



# Luaran Bayi dari Ibu dengan Tuberkulosis Resistan Multi Obat

**Dwiyansari Yusuf,\* Yuyun Lisnawati\*\***

*\*Peserta Program Dokter Spesialis Departemen Obstetri dan Ginekologi,  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*

*\*\*KSM Kebidanan dan Penyakit Kandungan, Rumah Saki Umum Pusat Persahabatan  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta*

## **Abstrak**

**Pendahuluan:** *Multidrug resistant tuberculosis (MDR TB) merupakan penyakit yang disebabkan oleh **Mycobacterium tuberculosis**, dimana terdapat resistensi terhadap obat isoniazid dan rifampisin dengan atau tanpa resisten terhadap obat lainnya. MDR TB jika tidak diobati atau terdiagnosis selama kehamilan, dapat meningkatkan morbiditas, mortalitas dan transmisi vertikal ibu ke bayi. Terdapat peningkatan risiko komplikasi obstetri seperti abortus, pertumbuhan janin terhambat, air ketuban berkurang, persalinan preterm dan meningkatnya mortalitas neonatus.*

**Tujuan:** *Studi ini bertujuan untuk menyajikan serial kasus yang kami dapatkan di RSP mengenai tatalaksana MDR TB dalam kehamilan serta luaran bayi pada ibu dengan MDR TB.*

**Metode:** *Kami mengikuti 3 wanita hamil yang didiagnosis dengan MDR TB. Data diambil dari anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium dan luaran bayi.*

**Hasil:** *Dua dari tiga wanita hamil diketahui resisten terhadap rifampisin dan telah diberikan ethionamide dan levofloxacin selama lebih dari 1 bulan. Dilakukan terminasi kehamilan secara seksio sesaria di usia kehamilan 32 minggu, 36 minggu, dan 36 minggu dengan berat lahir bayi 1450 gram, 2350 gram dan 2600 gram. Tidak ditemukan adanya kelainan keongenital pada semua neonatus.*

**Kesimpulan:** *Serial kasus MDR-TB dalam kehamilan telah dilaporkan. Dua dari pasien telah diberikan terapi ethionamide dan levofloxacin selama kehamilan, dan tidak menunjukkan adanya kelainan bawaan pada neonatus. Berat lahir rendah ditemukan pada dua neonatus.*

**Kata Kunci:** *Kehamilan, multidrug, resisten, tuberkulosis.*

## Multi drugs Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in Pregnancy

Dwiyanarsi Yusuf,\* Yuyun Lisnawati\*\*

\*Department of Obstetrics and Gynecology,  
Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta

\*\*Department of Obstetrics and Gynecology, Persahabatan Hospital  
Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta

### **Abstract:**

**Introduction:** Multidrug-resistant TB (MDR-TB) is described as *Mycobacterium tuberculosis* infection resistant to rifampicin and isoniazide with or without resistance to other drugs. MDR-TB, if left untreated or undiagnosed in pregnancy, is associated with higher maternal morbidity, mortality, and increased risk of vertical transmission. There are increased risk of obstetrical complications like spontaneous abortions, fetal growth restriction, oligohydramnios, preterm labor and increased neonatal mortality.

**Objective:** This study was intended to present a case series of MDR-TB treatment among pregnancies and fetal outcome in our hospital.

**Methods:** Evaluation of 3 pregnant woman who had been diagnosed with MDR-TB. Data were obtained by history taking, physical examinations, laboratory results and outcome of the neonates.

**Results:** Two out of 3 pregnant woman were known resistant to rifampicin and were given ethionamide and levofloxacin for more than a month. C-section were performed in all pregnancies at 32 weeks, 36 weeks and 36 weeks with baby weight 1450 gr, 2350 gr, and 2600 gr respectively. There was no congenital abnormality found in all neonates.

**Conclusion:** Case series of MDR-TB in pregnancy has been reported. Two out of 3 patients were received ethionamide and levofloxacin treatment during pregnancy, showed no deformity or congenital abnormality in the neonates. Low birth weight neonates were found in two patients.

**Keywords:** Pregnancy, multidrug, resistant, tuberculosis.

## Pendahuluan

Multidrug resistant tuberculosis (MDR TB) didefinisikan sebagai penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, dimana terdapat resistensi terhadap obat isoniazid dan rifampisin. MDR TB menjadi masalah kesehatan terutama jika mengenai ibu hamil. Ibu hamil dengan MDR TB mempunyai risiko persalinan prematur 5 kali lebih sering dan pertumbuhan janin terhambat 3 kali lebih sering, dibandingkan ibu hamil tanpa MDR TB. Pengobatan MDR TB membutuhkan terapi obat antituberkulosis (OAT) lini kedua.

Karena keterbatasan penelitian terhadap efek samping OAT pada janin / bayi, sehingga efek samping penggunaan OAT pada ibu hamil masih menjadi kontroversi sampai saat ini. Diketahui penggunaan *Aminoglycosides* dapat menyebabkan ototoksik dan

nefrotoksik pada ibu dan janin, sedangkan golongan quinolones bersifat teratogenik dan dapat menyebabkan deformitas pada tulang janin.<sup>1</sup>

## Ilustrasi Kasus

### **Kasus 1**

Ny. H 31 tahun, G2P1 hamil 24-25 minggu janin tunggal hidup intrauterin bekas seksio sesaria (BSC) 1x dengan MDR TB, datang ke poli kebidanan RSP pada bulan Agustus 2016 untuk pemeriksaan kehamilan. Pasien mempunyai riwayat TB kelenjar tahun 2012 dan mengkonsumsi obat anti tuberkulosis hanya selama 4 bulan, karena pasien sedang hamil anak pertama. Bulan Maret 2016 pasien mengeluh sesak napas dan dicurigai MDR TB karena didapatkan gejala respirasi yang berat. Pasien diketahui hamil tri-

mester awal. Setelah 2 bulan melakukan pemeriksaan, hasil kultur menunjukkan MDR TB. Pada pemeriksaan didapatkan bahwa pasien resisten terhadap rifampicin. Pasien kemudian memulai terapi dengan lini kedua (yaitu ethionamid, cycloserine, levofloxacin, ethambutol dan pyrazinamide) tanpa menggunakan pengobatan injeksi kanamisin, dimana kanamisin akan diberikan setelah pasca persalinan.

Pada pemeriksaan fisik tampak pasien lemah, pernapasan 28x/menit, saturasi oksigen 94% dengan adanya rhonki pada kedua lapang paru. Hasil ultrasonografi didapatkan usia kehamilan 25 minggu, air ketuban cukup dengan taksiran berat janin 770 gram, doppler A. Umbilikalis dalam batas normal dan tidak tampak kelainan kongenital mayor pada janin. Pasien mulai minum OAT lini kedua saat usia kehamilan 26 minggu.

Pada pemeriksaan kehamilan di usia 35 minggu, keadaan pasien baik. Hasil USG didapatkan indeks air ketuban 8 cm dengan taksiran berat janin 2200 gram, SDAU 3,1 dan tidak didapatkan adanya kelainan kongenital mayor pada janin. Pada pemeriksaan evaluasi janin di usia kehamilan 36 minggu, didapatkan taksiran berat janin 2250 gram (janin cenderung kecil), air ketuban berkurang 6 cm, perfusi A. Umbilikalis normal dan tidak ada kelainan kongenital mayor pada janin. Terminasi kehamilan dilakukan pada usia kehamilan 36 minggu, setelah pemberian pematangan paru sebelumnya. Berat bayi lahir 2350 gram dengan Apgar Skor 8/9 dan tidak didapatkan adanya kelainan pada organ bayi. Pada pemeriksaan foto rontgen dan mantoux bayi, tidak didapatkan adanya gambaran tuberkulosis. Pemeriksaan patologi anatomi pada plasenta tidak menunjukkan adanya tuberkel dan granuloma kaseosa. Bayi mendapatkan terapi profilaksis dengan isoniazid dan tidak menyusui secara langsung. Pemeriksaan ulang pada bayi akan dilakukan pada usia 3 bulan.

### Kasus 2

Ny. J38 tahun, G3P1A1 hamil 33-34 minggu janin tunggal hidup intrauterin BSC 1x dengan MDR TB datang ke poli kebidanan RSP untuk pemeriksaan kehamilan. Pasien telah mendapat terapi OAT lini kedua (yaitu ethionamid, cycloserine, levofloxacin, pyrazinamide dan vitamin B6) 10 hari sebelum ke poli. Pasien tidak menggunakan obat injeksi. Sebelumnya pasien rutin kontrol kehamilan di rumah sakit lain.

Pasien mempunyai riwayat TB pada tahun 2002 sampai 2003, menggunakan OAT kategori 1 selama 9 bulan dan dikatakan bebas TB. Tahun 2012 pasien kembali didiagnosis dengan TB paru, diberikan pengobatan kategori 2 selama 9 bulan dan dikatakan bebas TB. Bulan September 2016 pasien kembali

dengan keluhan batuk selama 3 bulan dan disertai darah, pada pemeriksaan *gen expert* dan kultur sputum didapatkan hasil bahwa pasien resisten terhadap rifampicin.

Pada pemeriksaan fisik tidak didapatkan adanya kelainan. Pada pemeriksaan evaluasi janin didapatkan di usia kehamilan sesuai dengan 33-34 minggu, dengan taksiran berat janin 2050 gram dan volume air ketuban cukup. Evaluasi USG berikutnya didapatkan kehamilan sesuai dengan 36 minggu, volume air ketuban cukup dengan taksiran berat janin 2500 gram, perfusi A. Umbilikalis normal. Bayi dilahirkan pada usia kehamilan 38 minggu secara perabdominam, berat bayi 2600 gram, Apgar skor 8/9 dan tidak terdapat kelainan organ pada bayi.

### Kasus 3

Ny. AR 28 tahun, G3P2 hamil 32 minggu janin presentasi kepala tunggal hidup intra uterin dengan MDR TB, datang ke IGD RSP dengan keluhan utama batuk darah sebanyak 1 gelas sejak 24 jam sebelum masuk rumah sakit. Pasien mengaku hamil 7 bulan, sebelumnya pasien rutin ANC di bidan setiap bulan, dan sudah melakukan 2 kali pemeriksaan USG.

Pasien mengaku sudah batuk selama 2 bulan sebelum masuk rumah sakit, dahak kehijauan, dan sesak napas. Pasien juga mengaku ada keluhan demam, keringat malam, penurunan nafsu makan, dan penurunan berat badan sebanyak 5 kg dalam 3 bulan terakhir. Pasien mempunyai riwayat minum obat anti tuberkulosis pada tahun 2009 selama 6 bulan, dan pada akhir tahun 2010 sampai awal 2011, pasien mendapatkan terapi *fix dose combination* (FDC) selama 4 bulan dan terapi injeksi sebanyak 60 kali, tidak ada data apakah pasien dinyatakan bebas TB atau tidak.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak sakit sedang-berat, nadi 120x/menit, tekanan darah 110/70 mmHg, pernapasan 34x/menit dengan sungkup oksigen 6 liter/menit dan saturasi 95%. Pada pemeriksaan paru didapatkan suara bronchovesikuler positif di bagian kanan, krepitasi positif, tidak didapatkan adanya suara wheezing. Pada pemeriksaan evaluasi USG didapatkan kehamilan sesuai dengan 32 minggu dengan taksiran berat janin 2000 gram dan air ketuban cukup.

Pemeriksaan rontgen thorak didapatkan gambaran tuberkulosis paru dengan hasil pemeriksaan laboratorium memperlihatkan leukositosis (24.670 u/L), dan anemia mikrositik hipokrom (Hb 8,3). Pada saat itu pasien didiagnosis dengan G3P2 hamil 32 minggu janin presentasi kepala tunggal hidup, CAP (*Community Acquired Pneumonia*) suspek TB MDR, anemia mikrositik hipokrom. Pasien kemudian dirawat di ruang perawatan khusus paru dan diberikan terapi an-

tibiotic ceftazidime 2x1 gram IV, dan mendapatkan terapi pematangan paru serta transfusi PRC.

Setelah 4 hari perawatan, keluhan demam dan batuk darah tidak ada, namun kadang masih mengeluh sesak nafas dengan nadi berkisar 95-102x/menit, dan pernapasan 22x/menit, tidak ada kontaksi dan ketuban pecah. Pasien mengeluhkan gerak janin berkurang, saat pemeriksaan denyut jantung janin, didapatkan 180-200 dpm, tanpa adanya demam maupun takikardia pada ibu. Pada saat itu disimpulkan janin mengalami kondisi hipoksia, dan diputuskan untuk melakukan pengakhiran kehamilan perabdominam. Lahir bayi perempuan dengan berat 1450 gram, kecil masa kehamilan, Apgar skor 8/9, tidak terdapat kelainan kongental pada bayi.

Pada perawatan pasca operasi, didapatkan hasil *gene expert* positif. Pasien mendapatkan terapi lini kedua yaitu Pyrazinamide, Levofloxacin, Kanamycin, Ethionamide, dan Cysloserine. Pemeriksaan patologi anatomi yang dilakukan pada plasenta, didapatkan vili korialis dengan ukuran kecil, terdiri dari banyak kapiler dengan tampak syncytial knot dan degenerasi pada vili fibrinoid. Tali pusat mengandung 2 arteri dan vena sesuai dengan jaringan placenta trimester 3 dengan adanya tanda hipoksia dan tidak tampak adanya kelainan pada tali pusat. Tidak tampak gambaran histologi sesuai tubekulosis.

## Diskusi Kasus

Kasus MDR TB pada kehamilan membutuhkan penanganan khusus mengingat obat-obat yang diberikan umumnya kategori C yang berpotensi menyebabkan gangguan pada janin. Di Indonesia sampai saat ini belum ada data dan konsensus mengenai penanganan MDR TB selama kehamilan. Laporan 7 kasus yang dipaparkan oleh Shin, dkk pada tahun 2003 menyebutkan bahwa pemberian pengobatan pada wanita dengan MDR TB sebaiknya ditunda sampai trimester kedua dan beberapa obat lini kedua sebaiknya diberikan setelah usia kehamilan lebih dari 20 minggu, selama tidak ada kegawatan yang mengancam nyawa ibu. Namun Shin dkk juga mengatakan bahwa pengobatan MDR TB pada ibu hamil sangat bersifat individualis.<sup>2</sup>

Tatalaksana MDR TB pada kehamilan masih kontroversial, disatu sisi obat lini kedua yang digunakan untuk pengobatan MDR TB berpotensi teratogenik terhadap kehamilan dan kurang efektif dibandingkan dengan obat lini pertama. Disisi lain, jika pasien dengan MDR TB diberikan pengobatan yang kurang optimal, maka dapat membahayakan pasien tersebut. Oleh karena itu penanganan MDR TB dalam kehamilan melibatkan pendekatan multidisiplin antara ilmu kebidanan, kesehatan anak, pulmonologi serta kesehatan masyarakat. Pemberian regimen serta

**Tabel 1. Karakteristik Pasien**

Variabel	Kasus I (ny.H)	Kasus II (ny. J)	Kasus III (ny.A)
Usia Pasien	31 tahun	38 tahun	28 tahun
BB	40 kg	50 kg	Turun 5 kg dalam 3 bulan
Usia kehamilan saat pertama kali	UK 25 minggu (Poli)	UK 33 minggu (Poli)	UK 31-32 minggu (IGD)
Obstetri	G2P1, BSC 1x	G3P1A1, BSC 1x	G3P2
Pemeriksaan fisik	RR 28x/menit (NC 3L) Rhonki (+/+)	RR 20x/menit Rhonki (-/-)	RR 34x/menit (RM 6L) Rhonki (-/-)
Hb	9,1	10	8,3
Jenis kasus	Putus obat, <i>lost follow up</i>	Kambuh	Gagal terapi
Diagnosis TB MDR	Gene expert	Gene expert	Gene Expert
Resisten	Rifampisin	Rifampisin	Rifampisin
Mulai pengobatan	Usia hamil 26 minggu	Usia hamil 33 minggu	Pasca SC
Regimen obat	Ethi, Cs, Levo, PZA, Etham	Ethi, Cs, Levo, PZA, vit B6	Ethi, Cs, Levo, PZA, Km

**Tabel 2. Karakteristik Luaran Kehamilan**

Variabel	Kasus I (ny.H)	Kasus II (ny. J)	Kasus III (ny.A)
Lama pengobatan OAT lini kedua sampai bayi dilahirkan	10 minggu 3 hari	4 minggu 6 hari	-
Air ketuban	Cukup	Cukup	Cukup
Berat bayi lahir	2350 g, NKB KMK	2600 g, NKB SMK	1450 g, pertumbuhan janin terhambat
Apgar Skor	8/9	8/9	8/9
Kelainan kongenital pada bayi	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
Cara persalinan	SC elektif	SC cito	SC cito (gawat janin)
Usia Saat Dilahirkan	36 minggu	36 minggu	32 minggu
Plasenta	Tidak ada kelainan	Tidak ada kelainan	Tidak ada kelainan
Cairan lambung	Negatif	Negatif	Negatif

lamanya pengobatan ibu hamil dengan MDR TB perlu disesuaikan dengan masing-masing penderita sesuai dengan pola kerentanan pada kuman TB. Terapi biasanya dimulai setelah trimester kedua untuk menghindari efek teratogenik kecuali jika pasien tersebut merupakan pasien dengan HIV positif atau dalam kondisi yang mengancam nyawa.

Idealnya pengobatan MDR TB adalah dengan menggunakan obat lini kedua dimana hampir seluruhnya merupakan kategori C kecuali *aminoglycosides* yang merupakan kategori D. MDR TB di luar kehamilan diterapi dengan pemberian ethionamide, pyrazinamide, kanamicin, levofloxacin, ethambutol dan cycloserine selama 6-9 bulan fase intensif, dan fase lanjutan dengan *levofloxacin*, *ethionamide*, *ethambutol* dan *cycloserine* selama 18-24 bulan. Namun dibutuhkan beberapa modifikasi untuk penggunaan obat lini kedua pada pasien hamil dengan MDR TB. Aminoglycosides seperti kanamycin tidak diindikasikan untuk digunakan pada pasien hamil karena dapat menyebabkan ototoksik pada perkembangan janin. Penggunaan prothionamide dan ethionamide pada kasus MDR dengan kehamilan masih diperdebatkan mengingat pada penelitian dengan menggunakan hewan uji terjadi pertumbuhan terhambat, abortus, malformasi dan defek pada CNS, meskipun demikian pada kasus pasien 1 dan 2 sama-sama didapatkan adanya pemberian ethionamide, namun pada kasus 1 maupun kasus 2 tidak didapatkan kelainan pembentukan organ pada bayi pada gambaran evaluasi USG. Sedangkan pada kasus ke 3, pemberian obat lini kedua baru diberikan setelah persalinan terjadi.

Sama halnya dengan laporan kasus kehamilan dengan MDR TB lainnya, pada kedua kasus diatas didapatkan komplikasi dalam kehamilan, seperti oligohidramnion. Pada kasus pertama dan ketiga didapatkan adanya pertumbuhan janin terhambat (dibawah persentil 10) serta persalinan preterm terjadi pada ketiga kasus.

Tuberkulosis kongenital merupakan komplikasi yang jarang terjadi sebagai akibat dari penyebaran

hematogen ibu. Tuberkulosis kongenital sangat sulit untuk terdiagnosis karena sulit untuk membedakan infeksi tuberkulosis dengan infeksi lainnya. Gejala biasanya timbul dua atau tiga minggu setelah persalinan. Gejala yang sering muncul adalah hepatosplenomegali, gejala respirasi dan demam, serta didapatkan foto rontgen menunjukkan gambaran yang tidak normal.<sup>3</sup> Pada ketiga kasus tidak ditemukan adanya infeksi tuberkulosis pada sediaan plasenta.

MDR TB bukan kontraindikasi pada pasien yang ingin menyusui karena dosis obat MDR hanya sedikit yang dieksresikan pada ASI. Pada ketiga kasus, ASI tetap diberikan meskipun tidak secara langsung, dengan pemberian edukasi yang baik.<sup>4,5</sup> Untuk perawatan bayi dengan ibu MDR TB dapat dilakukan jika sputum ibu terbukti negatif, namun jika sputum ibu positif, maka perawatan sebaiknya dilakukan oleh keluarga lain dengan lingkungan berbeda dengan pasien dengan sputum BTA positif, untuk mencegah penularan ke bayi.<sup>5,6</sup>

#### Daftar Pustaka

1. Taylor AW, Mosimaneotsile B, Mathebula U, Mathoma A, Moathlodi R, Theebetsile I, Samandari T. Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2013;2013.
2. Shin S, Guerra D, Rich M, Seung KJ, Mukherjee J, Joseph K, Hurtado R, Alcantara F, Bayona J, Bonilla C, Farmer P. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clinical infectious diseases*. 2003 Apr 15;36(8):996-1003
3. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax*. 2001 Jun 1;56(6):494-9.
4. Schardein J. Chemically induced birth defects. CRC Press; 2000 Apr 11.
5. Rohilla M, Joshi B, Jain V, Kalra J, Prasad GR. Multidrug-Resistant Tuberculosis during Pregnancy: Two Case Reports and Review of the Literature. *Case reports in obstetrics and gynecology*. 2016.
6. Mittal H, Das S, Faridi MM. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: current recommendations & gaps in knowledge. *The Indian journal of medical research*. 2014 Jul;140(1):32.

