

---

## TERATOGEN SEBAGAI FAKTOR RISIKO PADA HIDROSEFALUS: SEBUAH TINJAUAN LITERATUR

*I Kadek Okta Dharmadhyaksa<sup>1</sup>, Ismi Uswatun Khasanah<sup>2</sup>, Yuzi Putra Ananda<sup>3</sup>, Shellyna Fidya Silka<sup>4</sup>, Sri Kusrohmaniah<sup>5</sup>, Augustina Sulastri<sup>6</sup>*

Universitas Gadjah Mada<sup>1,2,3,4,5</sup>, Universitas Katolik Soegijapranata<sup>6</sup>

Correspondent: ikadekoktadharmadhyaksa@mail.ugm.ac.id

Received : 23 Oktober 2024 Accepted : 28 Oktober 2024 Published : 31 Oktober 2024

### ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk meninjau pengaruh teratogen terhadap hidrosefalus melalui studi literatur. Hidrosefalus merupakan kondisi neurologis serius yang disebabkan oleh akumulasi cairan serebrospinal di otak. Salah satu faktor risiko utama adalah paparan teratogen selama kehamilan. Metode dalam penelitian ini adalah tinjauan literatur dengan menggunakan 17 dari 51 studi yang membahas dampak teratogen dalam kehidupan sehari-hari. Teratogen yang dibahas meliputi alkohol (etanol), obat-obatan seperti misoprostol, infeksi virus dan bakteri seperti cytomegalovirus, serta paparan senyawa kimia seperti retinoid acid dan logam berat. Sumber literatur yang diambil sebagian besar adalah *case-control study*, *retrospective study*, *case study*, *experimental*, dan *clinical report*. Hasil tinjauan menunjukkan bahwa teratogen ini sangat mudah ditemui di dalam keseharian masyarakat Indonesia, terutama masyarakat yang hidup di daerah miskin atau di daerah sekitar tambang. Hasil ini bisa menjadi dasar dalam penyusunan intervensi lanjutan terhadap pola hidup sehat masyarakat, maupun dasar dalam pengkajian ulang kebijakan-kebijakan pemerintah yang berkaitan dengan lingkungan.

**Kata Kunci:** *Hidrosefalus, Kelainan kongenital, Paparan teratogen, Risiko kehamilan*

### TERATOGENS AS RISK FACTORS IN HYDROCEPHALUS: A LITERATURE REVIEW

#### ABSTRACT

This study aims to review the effects of teratogens on hydrocephalus through a literature study. Hydrocephalus is a serious neurological condition caused by the accumulation of cerebrospinal fluid in the brain. One of the main risk factors is exposure to teratogens during pregnancy. The method in this study is a literature review, utilizing 17 out of 51 studies that discuss the impact of teratogens in daily life. The teratogens discussed include alcohol (ethanol), drugs such as misoprostol, viral and bacterial infections like cytomegalovirus, as well as exposure to chemical compounds like retinoid acid and heavy metals. The sources of literature primarily consist of case-control studies, retrospective studies, case studies, experimental studies, and clinical reports. The review results indicate that these teratogens are highly prevalent in the daily lives of Indonesians, particularly among those living in impoverished areas or near mining sites. These findings could serve as a foundation for developing further interventions aimed at promoting healthy lifestyles within the community, as well as a basis for re-evaluating government policies related to environmental issues.

**Keywords:** *Congenital disorders; Hydrocephalus; Pregnancy risks; Teratogen exposure*

## Introduction

Hidrocefalus dapat dijelaskan sebagai sebuah gangguan sistem saraf pusat (*central nervous system*) yang ditandai dengan adanya jumlah cairan serebrospinalis (CSF) berlebih di ruang ventrikel (rongga otak) (Afdhalurrahman, 2013, Kalyvas et al., 2016, Del Bigio, 2001). Pada kondisi normal, cairan serebrospinalis (CSF) ini harusnya diserap dan digantikan oleh tubuh secara konstan. Namun, dalam kasus hidrocefalus, mekanisme penyerapan cairan ini terganggu sehingga menyebabkan penumpukan cairan di otak yang berdampak pada pembesaran ukuran kepala. Nantinya, akumulasi cairan ini akan menghasilkan tekanan, dan tekanan ini akan berperan dalam merusak jaringan serta fungsi otak individu (Kalyvas et al., 2016).

Hidrocefalus dapat dibagi ke dalam dua jenis berdasarkan penyebabnya, *congenital* hidrocefalus dan *acquired* hidrocefalus. *Congenital* hidrocefalus, merupakan hidrocefalus yang berkembang pada masa prenatal, yang disebabkan oleh hal-hal eksternal atau bawaan seperti teratogen. *Acquired* hidrocefalus, merupakan hidrocefalus yang berkembang setelah kelahiran (*postnatal*) yang biasanya dipicu oleh cedera otak, infeksi, maupun pendarahan di otak (Varela et al., 2020, Kalyvas et al., 2016)

Secara prevalensi, hidrocefalus memang tidak menunjukkan angka yang signifikan. Ditunjukkan jika angka terjadinya hidrocefalus berkisar antara 68 sampai dengan 316 per 100.000 kelahiran (Dewan et al., 2018). Menariknya, terdapat faktor penting yang berperan dalam terjadinya hidrocefalus, yakni kondisi ekonomi suatu masyarakat. Semakin rendah tingkat ekonomi suatu wilayah maka semakin besar risiko mereka mengalami hidrocefalus (Dewan et al. 2018).

Penelitian ini akan berfokus pada hidrocefalus kongenital. Dewan et al. (2018) menjelaskan jika prevalensi hidrocefalus berbeda tergantung seberapa maju daerah tersebut. Dengan kata lain, semakin rendah tingkat ekonomi suatu daerah maka risiko hidrocefalus akan semakin besar. Tingkat ekonomi yang rendah di suatu wilayah berkaitan dengan kondisi lingkungan yang buruk, kualitas makanan, obat-obatan yang dikonsumsi, serta paparan limbah yang dihadapi oleh masyarakat. Dengan demikian, peran teratogen menjadi penting, serta faktor risiko teratogen lebih relevan dan mendesak untuk dianalisis dalam konteks hidrocefalus kongenital.

Sayangnya, hingga saat ini, belum banyak penelitian yang membahas tentang hidrocefalus di Indonesia, termasuk penelitian yang melibatkan studi literatur. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan memahami peran teratogen serta signifikansinya dalam menyebabkan

hidrosefalus. Melalui studi literatur yang telah dilakukan, diharapkan kita dapat mengaitkan faktor risiko yang ada dengan kondisi geografis di Indonesia, yang pada akhirnya bisa berkontribusi dalam penyusunan intervensi di daerah serta mendorong diskusi baru terkait hidrosefalus di Indonesia.

### ***Methods***

Penelitian ini menggunakan metode pendekatan *narrative review* untuk meninjau literatur yang membahas hubungan antara teratogen dan hidrosefalus. Sumber literatur diperoleh dari basis data seperti *Science Direct*, *Scopus*, dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi "teratogenik", "*hydrocephalus*", dan "prenatal". Pencarian literatur dilakukan tanpa membatasi bahasa dan tahun penerbitan.

Pemilihan literatur didasarkan pada relevansi topik serta kontribusi empiris atau teoritis terhadap pemahaman dampak teratogen pada perkembangan janin. Artikel yang berfokus pada hewan atau subjek yang tidak berkaitan langsung dengan sistem saraf manusia tetap disertakan dalam tinjauan ini untuk memperkaya literasi. Pencarian literatur menghasilkan 51 artikel. Berdasarkan judul dan/atau abstrak, sejumlah artikel dikecualikan dan 17 artikel teks lengkap digunakan dalam penelitian ini.

Literatur yang dipilih dianalisis secara naratif, dengan mengelompokkan artikel berdasarkan temuan dalam penelitian teratogen hidrosefalus. Pendekatan kualitatif digunakan dalam analisis untuk mengidentifikasi kesenjangan penelitian dan menyusun sintesis tematik yang menggambarkan mekanisme teratogen dalam menyebabkan kelainan perkembangan. Meskipun *narrative review* tidak menggunakan metode analitik yang ketat, sintesis dilakukan dengan tujuan memberikan pemahaman yang komprehensif tentang isu ini.

### ***Result***

Melalui studi literatur yang telah dilakukan dengan melibatkan 17 artikel penelitian, peneliti menemukan beberapa tema atau kategori terkait jenis dan pengaruh teratogen sebagai faktor risiko terhadap hidrosefalus. Ditemukan beberapa teratogen yang cukup berperan, seperti: (1) alkohol, (2) penggunaan obat-obatan, (3) infeksi virus dan parasit, dan (4) paparan senyawa kimia.

## **Pengaruh Alkohol terhadap Hidrosefalus**

Terdapat lima penelitian (Landingham et al., 2009, Sakata Haga et al., 2004, Abebe et al., 2022: Kanat et al., 2024, Hickman et al., 2017) yang menemukan adanya pengaruh signifikan antara alkohol dengan perkembangan hidrosefalus. Landingham et al. (2009) dalam 10 tahun *retrospective study* yang dilakukan, menemukan bahwa penggunaan alkohol selama kehamilan, memiliki pengaruh yang tinggi terhadap hidrosefalus ( $\chi^2 = 54,33$ ,  $p < 0,0001$ ). Etanol dalam alkohol menjadi komponen utama yang dapat mengganggu fungsi protein LICAM (L1 *Cell Adhesion Molecule*), yaitu protein yang berperan dalam membantu interaksi antar neuron di dalam otak. Terganggunya LICAM menyebabkan ketidakaturan akan pertumbuhan neurit (cabang-cabang sel saraf) sehingga hal ini bisa mempengaruhi perkembangan fungsi otak. Hal yang sama juga dijelaskan oleh Abebe et al. (2022) dan Sakata Haga et al. (2004) jika etanol mempengaruhi diferensiasi sel secara negatif, di mana paparan etanol selama periode kritis ini seperti organogenesis dapat menyebabkan kelainan dalam pembentukan dan perkembangan sel-sel saraf, yang pada gilirannya dapat berkontribusi terjadinya cacat pada struktur otak, termasuk hidrosefalus.

Kanat et al. (2024) juga merekam pengaruh alkohol terhadap perkembangan hidrosefalus melalui penelitian eksperimennya. Jika tiga penelitian sebelumnya membahas alkohol dalam konteks konsumsi, Kanat et al. (2024) menjelaskannya dalam konteks paparan. Penelitian ini berkaitan dengan masa pandemi, ketika penggunaan desinfektan meningkat secara signifikan. Penelitian tersebut menemukan bahwa paparan alkohol menyebabkan kerusakan atau degenerasi pada pleksus koroid dan sel endotelial, yang merupakan jaringan penting dalam otak. Kerusakan ini disertai dengan siliopati, yaitu gangguan pada silia (struktur seluler kecil yang membantu sirkulasi cairan otak), serta pembesaran ventrikel lateral, yang dapat memicu terjadinya hidrosefalus, kondisi di mana terjadinya penumpukan cairan di otak yang menyebabkan peningkatan tekanan dan masalah neurologis. Sejalan dengan hipotesis penelitian Kanat et al. (2024) dan Hickman et al. (2017) menyelidiki dampak konsumsi alkohol terhadap perkembangan hidrosefalus. Penelitian ini menganalisis 328 pasien dan menemukan bahwa, 47% dari pasien yang mengkonsumsi dan terpapar alkohol hingga taraf tertentu menyebabkan ventrikulomegali dan hidrosefalus. Penelitian ini bertujuan untuk memperkuat hubungan kausal atau sebab akibat antara paparan alkohol pada hidung dan perkembangan hidrosefalus.

## **Pengaruh Penggunaan Obat-Obatan terhadap Hidrosefalus**

Penyalahgunaan obat-obatan secara dominan diteliti dan mempengaruhi pembentukan hidrosefalus. Terdapat tiga penelitian yang menemukan bagaimana penggunaan misoprostol dapat menyebabkan hidrosefalus (Beuriat et al., 2019, Tang, 2007, Danielsson et al., 2023). Obat seperti antidepresan (Munch et al., 2014), siklofosfamid (Oliveira et al., 2009), antibiotik tanpa resep dokter (Abebe et al., 2022), dan isotretinoin dalam mempengaruhi hidrosefalus (Benke, 1984).

Obat pertama yang berhubungan dengan hidrosefalus adalah misoprostol. Pada dasarnya misoprostol berfungsi untuk menstimulasi perlindungan mukosa lambung, menghambat sekresi asam lambung, serta digunakan untuk mengobati tukak lambung. Namun dalam realitanya kandungan ini seringkali digunakan sebagai obat untuk aborsi kandungan. Dalam penelitian Beuriat et al. (2019) dilaporkan bahwa pada pemindaian USG trimester pertama di usia kehamilan 12 minggu, tidak ditemukan kelainan morfologis. Namun, pemindaian pada trimester kedua di usia 23 minggu dan 5 hari menunjukkan adanya hidrosefalus bilateral moderat pada janin laki-laki, dengan atrium kiri 11 mm dan atrium kanan 14 mm. Penelitian yang dilakukan Tang (2007) dan Danielsson et al. (2023) juga menemukan adanya peningkatan risiko cacat lahir sebagai akibat dari paparan misoprostol, namun Danielsson et al. (2023) juga menemukan ada peran kandungan mifepristone terhadap hidrosefalus. Kandungan misoprostol ditemukan dalam obat dengan merek Cytotec dan juga Gastrul, dan mifepristone ditemukan dalam Mifeprex. Sayangnya, obat-obat seperti ini dapat dibeli secara online, yang membuatnya rentan untuk disalahgunakan.

Penggunaan antidepresan, khususnya *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs), seperti; fluoxetine (Prozac), sertraline (Zoloft), dan citalopram (Celexa) selama kehamilan juga berkaitan dengan peningkatan risiko hidrosefalus kongenital. Penelitian longitudinal yang dilakukan oleh Munch (2014) yang berlangsung dari 1978 sampai 2008, menemukan jika paparan antidepresan kepada Ibu selama trimester pertama secara signifikan meningkatkan risiko hidrosefalus. Anak-anak yang terpapar penggunaan antidepresan dari Ibu selama trimester pertama memiliki risiko hidrosefalus kongenital terisolasi yang meningkat secara signifikan (RR 2,52, 95% CI 1,47-4,29) dibandingkan dengan anak-anak yang tidak terpapar. Secara keseluruhan, antidepresan seperti SSRIs memang efektif dalam menangani permasalahan mental pada Ibu hamil, namun penggunaannya selama kehamilan harus dipertimbangkan dengan sangat cermat karena ada peran risiko terhadap hidrosefalus.

Obat-obatan yang mengandung siklofosfamid juga ditemukan memiliki faktor risiko terhadap hidrocefalus. Obat-obatan yang sering digunakan dalam mengobati kanker serta beberapa kondisi autoimun. Dalam eksperimen yang dilakukan Oliveria et al. (2019), ditemukan jika paparan siklofosfamid menghasilkan 42% malformasi kongenital pada anak tikus. Tikus yang terpapar siklofosfamid menunjukkan jumlah kelahiran yang lebih rendah, yakni 5 kelahiran hidup dari 12 kehamilan. Siklofosfamid bisa mempengaruhi hidrocefalus, karena dalam penggunaannya selama kehamilan, senyawa obat ini menyebabkan adanya abnormalitas pada produksi dan resorpsi cairan serebrospinal.

Tidak hanya pada obat-obatan dengan penyakit berat. Penyalahgunaan obat-obatan yang bisa dikategorikan umum seperti antibiotik juga memiliki pengaruh terhadap hidrocefalus. Dalam penelitiannya, Abebe et al. (2022) menemukan jika penggunaan antibiotik yang tidak diresepkan dengan baik selama kehamilan dapat menyebabkan hidrocefalus secara signifikan (95% CI 1.28-25.26, *p value* 0.02). Hal ini dikarenakan, antibiotik yang disalahgunakan selama proses kehamilan dapat mempengaruhi proses pembentukan jaringan saraf dan pembuluh darah yang mendukung sirkulasi cairan serebrospinal.

Tidak hanya penyalahgunaan antibiotik, penggunaan isotretinoin yang tidak tepat juga memiliki risiko tinggi terhadap hidrocefalus. Salah satu obat yang dapat ditemui dan mengandung isotretinoin adalah Accutane, obat ini digunakan dalam mengobati jerawat ekstrim maupun produksi minyak berlebih di wajah. Benke (1984) dalam penelitiannya menunjukkan jika paparan isotretinoin selama kehamilan beresiko tinggi dalam menghasilkan anak dengan hidrocefalus. Hasil serupa juga ditemukan oleh Stern et al. (1984) yang menganalisis data dari dua sumber yakni: *Adverse Drug Reaction Reporting System* (ADRRS), dari September 1983 hingga Januari 1984; dan laporan *Food and Drug Administration (FDA)*, bahwa ditemukan sepuluh bayi lahir dari Ibu yang terpapar dan mayoritas mengalami hidrocefalus. Efek dari Accutane yang mengandung retinoic acid juga terekam dalam penelitian Bastow & Isaacs (2016), bahwa anak-anak yang terpapar retinoic Acid mengalami berbagai cacat lahir dan masalah perkembangan seperti hidrocefalus, kelainan bentuk telinga, cacat kardiovaskular, dan penurunan skor IQ.

### **Pengaruh Infeksi Virus dan Bakteri terhadap Hidrocefalus**

Paparan infeksi virus dan bakteri merupakan faktor risiko teratogen lain yang berpengaruh terhadap perkembangan hidrocefalus. Dua penelitian terbaru membahas bagaimana infeksi ini mempengaruhi hidrocefalus, yaitu penelitian Faccini et al. (2022) tentang dampak Virus Zika (ZIKV) dan

infeksi Cytomegalovirus (cCMV), serta penelitian Lucignani et al. (2022) yang berfokus pada pengaruh *Toxoplasma Gondii* dari fase janin hingga neonatal.

Penularan virus dari Ibu kepada janin melalui plasenta perlu mendapatkan perhatian khusus. Infeksi virus pada masa prenatal dapat menyebabkan kerusakan yang signifikan terhadap perkembangan otak, yang pada akhirnya mempengaruhi fungsi motorik dan kognitif (Faccini et. al., 2022). Dalam penelitiannya, Faccini et al. (2022) meneliti terkait Virus Zika (ZIKV) dan infeksi Cytomegalovirus (cCMV), di mana anak-anak dengan sindrom Zika sering mengalami gangguan yang lebih berat, karena ZIKV secara langsung menyerang jaringan otak yang sedang berkembang. Infeksi ZIKV dan cCMV dikenal sebagai penyebab kelainan neurologis pada anak-anak termasuk mikrosefali dan keterlambatan perkembangan. Kedua infeksi ini dapat menyebabkan kerusakan struktural pada otak, termasuk perubahan pada ventrikel otak, yang berpotensi memicu kondisi seperti hidrosefalus. Anak-anak dengan infeksi Zika atau cCMV sering menunjukkan masalah pada sistem saraf pusat, yang juga dapat mencakup peningkatan risiko gangguan aliran atau penyerapan cairan serebrospinal, salah satu penyebab utama hidrosefalus.

Paparan infeksi virus dan bakteri terhadap hidrosefalus berikutnya adalah *Toxoplasma Gondii* yang menjadi penyebab Toxoplasmosis. Toxoplasmosis disebabkan oleh infeksi intrauterin oleh parasit protozoa *Toxoplasma gondii*. Ibu yang sedang hamil dapat terinfeksi penyakit ini melalui *ookista Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) yang terdapat pada sayuran, daging mentah, hingga kucing domestik yang terinfeksi. Tingkat penularan toksoplasmosis cukup bervariasi, mulai dari 6% pada usia kehamilan 13 minggu hingga 72% pada usia 36 minggu (Lucignani et. al., 2022). Meskipun demikian, sekitar 80-90% anak-anak yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala saat lahir, tetapi tingkat keparahan penyakit berhubungan dengan usia kehamilan saat terpapar infeksi, di mana paparan lebih awal dapat menyebabkan kondisi yang lebih serius, termasuk kematian janin. Tanda dan gejala klinis dapat terlihat saat lahir atau beberapa hari hingga beberapa minggu kemudian, seringkali melibatkan sistem saraf (bersifat sistemik). Kondisi yang paling umum meliputi hidrosefalus, kejang, meningoensefalitis, bersama dengan korioretinitis dan mikroftalmus. Pada sekitar 10% kasus, kalsifikasi intrakranial, korioretinitis, dan hidrosefalus dapat diidentifikasi.

### **Pengaruh Senyawa Kimia terhadap Hidrosefalus**

Peneliti juga menemukan bagaimana paparan terhadap senyawa kimia tertentu dapat mempengaruhi hidrosefalus secara signifikan (Choi et al., 1998, Savabieasfahani et al., 2024, Wangikar

et al., 2005). Choi et al. (1998) secara spesifik meneliti bagaimana paparan metilmerkuri selama kehamilan bisa mempengaruhi terbentuknya hidrosefalus. Eksperimen yang dilakukan Choi et al. (1998) membagi tikus ke dalam dua kelompok, kelompok pertama di injeksi metilmerkuri, sedangkan kelompok berikutnya diinjeksikan saline. Eksperimen ini menunjukkan hasil yang signifikan jika 15% hingga 25% anak tikus yang selamat dari Ibu tikus yang diinjeksi mengalami hydrocephalus, sedangkan kelompok yang di injeksi saline tidak mengalami hidrosefalus. Hal ini menarik, karena metilmerkuri bisa diperoleh melalui produk ikan atau seafood, polusi industri, kimiawi kosmetik, maupun paparan melalui udara.

Savabieasfahani et al. (2024) juga meneliti bagaimana efek paparan senyawa kimia terhadap hidrosefalus, namun dalam konteks paparan limbah logam berat seperti tungsten dan kromium. Dalam penelitiannya di Baghdad, ditemukan hasil jika paparan logam berat berpotensi meningkatkan risiko dalam perkembangan hidrosefalus. Data penelitian menunjukkan rasio tungsten sebesar 3,5 (95% CI: 1,8-70), rasio kromium 2,7 (95% CI: 1,4-5,3) dan kadar tungsten sebesar 15 mg/kg di lingkungan hidup mereka (jauh di atas ambang batas yang diizinkan). Penelitian ini sangat menarik, karena mengacu pada populasi anak-anak yang lahir dekat dengan area pembakaran limbah dan sampah militer AS.

Paparan terhadap Ochratoxin A (OTA) dan Aflatoxin B1 (AFB1), dua jenis mycotoxin yang dihasilkan oleh jamur, juga berkorelasi terhadap perkembangan hidrosefalus. Wangikar et al., (2005) melakukan penelitian eksperimen dengan subjek kelinci untuk mengevaluasi efek teratogenik OTA dan AFB1. Kelompok eksperimen yang terpapar kombinasi OTA dan AFB1 menunjukkan 60% kejadian malformasi dan penurunan berat janin. OTA dihasilkan oleh jamur *Aspergillus* dan *Penicillium* yang tumbuh pada tanaman biji-bijian, anggur, dan kopi. AFB1 merupakan salah satu jenis aflatoxin yang dihasilkan oleh jamur *Aspergillus flavus* dan *Aspergillus parasiticus*, yang sering ditemukan pada produk makanan yang terkontaminasi.

## **Discussion**

Berbagai teratogen yang telah dijelaskan di atas dapat kita temui di Indonesia melalui produk-produk yang dijual secara terbatas maupun pasaran, serta dapat diperoleh melalui tanaman dan hewan tertentu. Teratogen tersebut yaitu (1) alkohol, (2) obat-obatan seperti obat jerawat, tukak lambung, obat aborsi, antidepresan, dan obat kanker, (3) infeksi virus dan parasit seperti virus zika dan *toxoplasma gondii*, dan (4) paparan senyawa kimia seperti pada logam berat, metilmerkuri, dan jamur.

Kandungan etanol sering kita jumpai di Indonesia dalam bentuk minuman keras (alkohol) (Zuhri & Dona, 2021). Selain itu, ada juga alkohol yang digunakan dalam bidang medis untuk merangsang keaktifan otak dan menurunkan kadar gula darah. Alkohol juga digunakan sebagai bahan pembuatan desinfektan dan antiseptik, dalam hal ini alkohol ditujukan untuk pemakaian luar. Alkohol sebagai obat luar juga dapat ditemukan dalam alat kompres untuk menurunkan suhu badan (konsentrasi alkohol 25%), mencegah biang keringat dalam *lotion* astringent (alkohol 50%), desinfektan yang dioleskan pada kulit sebelum injeksi (alkohol 70%), membersihkan kulit dan mencegah luka akibat berbaring terlalu lama bagi pasien rumah sakit, dan digunakan dalam bentuk injeksi untuk menghilangkan rasa nyeri (Zuhri & Dona, 2021).

Teratogen yang berbentuk obat-obatan dapat diperoleh melalui obat jerawat, tukak lambung, obat aborsi, antidepresan, dan obat kanker. Pertama, Roaccutane merupakan salah satu obat yang mengandung isotretinoin dan digunakan untuk mengobati jerawat parah, namun penggunaan di Indonesia diatur dengan ketat (Honestdocs, 2019). Obat ini diberikan kepada pasien hanya setelah dokter mempertimbangan kondisi dan memantau efek samping yang mungkin terjadi pada pasien. Kedua, Gastrul, Misotab, Proster, Invitec, Nusoter, Protecid, dan Sopros merupakan obat tukak lambung yang dapat diperoleh di apotik di Indonesia (FAVO, 2024). Obat-obat ini mengandung misoprostol untuk melindungi lapisan perut dan mengurangi risiko tukak lambung. Selain itu, ada juga obat Cytotec, namun obat ini tidak tersedia di Indonesia secara resmi. Ketiga, obat Mifepristone dikenal sebagai Mifeprex tidak secara resmi dijual di Indonesia, obat ini digunakan secara bersamaan dengan Misoprostol untuk melakukan aborsi media dan hanya diproduksi di negara-negara yang melegalkan aborsi (Murtagh et al., 2018). Keempat, obat antidepresan yang termasuk dalam *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SRRI) seperti Prozac (mengandung fluoxetine), Zoloft (mengandung sertraline), dan Celexa (mengandung citalopram) umumnya tersedia di Indonesia. Obat-obatan ini sering diresepkan untuk mengatasi berbagai kondisi kesehatan mental seperti depresi, kecemasan, dan obsesif-kompulsif (Honestdocs, 2019). Kelima, Siklofosfamid merupakan obat kemoterapi yang digunakan untuk kanker, termasuk kanker payudara, kanker ovarium, dan limfoma. Di Indonesia, Siklofosfamid tersedia dalam bentuk injeksi dan ditemukan pada Endoxan dan Cyclovid (Madarina, 2022). Obat ini biasanya diberikan di rumah sakit dan tidak dijual secara bebas di apotik sehingga penggunaannya dilakukan di bawah pengawasan dokter.

Teratogen yang berkontribusi terhadap hidrosefalus juga dapat ditemukan melalui infeksi virus Zika dan parasit *toxoplasma gondii*. Virus Zika dapat menyebar melalui gigitan nyamuk spesies *Aedes*

*Aegypti* melalui seks dan melalui plasenta pada masa kehamilan (CDC, n.d.), selain itu, terdapat teratogen berbentuk parasit *toxoplasma gondii* yang relatif umum ditemukan di Indonesia. Beberapa studi menunjukkan tingkat prevalensi parasit ini di beberapa daerah, seperti di Jawa Tengah sekitar 62,5% pasien yang diperiksa menunjukkan antibodi positif terhadap parasit ini (Retmanasari et al., 2017), serta di Makassar yang juga menunjukkan prevalensi tinggi akan parasit ini. Sampel darah dan kuisioner dikumpulkan dari 184 ibu hamil berusia 15-42 tahun pada bulan September - Oktober 2020 di Makassar, hasilnya, meskipun tidak ada partisipan yang memiliki infeksi *Toxoplasma gondii* akut, penelitian oleh Polanunu, Wahyuni, & Hamid (2021) menemukan 32,6% ibu hamil terpapar parasit melalui kontak dengan kucing [OR(95%CI): 10,45(3,77-28,99)], mengkonsumsi sate ayam [OR(95%CI): 9,72(3,71-25,48)] dan mengkonsumsi air yang tidak direbus atau air yang disaring [OR(95%CI): 5,98(1,77-20,23)]. Berdasarkan hasil penelitian ini, Polanunu, Wahyuni, & Hamid (2021) menyimpulkan bahwa ibu hamil di Makassar terpapar oleh *toxoplasma gondii* melalui makanan dan air.

Teratogen bagi hidrosefalus juga dapat ditemukan melalui senyawa kimia pada logam berat, metilmerkuri, dan jamur. Pertama, logam berat tungsten jarang ditemukan di Indonesia, namun untuk logam berat kromium bisa ditemukan di beberapa daerah pertambangan Indonesia yang memiliki potensi cadangan kromit seperti di Kalimantan Selatan, Sulawesi, Maluku, Halmahera, Gebe, Gag, Waigeo, dan Papua (Ernowo & Oktaviani, 2010). Selain itu, kromium juga dapat ditemukan di sedimen Sungai Ciujung Banten dan dapat berasal dari aktivitas industri seperti pengolahan logam dan manufaktur (Nugraha, Ishibasi, & Arizono, 2022). Kedua, senyawa metilmerkuri diperoleh melalui logam merkuri yang berada di lingkungan berkadar asam tinggi. Dalam 20 tahun terakhir ini, pencemaran merkuri banyak ditemui di Teluk Buyat dan Teluk Manado di Sulawesi Utara, Sungai Kapuas dan Kahayan di Kalimantan, Sungai Citarum dan Cisadane di Jawa Barat, sungai-sungai di Jakarta, dan beberapa daerah di Sumatera Barat dan Jambi (Kementerian ESDM, 2012). Merkuri yang mencemari daratan akan masuk ke dalam tanah kemudian merembes ke air tanah atau mengalir ke sungai jika hujan turun. Merkuri lalu terhisap oleh akar tanaman sayuran dan buah-buahan, lalu sayuran dan buah-buahan yang terkontaminasi ini dikonsumsi oleh manusia. Ketiga, teratogen dari jenis jamur yaitu Ochratoxin A (OTA) biasa ditemukan dalam kopi yang disimpan dalam kondisi lembab (Fakhri et al., 2022) dan Aflatoxin B1 yang dihasilkan oleh *Aspergillus flavus* dan *Aspergillus parasiticus* yang dapat ditemui pada kacang tanah, jagung, dan produk olahan yang disimpan dalam kondisi tidak ideal di daerah sub-tropis (Kew, 2013). Senyawa ini bersifat teratogenik dan dapat menyebabkan risiko kesehatan.

### **Conclusion**

Dalam penelitian ini, telah diidentifikasi berbagai teratogen yang berperan signifikan sebagai faktor risiko penyebab hidrosefalus. Teratogen yang berperan meliputi teratogen berupa (1) alkohol, (2) obat-obatan seperti obat jerawat, obat tukak lambung, obat aborsi, antidepresan, dan obat kanker, (3) infeksi virus dan parasit seperti virus zika dan *toxoplasma gondii*, dan (4) paparan senyawa kimia seperti pada logam berat, metilmerkuri, dan jamur. Teratogen ini relatif mudah ditemukan di Indonesia melalui faktor lingkungan, iklim, bahan kimia dalam industri, bahan kimia dalam bidang medis, berbagai produk obat dan olahan makanan, serta melalui hewan tertentu. Paparan terhadap teratogen tersebut selama kehamilan dapat mengganggu perkembangan sistem saraf janin dan berpotensi secara signifikan menyebabkan hidrosefalus. Temuan ini memberikan kontribusi baru terhadap pemahaman kita mengenai paparan berbagai teratogen tertentu terhadap risiko hidrosefalus yang sebelumnya kurang dieksplorasi dalam konteks Indonesia.

### **Suggestion**

Pengetahuan mengenai mekanisme paparan teratogen yang mempengaruhi perkembangan janin merupakan temuan penting dalam melakukan berbagai upaya preventif. Upaya kolektif berupa pemberian edukasi, regulasi, penelitian, diskusi, dan kolaborasi berbagai pihak sangat penting untuk mengurangi insiden hidrosefalus di Indonesia serta dapat meningkatkan kualitas kesehatan ibu dan anak. Selain itu, tinjauan ini juga dapat menjadi landasan bagi penelitian berikutnya guna mendorong perubahan positif pada bidang psikologi yang berkaitan dengan kesehatan di Indonesia.

### **References**

- Abebe, M. S., Seyoum, G., Emamu, B., & Teshome, D. (2022). Congenital hydrocephalus and associated risk factors: an institution-based case–control study, Dessie town, North East Ethiopia. *Pediatric health, medicine and therapeutics*, 175-182. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S364447>
- Afdhalurrahman, A. (2013). Gambaran neuroimaging hidrosefalus pada anak. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 13(2), 117-122.
- Al Zuhri, M., & Dona, F. (2021). Penggunaan Alkohol untuk Kepentingan Medis Tinjauan Istihsan. *Journal of Law, Society, and Islamic Civilization*, 9(1), 40-49. DOI:10.20961/jolsic.v9i1.51849
- Anjani, I. A. T. (2018). Penolakan sekolah pada anak dengan gangguan cemas sosial. *Medicina*, 49(3).
- Bastow, B., & Isaacs, C. (2016). Teratology and drug use during pregnancy. *Medscape*. Recuperado de <http://emedicine.medscape.com/article/260725-overview>.
- Benke, P. J. (1984). The isotretinoin teratogen syndrome. *Jama*, 251(24), 3267-3269.

- Beuriat, P. A., Cattiaux, L., Guibaud, L., Szathmari, A., Sabatier, I., Rousselle, C., ... & Di Rocco, F. (2019). Isolated antenatal hydrocephalus after fetal exposure to misoprostol: teratogenic effect of the cytotec?. *World Neurosurgery*, 124, 98-100.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (n.d.). *Zika virus*. Diakses dari <https://www.cdc.gov/zika/about/index.html>
- Danielsson, B., Vargesson, N., & Danielsson, C. (2023). Teratogenicity and Reactive Oxygen Species after transient embryonic hypoxia: Experimental and clinical evidence with focus on drugs causing failed abortion in humans. *Reproductive Toxicology*, 122(June), 108488. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2023.108488>
- Del Bigio, M. R. (2001). Pathophysiologic consequences of hydrocephalus. *Neurosurgery Clinics of North America*, 12(4), 639-649.
- Dewan MC, Rattani A, Mekary R, Glancz LJ, Yunusa I, Baticulon RE, Fieggen G, Wellons JC, Park KB, Warf BC (2018) Global hydrocephalus epidemiology and incidence: systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 1:1–15
- Ernowo, E., & Oktaviani, P. (2010). Review Ofchromite Deposits Of Indonesia. *Buletin Sumber Daya Geologi*, 5(1), 1-10. <https://doi.org/10.47599/bsdg.v5i1.250>
- Faccini, L. S., Friedrich, L., de Moura, S. K., Maria, F. D. S., & da Silva Inácio de Bone, S. (2022). Neurological evaluation of microcephalic children with Zika syndrome and congenital cytomegalovirus infection. *ENeurologicalSci*, 29(June). <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2022.100417>
- Fakhri, Y., Mahdavi, V., Ranaei, V., Pilevar, Z., Sarafraz, M., Mahmudiono, T., & Khaneghah, A. M. (2024). Ochratoxin A in coffee and coffee-based products: a global systematic review, meta-analysis, and probabilistic risk assessment. *Reviews on Environmental Health*, 39(2), 211-220. <https://doi.org/10.1515/reveh-2022-0115>
- FAVO. (2024) *Cytotec*. Diakses dari <https://favo.id/blogs/obat/cytotec>
- Hickman, T. T., Shuman, M. E., Johnson, T. A., Yang, F., Rice, R. R., Rice, I. M., ... & Johnson, M. D. (2017). Association between shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus and alcohol. *Journal of neurosurgery*, 127(2), 240-248.
- Honestdocs. (2019). *Obat*. Diakses dari <https://www.honestdocs.id/obat>
- Kalyvas, A. V., Kalamatianos, T., Pantazi, M., Lianos, G. D., Stranjalis, G., & Alexiou, G. A. (2016). Maternal environmental risk factors for congenital hydrocephalus: a systematic review. *Neurosurgical Focus FOC*, 41(5), E3. <https://doi.org/10.3171/2016.8.FOCUS16280>
- Kanat, A., Aydin, M. D., Sahin, B., Daltaban, I. S., Gel, M. S., Guvercin, A. R., & Demirtas, R. (2024). Important finding for COVID-19 pandemic: hydrocephalus-producing effect of Vaporized alcohol Disinfectant. *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery*, 85(04), 355-360.
- Kementerian Energi dan Sumber Daya Mineral. (2012). *Pencemaran Merkuri dari Darat ke Laut*. Diakses dari <https://www.minerba.esdm.go.id/berita/minerba/detil/20121013-pencemaran-merkuri-dari-darat-ke-laut>
- Kew, M. C. (2013). Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*, 22(3).
- Kubicsek, T., Kazy, Z., & Czeizel, A. E. (2011). Teratogenic potential of tribenoside, a drug for the treatment of haemorrhoids and varicose veins—a population-based case-control study. *Reproductive Toxicology*, 31(4), 464-469.

- Lucignani, G., Guarnera, A., Rossi-Espagnet, M. C., Moltoni, G., Antonelli, A., Figà Talamanca, L., ... & Longo, D. (2022). From fetal to neonatal neuroimaging in TORCH infections: a pictorial review. *Children*, 9(8), 1210. <https://doi.org/10.3390/children9081210>
- Madarina, A. (2022). *Cyclophosphamide*. Diakses dari <https://hellosehat.com/obat-suplemen/cyclophosphamide/>
- MIMS Indonesia. (2024). *Procto-Glyvenol*. Diakses dari MIMS Indonesia <https://www.mims.com/Philippines/drug/info/Procto-Glyvenol/Procto-Glyvenol>
- Murtagh, C., Wells, E., Raymond, E. G., Coeytaux, F., & Winikoff, B. (2018). Exploring the feasibility of obtaining mifepristone and misoprostol from the internet. *Contraception*, 97(4), 287-291. DOI: 10.1016/j.contraception.2017.09.016
- Munch, T. N., Rasmussen, M. L. H., Wohlfahrt, J., Juhler, M., & Melbye, M. (2014). Risk factors for congenital hydrocephalus: a nationwide, register-based, cohort study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(11), 1253-1259.
- Nugraha, W. C., Ishibashi, Y., & Arizono, K. (2023). Assessment of heavy metal distribution and contamination in the sediment of the Ciujung Watershed, Banten Province, Indonesia. *Journal of Material Cycles and Waste Management*, 25(5), 2619-2631. <https://doi.org/10.1007/s10163-023-01661-4>
- Oliveira, R. J., Salles, M. J. S., Silva, A. F. da, Kanno, T. Y. N., Lourenço, A. C. dos S., Freiria, G. A., Matiazi, H. J., Ribeiro, L. R., & Mantovani, M. S. (2009). Effects of the polysaccharide  $\beta$ -glucan on clastogenicity and teratogenicity caused by acute exposure to cyclophosphamide in mice. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 53(3), 164-173. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.12.007>
- Polanunu, N. F. A., Wahyuni, S., & Hamid, F. (2021). Seroprevalence and associated risk factors of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant mother in Makassar, Indonesia. *Plos one*, 16(6), e0245572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245572>
- Retmanasari, A., Widartono, B. S., Wijayanti, M. A., & Artama, W. T. (2017). Prevalence and risk factors for toxoplasmosis in Middle Java, Indonesia. *EcoHealth*, 14, 162-170. <https://doi.org/10.1007/s10393-016-1198-5>
- Sakata-Haga, H., Sawada, K., Ohnishi, T., & Fukui, Y. (2004). Hydrocephalus following prenatal exposure to ethanol. *Acta neuropathologica*, 108, 393-398.
- Savabieasfahani, M., Ahamadani, F. B., & Fadhel, B. T. (2024). Congenital anomalies in Baghdad children born near US military burn-pits: A case-control study showing tungsten and chromium association with increased odds of disease. *Hygiene and Environmental Health Advances*, 9(January), 100090. <https://doi.org/10.1016/j.heha.2024.100090>
- Stern, R. S., Rosa, F., & Baum, C. (1984). Isotretinoin and pregnancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 10(5), 851-854.
- Tang, O. S., Gemzell-Danielsson, K., & Ho, P. C. (2007). Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 99, S160-S167.
- Van Landingham, M., Nguyen, T. V., Roberts, A., Parent, A. D., & Zhang, J. (2009). Risk factors of congenital hydrocephalus: a 10 year retrospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(2), 213-217.
- Varela, M. F., Miyabe, M. M., & Oria, M. (2020). Fetal brain damage in congenital hydrocephalus. *Child's Nervous System*, 36, 1661-1668.

Wangikar, P. B., Dwivedi, P., Sinha, N., Sharma, A. K., & Telang, A. G. (2005). Teratogenic effects in rabbits of simultaneous exposure to ochratoxin A and aflatoxin B1 with special reference to microscopic effects. *Toxicology*, 215(1–2), 37–47. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.06.022>