

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

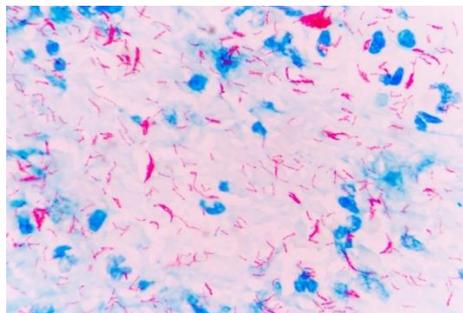
#### A. Tinjauan Teori

##### 1. Tuberkulosis

Tuberkulosis termasuk ke dalam penyakit menular dan menjadi salah satu penyebab dari kematian tertinggi yang ada di dunia. Penyakit tuberkulosis ini disebabkan oleh infeksi dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri penyebab penyakit ini memiliki bentuk batang (basil) dan memiliki sifat yang tahan terhadap asam sehingga bakteri ini seringkali disebut sebagai Basil Tahan Asam (BTA). Bakteri ini seringkali banyak ditemukan menginfeksi paru-paru sehingga menyebabkan tuberkulosis paru, namun bakteri ini juga mampu menginfeksi organ tubuh lain sehingga disebut tuberkulosis ekstra paru dengan daerah infeksinya yaitu seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ ekstra paru lainnya (Kemenkes RI, 2019).

##### a. Morfologi

*Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri yang berbentuk batang (basil) lurus sedikit melengkung dan ujungnya bulat dengan lebar bervariasi dari 0,2-0,5  $\mu\text{m}$  dan panjang 2-4  $\mu\text{m}$ , bersifat tahan terhadap suasana asam, tidak memiliki spora, dan tidak memiliki kapsul. Bakteri ini dalam pertumbuhannya membutuhkan oksigen atau dapat disebut dengan organisme aerob obligate, sehingga akan banyak ditemukan di lobus paru bagian atas karena bagian tersebut dialiri udara dengan sangat baik. Bakteri ini merupakan parasite fakultatif intraseluler di dalam makrofag dengan masa generasi lambat (*slow generation time*), yaitu 15-20 jam (Soedarto, 2015).



Sumber : (The Rockefeller University)

Gambar 2.1 : *Mycobacterium tuberculosis* pada Pewarnaan Ziehl-Neelsen.

b. Cara Penularan

Penyakit tuberkulosis dapat menular dari satu manusia ke manusia lain lewat udara (*transmisi airborne*) melalui droplet nucleus yang berukuran sangat kecil (<5  $\mu\text{m}$ ). Droplet nucleus ini akan keluar ketika seorang yang terinfeksi tuberkulosis sedang batuk, bersin, atau bicara. Droplet nucleus merupakan partikel kecil yang dapat menampung 1 hingga 5 basil dan sifatnya sangat infeksius. Bakteri ini memiliki kemampuan untuk bertahan hidup di dalam udara bebas hingga 4 jam. Karena ukuran yang sangat kecil ini, droplet nucleus dapat mencapai ke ruang alveolar yang berada di dalam paru, dimana nantinya bakteri tersebut akan melakukan replikasi (Kemenkes RI, 2019).

Seorang yang sedang batuk, setiap satu kalinya itu akan menghasilkan hingga 3.000 droplet nukleus dan setiap satunkali bersin akan menghasilkan sebanyak 1 juta droplet nukleus. Sedangkan terjadinya suatu infeksi tuberkulosis pada tubuh manusia hanya memerlukan 1 sampai 10 basil saja. Kasus dengan tingkat infeksius tertinggi pada penyakit ini yaitu terjadi ketika penularan dari pasien tuberkulosis yang positif dengan hasil pemeriksaan sputum (3+). Pada pasien dengan hasil pemeriksaan sputum yang terkonfirmasi negatif, sifatnya tidak terlalu infeksius. Untuk kasus tuberkulosis ekstra paru bahkan hampir selalu tidak infeksius, kecuali jika penderita memiliki TB paru juga. (Kemenkes RI, 2019).

c. Patogenesis TB

Bakteri tuberkulosis akan masuk ke dalam tubuh manusia melalui saluran pernapasan (inhalasi), kemudian droplet nucleus pada bakteri ini akan pergi ke cabang trakea bronkial dan menuju ke bronkiolus respiratorius atau alveolus. Kemudian makrofag alveolus akan melakukan proses pencernaan terhadap droplet nucleus sehingga nantinya dapat membangun sebuah pertahanan yang nonspesifik terhadap basilus. Kemampuan virulensi dari bakteri ini dan kapasitas makrofag alveolus untuk aksi bakterisid akan berpengaruh terhadap tingkat keparahan infeksi. Jika basilus dapat tetap bertahan ketika melewati mekanisme pertahanan awal, maka basilus tersebut akan bermultiplikasi di dalam makrofag (Kemenkes RI, 2019).

Bakteri kemudian akan berkembang dengan perlahan dan melakukan pembelahan di dalam makrofag setiap 23-32 jam sekali. Reaksi imun terhadap orang yang terinfeksi tuberkulosis tidak akan terjadi secara langsung karena bakteri ini tidak memiliki endotoksin ataupun eksotoksin. Bakteri akan terus mengalami pertumbuhan, jumlahnya dapat meningkat menjadi  $10^3$ - $10^4$  dalam waktu sekitar 2-12 minggu, ini merupakan suatu jumlah yang cukup untuk memicu respons imunologis sel yang ada di dalam tubuh. Bakteri ini kemudian akan merusak makrofag dan ketika sudah terjadi kerusakan pada makrofag, bakteri akan mengeluarkan produk yang berupa tuberkel basilus dan kemokin. Produk tersebut kemudian akan merangsang terjadinya suatu respon imun di dalam tubuh manusia. Sebelum berkembangnya imunitas seluler dalam tubuh orang yang terinfeksi ini, tuberkel basili ini akan menyebar melalui sistem limfatik, lalu masuk ke dalam aliran darah kemudian akan menyebar ke organ yang lainnya. (Kemenkes RI, 2019).

## 2. *Multidrug Resistance Tuberculosis* (MDR-TB)

Resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Obat Antituberkulosis (OAT) adalah suatu keadaan kuman yang tidak dapat lagi dibunuh dengan OAT. Hal ini dapat terjadi karena gagalnya pengobatan pasien atau dapat juga karena penularan langsung dari pasien TB-RO (Kemenkes RI, 2019.)

### a. Kategori resistansi terhadap Obat Antituberkulosis (OAT)

Resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT adalah suatu keadaan ketika bakteri tahan terhadap mekanisme kerja dari antibiotik sehingga sudah tidak dapat lagi dibunuh dengan OAT. Terdapat 6 kategori resistansi terhadap obat anti tuberkulosis, yaitu:

#### 1) Monoresistance

Resistan kuman yang hanya terjadi terhadap salah satu OAT, contohnya seperti resistan pada obat jenis isoniazid saja.

#### 2) Polyresistance

Resistan kuman yang terjadi terhadap OAT lebih dari satu, contohnya seperti kombinasi resisten pada obat jenis isoniazid dan etambutol atau rifampisin dan etambutol, atau bisa juga isoniazid rifampisin dan etambutol.

3) Multi-drug resistance (MDR)

Resistan kuman terhadap obat jenis isoniazid dan rifampisin secara bersamaan, disertai atau tanpa disertai dengan OAT golongan lini pertama yang lainnya, contohnya seperti resistan pada isoniazid dan rifampisin, atau isoniazid rifampisin dan etambutol.

4) Pre-extensive drug resistance (pre-XDR)

Resistensi yang terjadi pada pasien dengan MDR-TB disertai dengan resistan terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon atau salah satu dari jenis OAT injeksi lini kedua (kapreomisin, kanamisin dan amikasin).

5) Extensive drug resistance (XDR)

Resistensi yang terjadi pada pasien dengan MDR-TB kemudian disertai dengan resistan terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon bersamaan juga dengan resistan terhadap salah satu dari jenis OAT injeksi lini kedua (kapreomisin, kanamisin dan amikasin).

6) TB resistan rifampisin (TB RR)

Resistan yang terjadi hanya terhadap obat jenis rifampisin (Kemenkes RI, 2019).

b. Kriteria terduga TB resistan obat

Terduga Tuberkulosis Resistan Obat adalah seorang yang memiliki gejala dengan satu atau lebih dari kriteria sebagai berikut :

- 1) Pasien TB yang mengalami kegagalan dalam pengobatan kategori 2
- 2) Pasien TB pengobatan kategori 2 yang tidak konversi BTA setelah 3 bulan pengobatan
- 3) Pasien TB dengan riwayat pengobatan yang tidak sesuai standar serta menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua minimal selama 1 bulan
- 4) Pasien TB yang gagal pengobatan dengan OAT pada kategori 1
- 5) Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi
- 6) Pasien TB kasus kambuh setelah menjalani pengobatan OAT pada kategori 1 atau kategori 2
- 7) Pasien TB yang kembali lagi setelah loss to follow-up (putus pengobatan)
- 8) Terduga TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB RO

- 9) Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak responsif secara klinis maupun bakteriologis terhadap pemberian OAT (bila penegakan diagnosis awal tidak menggunakan TCM) (Kemenkes RI, 2019).

c. Diagnosis TB Resisten Obat

Diagnosis penyakit tuberkulosis dengan Resistan Obat akan dikonfirmasi berdasarkan hasil uji pada test kepekaan OAT yang bertujuan untuk melihat ada atau tidaknya suatu resistansi yang terjadi pada *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT. Uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* harus dilakukan di laboratorium yang sudah memiliki sertifikasi oleh laboratorium rujukan nasional tuberkulosis. Pemeriksaan laboratorium untuk uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* dilakukan dengan menggunakan metode standar yang sudah tersedia di Indonesia yaitu metode fenotipik (pemeriksaan biakan) dan metode genotipik (pemeriksaan TCM TB dan LPA lini dua) (Kemenkes RI, 2019).

Jenis pemeriksaan laboratorium mikrobiologi yang dilakukan untuk penegakan diagnosis tuberkulosis serta pemantauan pengobatan pada pasien dengan resistan obat adalah sebagai berikut :

1) Pemeriksaan Kultur

Pemeriksaan ini dilakukan dengan tujuan untuk menumbuhkan serta mengidentifikasi *Mycobacterium tuberculosis* dengan cara melakukan penanaman (inokulasi) bakteri menggunakan media padat yaitu Lowenstein Jensen (LJ) atau media cair yaitu Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT). Pada penanaman menggunakan media padat ataupun media cair ada kelebihan dan ada juga kekurangan masing-masing. Jika menggunakan media padat relatif lebih murah tetapi dapat memerlukan waktu yang lebih lama untuk melihat hasilnya, yaitu sekitar 3-8 minggu. Sedangkan jika menggunakan media cair, memerlukan biaya yang lebih mahal tetapi hasil akan dapat diketahui dalam waktu 1-2 minggu (Kemenkes RI, 2020).

2) Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler Tuberkulosis (TCM TB)

Pemeriksaan TCM dengan Xpert MTB/RIF merupakan suatu tes amplifikasi asam nukleat yang dilakukan dengan otomatis sebagai salah satu cara untuk mendeteksi bakteri tuberkulosis sekaligus uji kepekaan OAT terhadap

Rifampisin (*rpoB*). Hasil pemeriksaan dengan metode ini dapat diperoleh dalam waktu sekitar 2 jam. Hasil untuk pemeriksaan TCM TB adalah sebagai berikut :

- a) Terdeteksi adanya *Mycobacterium tuberculosis* (positif) dengan hasil rifampisin yaitu rifampisin resistan, rifampisin sensitif, dan rifampisin indeterminate.
- b) Tidak terdeteksi adanya *Mycobacterium tuberculosis* (negatif)
- c) Hasil gagal yaitu *Invalid, Error, dan No Result* (Kemenkes RI, 2020).

### 3) Pemeriksaan Mikroskopis

Pemeriksaan BTA (Basil Tahan Asam) diperiksa di bawah mikroskop yang sebelumnya bakteri telah dilakukan pewarnaan terlebih dahulu dengan menggunakan Ziehl-Neelsen. Pemeriksaan ini termasuk ke dalam bagian dari tahap uji kepekaan terhadap OAT pada pasien yang baru terkonfirmasi dengan hasil Rifampisin Resistan, pemeriksaan dilakukan tepat sebelum pasien memulai terapi pengobatan tuberkulosis. Selain itu, untuk melakukan *follow up* pemeriksaan kultur selama masa pengobatan juga menggunakan pemeriksaan mikroskopis ini dan dilakukan sesuai dengan jadwal yang sudah ditentukan. Hasil dari pemeriksaan mikroskopis ini yaitu positif (scanty, 1+, 2+, 3+) dan negatif (Kemenkes RI, 2020).

### 4) Pemeriksaan Line Probe Assay (LPA)

Pemeriksaan LPA lini pertama dikenal juga sebagai *Hain Lifescience GenoType MTBDRplus VER 2.0* dan LPA lini kedua *MTBDRsl VER 2.0*. Ini merupakan salah satu cara untuk melakukan pengujian kepekaan terhadap OAT dengan metode genotipik. LPA lini pertama ini dapat mendeteksi resistansi kuman terhadap obat jenis rifampisin (*rpoB*), dan isoniazid (*inhA dan katG*). Sedangkan LPA lini kedua dapat mendeteksi resistansi kuman terhadap obat golongan fluoroquinolon (*gyrA dan gyrB*) dan obat injeksi lini kedua (*eis dan rrs*). Saat ini dalam program tuberkulosis hanya menggunakan LPA lini kedua. Hasil pemeriksaan dengan metode ini dapat diperoleh dalam waktu kurang lebih 48 jam.

Hasil dari pemeriksaan LPA adalah sebagai berikut :

- a) *Mycobacterium tuberculosis detected* atau *Mycobacterium tuberculosis not detected*
- b) Sensitif atau Resistan terhadap obat golongan fluorokuinolon (levofloksasin, moksifloksasin dosis rendah, dan moksifloksasin dosis tinggi)
- c) Sensitif atau resistan terhadap obat injeksi lini kedua (kanamisin, amikasin dan kapreomisin) (Kemenkes RI, 2020).

### 3. Pengobatan MDR-TB

Obat Anti Tuberkulosis adalah suatu komponen yang paling penting dalam pengobatan dan penanggulangan penyakit tuberkulosis. Pengobatan tuberkulosis ini adalah salah satu upaya yang paling efisien untuk mencegah terjadinya penyebaran yang semakin luas terhadap bakteri TB (Kemenkes RI, 2019). Pengobatan tuberkulosis resistan obat harus dimulai dalam waktu 7 hari setelah keluarnya hasil diagnosis pada pasien (Kemenkes RI, 2020).

#### a. Pemberian Pengobatan MDR-TB

##### 1) Pengobatan dengan Paduan Jangka Pendek

Pada pengobatan jangka pendek memiliki durasi total yaitu selama 9-11 bulan, yang terdiri dari 4-6 bulan untuk durasi tahap awal dan 5 bulan untuk tahap lanjutan. Pasien yang resistan terhadap OAT akan menerima pengobatan dengan paduan jangka pendek dengan minimal selama 9 bulan (4 bulan fase awal dan 5 bulan fase lanjutan). Jika keadaan pasien masih belum menunjukkan terjadinya konversi BTA pada bulan ke-4, maka pengobatan pada tahap awal akan dilakukan perpanjangan menjadi 6 bulan sehingga durasi total pengobatan akan terjadi selama 11 bulan (6 bulan tahap awal dan 5 bulan tahap lanjutan). Pada bulan ke-5 dan ke-6, obat injeksi akan diberikan sebanyak 3x dalam seminggu (intermiten) dan obat oral tetap harus diberikan setiap hari dalam seminggu (7 hari) (Kemenkes RI, 2019).

##### 2) Pengobatan dengan Paduan Jangka Panjang

Pada pengobatan dengan jangka panjang memiliki total lama pengobatan yaitu sekitar 18 – 24 bulan. Pada pengobatan jangka Panjang ini, panduan pengobatan dapat disesuaikan dengan kondisi pasien (*individualized*) yang bertujuan untuk meningkatkan efektivitas dan keamanan selama

pengobatan. Pasien dengan Resistan Obat yang tidak memenuhi kriteria untuk menjalani pengobatan dengan paduan jangka pendek akan mendapatkan paduan pengobatan jangka Panjang (Kemenkes RI, 2020).

Panduan untuk pengobatan pada jangka panjang diberikan pada pasien :

- a) Pasien TB pre-XDR
- b) Pasien TB XDR
- c) Pasien TB-MDR yang memiliki intoleransi terhadap salah satu atau lebih obat lini kedua yang digunakan pada paduan jangka pendek
- d) Gagal ketika menjalani pengobatan jangka pendek
- e) Kembali setelah mengalami putus berobat
- f) TB MDR yang kambuh (Kemenkes RI, 2019).

b. Jenis Obat MDR-TB

1) Etionamid (Eto)

Mekanisme aksi melakukan penghambatan pada biosintesis asam mikolat sehingga dapat memperburuk sintesis dinding sel bakteri. Efek samping yang paling umum terjadi yaitu pada saluran gastrointestinal seperti mual, muntah, diare, nyeri perut, air liur berlebih, rasa logam, stomatitis, anoreksia dan pengurangan berat badan.

2) Isoniazid (H) Dosis Tinggi

Mekanisme aksi target intraseluler yang diperlukan untuk membangun dinding bakteri contohnya seperti biosintesis asam mikolat akan dipengaruhi sistem kerjanya. Efek samping yang dapat terjadi adalah peradangan pada saraf, dan dapat juga menyebabkan perasaan letih lemah serta anoreksia.

3) Clofazimine (Cfz)

Mekanisme aksi dengan bersifat bakterisid terhadap basil. Clofazimin akan direduksi oleh NADH *dehydrogenase* kemudian *Reactive Oxygen Species* (ROS) akan dilepaskan hingga mencapai tingkat kadar efek bakterisida setelah terjadinya suatu reoksidasi spontan. Efek sampingnya yaitu seperti pigmentasi pada kulit.

4) Etambutol (E)

Mekanisme aksi menghambat sintesis RNA pada kuman yang sedang memperbanyak diri atau melakukan pembelahan, dan juga dapat menghalangi

pembentukan asam mikolat pada dinding sel. Efek samping yang sering terjadi yaitu peradangan pada saraf mata sehingga mengakibatkan gangguan penglihatan (penurunan ketajaman penglihatan), dan dapat menyebabkan peningkatan asam urat dalam tubuh.

5) Pirazinamid (Z)

Mekanisme aksi yaitu asam pirazinat yang berasal dari obat pirazinamid ini diubah oleh enzim *pyrazinamidase* yang berasal dari bakteri tuberculosis. Setelah pH makrofag menurun, maka bakteri akan mati karena suasana tempat infeksi yang berubah menjadi asam. Efek samping penggunaan obat ini yaitu kerusakan hati dengan icterus (hepatotoksik), peningkatan kadar asam urat dalam darah, dan dapat juga menyebabkan gangguan cerna.

6) Bedaquiline (Bdq)

Mekanisme aksi kekurangan sintesis ATP yang diperlukan untuk metabolisme pada bakteri disebabkan oleh pompa proton *ATP synthase*. Efek sampingnya yaitu perpanjangan QT sehingga harus berhati-hati ketika digunakan bersamaan dengan obat lain.

7) Levofloxacin (Lfx)

Mekanisme aksi obat ini bersifat bakterisid. Efek sampingnya yaitu gangguan kadar gula darah bisa termasuk hipoglikemik dan juga hiperglikemik simptomatik. Pasien yang sudah lanjut usia menjadi kemungkinan lebih rentan mengalami efek samping berupa perpanjangan interval QT (Irianti dkk., 2016).

8) Moxifloksasin (Mfx)

Mekanisme aksi obat ini bersifat bakterisid. Efek samping yang dapat terjadi yaitu pemanjangan interval QT, efek lain yang mungkin terjadi yaitu mual.

9) Cycloserine (Cs)

Mekanisme aksi menghambat sintesis dinding bakteri melalui persaingan inkorporasi d-alanin. Efek samping yang dapat terjadi yaitu gejala neuropsikiatrik, dan kejang-kejang sehingga obat ini tidak boleh diberikan pada pasien penderita epilepsy (Tjay dan Kirana, 2015).

c. Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis

Konsumsi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) akan menimbulkan beberapa efek samping, hal tersebut terjadi karena mekanisme aksi dari obat untuk melakukan perlawanan bakteri di dalam tubuh.

Table 2.1 Efek Samping Obat Anti Tuberculosis (OAT)

No.	Efek Samping	Jenis OAT
1.	Efek Teratogenik	Eto, Pto, Am, S
2.	Gangguan jantung: pemanjangan interval QT	Lfx, Mfx, Cfz, Bdq, Dlm
3.	Neuropati perifer	H, Eto, Pto, Lzd
4.	Gangguan pendengaran	Am, S
5.	Depresi	H, Lfx, Mfx, Pto, Eto, Cs
6.	Hipotiroid	Pto, Eto, PAS
7.	Gangguan Tidur	Lfx, Mfx, Cs
8.	Gangguan gastrointestinal (mual muntah, dispepsia, akut abdomen)	Eto, Pto, Cfz, H, E, Z, Lfx, Mfx, Lzd, Bdq, Dlm, PAS
9.	Kelainan fungsi hati	Z, H, Eto, Pto, Lfx, Mfx, Lzd, Bdq, PAS
10.	Kelainan fungsi ginjal	Am, Cm
11.	Neuritis optic	E, Lzd
12.	Artralgia, artritis	Z, Lfx, Mfx, Eto, INH, Bdq
13.	Perubahan warna kulit	Cfz

Sumber : Kemenkes RI, 2020

Keterangan :

Eto	: Etioniamid	Lfx	: Levofloxacin
Pto	: Protioniamid	Mfx	: Moxifloksasin
Cfz	: Clofazimine	Lzd	: Linezolid
H	: Isoniazid	Bdq	: Bedaquiline
E	: Etambutol	Dlm	: Delamanid
Z	: Pirazinamid	PAS	: P-aminosalicylic acid

4. Gangguan Gastrointestinal

Salah satu efek samping yang dapat ditimbulkan dari konsumsi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yaitu terjadinya gangguan gastrointestinal seperti mual muntah dan diare, sehingga akan menyebabkan hilangnya ion-ion elektrolit dalam tubuh. Pemeriksaan elektrolit adalah salah satu pemeriksaan penunjang laboratorium yang dilakukan secara rutin untuk mengetahui serta memonitoring adanya kemajuan terhadap pengobatan yang dilakukan serta memantau efek samping obat (Kemenkes RI, 2020).

## 5. Elektrolit

Elektrolit adalah suatu senyawa yang berdisosiasi (terpisah) di dalam larutan dan dapat menghantarkan arus listrik. Elektrolit akan terbagi menjadi ion positif dan negatif kemudian kemampuannya untuk saling berikatan satu sama lain akan diukur dengan satuan miliekuivalen per liter (mEq/L) atau dengan berat molekul dalam gram dengan satuan milimol per liter (mmol/L). Elektrolit ini terdiri dari kation dan anion yang jumlahnya akan selalu sama jika diukur dalam miliekuivalen pada suatu larutan. Kation sendiri merupakan ion-ion yang membentuk suatu muatan positif di dalam larutan. Kation ekstraseluler utama adalah natrium ( $\text{Na}^+$ ), sedangkan kation intraseluler utama adalah kalium ( $\text{K}^+$ ). Anion adalah ion-ion yang membentuk suatu muatan negatif di dalam larutan. Anion ekstraseluler utama adalah klorida ( $\text{Cl}^-$ ). Ion-ion ini penting untuk dijaga keseimbangannya di dalam tubuh (Horne dkk., 2001).

### a. Natrium ( $\text{Na}^+$ )

Natrium merupakan kation terbesar yang ada dalam cairan ekstraseluler. Konsentrasi normal natrium dalam kompartemen ekstraseluler diatur oleh mekanisme hormon antidiuretik dan juga mekanisme hormon aldosteron. Sebagian besar ion natrium berguna untuk mengatur regulasi cairan tubuh. Saat natrium direabsorpsi dari tubulus ginjal kembali ke dalam darah, klorida dan air juga akan ikut tereabsorpsi. Bersamaan dengan kalium, natrium membantu menjaga kadar elektrolit dalam cairan intraseluler dan ekstraseluler melalui metode transpor aktif pompa natrium-kalium. (Tamsuri, 2009).

Natrium ditemukan dalam berbagai jenis makanan dan diekskresikan dalam urine, sebagian kecil hilang melalui pernapasan dan feses. Natrium juga terdapat dalam asam lambung, saliva, dan sekresi gastrointestinal. Karenanya, ekskresi cairan tersebut secara berlebihan dapat menyebabkan kekurangan natrium. Hiponatremia adalah suatu kondisi ketika kadar natrium di dalam plasma kurang dari 135 mEq/L. Keadaan ini menyebabkan cairan berpindah dari ruang intravaskular menuju ke ruang interstisial (Tamsuri, 2009).

b. Kalium ( $K^+$ )

Kalium merupakan kation utama yang ada di dalam cairan intraseluler. Kalium dapat memengaruhi beberapa sistem tubuh, termasuk sistem kardiovaskular, gastrointestinal, neuromuskuler, dan pernapasan. Selain itu, kalium juga memiliki peran dalam mempertahankan keseimbangan asam basa. Sebagian besar dari kalium ini ada di dalam cairan sel, sementara sejumlah kecil lainnya berada di cairan ekstra sel. Kalium biasanya diekskresikan oleh ginjal, tetapi tidak dapat diregulasi dengan baik seperti natrium. Dengan demikian, kekurangan kalium akut dapat memburuk dengan lebih cepat (Tamsuri, 2009).

Kalium diekskresikan paling cepat yaitu melalui sekresi gastrointestinal. Kalium akan terus bergerak masuk dan keluar sel, gerakan ini dipengaruhi oleh adanya *insulin steroid adrenal*, hormone testosteron, perubahan pada pH, pembentukan glikogen dan terjadinya hiponatremia. Ginjal merupakan organ tubuh yang mengatur keseimbangan ion kalium melalui dua mekanisme, yaitu pertukaran ion natrium di tubulus ginjal dan sekresi aldosteron. Aldosteron penting untuk mengatur konsentrasi kalium dalam cairan ekstraseluler. Hipokalemia adalah defisit kalium dalam plasma atau suatu kondisi ketika kadar kalium yang ada di dalam plasma kurang dari 3,5 mEq/L (Tamsuri, 2009).

c. Klorida ( $Cl^-$ )

Klorida merupakan anion terbesar dalam cairan ekstraseluler. Klorida merupakan ion yang penting karena sangat diperlukan untuk produksi asam klorida (HCl) di dalam lambung. Ion klorida ini memiliki peran yang sama seperti natrium, yaitu mempertahankan tekanan osmotik yang ada di dalam darah. Proses penyerapan kembali klorida di dalam ginjal terjadi ketika natrium diserap kembali ke ginjal. Selain itu, klorida ini penting dalam mengatur keseimbangan asam-basa. Dalam hal ini, klorida adalah sebagai penyangga pada proses pertukaran oksigen dengan karbon dioksida yang terjadi di dalam darah merah. Hipokloremia (kadar klorida dibawah normal) maupun hiperkloremia (kadar klorida diatas normal) biasanya terjadi akibat adanya gangguan keseimbangan natrium (Tamsuri, 2009).

## 6. Hubungan OAT dengan Kadar Elektrolit

Pasien MDR-TB memiliki dosis obat yang lebih banyak dengan waktu konsumsi obat yang lebih lama jika dibandingkan dengan pasien TB dengan sensitif obat (Kemenkes, 2019). Hal ini seringkali dikaitkan dengan terjadinya efek samping setelah pasien konsumsi OAT mulai dari efek yang ringan hingga yang berat (Isbaniah dkk., 2021). Efek samping yang paling banyak terjadi pada kasus MDR-TB adalah gangguan pada saluran cerna (gastrointestinal) contohnya seperti mual dan muntah, serta artralgia (Reviono dkk., 2014). Hal itu dapat menyebabkan beberapa permasalahan terhadap kesehatan tubuh, bahkan pada beberapa pasien banyak ditemukan yang mengalami putus pengobatan akibat dari keluhan mual dan muntah berat (Adiwinata dkk., 2018). Sebagian besar dari obat antituberkulosis dapat menyebabkan mual (Ningsih dkk., 2022) dan hampir semua jenis obat yang dikonsumsi pasien MDR-TB dapat menyebabkan mual, muntah dan diare, sehingga menyebabkan hilangnya beberapa ion elektrolit tubuh melalui saluran cerna (Kemenkes RI, 2020). Gangguan elektrolit merupakan salah satu efek yang paling menantang dalam penanganan kasus MDR TB, karena ketika terjadinya gangguan keseimbangan pada kadar elektrolit yang ada di dalam tubuh akan berpengaruh pada kondisi kesehatan lainnya (Reviono dkk., 2014).

