

Penatalaksanaan tuberkulosis pada kehamilan

Meiyanti*

ABSTRAK

Tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan di dunia demikian juga tuberkulosis pada kehamilan. Insidens tuberkulosis pada kehamilan makin meningkat. Tuberkulosis pada kehamilan mempunyai gejala klinis yang serupa dengan tuberkulosis pada wanita tidak hamil. Diagnosis mungkin ditegakkan terlambat karena gejala awal yang tidak khas. Tuberkulosis tidak mempengaruhi kehamilan dan kehamilan tidak mempengaruhi manifestasi klinis dan progresivitas penyakit bila diterapi dengan regimen kemoterapi yang tepat dan adekuat. Pemberian regimen yang tepat dan adekuat ini akan memperbaiki kualitas hidup ibu, mengurangi efek samping obat-obat tuberkulosis terhadap janin dan mencegah infeksi yang terjadi pada bayi yang baru lahir. Obat anti tuberkulosis yang diberikan dibagi dalam 2 golongan yaitu obat lini pertama dan lini kedua. Obat lini pertama, kecuali Streptomisin dapat digunakan pada tuberkulosis pada kehamilan. Penggunaan streptomisin dan obat lini kedua (kanamisin, etionamid, kapreomisin) sebaiknya dihindari pada wanita hamil karena efek samping yang akan terjadi pada janin, kecuali dalam keadaan resistensi beberapa obat.

Kata kunci : Tuberkulosis, kehamilan, obat antituberkulosis

*Bagian Farmasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Trisakti

Korespondensi
dr. Meiyanti, Sp.FK
Bagian Farmasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Trisakti
Jl. Kyai Tapa No.260 Grogol
Jakarta 11440
Telp. 021-5672731 eks.2805

Universa Medicina 2007; 26: 143-51.

Management of tuberculosis in pregnancy

Meiyanti*

ABSTRACT

*Department of Pharmacy
Medical Faculty
Trisakti University

Correspondence

dr. Meiyanti, Sp.FK
Department of Pharmacy
Medical Faculty
Trisakti University
Jl. Kyai Tapa No.260 Grogol
Jakarta 11440
Telp. 021-5672731 Ex.2805

Universa Medicina 2007; 26: 143-51.

Tuberculosis as well as tuberculosis in pregnancy continues to be a major health problem in the world. It has been reported that incidence of tuberculosis in pregnancy is increasing. The symptoms of tuberculosis in pregnancy are similar to those of general women. Thus, the diagnosis may be delayed due to the unspecified symptoms. Tuberculosis does not affect the pregnancy so as pregnancy does not interfere the clinical manifestation and progressiveness of disease if accompanied by adequate chemotherapy. The administration of appropriate regimen could improve the quality of mothers' life, reduce the side effects on foetus and prevent the infection of a newborn baby. Antituberculosis drugs are divided into 2 groups: the first line and the second line. The first line drugs with the exception of streptomycin can be used to treat tuberculosis in pregnancy. The usage of streptomycin and second line drugs (kanamycin, etionamid, kapreomycin) should be avoided because their side effects on foetus except in the case of multidrug resistance (MDR).

Keywords : *Tuberculosis, pregnancy, antituberculosis drugs*

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) masih menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia, demikian juga tuberkulosis pada kehamilan. Insidens TBC pada kehamilan adalah 1/10.000 kehamilan. Penelitian pada tahun 1985-1990 di New York, memperlihatkan insidens TBC pada kehamilan adalah 12 kasus per 100.000 kelahiran dan pada tahun 1991-1992 insidens meningkat menjadi 95 kasus per 100.000 kelahiran.⁽¹⁾ Penelitian di London tahun 1997-2001, menunjukkan 32 wanita hamil menderita TBC, dengan insidens 252/100.000 kelahiran. Lima puluh tiga persen didiagnosis sebagai TBC ekstrapulmonal, 38%

TBC pulmonal dan 9% TBC ekstra dan intra pulmonal.⁽²⁾

Pada masa sebelum ditemukannya kemoterapi, didapatkan kematian sampai 70% disebabkan oleh TBC pada wanita usia reproduksi. Setelah kemoterapi ditemukan insidens TBC meningkat kembali, hal ini dikarenakan timbulnya bermacam-macam faktor, salah satunya infeksi *human immunodeficiency viral* (HIV).⁽³⁾ TBC pada kehamilan mempunyai gejala klinis yang serupa dengan TBC perempuan tidak hamil. Diagnosis mungkin ditegakkan terlambat karena gejala awal yang tidak khas. Keluhan yang sering ditemukan batuk, demam, malaise, penurunan

berat badan dan hemoptisis.^(3,4) Pemeriksaan penunjang dalam hal ini pemeriksaan uji tuberkulin diikuti oleh foto toraks merupakan pemeriksaan yang dianjurkan pada kelompok TBC risiko tinggi.

Faktor lain yang berperan adalah pemberian regimen terapi yang tepat. Risiko yang dihadapi oleh ibu dan janin lebih besar bila tidak mendapatkan pengobatan TBC dibandingkan risiko pengobatan itu sendiri. Pemberian regimen kemoterapi yang tepat dan adekuat akan memperbaiki kualitas hidup ibu, mengurangi efek samping obat anti tuberkulosis (OAT) terhadap janin dan mencegah infeksi yang terjadi pada bayi yang baru lahir.^(4,5)

HUBUNGAN ANTARA TUBERKULOSIS DAN KEHAMILAN

Pengaruh TBC pada kehamilan tergantung dari beberapa faktor antara lain: lokasi penyakit (intra atau ekstrapulmonal), usia kehamilan, status gizi ibu dan ada tidaknya penyakit penyerta.⁽⁶⁾ Beberapa studi menyatakan terdapat hubungan antara TBC dan meningkatnya risiko berat badan lahir rendah, kelahiran preterm, kehidupan perinatal sampai pada kematian bayi.⁽³⁾ Jika pemberian OAT dimulai pada awal kehamilan akan memberikan hasil yang sama seperti pasien yang tidak hamil, tetapi bila diagnosis dan penanganan terlambat terjadi peningkatan angka morbiditas bayi 4 kali lipat dan peningkatan kelahiran preterm sebesar 9 kali lipat.⁽⁷⁾ Selama kehamilan dapat terjadi transmisi basil TBC ke janin. Transmisi biasanya terjadi secara limfatik, hematogen atau secara langsung. Janin dapat terinfeksi melalui darah yang berasal dari infeksi plasenta melalui vena umbilikal atau aspirasi cairan amnion, Komplikasi seperti ini jarang terjadi. TBC yang terjadi disebut sebagai TBC kongenital.⁽⁸⁾ TBC kongenital harus dibedakan dengan TBC postnatal. Cantwell *et al*⁽⁹⁾ mengemukakan

tentang kriteria diagnosis TBC pada bayi dengan salah satu kriteria berikut yaitu adanya lesi, kompleks primer di hati, infeksi TBC pada plasenta atau endometrium pada minggu pertama kehidupan serta dapat disingkirkannya transmisi postnatal.

Gejala mungkin terlihat saat lahir tetapi biasanya pada minggu kedua dan ketiga. Pada pemeriksaan fisis didapatkan hepatomegali (76%), gangguan pernafasan (72%), demam (48%) dan limfadenopati (38%). Gambaran foto toraks mungkin normal segera setelah lahir tetapi berjalan progresif dengan cepat disertai pembentukan kavitas.⁽⁸⁾ Apabila memungkinkan dilakukan biakan tuberkel basil pada plasenta. Uji tuberkulin tidak banyak membantu karena hasil negatif pada awalnya dan menjadi positif dalam waktu 1-2 bulan. Pemeriksaan lain seperti basil tahan asam (BTA) dan biakan pada jaringan atau cairan lambung.⁽³⁻⁵⁾ Deteksi TBC pada ibu merupakan hal penting untuk pemberian pengobatan adekuat sehingga risiko serius yang terjadi pada janin dan bayi baru lahir dapat dikurangi.

DIAGNOSIS TUBERKULOSIS PADA KEHAMILAN

Diagnosis TBC pada kehamilan sama dengan TBC tanpa kehamilan. Diagnosis mungkin terlambat ditegakkan karena manifestasi klinis yang tidak khas, tertutup oleh gejala-gejala pada kehamilan.^(5,8) Good *et al*⁽¹⁰⁾ melaporkan bahwa dari 27 wanita hamil dengan pemeriksaan biakan sputum yang positif, didapatkan 74% gejala batuk, 41% penurunan berat badan, 30% demam, malaise dan lelah, 19% batuk darah dan 20% tanpa gejala. Oleh karena itu perlu dilakukan penapisan pada perempuan hamil dengan risiko tinggi terkena TBC melalui pemeriksaan antenatal. Pemeriksaan yang dianjurkan adalah uji tuberkulin, sputum BTA dan pemeriksaan biakan.⁽⁸⁾

PENATALAKSAAN TBC PADA KEHAMILAN

Penatalaksanaan pasien TBC pada kehamilan tidak berbeda dengan TBC tanpa kehamilan. Hal-hal yang harus diperhatikan adalah pemberian OAT yang bisa menimbulkan efek teratogenik terhadap janin. Penatalaksanaan secara umum terbagi atas penderita dengan TBC aktif dan TBC laten.^(8,11,12) Wanita hamil dengan TBC aktif biasanya diterapi dengan tidak mempertimbangkan trisemester kehamilan. OAT yang digunakan tidak berbeda dengan wanita yang tidak hamil. Golongan utama OAT seperti isoniazid, rifampisin, etambutol digunakan secara luas pada wanita hamil. Obat-obat tersebut dapat melalui plasenta dalam dosis rendah dan tidak menimbulkan efek teratogenik pada janin.^(8,11-13) Pada pemberian isoniazid sebaiknya diberikan piridoksin 50 mg/hari untuk mencegah terjadinya neuropati perifer. Pemeriksaan fungsi hati sebaiknya dilakukan saat pemberian isoniazid dan rifampisin. Pemberian vitamin K dilakukan pada akhir trisemester ketiga kehamilan dan bayi yang baru lahir.⁽¹²⁾ Pada kasus *multidrug resistant* (MDR) digunakan pirazinamid, akan tetapi pirazinamid tidak digunakan secara rutin pada wanita hamil karena terdapat efek teratogenik. Paraamino salisilat (PAS) telah digunakan secara aman pada wanita hamil akan tetapi obat tersebut ditoleransi tubuh secara buruk.⁽¹³⁾

Tuberkulosis laten adalah pasien dengan uji tuberkulin positif dan secara klinis tidak ada tanda-tanda terjadi tuberkulosis aktif.⁽¹¹⁾ Terapi pada TBC laten tergantung faktor risiko dan hasil konversi uji tuberkulin. Pemberian terapi pada TBC laten biasanya ditunda sampai 2-3 bulan setelah kelahiran.^(11,12) Pada pasien yang mempunyai risiko kontak dengan individu BTA positif dan infeksi HIV, terapi diberikan setelah trisemester pertama pada kehamilan dengan konversi uji tuberkulin positif dalam 2 tahun

terakhir. Sedangkan pada wanita hamil dengan TBC laten yang sebelumnya telah diterapi secara adekuat tidak memerlukan terapi profilaksis isoniazid (300 mg selama 6-12 bulan).⁽¹⁾

Penatalaksanaan TBC pada wanita hamil harus diberikan secara tepat dan adekuat, serta mencegah timbulnya efek samping teratogenik pada janin. Pasien TBC aktif dengan sputum BTA positif diberikan isoniazid, rifampisin, etambutol dan piridoksin selama 9 bulan pada populasi risiko TBC rendah. Pada populasi dengan risiko TBC tinggi dan adanya resisten obat anti TBC tinggi perlu penambahan pirazinamid.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Pasien dengan uji tuberkulin positif, sputum BTA negatif, biakan negatif dan foto toraks menunjukkan infiltrat atau adanya kavitas, diberikan isoniazid, rifampisin, etambutol dan piridoksin selama 9 bulan. Sedangkan bila pada foto toraks terlihat proses penyakit yang telah menyembuh (terdapat kalsifikasi pada kelenjar getah bening dan lesi parenkim), dilakukan observasi pada pasien. Pengobatan diberikan secara tepat setelah melahirkan atau diberi pengobatan profilaksis dengan isoniazid dan piridoksin selama 9 bulan yang dimulai pada trisemester kedua kehamilan.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Pasien dengan konversi uji tuberkulin terbaru positif, foto toraks normal serta pemeriksaan bakteriologis negatif, maka dilakukan observasi selama kehamilan, pengobatan diberikan setelah melahirkan atau dengan pemberian profilaksis isoniazid dan piridoksin selama 9 bulan dimulai pada trisemester kedua kehamilan.^(12,13)

Pasien dengan resistensi organisme maka diberikan isoniazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid sesuai dengan uji sensitivitas. Pada pasien dengan ketidakmampuan mentoleransi isoniazid dan rifampisin, maka diberikan etambutol atau obat lain yang tersedia.⁽¹⁵⁾

OBAT ANTITUBERKULOSIS SELAMA KEHAMILAN

OAT yang diberikan dibagi atas 2 golongan yaitu obat lini pertama (*first line*) dan obat lini kedua (*second line*). Rifampisin merupakan obat lini pertama yang terutama bekerja pada sel yang sedang tumbuh, tetapi juga memperlihatkan efek pada sel yang sedang tidak aktif (*resting cell*). Bekerja dengan menghambat sintesa RNA *M. tuberculosis* sehingga menekan proses awal pembentukan rantai dalam sintesa RNA. Bekerja di intra dan ekstra sel. Pada konsentrasi 0,005 - 0,2 mg/l akan menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis* secara *in vitro*. Obat ini juga menghambat beberapa *Mycobacterium* atipikal, bakteri gram negatif dan gram positif. Secara *in vitro*, rifampisin dapat meningkatkan aktivitas streptomisin dan isoniazid terhadap *M. tuberculosis* dan juga mempunyai mekanisme *post antibiotic effect* terhadap bakteri gram negatif.⁽¹⁶⁾

Diabsorpsi dengan baik melalui saluran cerna, absorpsi rifampisin dapat berkurang bila diberikan bersama makanan. Absorpsi rifampisin akan berkurang 30% jika diberikan bersama dengan antasida. Pemberian antasida akan meningkatkan PH lambung dan akan mengurangi proses *dissolution* rifampisin sehingga akan menghambat absorpsi. Rifampisin dengan mudah didistribusikan ke sebagian besar organ, jaringan, tulang, cairan serebrospinal dan cairan tubuh lainnya termasuk eksudat serta kavitas tuberkulosis paru. Obat ini menimbulkan warna orange sampai merah bata pada urin, saliva, feses, sputum, air mata dan keringat. Volume distribusi 1 L/kg BB, ikatan protein plasma 60-80%, waktu paruh 1-6 jam dan akan memanjang bila terdapat gangguan fungsi hepar. Metabolisme terjadi melalui deasetilasi dan hidrolisis, sedangkan ekskresinya terutama melalui empedu. Dapat melewati barrier plasenta dan dapat dijumpai konsentrasi rendah di ASI.

Rifampisin melewati plasenta dengan kadar yang sama dengan ibu. Pada akhir trisemester ke-3 rasio konsentrasi pada tali pusat dan ibu besarnya 0,12 - 0,33.⁽¹⁷⁾ Studi yang dilakukan pada tikus, hewan pengerat dan kelinci dengan pemberian dosis 2,5 - 10 kali dosis yang masuk ke uterus tidak menunjukkan peningkatan kelainan kongenital. Pada 442 perempuan hamil yang minum rifampisin, termasuk 119 perempuan yang terpajan selama trisemester pertama tidak terdapat peningkatan kelainan janin secara bermakna. Beberapa studi yang menunjukkan insidens malformasi rata-rata 1,8 - 4,4% pada 204 kehamilan.⁽¹⁰⁾ Pada kelinci telah dilaporkan terjadi spina bifida dan *cleft palates*.⁽¹⁷⁾

Efek samping ringan dapat timbul pada pemberian rifampisin antara lain: sindrom kulit seperti gatal-gatal kemerahan, sindrom flu berupa demam, menggigil, nyeri tulang dan sindrom perut berupa nyeri perut, mual, muntah dan kadang-kadang diare. Efek samping yang berat tetapi jarang terjadi adalah sindrom respirasi, purpura, anemia hemolitik yang akut, syok dan gagal ginjal. Efek samping ringan sering terjadi pada saat pemberian berkala dan dapat sembuh sendiri atau hanya memerlukan pengobatan simptomatik. Efek samping pada bayi baru lahir juga didapatkan *hemorrhagic disease of the newborn* sehingga dianjurkan pemberian profilaksis vitamin K.^(12,18)

Isoniazid (INH) menghambat biosintesis asam mikolat yang merupakan unsur penting dinding sel *Mycobacterium*. Menghilangkan sifat tahan asam dan menurunkan jumlah lemak yang terekstraksi oleh metanol dari *Mycobacterium*. Hanya kuman yang peka yang menyerap obat ke dalam selnya dan proses ini merupakan proses aktif. Bersifat bakterisid, dapat membunuh 90% populasi kuman dalam beberapa hari pertama pengobatan.⁽¹⁶⁾ INH mudah diabsorpsi pada pemberian oral maupun parenteral. Kelarutan INH dalam lemak tinggi, berat molekul rendah

dan melalui plasenta serta mudah mencapai janin dengan kadar hampir sama dengan ibu. Pada penelitian, setelah pemberian INH dosis 100 mg jangka pendek sebelum kelahiran didapatkan rasio konsentrasi tali pusat dan ibu sebesar 0,73. Kadar puncak dicapai dalam waktu 1-2 jam setelah pemberian oral. Di hati, INH terutama mengalami asetilasi, dan pada manusia kecepatan metabolisme ini dipengaruhi oleh faktor genetik (asetilator cepat/lambat) yang secara bermakna mempengaruhi kadar obat dalam plasma dan masa paruhnya. Waktu paruh berkisar 1-3 jam. Mudah berdifusi ke dalam sel dan semua cairan tubuh. Antara 75-95% diekskresikan melalui urin dalam waktu 24 jam dan seluruhnya dalam bentuk metabolit.⁽¹⁶⁾ Isoniazid tidak bersifat teratogenik janin, meskipun konsentrasi yang melewati plasenta cukup besar. Pada studi yang dilakukan pada hewan tidak menunjukkan retardasi pertumbuhan serta peningkatan malformasi pada tikus dan kelinci dengan dosis 60 kali dosis manusia.⁽¹¹⁾

Efek samping berat berupa hepatitis dapat timbul pada kurang lebih 0,5 % penderita. Bila terjadi ikterus, hentikan pengobatan sampai ikterus hilang. Efek samping yang ringan dapat berupa: tanda keracunan pada saraf tepi, kesemutan, nyeri otot atau gangguan kesadaran. Efek ini dapat dikurangi dengan pemberian piridoksin (dengan dosis 5-10 mg per hari atau dengan vitamin B kompleks). Efek samping pada bayi baru lahir dilaporkan adanya perdarahan (*hemorrhagic disease of the newborn*) sehingga dianjurkan pemberian profilaksis vitamin K sebelum kelahiran.^(12,14,16)

Etambutol (EMB) merupakan inhibitor *arabinosyl transferases* (I,II,III). *Arabinosyl transferase* terlibat dalam reaksi polimerisasi *arabinoglycan*, yang merupakan unsur esensial dari dinding sel *Mycobacterium*. Afinitas terhadap *arabinosyl transferase* III lebih kuat dibandingkan lainnya. *Arabinosyl transferase*

digunakan untuk menjadikan EMB-CAB operon. Hal ini menyebabkan metabolisme sel terhambat dan sel mati. Gangguan sintesis *arabinoglycan* mengubah barrier sel, lipofilik meningkatkan aktivitas obat yang bersifat seperti rifampisin dan ofloksasin.⁽¹⁹⁾ Dinding sel *Mycobacterium spp* sangat dibutuhkan untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup organisme di penjamu. Dinding sel *Mycobacterium* terdiri dari *mycolic acid*, *arabinoglycan* dan *peptidoglycan*. Dinding sel merupakan lapisan lipid bilayer dan asimetris.⁽¹⁹⁾

Hampir semua galur *M. tuberculosis* dan *M. kansasii* sensitif terhadap etambutol. Etambutol tidak efektif untuk kuman lain. Etambutol pada konsentrasi 1-5 µg/ml akan menghambat pertumbuhan *M.tuberculosis* secara in vitro. Etambutol ini tetap menekan pertumbuhan *M.tuberculosis* yang telah resisten terhadap isoniazid dan streptomisin. Etambutol dosis 15 mg/kg BB ini hanya aktif terhadap sel yang bertumbuh dengan khasiat tuberkulostatik, sedangkan pada dosis 25 mg/kg BB bersifat bakterisidal. Penggunaan etambutol tunggal, ditemukan sputum basil tahan asam (BTA) negatif dalam 3 bulan, tetapi ditemukan resistensi 35% dari kasus dan frekuensi relaps lebih tinggi.⁽¹⁶⁾

Efektivitas pada hewan coba sama dengan isoniazid. In vivo, sukar menciptakan resistensi terhadap etambutol dan timbulnya lambat. Resistensi bakteri terhadap etambutol terjadi akibat mutasi embB, embA dan embC, kode untuk *arabinosyl transferase*. Resistensi ini timbul bila etambutol diberikan tunggal. Pada pemberian oral sekitar 75-80% etambutol diserap di saluran cerna. Makanan tidak mempengaruhi absorpsi obat. Kadar puncak plasma dicapai dalam waktu 2-4 jam setelah pemberian. Dosis tunggal 25 mg/kg BB menghasilkan kadar plasma sekitar 2-5 µg/ml dalam 2-4 jam, kurang dari 1 µg dalam 24 jam. Masa paruh eliminasinya 3-4 jam dan dapat

memanjang sampai 8 jam pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Etambutol secara bebas melewati plasenta dengan cord to maternal serum ratio adalah 0,75. Penelitian pada kelinci terdapat efek monoftalmia sedangkan pada tikus terjadi penurunan kesuburan.⁽¹⁷⁾

Rata-rata malformasi yang dilaporkan pada 638 bayi yang dilahirkan oleh ibu yang mendapat etambutol selama kehamilan adalah 2,2%. Secara teori etambutol menyebabkan kemungkinan toksisitas pada mata. Hal ini diyakinkan kembali dengan penilaian pada 6 janin yang mengalami abortus pada minggu 5-12 kehamilan, tidak didapatkan gangguan pada sistem optik embrional.⁽²⁰⁾

Pirazinamid (PZA) adalah suatu produk, yang memerlukan konversi enzim pirazinamidase (dihasilkan oleh mikobakterial tertentu) menjadi bentuk aktif asam pirazinoat, masuk ke dalam sitoplasma *M. tuberculosis* secara difusi pasif, mengalami konversi oleh enzim nikotinamidase/pirazinamidase menjadi bentuk aktif asam pirazinoat (POA).⁽¹⁶⁾ PZA lebih aktif terhadap basil tuberkel semidorman karena sistem pompa efluks yang lemah dibandingkan dengan basil sedang bertumbuh cepat, di mana pompa efluks lebih aktif. Peradangan akut akan menurunkan pH akibat produksi asam laktat oleh sel-sel inflamasi, hal ini menguntungkan aktivitas PZA. Berkurangnya peradangan akan meningkatkan pH lingkungan basil tuberkel yang berakibat pada peningkatan konsentrasi hambat minimal PZA. Kuman dalam keadaan dorman tidak dapat dipengaruhi karena pada saat itu ambilan PZA tidak terjadi.

Banyak penelitian menyatakan daya sterilisasi obat ini dalam makrofag, dengan konsentrasi $\geq 20\mu\text{g/ml}$ menghambat basil tuberculosis intraseluler. Efek bakteriostatik atau bakterisidal terhadap *M. tuberculosis* tergantung dosis (konsentrasi PZA), serta lamanya paparan terhadap makrofag yang terinfeksi *M. tuberculosis*. Pada berbagai studi

dan laporan tidak ditemukan efek teratogenik yang bermakna pada hewan dan malformasi janin pada pasien yang telah diterapi.^(8,10,17,18) Penggunaan PZA pada wanita hamil telah direkomendasikan oleh *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* secara rutin, namun di Amerika dilarang karena tidak adanya data yang adekuat mengenai efek teratogeniknya.⁽²⁰⁾

Efek samping utama dari penggunaan obat ini adalah hepatitis, juga dapat terjadi nyeri sendi dan kadang-kadang dapat menyebabkan serangan arthritis gout yang kemungkinan disebabkan berkurangnya ekskresi dan penimbunan asam urat. Pemberian intermiten dapat mengurangi kejadian tersebut. Efek samping lain adalah anoreksia, mual, muntah, disuri, demam dan reaksi hipersensitivitas. Streptomisin melewati plasenta dengan cepat sampai ke sirkulasi janin dan cairan amnion serta mencapai kadar kurang dari 50% dibandingkan kadar ibu.⁽⁸⁾ Efek samping yang dilaporkan dari berbagai studi pada hewan yaitu ototoksistiti. Tuli kongenital telah dilaporkan terjadi pada bayi yang terpajan selama dalam kandungan, walaupun tidak ada hubungan yang pasti tentang mekanisme ototoksistiti dengan pajanan selama kehamilan.^(5,8) Hasil penelitian menggunakan audiogram menunjukkan 50 anak tidak mengalami gangguan, 2 dari 33 anak dengan kehilangan pendengaran, sampai 4 dari 13 anak dengan tes kalorifik tidak normal. Hal ini merupakan kejadian ototoksistiti yang berasal dari pajanan selama dalam kandungan.⁽⁸⁾

Penelitian lain menyimpulkan streptomisin dapat menyebabkan kerusakan sistem vestibular dan kerusakan nervus kranialis ke 8. Pada negara berkembang dianjurkan tidak menggunakan streptomisin selama kehamilan.⁽¹²⁾ Dosis streptomisin 0,75 - 1 g/hari selama 14-21 hari selanjutnya 1g 3 kali seminggu secara intramuskular.

Kanamisin merupakan obat lini kedua dan merupakan variasi dari aminoglikosida, mempunyai efek samping yang sama dengan streptomisin dan sebaiknya tidak digunakan pada kehamilan kecuali pada MDR. Dosis yang diberikan 15 mg/kg, BB diberikan 3-5 kali seminggu intramuscular.^(8,12,21) Etionamid mempunyai penetrasi yang baik ke semua jaringan termasuk cairan serebrospinal. Pada penelitian yang dilakukan pada tikus dan kelinci tidak ditemukan peningkatan kerusakan sistem saraf pusat. Pada tikus putih didapatkan efek pada tulang rangka (dosis 5-10 kali normal) sedangkan terjadi retardasi pertumbuhan pada hewan pengerat.⁽⁸⁾ Etionamid dinyatakan potensial bersifat teratogenik dan sebaiknya dihindari penggunaan pada kehamilan kecuali jika dibutuhkan pada kasus MDR-TB. Efek samping lainnya seperti hepatitis, neuritis optik dan neuritis perifer. Dosis 0,5 - 1 gram/hari dalam dosis terbagi.^(8,16,21) Kapreomisin merupakan obat lini kedua yang diberikan secara intramuskular. Kapreomisin sebaiknya digunakan jika diperlukan, biasanya untuk MDR-TB.^(3,21) Dosis yang diberikan 0,75 - 1 gram/hari selama 2-6 bulan, selanjutnya 1 gram 3 kali seminggu.

KESIMPULAN

Tuberkulosis tidak mempengaruhi kehamilan dan kehamilan tidak mempengaruhi manifestasi klinis dan progresivitas tuberkulosis bila diterapi dengan tepat dan adekuat. Penggunaan regimen pengobatan yang tepat dan adekuat dapat memperbaiki kualitas hidup ibu hamil dan menghindari efek samping ke janin dan bayi yang baru lahir. Penggunaan obat streptomisin dan obat lini kedua dihindari pada wanita hamil karena efek samping terhadap janin, kecuali dalam keadaan MDR.

Daftar Pustaka

1. Tripahty SN. Tuberculosis and pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80: 247-53.
2. Kothari A, Girling J. Tuberculosis and pregnancy: result of a study in a high prevalence area in London. *Eur J Obstet Gynecol* 2006; 126: 48-55.
3. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in The United States. *N Engl J Med* 2001; 345: 189-99.
4. Khilnani GC. Tuberculosis and pregnancy. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2004; 46: 105-11.
5. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ. Tuberculosis. *Lancet* 2003; 362: 887-96.
6. Arora V, Gupta R. Tuberculosis and pregnancy. *Ind J Tub* 2003; 50: 13-6.
7. Figueroa DR, Arredondo JL. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am J Perinatol* 1998; 15: 303.
8. Ormerod LP. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax* 2001; 56: 494-9.
9. Cantwell, Shehab ZM, Cosello AM, et al. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1051-4.
10. Efferen LS. Tuberculosis and pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 205-11.
11. Adis Internasional Editors. Managing pregnant women with tuberculosis. *J Paed Obstet Gynaecol* 2002: 25-8.
12. CDC. Treatment of tuberculosis. *MMWR* 2003; 52.
13. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safely considerations. *Drug Safety* 2001; 24: 553-65.
14. World Health Organization. Global tuberculosis programme: global tuberculosis control. WHO Report 2000.
15. Miller KS, Miller JM. Tuberculosis in pregnancy: interactions, diagnosis and management. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 120-42.
16. Petri Jr WA. Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacology basis of therapeutics*. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p.1273-94.
17. Holdiness MR. Transplacental pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *J Clin Pharmacokinetic* 1987; 13: 125-9.

18. APITB Consensus Guidelines 2006. Management of pulmonary tuberculosis, extra pulmonary tuberculosis and tuberculosis in special situations. *J Assoc Physician India* 2006; 54: 219-34.
19. Mikusova K, Slayden RA, Besra GS, Brennan PJ. Biogenesis of the Mycobacterium cell wall and the site of action of ethambutol. *J Antimicrob Chemother* 1995; 39: 2484-9.
20. Haas DW, Prez RM. Current treatment and management. In: Rossman MD, Mac Gregor RR, editors. *Tuberculosis clinical management and new challenges*. New York: Mc Graw-Hill; 2000. p. 187-219.
21. Queensland Tuberculosis Control Centre. *Guidelines for treatment of tuberculosis in pregnancy*. 2006.