

KARYA TULIS ILMIAH

**HUBUNGAN PEMBERIAN OBAT ANTI TUBERKULOSIS DENGAN
KADAR ELEKTROLIT PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU
MULTIDRUG-RESISTANT DI RSUD PROVINSI NTB**

**Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada
Fakultas Kedokteran Universitas Mataram**



Oleh:

Pratiwi Anggraini

H1A020087

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MATARAM
MATARAM**

2023

**HUBUNGAN PEMBERIAN OBAT ANTI TUBERKULOSIS DENGAN
KADAR ELEKTROLIT PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU
MULTIDRUG-RESISTANCE DI RSUD PROVINSI NTB**

Pratiwi Anggraini, Indah Sapta Wardani, Prima Belia Fathana

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

E-mail: pratiwianggraini112@gmail.com

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran
Universitas Mataram

Informasi naskah

Jumlah tabel : 10

Jumlah gambar : 0

ABSTRAK

HUBUNGAN PEMBERIAN OBAT ANTI TUBERKULOSIS DENGAN KADAR ELEKTROLIT PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU *MULTIDRUG-RESISTANCE* DI RSUD PROVINSI NTB

Pratiwi Anggraini, Indah Sapta Wardani, Prima Belia Fathana

Latar Belakang: Hingga tahun 2019, *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa TB menempati peringkat pertama penyebab kematian akibat infeksi agen tunggal. Munculnya kasus TB Resistan Obat (TB-RO), termasuk *Multidrug Resistant-Tuberculosis* (TB-MDR) merupakan salah satu tantangan yang muncul dalam penanganan kasus TB. Tatalaksana TB-MDR yang membutuhkan waktu lebih lama tidak jarang dapat menimbulkan berbagai efek samping, salah satunya ketidakseimbangan elektrolit. Tujuan penelitian ini ialah untuk mengetahui karakteristik pasien TB-MDR di RSUD Provinsi NTB serta hubungan antara pemberian Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dengan kadar elektrolit pasien.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain penelitian kohort retrospektif. Subjek penelitian merupakan pasien TB-MDR di RSUD Provinsi NTB pada periode 2017-2023. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan uji t berpasangan dan uji *Wilcoxon* sebagai alternatif pada data yang tidak terdistribusi normal.

Hasil: Total 20 pasien TB-MDR dianalisis selama periode penelitian yang didominasi oleh laki-laki (60%). Efek samping berupa gangguan elektrolit yang muncul pada subjek penelitian ini meliputi hiponatremia (15%), hipokalemia (15%), hipokloremia (10%), dan hiperkloremia (20%). Terdapat hubungan yang signifikan antara pemberian OAT dengan kadar serum klorida pasien ($p=0,029$). Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara pemberian OAT dengan kadar serum natrium dan kalium pasien ($p=0,613$ dan $p=0,318$).

Simpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara pemberian OAT dengan kadar serum klorida pada pasien TB-MDR di RSUD Provinsi NTB.

Kata Kunci: TB-MDR, Obat Anti Tuberkulosis, Kadar Elektrolit

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN ANTI TUBERCULOSIS DRUGS ADMINISTRATION AND ELECTROLYTE LEVELS IN MULTIDRUG- RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS AT THE WEST NUSA TENGGARA PROVINCIAL HOSPITAL

Pratiwi Anggraini, Indah Sapta Wardani, Prima Belia Fathana

Background: As of 2019, the World Health Organization (WHO) reports that TB is the number one cause of death from single-agent infections. The emergence of Drug Resistant TB (DR-TB) cases, including Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) is one of the challenges that arise in handling TB cases. The management of MDR-TB which requires a longer time can often cause various side effects, one of which is electrolyte imbalance. The purpose of this study was to determine the characteristics of MDR-TB patients at the NTB Provincial Hospital and the relationship between the administration of Anti Tuberculosis Drugs (ATD) and patient electrolyte levels.

Methods: This study was an analytic observational study with a retrospective cohort research design. The research subjects were MDR-TB patients at NTB Provincial Hospital in the period 2017-2023. Statistical analysis was performed using the paired t test and Wilcoxon test as an alternative to data that was not normally distributed.

Results: A total of 20 MDR-TB patients were analyzed during the study period who were predominantly male (60%). Side effects in the form of electrolyte disturbances that appeared in the subjects of this study included hyponatremia (15%), hypokalemia (15%), hypochloremia (10%), and hyperchloremia (20%). There was a significant relationship between ATD administration and serum chloride levels ($p = 0.029$). There was no significant relationship between ATD administration and patients' serum sodium and potassium levels ($p=0.613$ and $p=0.318$).

Conclusion: There is a significant relationship between ATD administration and serum chloride levels in MDR-TB patients at The West Nusa Tenggara Provincial Hospital.

Keywords: MDR-TB, Anti-Tuberculosis Drugs, Electrolyte Levels

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini umumnya menyerang organ paru manusia, namun juga dapat menyerang hampir seluruh organ dan jaringan yang ada pada tubuh manusia. Sampai saat ini, Tuberkulosis masih menjadi salah satu masalah kesehatan dan penyebab utama kematian di seluruh dunia, meskipun beberapa upaya penanggulangan juga telah dilakukan di berbagai negara, tak terkecuali di Indonesia.¹

Sampai tahun 2019, *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa TB menempati peringkat ke-13 sebagai penyebab kematian di dunia, dan menempati peringkat pertama penyebab kematian akibat infeksi agen tunggal.² Secara global, WHO melaporkan sebanyak 10 juta (8,9-11 juta) kasus TB di dunia pada tahun 2020, dengan angka kematian sebanyak 1,4 juta kasus¹. Di Indonesia, tercatat 845.000 kasus TB pada tahun 2019.²

Jumlah kasus TB di Nusa Tenggara Barat (NTB) yang merupakan salah satu provinsi di Indonesia pada tahun 2018 dilaporkan mencapai 6.162 kasus. *Case Notification Rate* (CNR) yang menggambarkan jumlah kasus TB yang diobati dan dilaporkan di antara 100.000 penduduk di NTB pada tahun 2018 sebesar 123, yang mengalami penurunan dari tahun sebelumnya sebesar 134, 12 pada tahun 2017. Selain itu, angka keberhasilan pengobatan penderita TB bakteri tahan asam (BTA) positif, kasus baru di NTB pada tahun 2018 juga mengalami penurunan, yaitu dari 87,75 pada tahun 2017 menjadi 86,3%.³

Selain karena tingginya angka mortalitas dan morbiditas, TB masih menjadi salah satu tantangan kesehatan di dunia karena kesulitan dalam menangani kasus TB. Tantangan lain yang juga muncul dalam pencegahan dan pemberantasan kasus TB adalah munculnya kasus TB Resistan Obat (TB-RO).^{4,5} *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (TB-MDR) merupakan salah satu bagian dari kasus TB-RO.⁶

Penyakit TB-MDR didefinisikan sebagai TB yang resistan terhadap minimal dua jenis Obat Anti Tuberkulosis (OAT) berupa isoniazid dan rifampisin, dengan atau tanpa OAT lini pertama lainnya.⁶ Secara global, WHO mencatat 465.000

(400.000-535.000) kasus TB-MDR dengan angka kematian 182.000 (113.000-250.000) kasus pada tahun 2019. Sementara itu, di tahun yang sama, tercatat ada 24.000 kasus TB-MDR/TB-RR di Indonesia.²

Tantangan lainnya yang juga harus dihadapi adalah tatalaksana klinis TB-MDR yang lebih rumit dan membutuhkan durasi pengobatan yang lebih lama dibandingkan tatalaksana TB yang sensitif obat.⁷ Tatalaksana TB-MDR yang membutuhkan waktu lebih lama tidak jarang dapat menimbulkan berbagai efek samping, salah satunya ketidakseimbangan elektrolit.^{8,9} Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa beberapa pasien TB-MDR yang menjalani terapi mengalami gangguan elektrolit, yang didominasi oleh kasus hipokalemia dan hiponatremia.¹⁰⁻¹²

Beberapa penelitian terdahulu mengenai ketidakseimbangan elektrolit yang terjadi pada pasien yang menerima terapi OAT TB-MDR lebih banyak membahas terkait aspek kadar kalium. Belum banyak penelitian yang membahas kadar elektrolit pada pasien yang menerima terapi OAT TB-MDR secara keseluruhan berupa kadar natrium, kalium, dan klorida. Selain itu, di Provinsi Nusa Tenggara Barat sendiri belum ada yang melakukan penelitian yang membahas terkait ketidakseimbangan elektrolit pada pasien yang menerima terapi TB-MDR.

Oleh karena latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian terkait Hubungan Pemberian Obat Anti Tuberkulosis dengan Kadar Elektrolit yang meliputi kadar natrium, kalium, dan klorida pada Pasien Tuberkulosis *Paru Multidrug-Resistance* (MDR) di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain penelitian kohort retrospektif. Pada penelitian analitik observasional yang menggunakan desain penelitian kohort retrospektif, pengumpulan data yang berkaitan dengan variabel bebas dan variabel terikat dimulai dari efek yang telah terjadi, baru kemudian penyebab yang mempengaruhi efek tersebut ditelusuri ke belakang. Pengambilan data dilaksanakan dengan menggunakan data rekam medis

pasien TB-MDR di poliklinik TB-MDR RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat periode tahun 2017-2023.

Sampel dari penelitian ini diambil dari seluruh populasi terjangkau yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan salah satu metode *non-probability sampling*, yaitu *total sampling*. Dengan demikian, maka seluruh pasien TB-MDR yang sedang menerima terapi OAT di poliklinik TB-MDR fase awal di RSUD Provinsi NTB pada periode tahun 2017-2023 yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan terpilih menjadi sampel penelitian. Pengolahan data dilakukan dengan analisis bivariat menggunakan uji t berpasangan atau uji alteratifnya.

HASIL

Karakteristik Pasien TB-MDR

Berdasarkan data jenis kelamin, laki-laki lebih mendominasi sebesar 12 subjek penelitian (60%) dibandingkan dengan perempuan yang terdiri dari 8 subjek penelitian (40%). Berdasarkan data usia, mayoritas subjek penelitian berada pada kelompok usia 30-49 tahun (45%), dengan usia rata-rata $45,10 \pm 15,406$ tahun. Adapun dilihat dari data berat badan, mayoritas berada pada kelompok berat badan 36-45 kg (40%) dengan berat badan rata-rata $47,410 \pm 9,7018$ kg. Berdasarkan perhitungan indeks massa tubuh (IMT), mayoritas subjek penelitian (45%) berada pada kategori normal dengan rata-rata $18,7200 \pm 3,30406$ kg/m². Karakteristik demografi subjek penelitian penelitian ini dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1 Karakteristik Demografi Pasien TB-MDR

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	12	60
Perempuan	8	40

Usia			
	18-29 tahun	3	15
	30-49 tahun	9	45
	≥ 50 tahun	8	40
Berat Badan			
	30-35 kg	2	10
	36-45 kg	8	40
	46-55 kg	6	30
	56-70 kg	4	20
Indeks Massa Tubuh			
	<17 kg/m ²	5	25
	17-18,4 kg/m ²	1	5
	18,5-25 kg/m ²	9	45
	25,1-27 kg/m ²	1	5

Variabel kategorik disajikan dalam n%

Tabel 2 Rerata Karakteristik Demografi Pasien TB-MDR

Karakteristik	Frekuensi (n)	Mean	Standar Deviasi
Usia (Tahun)	20	45,10	15,406
Berat badan (kg)	20	47,410	9,7018
IMT (kg/m ²)	20	18,7200	3,30406

Variabel numerik terdistribusi normal disajikan dalam mean ± standar deviasi

Mayoritas subjek penelitian (60%) menerima terapi TB-MDR berupa kelompok OAT dengan obat injeksi, yaitu Km-Mfx-Eto-Hdt-Cfz-E-Z (Kanamisin, Moksifloksasin, Ethionamid, Isoniazid dosis tinggi, Clofazimin, Etambutol, dan Pirazinamid) dengan persentase sebanyak 60% . Sementara itu, dilihat dari jenis OAT yang dikonsumsi, hampir seluruh subjek penelitian mendapatkan jenis OAT clofazimin.

Tabel 3 Karakteristik Pengobatan Pasien TB-MDR

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Kelompok Obat		
OAT dengan injeksi	12	60
OAT oral	8	40
Jenis Obat		
Kanamisin	12	60
Moksifloksasin	12	60
Ethionamid	15	90
Ethambutol	15	90
Isoniazid dosis tinggi	15	90
Clofazimin	20	100
Pirazinamid	15	75
Bedaquiline	8	40
Levofloksasin	8	40
Linezolid	5	25
Sikloserin	5	25

Variabel kategorik disajikan dalam n%

Berdasarkan gejala klinis yang dialami pasien selama perjalanan penyakitnya, batuk merupakan gejala yang paling mendominasi (90%). Sementara itu, efek samping yang paling banyak muncul yaitu mual (60%) dan muntah (45%). Efek samping gangguan elektrolit pada subjek penelitian yang muncul berupa hiponatremia, hipokalemia, hipokloremia, dan hiperkloremia. Karakteristik klinis subjek penelitian ini dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 4 Karakteristik Klinis Pasien TB-MDR

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Gejala Klinis		
Batuk	18	90
Batuk darah	2	10

Sesak	8	40
Lemas	8	40
Nafsu makan berkurang	1	10
Efek Samping		
Mual	12	60
Muntah	9	45
Pendengaran menurun	1	5
Nyeri sendi	1	5
Hiponatremia	3	15
Hipokalemia	3	15
Hipokloremia	2	10
Hiperkloremia	4	20
Komorbid		
Diabetes Mellitus	6	30
Tidak ada komorbid	14	70

Variabel kategorik disajikan dalam n%

Karakteristik kadar elektrolit subjek penelitian dapat dilihat melalui kadar natrium, kalium, dan klorida sebelum dan sesudah pengobatan TB-MDR. Kadar natrium maksimum dan minimum pada bulan ke-0 secara berturut yaitu 180 mmol/L dan 123 mmol/L dengan nilai median sebesar 137,50 mmol/L. Sementara itu untuk kadar natrium pada bulan ke-1 memiliki nilai maksimum sebesar 143 mmol/L dan nilai minimum sebesar 129 mmol/L dengan nilai median 138,50 mmol/L. Data lebih lengkap terkait dengan kadar natrium pasien TB-MDR dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 5 Karakteristik Kadar Natrium Pasien TB-MDR

Kadar Natrium	Maksimum (mmol/L)	Minimum (mmol/L)	Median (mmol/L)
Bulan Ke-0	180	123	137,50
Bulan Ke-1	143	129	138,50

Variabel numerik tidak terdistribusi normal disajikan dalam median, nilai minimum, dan nilai maksimum

Karakteristik kadar kalium subjek penelitian dapat dilihat melalui nilai *mean* dan standar deviasi pada bulan ke-0 dan bulan ke-1. Data kadar kalium pada bulan ke-0 dan bulan ke-1 secara berturut sebesar $4,065 \pm 0,7903$ mmol/L dan $3,900 \pm 0,4091$ mmol/L. Data tersebut dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 6 Karakteristik Kadar Kalium Pasien TB-MDR

Kadar Kalium	Frekuensi (n)	Mean	Standar Deviasi
Bulan Ke-0	20	4,065	0,7903
Bulan Ke-1	20	3,900	0,4091

Variabel numerik terdistribusi normal disajikan dalam mean \pm standar deviasi

Karakteristik kadar klorida subjek penelitian dapat dilihat dari nilai maksimum, minimum, serta nilai median pada bulan ke-0 dan bulan ke-1. Data kadar klorida pada bulan ke-0 menunjukkan nilai maksimum dan minimum secara berturut yaitu 107 mmol/L dan 95 mmol/L dengan nilai median sebesar 101 mmol/L. Adapun kadar klorida pada bulan ke-1 menunjukkan nilai maksimum 111 mmol/L dan nilai minimum 94 mmol/L dengan nilai median 104 mmol/L. Data terkait kadar klorida tersebut dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 7 Karakteristik Kadar Klorida Pasien TB-MDR

Kadar Klorida	Maksimum (mmol/L)	Minimum (mmol/L)	Median (mmol/L)
Bulan Ke-0	107	95	101
Bulan Ke-1	111	94	104

Variabel numerik tidak terdistribusi normal disajikan dalam median, nilai minimum, dan nilai maksimum

Hubungan Pemberian OAT dengan Kadar Elektrolit Pasiin TB-MDR

Berdasarkan hasil analisis bivariat pemberian OAT dengan kadar elektrolit pasien TB-MDR menggunakan uji t berpasangan dan uji alternatifnya berupa uji *Wilcoxon* pada data yang tidak terdistribusi normal, hanya terdapat satu variabel terikat yang menunjukkan adanya hubungan, yaitu kadar klorida. Hasil analisis uji statistik menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara pemberian OAT dengan kadar elektrolit berupa klorida pada pasien TB-MDR dengan *p-value* sebesar 0,029. Dari 20 subjek penelitian yang diuji, 18 di antaranya mengalami perubahan kadar serum klorida setelah pemberian OAT. Sementara itu, pemberian OAT tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kadar natrium dan kalium subjek penelitian. Meskipun demikian, sebanyak 20 subjek penelitian mengalami perubahan kadar natrium dan 18 subjek penelitian mengalami perubahan kadar kalium setelah pemberian terapi. Hasil analisis tersebut dapat dilihat dalam tabel berikut.

Tabel 8 Hubungan Pemberian OAT dengan Kadar Elektrolit Pasiin TB-MDR

Variabel	Frekuensi (N)	<i>P-value</i>
Natrium	20	0,613 _b
Kalium	20	0,318 _a
Klorida	20	0,029 _b

Keterangan: a= Uji t berpasangan; b= Uji *Wilcoxon*

Berdasarkan pengelompokan OAT berupa pemberian OAT dengan injeksi atau oral, hubungan yang signifikan hanya terlihat diantara pemberian kelompok OAT oral dengan perubahan kadar klorida dengan *p-value* sebesar 0,046, dimana dari 8 subjek penelitian yang menerima terapi tersebut, 6 diantaranya mengalami perubahan kadar klorida setelah pemberian terapi.

Tabel 9 Hubungan Kelompok OAT dengan Kadar Elektrolit Pasien TB-MDR

Variabel	Frekuensi (N)	<i>P-value</i>
Natrium		
OAT dengan injeksi	12	0,813 _b
OAT oral	8	0,673 _b
Kalium		
OAT dengan injeksi	12	0,360 _a
OAT oral	8	0,644 _a
Klorida		
OAT dengan injeksi	12	0,288 _b
OAT oral	8	0,046 _a

Keterangan: a= Uji t berpasangan; b= Uji *Wilcoxon*

Selain itu, dilihat dari hubungan antara masing-masing jenis OAT dengan kadar elektrolit pasien, didapatkan hubungan yang signifikan antara pemberian OAT jenis Clofazimin dengan kadar klorida, Bedaquilin dengan kadar klorida, dan Levofloksasin dengan kadar klorida. Pemberian Clofazimin dengan kadar klorida berhubungan secara signifikan dengan *p-value* sebesar 0,029 dimana 18 dari 20 subjek mengalami perubahan kadar klorida setelah terapi. Pemberian OAT jenis Bedaquilin berhubungan dengan kadar klorida, dimana dari 8 subjek yang menerima terapi tersebut, 6 subjek diantaranya mengalami perubahan kadar klorida dan didapatkan *p-value* sebesar 0,046. Adapun pemberian OAT jenis Levofloksasin berhubungan dengan kadar klorida dengan *p-value* sebesar 0,046. Adapun tabel terkait hubungan jenis OAT dengan kadar elektrolit ini dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 10 Hubungan Jenis OAT dengan Kadar Elektrolit Pasin TB-MDR

Variabel	Frekuensi (N)	<i>P-value</i>
Natrium		
Kanamisin	12	0,560 _a
Moksifloksasin	12	0, 560 _a
Clofazimin	20	0,687 _a
Etambutol	15	0,578 _a
Pirazinamid	15	0, 578 _a
INH dosis tinggi	15	0, 578 _a
Ethionamid	15	0,945 _a
Bedaquiline	8	0,67 _b
Levofloksasin	8	0,673 _b
Linezolid	5	0,687 _a
Sikloserin	5	0, 687 _a
Kalium		
Kanamisin	12	0,360 _a
Moksifloksasin	12	0, 360 _a
Clofazimin	20	0,318 _a
Etambutol	15	0,118 _a
Pirazinamid	15	0, 118 _a
INH dosis tinggi	15	0, 118 _a
Ethionamid	15	0,253 _a
Bedaquiline	8	0,644 _a
Levofloksasin	8	0,644 _a
Linezolid	5	0,401 _a
Sikloserin	5	0, 401 _a

Variabel	Frekuensi (N)	P-value
Klorida		
Kanamisin	12	0,288 _b
Moksifloksasin	12	0,288 _b
Clofazimin	20	0,029 _b
Etambutol	15	0,232 _b
Pirazinamid	15	0,232 _b
INH dosis tinggi	15	0,232 _b
Ethionamid	15	0,655 _b
Bedaquiline	8	0,046 _b
Levofloksasin	8	0,046 _b
Linezolid	5	0,055 _a
Sikloserin	5	0,055 _a

Keterangan: a= Uji t berpasangan; b: Uji *Wilcoxon*

PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien TB-MDR

Pada penelitian ini, lebih dari separuh subjek penelitian penelitian (60%) merupakan pasien laki-laki. Karakteristik yang serupa juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Aung et al (2014) di Aung San, Yangon, Myanmar dengan 65% dari subjek penelitian merupakan laki-laki.⁷ Beberapa penelitian serupa yang dilakukan di Indonesia juga memiliki karakteristik subjek penelitian yang didominasi oleh laki-laki seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Harahap et al (2022) di RSUP dr. Hasan Sadikin, Bandung (57%).¹² Hal ini dikaitkan dengan kegiatan laki-laki yang lebih aktif dan lebih banyak menghabiskan waktu di luar rumah dibandingkan perempuan yang juga berpotensi melakukan kontak lebih banyak dengan orang lain sehingga lebih berpotensi tertular penyakit TB, termasuk TB-MDR.^{7,12}

Karakteristik demografi berupa usia dalam penelitian ini didominasi oleh kelompok usia 30-49 tahun (40%) dengan rata-rata usia 45 ± 15 tahun, dimana

usia terendah dan tertinggi secara berturut ialah 22 dan 87 tahun. Pada penelitian yang dilakukan oleh Reviono et al (2014) di RSUD dr. Moewardi, Surakarta, subjek penelitian penelitian didominasi oleh pasien dengan kelompok usia 20-40 tahun.⁸ Adapun penelitian lain yang dilakukan oleh Soeroto et al (2019) di RSUP dr. Hasan Sadikin, Bandung, ditemukan bahwa rata-rata usia pasien yang menjadi subjek penelitian adalah 39 ± 11 tahun.⁹ Sama halnya dengan jenis kelamin, hasil ini juga dikaitkan dengan aktifitas di luar, sehingga TB lebih sering menyerang usia produktif yang lebih aktif bekerja sehingga lebih berisiko terpapar kuman *M. tuberculosis*. Selain itu, kepatuhan meminum OAT pada usia produktif dikatakan lebih buruk karena dapat terganggu oleh pekerjaan saat sedang aktif bekerja.¹²

Berdasarkan berat badannya, mayoritas subjek penelitian berada pada kelompok berat badan 36-45 kg (40%) dengan berat badan rata-rata 47 ± 9 kg. Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh di RSUP dr. Hasan Sadikin, Bandung dengan rata-rata berat badan subjek penelitian penelitian yaitu 44,9 kg dan penelitian oleh Aung et al (2014) di Aung San, Yangon, Myanmar dengan rata-rata berat badan $49,75 \pm 6,21$.^{7,11} Data berat badan disini berkaitan dengan besaran dosis OAT yang akan diberikan kepada pasien TB, yang dalam hal ini merupakan pasien TB-MDR.¹³

Dilihat dari perhitungan Indeks Massa Tubuh (IMT), mayoritas subjek penelitian (45%) berada pada kategori normal yaitu 18,5-25 kg/m² dengan rata-rata 18,72 kg/m². Selain itu, 5 subjek penelitian diantaranya (25%) mengalami kekurangan berat badan tingkat berat, dan tidak ditemukan subjek penelitian dengan kelebihan berat badan tingkat berat. Karakteristik ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Ganiyu et al (2021), dimana 51,3% subjek penelitian memiliki IMT normal dengan rentang 18,5-24,9 kg/m² dan tidak ada satupun subjek penelitian yang mengalami obesitas berat (≥ 40 kg/m²). Kategori IMT pada pasien TB-MDR dapat berpengaruh terhadap efek samping yang ditimbulkan selama menjalani terapi.¹⁴

Karakteristik klinis pasien dalam penelitian ini terdiri atas gejala klinis pasien, efek samping yang timbul setelah pemberian OAT, dan penyakit komorbid yang diderita pasien. Pada penelitian ini, mayoritas pasien yang menjadi subjek

penelitian (90%) mengalami batuk sebagai tanda dan gejala klinis pada observasi awal, dengan gejala lainnya berupa batuk berdarah (10%), sesak (40%), lemas (40%), pusing (15%), serta penurunan nafsu makan dan berat badan (5%). Sejalan dengan penelitian lain yang dilakukan Aung et al (2014), gejala klinis yang mendominasi berupa batuk (70%) diikuti dengan demam (40%), nyeri dada (20%), penurunan berat badan (20%), dan penurunan nafsu makan (10%).⁷

Literatur lain menyatakan bahwa gejala utama yang umum muncul pada pasien TB paru ialah batuk selama dua minggu atau lebih yang dapat disertai dengan keluarnya dahak bercampur darah, lemas, nyeri dada, sesak napas, malaise, penurunan nafsu makan dan berat badan, badan menggigil, demam, hingga keluarnya keringat berlebih di malam hari.^{5,15} Gejala batuk yang muncul pada TB paru disebabkan oleh molekul yang dihasilkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* berupa glikolipid sulfolipid-1 (SL-1) yang dapat menstimulasi batuk melalui aktivasi neuron nosiseptif yang menginervasi paru-paru.¹⁶

Dalam penelitian ini, terdapat tiga kelompok OAT yang diberikan berupa kelompok OAT dengan injeksi (60%) yaitu Km-Mfx-Eto-H^{dt}-Cfz-E-Z dan kelompok OAT oral (40%) yaitu Bdq-Lfx-Cfz- H^{dt}-Z-E-Eto serta Bdq-Lfx-Lzd-Cfz-Cs. Pemilihan kelompok OAT yang akan diberikan disesuaikan dengan panduan yang telah ditetapkan, dan pada panduan terakhir yaitu pada tahun 2020, penggunaan obat injeksi sebagai pilihan terapi sudah tidak dianjurkan dan hanya menggunakan obat oral.¹³

Karakteristik klinis selanjutnya yang bisa dilihat dari pasien yaitu efek samping yang muncul setelah pemberian OAT, dimana mayoritas menunjukkan efek samping berupa mual (60%) dan muntah (45%). Efek samping lain yang muncul berupa pendengaran menurun (5%), nyeri sendi (5%), hipokalemia (15%), hiponatremia (20%), hipokloremia (10%), hiperkloremia (20%). Penelitian yang dilakukan oleh Reviono et al (2014) juga menunjukkan mual dan muntah sebagai keluhan tersering pada kasus TB-MDR juga ditemukan pada penelitian Reviono et al (2014), dengan persentase secara berturut yaitu 79,8% dan 78,9%.⁸

Pada penelitian yang dilakukan oleh Rahmawati, Pranggono, dan Ruslami (2016), efek samping yang muncul berupa mual, muntah, anoreksia, diare,

hiperurisemia, hipokalemia, gangguan pendengaran, hipotiroid, dan hepatotoksisitas imbas obat.¹⁰ Pada penelitian ini, obat yang secara spesifik menyebabkan efek samping yang telah disebutkan tidak dapat ditentukan. Namun, terdapat literatur lain yang menyebutkan beberapa obat yang dapat menimbulkan beberapa efek samping tersebut, seperti hiperurisemia dan hepatotoksisitas imbas obat yang diduga disebabkan oleh obat pirazinamid maupun levofloksasin.^{8,10}

Sementara itu, gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, dan diare pada penelitian sebelumnya disebutkan dapat disebabkan oleh obat jenis ethionamid, PAS, pirazinamid, maupun levofloksasin.^{8,10} Adapun gangguan elektrolit berupa hipokalemia pada penelitian yang dilakukan oleh Rahmawati et al (2016) dapat disebabkan oleh OAT golongan aminoglikosida berupa kanamisin. Selain itu, OAT injeksi tersebut juga dapat menyebabkan gangguan pendengaran¹⁰. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Reviono et al, dimana efek samping berupa gangguan pendengaran (59,6%) dan gangguan elektrolit (52,6%) muncul pada pasien yang diberikan obat golongan aminoglikosida.⁸

Pada penelitian yang dilakukan oleh Shin et al (2004), efek samping berupa gangguan elektrolit yang muncul berupa hipokalemia (31,3%), hipomagneemia (15,7%), dan 12,2% diantaranya mengalami hipokalemia dan hipomagneemia secara bersamaan.¹⁷ Pada penelitian yang dilakukan oleh suparyatmo et al (2014), ditemukan gangguan elektrolit berupa hipokalemia saat pemeriksaan pada bulan kedua setelah terapi (14,7%).¹¹

Pada penelitian yang dilakukan oleh Harahap et al (2022), subjek penelitian yang mengalami gangguan elektrolit berupa hiponatremia dan hipokalemia secara berturut sebanyak 33% dan 14,8%.¹² Penurunan kadar elektrolit berupa natrium pada subjek penelitiannya (33%) selain disebabkan oleh pengaruh OAT yang diberikan, juga dapat terjadi karena asupan yang berkurang (*low intake*) akibat anoreksia dan kehilangan nafsu makan karena inflamasi kronis pada tuberkulosis.¹²

Selain itu, penurunan kadar klorida yang menyebabkan kondisi hipokloremia pada subjek penelitian ini umumnya berkaitan dan sejalan dengan penurunan kadar elektrolit lainnya. Hal ini sejalan dengan penelitian yang

dilakukan oleh Olalekan et al (2015) yang menunjukkan bahwa penurunan kadar klorida sejalan dengan penurunan kadar natrium pada subjek penelitiannya.¹⁸ Adapun terkait dengan kondisi hiperkloremia yang dialami beberapa subjek penelitian ini dapat terbilang cukup jarang dijumpai pada penelitian serupa yang telah dilakukan sebelumnya. Namun, sebuah studi yang dilakukan oleh Tan et al (2013) menyebutkan bahwa kadar klorida dapat meningkat selama maturasi fagosom dalam proses infeksi kuman M.TB.¹⁹

Kejadian efek samping di beberapa penelitian sebelumnya terbilang cukup bervariasi, yang kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya panduan OAT yang bervariasi, perbedaan penyakit komorbid yang dimiliki, dan kondisi lain dari pasien yang berbeda satu sama lain.⁸ Berdasarkan penyakit komorbid yang diderita, mayoritas (70%) subjek penelitian tidak memiliki penyakit komorbid, dan sisanya (30%) mengidap penyakit komorbid berupa Diabetes Mellitus tipe 2. Pada penelitian yang dilakukan oleh Suparyatmo et al (2014), mayoritas subjek penelitian (88,28%) tidak memiliki penyakit komorbid, dan sisanya menderita Diabetes Mellitus tipe 2 serta hipotiroid.¹¹ Penyakit komorbid dalam hal ini dapat dikaitkan dengan keparahan efek samping yang dapat ditimbulkan selama pengobatan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Reviono et al (2014), beberapa penyakit kronik termasuk diabetes mellitus tipe 2 berhubungan dengan defisiensi kalium maupun magnesium.⁸

Hubungan Pemberian OAT dengan Kadar Elektrolit Pasien TB-MDR

Hasil analisis statistik dengan uji t berpasangan dan alternatifnya berupa uji *Wilcoxon* pada data yang tidak terdistribusi normal hanya menunjukkan hubungan yang signifikan antara pemberian OAT dengan kadar serum klorida pasien TB-MDR dengan *p-value* sebesar 0,029 ($<0,05$). Sementara itu, pemberian OAT tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kadar elektrolit lain berupa natrium dan kalium pada pasien TB-MDR yang menerima terapi.

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Aung et al (2014) yang menunjukkan hasil bahwa nefrotoksisitas termasuk ketidakseimbangan elektrolit tidak berhubungan dengan karakteristik pasien maupun pemberian obat

kanamisin, baik dari segi dosis hingga frekuensi pemberian obat. Hal ini dikarenakan sifat dari efek samping tersebut yang tidak dapat diprediksi dan umumnya bersifat ringan dan reversible. Selain itu, pemberian terapi pada pasien dengan TB-MDR tidak hanya melibatkan satu obat tertentu, sehingga efek samping tersebut juga dapat dipengaruhi oleh kombinasi obat lain.¹⁷

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Soeroto et al (2019) yang menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara pemberian OAT terhadap penurunan kadar kalium pasien TB-MDR yang diberikan terapi dengan kanamisin dan kapreomisin. Kedua obat tersebut dapat menimbulkan ketidakseimbangan elektrolit melalui stimulasi dari *calcium sensing receptor* (CaSR) oleh obat-obatan tersebut. Stimulasi oleh obat-obatan ini dapat mengganggu transpor elektrolit pada lengkung Henle yang melibatkan empat jalur berbeda, yaitu *Na, K, Cl symporter channel* (NKCC2), *renal outer medullary potassium channel* (ROMK), Na/K ATPase, dan *paracellular diffusion*. Hambatan pada jalur ini menyebabkan terganggunya reabsorpsi kalium pada lengkung Henle, sehingga ekskresi kalium akan meningkat.^{9,17}

Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa penurunan kadar elektrolit berupa natrium, kalium, dan klorida umumnya berhubungan dan sejalan satu sama lain. pada penelitian yang dilakukan oleh seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Olalekan et al (2015), menunjukkan bahwa penurunan kadar klorida sejalan dengan penurunan kadar natrium pada subjek penelitiannya.¹⁸

Efek samping lain yang ditimbulkan dari pemberian OAT seperti muntah dan diare juga dapat berkontribusi terhadap kehilangan elektrolit melalui saluran pencernaan.¹⁷ Diare terjadi karena penyakit TB-MDR dapat mempengaruhi fungsi saluran gastrointestinal yang menyebabkan perubahan pada *bowel habit*.¹² Penurunan kadar elektrolit ini kemudian juga dapat diperparah apabila terjadi kurangnya asupan (*low intake*) akibat kehilangan nafsu makan yang disebabkan oleh pengaruh penyakit TB terhadap susunan saraf pusat melalui modulasi berbagai jenis sitokin.¹² Selain itu, kondisi klinis pasien berupa penyakit kronik lain yang dimiliki seperti diabetes mellitus tipe 2 juga dapat menyebabkan gangguan elektrolit pada pasien TB-MDR yang sedang menjalani terapi.⁸

Selain penurunan kadar elektrolit, pada penelitian ini juga ditemukan peningkatan kadar elektrolit pada beberapa subjek penelitian yang menuju pada rentang normal. Pada penelitian yang dilakukan oleh Mrudula dan Patil (2019), juga ditemukan perbaikan kadar elektrolit setelah empat bulan pemberian terapi TB-MDR. Hal ini disebabkan karena adanya deteksi dini yang baik sehingga intervensi termasuk suplementasi dapat segera diberikan.²⁰

Perbedaan signifikansi korelasi pada penelitian ini dengan beberapa penelitian sebelumnya dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor lain yang tidak diteliti dalam penelitian ini seperti kepatuhan minum obat, suplementasi dan faktor pola diet yang dijalani juga dapat mempengaruhi kadar elektrolit subjek penelitian.^{9,18} Faktor lain yang dapat berkontribusi juga dapat dilihat dari perbedaan besar subjek penelitian dan perbedaan karakteristik pasien melalui kriteria inklusi dan eksklusi yang dapat menjadi faktor perancu yang berpengaruh terhadap variabilitas distribusi subjek penelitian.¹²

Ketidakeimbangan elektrolit nantinya dapat bermanifestasi dengan gejala ringan hingga berat seperti fatigue, kram, muntah, tetani, kejang, hingga aritmia jantung.^{17,21} Oleh karena itu, *follow up* yang rutin dan teratur serta tatalaksana sedini mungkin terhadap efek samping yang muncul merupakan salah satu hal yang penting terutama pada pemberian OAT lini kedua untuk pasien TB-MDR.^{7,21}

KESIMPULAN

Karakteristik demografi pasien TB-MDR didominasi oleh laki-laki (60%), kelompok usia 30-49 tahun (40%), kelompok berat badan 36-45 kg (40%), dan IMT normal (45%). Adapun karakteristik klinis pasien TB-MDR didominasi oleh gejala batuk (90%), efek samping pengobatan mual (60%) dan muntah (45%), dan komorbid DM tipe 2 (30%). Efek samping berupa gangguan elektrolit yang muncul pada subjek penelitian ini meliputi hiponatremia (15%), hipokalemia (15%), hipokloremia (10%), dan hiperkloremia (20%). Ditemukan hubungan yang signifikan antara pemberian OAT dengan kadar serum klorida pasien ($p= 0,029$). Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara pemberian OAT dengan kadar serum natrium dan kalium pasien ($p=0,613$ dan $p=0,318$).

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021*, <https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021> (2021).
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis report 2020*, <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports> (2020).
3. Lestari AP, Fathana PB, Affarah WS. The Correlations of Knowledge, Attitude and Practice with Compliance in Treatment of Pulmonary Tuberculosis Patients in Puskesmas Cakranegara. *J Biol Trop* 2021; 21: 65–71.
4. Restinia M, Khairani S, Manninda R. Faktor Resiko Penyebab Multidrug Resistant Tuberkulosis: Sistematis Review. *Pharm Biomed Sci J* 2021; 3: 9–16.
5. Syahrezki M. Faktor Risiko Tuberkulosis Multidrug Resistant (TB-MDR). *J Agromed Unila* 2015; 2: 413–18.
6. World Health Organization. *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Drug-Resistant Tuberculosis Treatment*, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> (2020).
7. Aung TY, Thwin MH, Zin T, et al. Comparative Pharmacokinetics of Kanamycin between Multi-drug Resistant Tuberculosis Patients and Healthy Volunteers. *Int J Med Pharm* 2014; 2: 45–9.
8. Reviono, Kusnanto P, Eko V, et al. Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB): Tinjauan Epidemiologi dan Faktor Risiko Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis. *Maj Kedokt Bandung* 2014; 46: 189–96.
9. Soeroto AY, Darmawan G, Supriyadi R, et al. Comparison of Serum Potassium, Magnesium, and Calcium Levels between Kanamycin and

Capreomycin-BASEd Regimen-Treated MultiDrug-Resistant TuBerculosis Patients in Bandung (CEASE MDR-TB): A Retrospective Cohort Study. *Int J Microbiol* 2019; 2019: 1–8.

10. Rahmawati RN, Pranggono EH, Ruslami R. Clinical Characteristics and Side Effects of Multidrug Resistant Tuberculosis Therapy at Top Referral Hospital West Java Indonesia. *Althea Med J* 2016; 3: 526–532.
11. Suparyatmo J, Rina B, Haroini, et al. Potassium in multidrug resistance tuberculosis with kanamycin. 2014; 21: 16–9.
12. Harahap RIM, Tristina N, Rostini T, et al. Prevalensi Hipokalemia dan Hiponatremia pada Pasien Tuberkulosis Multidrug Resistance di RS. Hasan Sadikin Bandung. *Med Kartika J Kedokt dan Kesehat* 2022; 5: 12–20.
13. Kementerian Kesehatan RI. *Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia*. Jakarta, https://tbindonesia.or.id/wp-content/uploads/2021/06/TBRO_Buku-Juknis-Tuberkulosis-2020-Website.pdf (2020).
14. Ganiyu AA, Avong YK, Akinyede A, et al. Prevalence of Adverse Drug Reactions to Second Line Anti Tuberculosis Drugs in Nigeria: A Cross-Sectional Study. *J Tuberc Res* 2021; 09: 90–102.
15. Kementerian Kesehatan RI. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberculosis*. Jakarta, https://tbindonesia.or.id/pustaka_tbc/pedoman-nasional-pelayanan-kedokteran-tatalaksana-tuberculosis/ (2020).
16. Matsushita S. Sulfolipid-1 present in mycobacterium tuberculosis activates nociceptive neurons and induces cough. *Trends Glycosci Glycotechnol* 2020; 32: E145–E146.
17. Shin S, Furin J, Alcántara F, et al. Hypokalemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Chest* 2004; 125: 974–80.

18. Olalekan AW, Oluwaseun FA, Oladele HA-W, et al. Evaluation of electrolyte imbalance among tuberculosis patients receiving treatments in Southwestern Nigeria. *Alexandria J Med* 2015; 51: 255–260.
19. Tan S, Sukumar N, Abramovitch RB, et al. Mycobacterium tuberculosis Responds to Chloride and pH as Synergistic Cues to the Immune Status of its Host Cell. *PLoS Pathog*; 9. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003282.
20. Mrudula N, Patil L. Effect of antitubercular treatment on serum electrolyte and bicarbonate among pulmonary tuberculosis patients in tertiary care Hospital: An observational study. *Int J Clin Biochem Res* 2019; 6: 41–44.
21. Jan F, Hasan M, Muhamad N, et al. Electrolytes imbalance caused by amikacin in patients receiving multi drug resistance- tuberculosis treatment at Hazara region Kpk, Pakistan. *Tuberk Toraks* 2017; 65: 193–201.