonesia dan masih menjadi masalah kesehatan yang serius di negara-negara berkembang. Paparan obat-obatan teratogenik seperti thalidomide, vitamin A, NSAID dan asam valproate kurang dari 8 minggu masa kehamilan sangat sensitive menyebabkan terjadinya PJB. Sehingga pengetahuan dan wawasan ibu sangat penting dalam mencegah hal tersebut.

#### **Daftar Pustaka .**

- Lestari DL. Penyakit Jantung Bawaan pada Anak. *Scientific Journal*. 2023;2(4):142-34.
- Hariyanto D. Profil Penyakit Jantung Bawaan di Instalasi Rawat Inap Anak RSUP. *Sari Pediatr*. 2015;14(3):157-52.
- Manopo BR, Kaunang ED, Umboh A. Gambaran Penyakit Jantung Bawaan di Neonatal Intensive Care Unit RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode 2015-2019. *Scientific Journal*. 2020;6(2):93-87.
- Hermawan BJ, Hariyanto D, Aprilia D. Profil Penyakit Jantung Bawaan di Instalasi Rawat Inap Anak RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode Januari 2013 – Desember 2015. *J Kesehatan Andalas*. 2018;7(1):142.
- Tan CMJ, Lewandowski AJ. The Transisional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(5):373-386.
- Amalie BS, Marie L, Giulia C, Nina O, Jan W, Mads M. Oral Corticosteroids During Pregnancy and Offspring Risk of Congenital Heart Defects: A Nationwide Cohort Study. *International Journal of Epidemiology*. 2020;49(2):638-647.
- Kawai S, et al. Association between Maternal Factors in Early Pregnancy and Congenital Heart Defects in Offspring: The Japan Environment and Children's Study. *J Am Heart Assoc*. 2023;12:13-1.
- Yeshashwini N, Sudhamshu KT. Teratogenicity in Pregnancy: A Review of Drug-Induced Birth Defects. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2024;14(1):1415-1433.
- Tara AL, David EA. Teratogens and Congenital Heart Disease. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2015;31(5):301-305.
- Lina Wu, Na Li, Yong Liu. Association between Maternal Factors and Risk of Congenital Heart Disease in Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Maternal and Child Health Journal*. 2023;27:29-48.

- Jose CG, et al. Drugs and Their Potential Teratogenic Effect: A Literature Review. *WJARR*. 2024;24(2):2627-2631.
- Rehab MS, et al. Awareness and Attitude of women about The Teratogenic Effect of Drugs during Peggancy: A Pilot Study. *Bahrain Medical Bulletin*. 2024;46(4):2424-20.
- Amir S, et al. Prenatal Exposure to Teratogenic Medications in the Era of Risk Evaluation and Mitigation Strategies. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227:263.e1-38.
- Kalleelullah RA, Neha G. Teratogenic Genesis in Fetal Malformations. *Cureus*. 2021;13(2):e13149.