

KALIUM DI MULTIDRUG RESISTANCE TUBERKULOSIS DENGAN PENGOBATAN KANAMISIN

(Potassium in Multidrug Resistance Tuberculosis with Kanamycin)

J.B. Suparyatmo¹, B. Rina AS¹, Harzini², Sukma¹

ABSTRACT

Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) with bacillary resistance to at least isoniazid and rifampicin in vitro is a worldwide phenomenon. For MDR-TB second-line antibiotic agents that are more potent and more toxic must be used. One of them is kanamycin given intravenously every day for six (6) months therapy. Kanamycin is nephrotoxic and can lead to hypokalemia. This study is carried out to know the comparison between the potassium level before and after kanamycin therapy (2, 4 and 6 months after therapy). This study is a cohort retrospective design, comprising 34 patients who had a potassium baseline before therapy in Moewardi Hospital, Surakarta from January 2011–August 2012. The characteristic data included: age, sex, weight and comorbidity. The potassium level after 2, 4 and 6 months post therapy was compared with the potassium data baseline using One Way ANOVA test with $p < 0.05$, CI 95%. The difference between the potassium level after 6 months therapy and potassium baseline was significant, $p < 0.05$. However, the difference of the potassium level after 2 and 4 months after therapy was not significant, $p > 0.05$. Hypokalemia occurred in 6 patients after 2 months therapy, 8 patients after 4 months therapy and 3 patients after 6 months therapy. There was a significant difference between the potassium level after 6 months therapy and potassium baseline. Further study should be continued to know the existence of hypokalemia among MDR-TB patients

Key words: MDR-TB, kanamycin, hypokalemia

ABSTRAK

*Tuberculosis Multidrug Resistance (MDR-TB) merupakan tuberkulosis yang resisten terhadap isoniazid dan rifampisin secara in vitro yang menjadi fenomena di seluruh dunia. MDR-TB harus menggunakan pengobatan antibiotik lini kedua yang lebih kuat dan lebih toksik. Salah satunya adalah kanamisin yang diberikan intravena setiap hari selama enam (6) bulan pengobatan. Kanamisin bersifat nefrotoksik dan dapat menyebabkan hipokalemia. Penelitian bertujuan untuk mengetahui perbandingan kadar kalium sebelum dan sesudah pengobatan kanamisin (2, 4 dan 6 bulan setelah pengobatan). Desain penelitian ini adalah kohor retrospektif, yaitu 34 pasien yang memiliki data kadar kalium sebelum pengobatan di rumah sakit Moewardi, Surakarta masa waktu Januari 2011-Agustus 2012. Data ciri meliputi umur, jenis kelamin, berat badan dan komorbiditas. Kadar kalium dalam 2, 4 dan 6 bulan setelah pengobatan dibandingkan dengan kadar kalium sebelum pengobatan kanamisin dengan uji *one way anova*, $p < 0,05$, CI 95%. Ada perbedaan kadar kalium setelah pengobatan 6 bulan dibandingkan sebelum pengobatan, $p < 0,05$. Sebaliknya, tidak ada perbedaan kadar kalium pada 2 dan 4 bulan setelah pengobatan dibandingkan sebelum pengobatan. Hipokalemia terjadi pada 6 pasien setelah 2 bulan, 8 pasien setelah pengobatan 4 bulan dan 3 pasien setelah pengobatan 6 bulan. Kajian lebih lanjut sebaiknya dilakukan untuk mengetahui terjadinya hipokalemia di pasien MDR-TB.*

Kata kunci: MDR-TB, kanamisin, hipokalemia

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan masalah utama kesehatan dunia. Bersamaan dengan peningkatan penyakit ini timbul masalah baru yaitu TB *Multidrug Resistant Tuberculosis/MDR-TB*. Pada tahun 2011 WHO menyatakan ada 8,7 juta kejadian kasus baru. Secara umum kejadian TB kebal obat adalah terdiri dari 3,7% kasus baru dan 20% kasus riwayat pengobatan. Di negara berkembang jumlah penyakit MDR-TB berkisar 4,6-22,2%.¹⁻³

MDR-TB diobati dengan OAT lini kedua yang lebih berkemampuan dan lebih toksik. Kanamisin merupakan salah satu obat lini kedua yang diberikan ke pasien dalam bentuk suntikan selama lima (5) hari bertahap intensif. Kanamisin memiliki dampak nefrotoksik, ototoksik, vestibular toksisitas dan gangguan elektrolit. Kejadian gangguan elektrolit di pasien MDR-TB karena aminoglikosida terjadi menjadi sebesar 4,5%.^{4,5}

¹ Bagian/SMF PFDS Patologi Klinik dan Laboratorium Fakultas Kedokteran UNS/RSUD Dr. Moewardi. E-mail: aisyah_80@yahoo.com

² Bagian/SMF Pulmonologi Fakultas Kedokteran UNS/RSUD Dr. Moewardi

MDR-TB adalah resistensi basil *M.tuberculosis* terhadap rifampisin dan isoniazid dengan atau tanpa obat lain.^{4,6-8}

Ada lima celah terjadinya MDR-TB yaitu pemberian obat yang kurang adekuat, masa infeksius terlalu lama karena terlambat diagnosis dan pengobatan, pasien TB hanya diberikan pengobatan jangka pendek, pemberian pengobatan dengan monoterapi yang mengakibatkan perpindahan kuman karena obat yang ditambahkan tidak multipel dan tepat guna (*the amplifier effect*) serta keberadaan penyakit *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) mempercepat infeksi TB, sehingga terjadi perpanjangan masa waktu penyebab terkait.^{4,7,9}

Rifampisin merupakan obat aktif terhadap TB yang tumbuh dan yang stasioner. Mekanisme kerja rifampisin terjadi melalui hambatan pembuatan RNA dengan mengikat RNA polimerase TB. RNA polimerase merupakan oligomer yang tersusun atas empat rantai, 2 alfa, 1 beta dan 1 nascent. Tiap rantai disandi oleh gen yang berbeda, yaitu rantai beta oleh gen *rpobeta*. Resistensi TB >95% terhadap rifampisin terjadi karena perpindahan di gen *rpobeta* kodon 511, 516, 518 dan 522.¹⁰

Resistensi TB terhadap INH akibat gen *katG* hilang, karena perpindahan noktah dengan kekerapan antara 20–80%. Perpindahan tersering terjadi di daerah S315T yang teramat kira-kira sebanyak 50% isolat. Perpindahan di daerah ini menyebabkan aktifitas katalase berkurang 50%. Aktifitas gen *katG* diatur oleh gen *furA* yang juga dapat berpindah. Perpindahan juga dapat terjadi di gen *inhA* yang terjadi di 15–43% isolat. Berbagai lokus berpindah *inhA* terjadi di S94A, 121T dan 121V.¹⁰

Ada beberapa patokan pasien terduga MDR-TB berdasarkan program nasional yaitu, kasus penyakit kronis atau pasien gagal diobati dengan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) golongan II, pasien dengan periksaan dahak tetap positif setelah bulan ketiga dengan OAT golongan II, pasien yang pernah diobati TB termasuk OAT lini kedua seperti kuinolon dan kanamisin, pasien gagal diobati dengan OAT golongan I, pasien dengan periksaan dahak tetap positif setelah disisipi OAT golongan I, kasus TB kambuh, pasien yang kembali setelah lalai pada pengobatan golongan I dan atau II, pasien terduga TB dengan keluhan karena yang bersangkutan dikonfirmasi tinggal dekat pengidap MDR-TB termasuk petugas kesehatan yang bekerja di bangsal MDR-TB, serta pasien HIV.¹

Diagnosis MDR-TB dipastikan dengan pemeriksaan dan uji kepekaan di laboratorium dengan jaminan mutu dari luar. Jika hasil uji kepekaan terdapat *M.tuberculosis* yang kebal minimal terhadap rifampisin dan INH, maka dapat ditetapkan terdiagnosis MDR-TB.¹

Aturan baku MDR-TB di Indonesia adalah: 6Z-(E)-Kn-Lfx-Eto-Cs/18Z-(E)-Lfx-Eto-Cs. Catatan: Z: Pirazinamid, E: Etambutol, Kn: Kanamisin, Lfx: Levofloksasin, Eto: Etionamid, Cs: Sikloserin, Etambutol tidak diberikan bila terbukti resisten.¹

Setiap aturan MDR-TB terdiri dari sekurang-kurangnya empat (4) macam obat dengan keberhasilannya yang pasti atau hampir mendekati. Para Amino Salisilat (PAS) ditambahkan ketika ada resistensi yang diperkirakan atau hampir dipastikan ada dalam fluorokuinolon. Kapreomisin diberikan bila terbukti pasien resisten terhadap kanamisin. Dosis obat berdasarkan berat badan. Obat suntikan (kanamisin/kapreomisin) digunakan sekurang-kurangnya selama enam (6) bulan atau empat (4) bulan setelah terjadi konversi kultur.¹ Masa waktu ini dikenal sebagai tahap intensif. Tahap intensif yang disarankan adalah berdasarkan kultur.¹

Pemberian obat suntik diteruskan sekurang-kurangnya enam (6) bulan dan minimal empat (4) bulan setelah hasil dahak atau kultur yang pertama menjadi negatif. Pendekatan individual termasuk hasil mengkultur, memeriksa dahak, membuat foto dada dan memeriksa kondisi klinis pasiennya juga dapat membantu memutuskan bilamana pemakaian obat suntik dihentikan. Lama pengobatan minimal adalah 18 bulan setelah konversi kultur.¹

Batasan konversi dahak, yaitu: pemeriksaan dahak dan kultur dua (2) kali berurutan dengan jarak pemeriksaan 30 hari menunjukkan hasil negatif. Suntikan diberikan lima (5) x/minggu selama rawat inap dan jalan. Kanamisin termasuk obat golongan aminoglikosida yang diberikan dalam bentuk suntikan intramuskular. Mekanisme kerjanya mengikat di sub unit 30S, sehingga terjadi penghambatan pembuatan protein dalam bakteri.^{11,12}

Aminoglikosida berkhasiat bakterisid hanya terhadap mikobakteri yang sedang membelah, oleh karena itu aminoglikosida hanya bermanfaat pada pengobatan tahap intensif saja. Yaitu ketika mikobakteri dalam jumlah besar sedang membelah diri, sedangkan pada tahap lanjut diperlukan OAT yang aktif terhadap mikobakteri intrasel yang membelah diri secara lambat.¹²

Aminoglikosida diserap kurang dari 1% di dalam usus. Semua aminoglikosida secara cepat diserap dalam bentuk suntikan. Kepekatan tertinggi terdapat di kortek renal dan vestibularnya. Aminoglikosida memiliki dampak samping ototoksik, nefrotoksik dan gangguan elektrolit (hipokalemia, hipomagnesemia dan hipokalsemia).^{11,12}

Pada MDR-TB, pemberian kanamisin menyebabkan kalium, magnesium, kalsium hilang lewat ginjal. Kanamisin juga dapat memicu hiperaldosteron sekunder yang memicu kalium dan magnesium hilang.

Magnesium merupakan kofaktor adenosin trifosfat di pompa kalium dan natrium, sehingga kalium yang hilang merupakan akibat umpan balik positif dari hipomagnesium.⁵

Mekanisme kerja kanamisin ini sama dengan obat diuretik yaitu menghalangi jalur klorida yang berkaitan dengan reabsorpsi natrium yang nanti akan menghambat pengangkutan di membran protein. Hal tersebut berakibat peningkatan natrium terjadi di tubulus kolektivus yang ditukar dengan kalium.¹⁴ Kalium diperiksa dengan metode ISE. Sebelum pengobatan kanamisin dan 2,4 dan 6 bulan sesudahnya.

METODE

Penelitian ini merupakan kajian kohor retrospektif untuk mengetahui perbandingan kepekatan kalium sebelum dan setelah pengobatan kanamisin di pasien MDR-TB yang datang ke RSUD dr. Moewardi, Surakarta.

Pemeriksaan tolok ukur penelitian yang diuji dilakukan di Instalasi Laboratorium Patologi Klinik sub bagian Kimia Klinik RSUD dr. Moewardi Surakarta.

Populasi sasaran adalah semua yang berobat di poliklinik MDR-TB RSUD dr. Moewardi Surakarta. Populasi terjangkau adalah mereka yang telah menjalani pengobatan selama enam (6) bulan di RSUD dr. Moewardi, Surakarta, dengan jangka waktu penelitian antara bulan Januari 2011–Agustus 2012. Pengambilan sampel dilakukan secara berurutan.

Patokan kesertaan meliputi: Semua pasien di poliklinik MDR-TB yang telah menjalani pengobatan minimal selama enam (6) bulan di RSUD dr. Moewardi, Surakarta. Semua pasien yang memiliki data kalium sebelum dan sesudah pengobatan kanamisin. Besar sampel pada penelitian ini menggunakan minimal yaitu sebanyak 34 buah.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Peserta pada penelitian ini adalah pasien MDR-TB yang berobat di poliklinik MDR-TB RSUD dr. Moewardi Surakarta, yang terdiri dari 135 pasien laki-laki dan

perempuan yang diperoleh dari data sekunder mulai dari bulan Januari 2011–Agustus 2012. Data ciri pasien ditampilkan di Tabel 1.

Ada perbedaan bermakna antara kepekatan kalium sebelum dan enam bulan sesudah pengobatan kanamisin ($P < 0,05$).

Kejadian hipokalemia adalah sebanyak 14,7%. Pada penelitian ini didapatkan kejadian hipokalemia pada bulan kedua ada enam (6) orang, bulan keempat delapan (8) orang dan bulan keenam didapatkan tiga (3) orang. Keberadaan penyakit komorbid dapat memperberat hipokalemia.⁵ Aminoglikosida dan kapreomisin menyebabkan ginjal membuang elektrolit, termasuk kalium, magnesium dan kalsium. Aminoglikosida mengimbas hiperaldosteronisme sekunder menyebabkan hilangnya kalium dan magnesium air kemih. Magnesium berfungsi sebagai kofaktor dalam adenosin yang bergantung trifosfatase untuk pengangkutan aktif natrium dan kalium melintasi membran sel. Penurunan kalium wasting lebih lanjut terjadi sebagai akibat dari kekurangan magnesium intraselular. Pada akhirnya hipomagnesemia dapat menimbulkan hipokalsemia, sebagian melalui dampak penekanan tingkat magnesium yang rendah pada hormon paratiroid.¹⁵

Kepekatan kalium akan menurun setelah pengobatan pada bulan kedua dan keempat. Namun, kadar kalium akan membaik pada bulan keenam karena berhubungan dengan respons pengobatannya.⁵

Tabel 1. Data ciri pasien MDR-TB

Tolok ukur	Jumlah keseluruhan pasien n=34
Umur	41,37 ± 2,82
Jenis kelamin	
Laki-laki (%)	20 (58,8%)
Perempuan (%)	14 (41,17%)
Berat badan (kg)	44,9 ± 0
Komorbid	
Penyakit diabetes melitus	3 (8,82%)
Hipotiroid	1 (2,9%)
Peningkatan enzim hati	2 (5,8%)

Tabel 2. Perbandingan kepekatan kalium sebelum dan setelah pengobatan kanamisin

Tolok ukur	Kalium sebelum pengobatan	Kalium sesudah pengobatan	P(*)
	Rerata ± SB (SD) (mEq/L)	Rerata ± SB (SD) (mEq/L)	
Dua (2) bulan setelah pengobatan	4 ± 0,70	3,62 ± 0,54	0,223
Empat (4) bulan setelah pengobatan	4 ± 0,70	3,55 ± 0,48	0,956
Enam (6) bulan setelah pengobatan	4 ± 0,70	3,72 ± 4,63	0,013

SIMPULAN DAN SARAN

Telitian ini menunjukkan bahwa kadar kalium menurun pada pasien MDR-TB yang mendapat kanamisin yang diberikan selama 6 (enam) bulan.

Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah sampel yang kecil. Perlu penelitian yang lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar sehingga diharapkan dapat diketahui sejauh mana penurunan kadar kalium yang disebabkan oleh kanamisin yang bermanfaat untuk tatalaksana pasien MDR-TB.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang tidak terhingga disampaikan kepada:

1. dr. Tahono Sp. PK (K) selaku Kepala Bagian PPDS 1 Patologi Klinik FK-UNS/RSUD Dr. Moewardi Surakarta atas saran dan penasehatan keahliannya
2. dr. Yuwono Sp.PK atas saran dan masukannya
3. dr. Maria Immakulata Diah P. Sp. PK, MSc atas saran dan masukannya
4. dr. Tonang D.A Sp.PK, PhD atas saran dan masukannya

Bapak Trimanto, S.Kep, bapak Andreas Endri Amk, bapak Wahyu W S.Kep dan ibu Yuni T.M yang telah membantu pengumpulan data

DAFTAR PUSTAKA

1. Burhan E, Uyainah A, Nawas A, Dhuny S, et al. Pedoman Nasional pelayanan kedokteran tata laksana tuberkulosis. Jakarta, Kementerian Kesehatan RI, 2013; 9-35

2. Syahuriri H, Zubir Z, Keliat EN, Abidin A. Tuberkulosis paru resisten ganda. *USU e-Repository*; 2008; 1-10
3. Prihatni D, Parwati I, Sjahid I, Rita C. Efek hepatotoksik anti tuberkulosis terhadap kadar aspartate aminotransferase dan alanine aminotransferase serum pasien tuberkulosis paru. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*; 2005; 12 (1): 1-5
4. Soepandi ZP. Diagnosis dan faktor yang mempengaruhi terjadinya MDR-TB. *Jurnal tuberkulosis Indonesia*. 2007; 17 (1829-5118): 16-8
5. Shin S, Furin J, Alcantara F, Hyson A, Joseph K, Sanchez E, et al. Hypokalemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Chest Journal*. (diunduh pada tanggal 7 may 2012, www.chestjournal.chestpubs.org) 2004; 125: 125.3.974, 974-980
6. Antoni AJ, Gracia P, Peter RD, Aruveke CH, Simon SH. Second-Line Antituberculosis Drugs in Children: A Commissioned Review for the World Health Organization 19th Expert Committee on Selection on Use of Essential Medicine. 2013; 31-35.
7. Nawas A. Penatalaksanaan MDR-TB dan strategi DOTS Plus. *Jurnal tuberkulosis Indonesia*. 2010; 7 (1829-5118): 1-7
8. Bang D. The management of tuberculosis: epidemiology, resistance and monitoring. *Darish medical buletin*. 2010; 1-7
9. Yew WW, Leung CC. Invited review; Management of multidrug-resistant tuberculosis: Update 2007. *Journal compilation asian pacific society of respirology*. 2008; 13: 1440-1843.2007.01180: 23-26.
10. Sjahurachman A. Diagnosis Multidrug resistant mycobacterium tuberculosis. *Jurnal tuberkulosis indonesia*. 2007; 7 (1829-5118): 8-11
11. Mughtar A. Farmakologi Obat Antituberkulosis (OAT) Sekunder. *Jurnal tuberkulosis indonesia*. 2006; 3 (2): 23-9
12. Goodman, Gilman. Aminoglycoside. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and pharmacological basis of therapeutics*. 11th Ed., United States of America, McGrawHill, 2008; 751-760
13. Katzung BG. Aminoglycosides and Spectinomycin. *Basic and Clinical Pharmacology*. 12th Ed., United States of America, McGrawHill, 2012; 821-823
14. Genunari FJ. Review article: Hypokalemia. *NEJM*. 1998; 139 (7): 451-7 (Downloaded from nejm.org on February 5, 2013)
15. Varma T, Saini A, Panchari R, Gupta N.R., Two unusual cases of severe recalcitrant hypocalcemia due to aminoglycoside-induced hypomagnesemia. *IJEM*. 2013; 17: S206-8