

Pemberian Vitamin C Dikontraindikasikan Pada Pengobatan Tuberkulosis dengan Isoniazid

Simanjuntak Janson, Wayan Erawan, M. Akbar Khan*

* Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

Korespondensi: Simanjuntak Janson, Dolog Malalayang, Malalayang 1, Manado.

Email: simanjuntak.janson@yahoo.co.id

Abstrak

Penelitian mencari pengobatan tuberkulosis yang lebih baik mengarahkan beberapa peneliti mencari manfaat vitamin C pada kasus tuberkulosis. Penelitian difokuskan pada terjadinya stres oksidatif pada kasus tuberkulosis yang menurunkan antioksidan tubuh penderita dan meningkatkan kejadian hepatotoksitas. Namun, apakah penderita tuberkulosis membutuhkan vitamin C pada proses pengobatan dengan obat antituberkulosis, termasuk isoniazid? Melalui tinjauan pustaka yang kami lakukan kami mendapatkan bahwa, pertama, pemberian vitamin C pada pengobatan tuberkulosis dengan isoniazid dapat menghambat aktivasi dan aktivitas isoniazid, sehingga efektivitas pengobatan tuberkulosis dengan isoniazid menurun. Kedua, penderita tuberkulosis tidak membutuhkan vitamin C untuk menurunkan stres oksidatif, karena dengan obat antituberkulosis saja sudah mampu menurunkan stres oksidatif pada penderita tuberkulosis.

Kata Kunci : isoniazid, tuberkulosis, vitamin C

Abstract

Research for better treatment of tuberculosis leads some researchers seeking the benefits of vitamin C in cases of tuberculosis. The study focused on the occurrence of oxidative stress in cases of tuberculosis that reduce antioxidants level of the patient and increase the incidence of hepatotoxicity. But, do the tuberculosis patients require vitamin C in the process of treatment with antituberculosis drugs, including isoniazid? Through the literature review we know that, first, the provision of vitamin C in the treatment of tuberculosis with isoniazid may inhibit the activation and activity of isoniazid, so that the effectiveness of treatment for tuberculosis with isoniazid decreased. Second, patients with tuberculosis do not need vitamin C to reduce oxidative stress, due to antituberculosis drugs have been able to reduce oxidative stress in patients of tuberculosis.

Keywords : isoniazid, tuberculosis, vitamin C

PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang mematikan dan termasuk tujuh besar penyebab kematian tertinggi di negara-negara dengan pendapatan sedang dan rendah pada tahun 2008. Menurut laporan Penanggulangan TB Global yang dikeluarkan oleh WHO pada tahun 2011, angka insidensi TB pada tahun 2010 diperkirakan mencapai 8,8 juta kasus (8,5 – 9,2 juta kasus).¹

Penyakit ini merupakan salah satu penyakit rakyat, yang tiap tahun mengambil banyak korban. Insidens TB paru di Indonesia tahun 2009 sebesar 189 (154-228) kasus per 100.000 penduduk. Jumlah kematian yang berhubungan dengan TB paru di Indonesia tahun 2009 sebesar 27 (16-41) kematian per 100.000 penduduk.²

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh basil tahan asam (BTA), *Mycobacterium tuberculosis*

(MTB) pada manusia, sejenis kuman berbentuk batang dengan ukuran panjang 1-4 μm dan tebal 0,3-0,6 μm .³ Sebagian besar dinding kuman terdiri atas asam lemak (lipid) antara lain glikolipid fenolik dan asam mikolat siklopropana, kemudian peptidoglikan dan arabinomannan. Lipid inilah yang membuat kuman lebih tahan terhadap asam alkohol sehingga disebut bakteri tahan asam (BTA) dan ia juga lebih tahan terhadap gangguan kimia dan fisis.⁴

Mycobacterium tuberculosis adalah bakteri fakultatif intraseluler yang bereplikasi dan bertahan hidup dalam makrofag.³ Proses metabolisme di dalam sel fagosit (makrofag) aktif yang terjadi pada waktu melakukan fagositosis, yang disebut *respiratory burst*, mengakibatkan awal terbentuknya senyawa oksigen reaktif (SOR) maupun senyawa nitrogen reaktif (SNR). Proses ini adalah pusat sistem pertahanan tubuh terhadap mikroba, dan dimaksudkan untuk merusak membran serta komponen sel lainnya dari organisme yang masuk. SOR dan SNR inilah yang berperan sebagai lini pertahanan terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.⁵

Terjadinya *respiratory burst* disertai pembentukan radikal superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$). Selama fagositosis, membran plasma membentuk invaginasi, sehingga superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$) dibebaskan ke dalam ruang vakuola. Superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$) yang dibebaskan, selanjutnya secara spontan atau enzimatis menghasilkan SOR lain, misalnya $\bullet\text{OH}$ dan H_2O_2 . Hasilnya adalah serangan terhadap membran dan senyawa lain dari sel bakteri, dan akhirnya lisis bakteri.⁵

Basil TB menginduksi senyawa oksidatif seperti SOR menyebabkan cedera jaringan dan peradangan. SOR sangat beracun untuk semua jenis sel, terutama pada lipid (sel lemak) menyebabkan peroksidasi. Efek pada membran sel menyebabkan disfungsi dan fibrosis paru-paru pada TB paru. Antioksidan mengikat radikal bebas dan menekan aksi SOR dan dengan demikian melindungi tubuh manusia dari peradangan jaringan.³

Dalam banyak penelitian, konsentrasi malondialdehid (MDA), produk dari peroksidasi lipid ditemukan secara signifikan

lebih tinggi dan konsentrasi vitamin C, E dan status antioksidan total (SAT) lebih rendah pada pasien TB baru daripada orang sehat dan berhubungan dengan keparahan klinis. Ada hubungan terbalik antara MDA dan vitamin C. Ini menunjukkan ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan pada pasien TB.³

Penelitian yang dilakukan Lamsal dkk, pada kasus TB paru dengan BTA positif didapatkan kadar MDA serum dan nitrit secara signifikan lebih tinggi dan kadar vitamin C dan E plasma lebih rendah sebelum dimulainya pemberian obat antituberkulosis (OAT) dibandingkan dengan kontrol (orang sehat tanpa OAT). Tapi kadar MDA dan nitrit secara signifikan menurun dan kadar vitamin C meningkat setelah 2 bulan pemberian OAT dibandingkan dengan sebelum pemberian OAT. Peningkatan kadar MDA dan nitrit bersamaan dengan penurunan kadar vitamin C dan E sebelum dimulainya pemberian OAT merupakan akibat dari peroksidasi lipid dan stres oksidatif.³

Kowalski L dkk menemukan penurunan aktivitas antioksidan plasma pada pasien TB dibandingkan dengan kontrol sebelum dan setelah terapi dengan OAT. Dia mengamati pasien yang memakai vitamin C dan (setelah 1 bulan pemberian OAT) menunjukkan peningkatan aktivitas antioksidan plasma.³

Inilah alasan pertama mengapa beberapa peneliti menyarankan menyertakan pemberian vitamin C pada pengobatan penderita tuberkulosis. Peningkatan stres oksidatif pada kasus TB meningkatkan SOR dan SNR, termasuk radikal superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$), dan vitamin C, salah satu jenis antioksidan, mampu menurunkan kejadian stres oksidatif ini.

Isoniazid (INH) adalah antibiotik lini pertama yang digunakan dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. INH adalah salah satu agen terapeutik yang paling efektif dan banyak digunakan untuk pengobatan TB.⁶

Dalam percobaan yang dilakukan oleh Ergul dkk, didapatkan bahwa pemberian INH pada tikus sehat dapat meningkatkan nilai enzim AST dan ALT serum dibandingkan dengan tikus yang tidak diberi INH. Studi yang dilakukan oleh Sodhi dkk, mereka

memberikan INH dan rifampisin i.p. dengan dosis 50 mg/kg per hari pada tikus. Setelah 2 minggu perlakuan, mereka mengamati peningkatan signifikan nilai enzim ALT dan AST serum dan bilirubin serum dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dari dua percobaan tersebut menunjukkan bahwa pengobatan tuberkulosis menggunakan isoniazid dapat meningkatkan nilai enzim AST dan ALT serum, menunjukkan bahwa terjadi cedera jaringan hepatic.⁷

INH adalah stimulator kuat enzim sitokrom P₄₅₀2E1 (CYP2E1). Dalam percobaan yang dilakukan pada tikus oleh Yue dkk, yang mana hepatotoksitas terjadi pada pemberian INH, mereka menemukan korelasi positif antara kadar ALT, hidrazin plasma dan CYP2E1, dan dilaporkan bahwa stimulasi CYP2E1 dengan hidrazin berperan penting dalam hepatotoksitas. CYP2E1 juga merupakan enzim yang menghasilkan superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$) dan radikal hidroksil.⁷

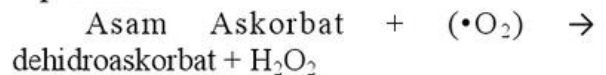
Melalui hasil penelitian yang diperoleh, Ergul dkk, cedera jaringan hepatic yang disebabkan oleh INH berhubungan dengan stres oksidatif, dan pemberian INH dengan vitamin C dosis rendah dapat mengurangi kerusakan jaringan hati. Sebuah studi pada hewan oleh Matsuki dkk, menunjukkan bahwa pemberian vitamin C dikombinasikan dengan INH mengurangi struktur radikal hidrazin, metabolit utama INH yang menginduksi hepatotoksik.⁷

Inilah alasan kedua mengapa beberapa peneliti menyarankan menyertakan pemberian vitamin C pada pengobatan penderita tuberkulosis. Pemberian INH menyebabkan cedera jaringan hepatic (hepatotoksitas) melalui peningkatan radikal superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$), dan pemberian vitamin C dapat mengurangi kerusakan jaringan hepatic.

Efek negatif radikal bebas dapat dicegah oleh antioksidan salah satunya adalah vitamin C. Vitamin C bereaksi dengan berbagai macam SOR dan SNR yang ada dalam darah atau di dalam sel yaitu dengan medonorkan elektronnya untuk radikal bebas tersebut (*scavenger*). Beberapa radikal bebas dan spesies reaktif yang bereaksi dengan

vitamin C adalah radikal hidroksil, radikal hidroperoksil, radikal superoksida, radikal alkoksil, radikal peroksil, hidrogen peroksida, radikal peroksinitrit dan radikal nitrit oksida.⁸

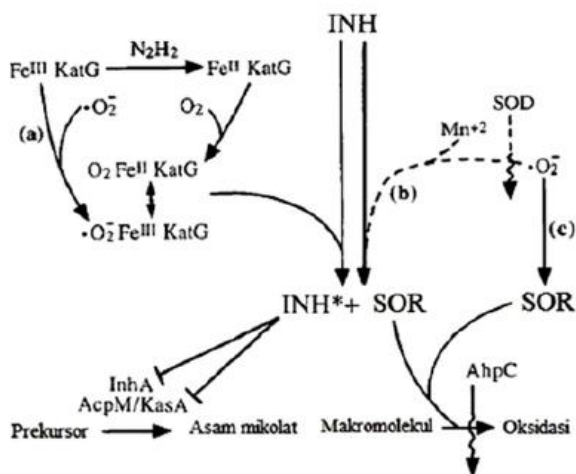
Reaksi asam askorbat dengan radikal superoksida :



Vitamin C merupakan donor elektron dan agen pereduksi. Semua aksi fisiologis dan biokimia vitamin C adalah karena aksinya sebagai donor elektron. Ketika vitamin C menyumbangkan elektron, mereka hilang berurutan. Spesies yang terbentuk setelah hilangnya satu elektron adalah radikal bebas, asam semidehidroaskorbik atau radikal askorbil. Secara sederhana, suatu radikal bebas reaktif dan mungkin berbahaya bisa berinteraksi dengan askorbat. Reaktivitas radikal bebas berkurang, dan terbentuk radikal askorbil yang kurang efektif. Setelah kehilangan elektron kedua, senyawa yang terbentuk adalah asam dehidroaskorbat. Sekali terbentuk, radikal askorbil dan asam dehidroaskorbat dapat dikembalikan menjadi asam askorbat.⁹

PEMBAHASAN

INH sebagai *prodrug* diaktifkan oleh protein KatG (katalase-peroksidase) atau aksi Mn^{2+} . Pada sebelah kiri gambar adalah skema yang menunjukkan bentuk istirahat KatG (Fe^{III} KatG) diubah menjadi bentuk aktif oleh dua jalur, salah satunya (a) membutuhkan superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$). Di sebelah kanan adalah skema yang menunjukkan aktivasi INH oleh jalur bergantung Mn^{2+} yang juga melibatkan superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$) (b), seperti ditunjukkan dengan penghambatan oleh superoksida dismutase (SOD). Jalur ini ditunjukkan dengan garis putus-putus karena tidak signifikan secara *in vivo*; secara *in vivo*, terdapat KatG-independen, yang aktivasinya tergantung peroksida. INH teraktivasi (INH^*) memblok sintesis asam mikolat. Spesies oksigen reaktif (SOR) muncul selama aktivasi INH atau dari adanya superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$). Protein AhpC muncul untuk membatasi akumulasi dari kerusakan oksidatif makromolekul yang diperkirakan akan timbul dari aktivasi INH atau adanya



superoksida ($\cdot\text{O}_2$).¹⁰

Percobaan yang dilakukan Wang dkk (1998) dengan menggunakan *Mycobacterium smegmatis* diketahui bahwa aktivitas INH meningkat ketika biakan kuman diberi perlakuan dengan plumbagin, suatu agen pereduksi yang dapat meningkatkan konsentrasi superoksida ($\cdot\text{O}_2$) intraseluler. Peningkatan aktivitas INH oleh plumbagin dihambat ketika *Mycobacterium smegmatis* diberi perlakuan dengan plasmid yang meningkatkan superoksida dismutase (SOD), untuk menurunkan konsentrasi superoksida ($\cdot\text{O}_2$).⁹ Percobaan Wang dkk tersebut menyimpulkan bahwa superoksida ($\cdot\text{O}_2$) menstimulasi aksi INH intraseluler.

Percobaan yang dilakukan oleh Wang dkk didukung oleh percobaan yang dilakukan oleh Bulatovic dkk (2002), dimana Bulatovic dkk mendapatkan bahwa plumbagin dan klorfazimin meningkatkan aktivitas antituberkulosis INH. Peningkatan aktivitas antituberkulosis INH dilihat melalui penurunan kadar hambat minimum (KHM) INH pada saat diberikan dengan plumbagin maupun klorfazimin dibandingkan saat diberikan dengan INH saja. Plumbagin adalah pereduksi untuk meningkatkan konsentrasi superoksida ($\cdot\text{O}_2$) intraseluler. Mekanisme yang tepat dari klorfazimin tidak diketahui, tetapi telah diajukan bahwa klorfazimin menghasilkan hidrogen peroksida dan superoksida ($\cdot\text{O}_2$) intraseluler. Oleh karena itu, mekanisme yang bergantung superoksida ($\cdot\text{O}_2$) penting bagi aktivasi INH.⁶

Kadar Hambat Minimum adalah kadar atau dosis obat terkecil yang masih dapat menghambat tumbuhnya kuman. Semakin

kecil KHM berarti semakin kecil dosis obat yang masih dapat menghambat tumbuhnya kuman, menunjukkan bahwa terjadi peningkatan aktivitas obat terhadap kuman, terjadi peningkatan efektivitas kerja obat dalam menghambat pertumbuhan kuman.

TBC3 merupakan isolat klinis *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap INH. Resistensi disebabkan adanya mutasi yaitu substitusi serin oleh treonin pada posisi 315 (S315T). Mutasi S315T ditemukan lebih dari 50% pada isolat-isolat klinis yang resisten terhadap INH. H37Rv merupakan strain *Mycobacterium tuberculosis* yang biasa dijadikan kontrol pada laboratorium.⁶

Berdasarkan hasil penelitian Bulatovic dkk pada tabel di atas, menunjukkan bahwa pada pemberian isoniazid dengan plumbagin maupun pemberian isoniazid dengan klorfazimin kadar hambat minimum isoniazid lebih rendah dibandingkan pada pemberian isoniazid saja, baik itu pada kelompok kontrol (H37Rv) maupun kelompok isolat resisten INH (TBC3). Hal ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan aktivitas isoniazid dalam menghambat pertumbuhan kuman. Plumbagin dan klorfazimin berperan dalam peningkatan aktivitas kerja isoniazid tersebut, terbukti melalui lebih kecilnya KHM isoniazid.

Penelitian Bulatovic dkk mengungkapkan bahwa superoksida ($\cdot\text{O}_2$) berperan di dalam mengaktivasi isoniazid. Aktivasi isoniazid oleh superoksida ($\cdot\text{O}_2$) menyebabkan struktur molekul isoniazid menjadi tereduksi. Struktur tereduksi tersebut, selanjutnya diikat secara kovalen oleh asam amino penyusun katalase yang dimiliki oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Akibatnya, katalase menjadi tidak aktif dan dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* dapat dirusak oleh H_2O_2 sehingga lisis.⁶

Melihat pada mekanisme aktivasi isoniazid, penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk, begitu juga penelitian yang dilakukan oleh Bulatovic dkk, superoksida ($\cdot\text{O}_2$) diperlukan pada aktivasi dan peningkatan aktivitas isoniazid. Vitamin C sebagai *scavenger* superoksida ($\cdot\text{O}_2$) akan menurunkan jumlah superoksida ($\cdot\text{O}_2$), sehingga pemberian pada pasien tuberkulosis dengan OAT, termasuk isoniazid, akan

Tabel 1. Kadar Hambat Minimum Isoniazid (INH)⁶

OBAT	KHM INH (µg/ml)	
	H37Rv (wild-type KatG)	TBC3 [KatG(S315T)]
Isoniazid	0.025	5
Isoniazid + plumbagin*	0.008	2.5
Isoniazid + klofazimin (0.1 µg/ml)	0.012	2.5

Keterangan :

* konsentrasi inhibitor terendah pada penggunaan plumbagin adalah 20 µM pada H37Rv dan 10 µM pada TBC3

jumlah superoksida ($\bullet\text{O}_2$), sehingga pemberian pada pasien tuberkulosis dengan OAT, termasuk isoniazid, akan menghambat aktivasi dan menurunkan aktivitas isoniazid terhadap basil *Mycobacterium tuberculosis*. Pengobatan tuberkulosis dengan isoniazid menjadi kurang efektif jika diberikan bersama vitamin C.

Tambahan, pada Pedoman Kontrol Tuberkulosis di New Zealand tahun 2010, penambahan produk yang mengandung vitamin C pada suspensi obat antituberkulosis harus dihindari. Ketika vitamin C ditambahkan ke suspensi obat, dapat mengurangi konsentrasi obat antituberkulosis dalam serum.¹¹

Berdasarkan hasil penelitian Pawar dkk pada tabel di bawah, terdapat penurunan kadar vitamin C plasma pada grup II (pasien TB dengan OAT) dan III (pasien TB dengan OAT dan tablet antioksidan) dibandingkan dengan grup I (orang sehat). Sebelum pengobatan atau perlakuan tidak ada perbedaan yang besar antara grup II dan grup III.

Selama dan setelah pengobatan, baik grup II maupun grup III, terjadi peningkatan kadar vitamin C plasma dibandingkan dengan sebelum pengobatan. Namun yang menjadi perhatian peneliti adalah perbandingan kadar vitamin C plasma antara grup II dan grup III selama dan sesudah pengobatan yang tidak jauh berbeda. Hal tersebut menyatakan bahwa pemberian OAT dan tablet antioksidan pada pasien TB tidak meningkatkan kadar vitamin C secara bermakna jika dibandingkan pada pasien TB dengan OAT saja. Pemberian OAT saja pada pasien TB sudah dapat meningkatkan kadar vitamin C plasma tanpa harus disertai pemberian tablet antioksidan.

Tambahan, walaupun pada grup II terjadi penurunan, kadar vitamin C plasma masih dalam kadar normal (7.83 ± 1.33 mg/L atau 0.783 ± 0.133 mg/dL). Menurut Burtis dan Ashwood kadar vitamin C plasma dapat dikategorikan menjadi 3 yaitu normal (≥ 0.3 mg/dL), beresiko defisiensi ($0.2-0.29$ mg/dL) dan defisiensi (< 0.2 mg/dL). Hal ini semakin menguatkan bahwa pada pasien TB tidak memerlukan pemberian tablet antioksidan, termasuk vitamin C, karena kadar vitamin C

Tabel 2. Kadar Vitamin C plasma pada kontrol & pasien TB sebelum, selama, & sesudah pengobatan³

Parameter	Kontrol Grup 1	Grup	Sebelum Pengobatan	Setelah pengobatan				
				Hari VII	Bulan I	Bulan II	Bulan III	Bulan VI
Vitamin C (mg/L)	14.54 ± 0.77	II	7.83 ± 1.33	7.91 ± 1.26	8.86 ± 1.20	10.80 ± 1.06	12.09 ± 0.81	12.86 ± 0.67
		III	7.84 ± 1.13	7.97 ± 1.20	9.12 ± 1.19	11.32 ± 1.19	12.80 ± 0.70	14.02 ± 0.89

plasma pasien TB masih dalam kategori normal.

SIMPULAN

Peningkatan superoksida ($\bullet\text{O}_2$) akan meningkatkan aktivasi dan aktivitas isoniazid. Vitamin C merupakan *scavenger* superoksida ($\bullet\text{O}_2$) yang akan menurunkan jumlah superoksida ($\bullet\text{O}_2$). Sehingga pemberian vitamin C akan menurunkan aktivasi dan aktivitas isoniazid terhadap *Mycobacterium tuberculosis* pada pengobatan tuberkulosis. Oleh karena itu, pemberian vitamin C dikontraindikasikan pada pengobatan tuberkulosis dengan isoniazid.

Pengobatan tuberkulosis dengan OAT saja, termasuk isoniazid, sudah dapat menurunkan stres oksidatif dan meningkatkan kembali kadar vitamin C plasma pasien tuberkulosis, walaupun tanpa disertai dengan pemberian vitamin C. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Lamsal dkk dan Pawar dkk, diketahui bahwa pemberian vitamin C tidak diperlukan pada pasien tuberkulosis yang mendapatkan pengobatan OAT termasuk isoniazid.

SARAN

Mengingat bahwa penelitian ini dilakukan secara tinjauan pustaka, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara eksperimental untuk membuktikan pengaruh vitamin C pada pengobatan tuberkulosis dengan isoniazid.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. Switzerland: World Health Organization; 2011.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil data kesehatan indonesia tahun 2011. Indonesia: Kemenkes RI; 2012.
3. Pawar BD, Adinath NS, Archana SK. Effect of micronutrients supplementation on oxidative stress and antioxidant in pulmonary tuberculosis. Biomedical Research 2011;22(4):455-9.
4. Sudoyo AW, Bambang S, Idrus A dkk.

- Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi V. Jakarta: InternaPublishing; 2010.
5. Suhartono E, Hasyim F, Bambang S. Stres oksidatif: dasar dan penyakitnya. Banjarmasin: Pustaka Banua; 2007.
6. Bulatovic V, Nancy W, James U dkk. Oxidative stress increases susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid. Antimicrobial agents and chemotherapy 2002;46(9):2765-71.
7. Ergul Y, Tulay E, Hafize U dkk. Effect of vitamin c on oxidative liver injury due to isoniazid in rats. Pediatrics International 2010;52:69-74.
8. Prasetyastuti. Korelasi antara kadar vitamin c dengan kadar methemoglobin darah lansia di Kecamatan Pakem Kabupaten Sleman. Berita Kedokteran Masyarakat 2009;25(1):9-11.
9. Padayatty SJ, Arie K, Yaohui W dkk. Vitamin c as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. Journal of the American College of Nutrition 2003;22(1):18-35.
10. Wang J, Richard B, Karl D. Role of superoxide in catalase-peroxidase-mediated isoniazid action against *Mycobacteria*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998;42(3):709-11.
11. Ministry of Health. Guidelines for tuberculosis control in New Zealand 2010. Wellington: Ministry of Health; 2010.