

PENDEKATAN TATALAKSANA DAN PENGAWASAN EFEK SAMPING PEMANJANGAN MASA QT INTERVAL DALAM PENGOBATAN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT

Raden Fidiaji Hiltono Santoso*, Herikurniawan**, Mira Yulianti**
 *Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam RS Cipto Mangunkusumo
 **Divisi Pulmonologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam RS Cipto Mangunkusumo

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is one of the deadliest infectious diseases in the world. A major challenge in its treatment is the long duration of therapy, which often leads to low patient adherence to medication. This can result in incomplete treatment, therapy failure, and the development of drug resistance.

Drug-resistant tuberculosis (DR-TB) occurs when TB bacteria no longer respond to first-line anti-TB drugs such as rifampicin and/or isoniazid. In the treatment of DR-TB, the use of combination therapy that includes bedaquiline has been shown to yield better outcomes. However, it is also associated with an increased risk of cardiac side effects, particularly arrhythmias caused

by QT interval prolongation.

QT interval prolongation can trigger dangerous arrhythmias and increase the risk of sudden death. Therefore, it is crucial to conduct thorough risk assessments and monitor the side effects of DR-TB treatment, especially for drugs that carry a risk of QT prolongation. Additionally, a good understanding of emergency management for arrhythmias is essential to ensure patient safety and treatment success.

Keywords: Tuberculosis, DR-TB, MDR-TB, QT Interval Prolongation, Arrhythmia.

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) menjadi salah satu penyakit infeksi paling mematikan di dunia. Tantangan besar dalam penanganannya adalah lamanya durasi pengobatan, yang sering kali menyebabkan rendahnya kepatuhan pasien untuk minum obat secara teratur. Hal ini dapat berujung pada pengobatan yang tidak tuntas, kegagalan terapi, dan bahkan timbulnya resistensi terhadap obat.

Tuberkulosis yang resisten terhadap obat (TB-RO) umumnya terjadi ketika bakteri TB tidak lagi merespons pengobatan dengan obat anti-TB lini pertama seperti rifampisin dan/atau isoniazid. Dalam pengobatan TB-RO, penggunaan terapi kombinasi yang melibatkan bedaquiline terbukti memberikan hasil yang lebih baik, namun juga diiringi oleh peningkatan risiko efek samping jantung, khususnya dalam bentuk aritmia akibat perpanjangan interval QT.

Perpanjangan interval QT ini dapat memicu aritmia yang berbahaya dan meningkatkan risiko kematian mendadak. Oleh karena itu, penting untuk melakukan evaluasi risiko secara menyeluruh dan memantau efek samping dari pengobatan TB-RO, khususnya yang

melibatkan obat-obatan dengan risiko perpanjangan QT. Selain itu, pemahaman yang baik tentang penanganan emergensi terhadap aritmia ini juga sangat diperlukan untuk keselamatan pasien dan keberhasilan pengobatan.

Kata Kunci : Tuberkulosis, TB-RO, TB-MDR, Perpanjangan Interval QT, Aritmia

Correspondence :

Raden Fidiaji Hiltono Santoso
 Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit
 Dalam RS Cipto Mangunkusumo
 Email :aisyahhelmadevithalib@gmail.com

How to cite this article :

PENDEKATAN TATALAKSANA DAN PENGAWASAN EFEK SAMPING PEMANJANGAN MASA QT INTERVAL DALAM PENGOBATAN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT

Latar Belakang

Tuberkulosis merupakan salah satu penyebab kematian akibat penyakit infeksi terbanyak di dunia¹. Masa pengobatan yang panjang, menjadi faktor penyebab rendahnya kepatuhan minum obat, pengobatan tidak tuntas, kegagalan pengobatan dan munculnya resistensi obat². Tuberkulosis resisten obat (TB-RO) ditandai dengan resistensi terhadap setidaknya rifampisin atau isoniazid, sebagai terapi lini pertama yang paling efektif³. Kombinasi pengobatan TB resisten obat ini memiliki dampak signifikan terhadap aktivitas listrik jantung berupa pemanjangan QT interval sehingga meningkatkan risiko aritmia dan kematian mendadak⁴. Pemilihan pasien, evaluasi risiko dan pemantauan terhadap efek samping pengobatan TB-RO merupakan upaya pencegahan yang penting dilakukan untuk keselamatan pasien dan keberhasilan pengobatan.

Jenis Obat (Bentuk)	Dosis OAT	Jenis Risiko
Bedaquiline / Bdq (100 mg tablet)	400 mg sekali sehari selama 2 minggu pertama, diikuti 200 mg 3 kali per minggu	Risiko Tinggi
Pretomanid / Pa (200 mg tablet)	200 mg sekali sehari setiap hari	Obat yang memperpanjang QT
Linezolid / Lzd (600 mg tablet)	600 mg sekali sehari setiap hari	Obat dengan bukti yang kurang jelas terkait risiko pemanjangan QT
Moxifloxacin / Mfx (400 mg tablet)	400 mg sekali sehari setiap hari	Risiko Sedang

Tabel 1. Regimen TB-MDR^{3,19}

Epidemiologi

Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2022 memperlihatkan jumlah kasus TB yang baru terdiagnosis secara global mencapai 7.5 juta, mencapai nilai tertinggi

sejak tahun 1995, dengan angka kematian sebesar 1.3 juta.¹

Berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023, jumlah kasus tuberkulosis mencapai 877.531 kasus⁵, dengan estimasi tuberkulosis resisten obat mencapai 28.000 kasus pada tahun 2022, menempatkan Indonesia sebagai salah satu negara dengan beban kasus TB-RO yang tinggi. Namun, hanya 8.089 pasien yang tercatat memulai pengobatan lini ke 2.³

Tuberkulosis resisten terhadap obat didefinisikan sebagai resistensi obat anti tuberkulosis lini pertama, baik terhadap rifampisin dan/atau isoniazid.³ Berbagai penelitian telah menunjukkan hasil pengobatan yang lebih baik pada pasien dengan tuberkulosis yang resisten obat yang mendapatkan terapi kombinasi obat mencakup bedaquiline. Berdasarkan data ini, *World Health Organization* (WHO) kini merekomendasikan agar semua pasien dengan tuberkulosis resisten rifampin (RR) menerima regimen pengobatan yang mengandung bedaquiline.¹

Sejak Januari 2024, program TBC Nasional mulai menggunakan paduan pengobatan menggunakan bedaquiline, pretomanid, linezolid, dengan atau tanpa moksifloksasin (BPAL/M) selama 6 hingga 9 bulan.³ Kombinasi pengobatan TB resisten obat ini memiliki dampak signifikan terhadap aktivitas listrik jantung berupa pemanjangan

QT interval sehingga meningkatkan risiko aritmia dan kematian mendadak.

Penelitian Darmayani et al memperlihatkan kejadian pemanjangan QT interval yang signifikan (QTc >60 ms) pada penggunaan terapi bedaquine sebesar 37.1% tanpa gejala atau kejadian aritmia, dengan penghentian obat sementara pada 15.2% dan penghentian tetap sebesar 6.7%.⁶

Aspek Keamanan Kardiovaskular Dalam Pengobatan TB-RO

Regimen pengobatan TB-RO dikaitkan dengan risiko jantung yang tinggi, khususnya peningkatan insidensi aritmia akibat perpanjangan QT interval. Aritmia serius yang mungkin muncul dari hal ini adalah *Torsade de Pointes*, yang memerlukan pertimbangan cermat dalam pemantauan terhadap hasil terapi dan reaksi obat yang merugikan pasien selama terapi.⁴

Beragam obat, termasuk bedaquine, pretomanid, linezolid, dan moxifloxacin, menghambat kanal ion kalium hERG.^{7,8,9,10} Penghambatan kanal ion hERG memperlambat arus kalium keluar pada fase 3 aktivitas pertukaran ion pada sel miokardium, mengakibatkan tertundanya repolarisasi.¹¹ Penundaan ini memperpanjang durasi potensial aksi, yang mengakibatkan perpanjangan interval QT pada EKG. Pada pemanjangan QT interval, apabila terjadi impuls listrik dini paska depolarisasi (EAD), dapat memicu torsades

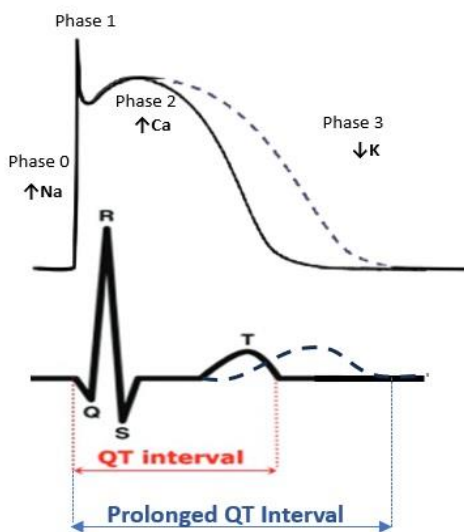
de pointes (TdP), aritmia yang berpotensi mengancam jiwa.¹²

Manifestasi Klinis Toksisitas Jantung Dalam Pengobatan TB-RO

Perpanjangan QT interval dapat muncul secara klinis sebagai sinkop, henti jantung, atau kematian mendadak, yang menimbulkan kecurigaan mengarah pada potensi aritmia. Elektrokardiografi (EKG) merupakan alat yang diperlukan untuk mengevaluasi aktivitas kelistrikan jantung dan evaluasi terapi, khususnya pada pasien yang mengonsumsi obat-obatan yang memengaruhi konduksi listrik jantung. Pengukuran interval QT sangat penting untuk mendeteksi kelainan pada aktivitas listrik dan menilai risiko aritmia. Interval QT diukur dari awal depolarisasi ventrikel hingga akhir repolarisasi ventrikel, periode saat jantung rentan terhadap aktivitas listrik abnormal (ekstrasistol), yang dapat memicu aritmia yang mengancam jiwa, contohnya seperti Torsades de Pointes (TdP).^{4,6,13}

Panjang interval QT bervariasi sesuai dengan denyut jantung. Oleh karena itu, interval QT untuk denyut jantung (QTc) perlu dikoreksi untuk menstandarisasi pengukuran. Perpanjangan QTc lebih dari 60 ms dari nilai awal, terutama akibat penggunaan obat-obatan, meningkatkan risiko aritmia ventrikel, dengan interval QTc yang melebihi 500 ms menjadi prediktor mortalitas.^{6,14} Nilai normal QTc interval adalah lebih dari 390

ms hingga batas 450 ms pada pria dan 460 ms pada wanita.²⁰



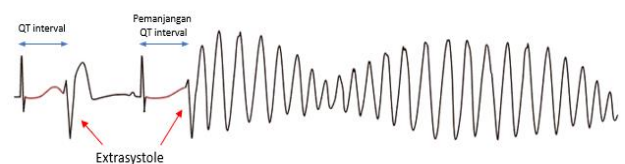
Gambar 1. Mekanisme pemanjangan QT interval

11

Perpanjangan QTc sering kali asimtomatik; namun, manifestasi klinis seperti sinkop, palpitasi, dan pusing dapat menunjukkan adanya aritmia yang mendasarinya. Semakin besar perpanjangan QTc, semakin tinggi kemungkinan timbulnya gejala-gejala ini, yang menekankan perlunya pemantauan EKG untuk mendeteksi perpanjangan interval QT atau aritmia lainnya.¹⁴

Beragam metode perhitungan tersedia untuk menghitung QTc, dengan yang paling umum digunakan adalah metode *Bazett*, *Fridericia*, dan *Framingham*. Setiap metode perhitungan memiliki keunggulannya sendiri. Metode perhitungan *Bazett* banyak digunakan karena kesederhanaannya, tetapi metode ini memberikan koreksi yang dinilai terlalu besar pada laju jantung cepat dan koreksi

yang terlalu rendah pada laju jantung lambat. Metode *Fridericia* lebih banyak digunakan untuk penelitian karena keakuratan perhitungan di berbagai rentang laju jantung. Metode *Framingham* berasal dari studi jantung Framingham. Metode ini memberikan koreksi linier untuk laju jantung tetapi juga sederhana dan efektif untuk penggunaan umum.^{15,16,17}



Gambar 2. Temuan EKG^{12,14}

Faktor Risiko Pemanjangan QT Interval

Beberapa faktor penting dapat meningkatkan risiko perpanjangan interval QTc dan Torsade de Pointes (TdP). Faktor risiko ini biasanya diklasifikasikan sebagai faktor yang dapat dimodifikasi atau tidak dapat dimodifikasi. Sangat penting untuk mengevaluasi risiko ini sebelum memberikan terapi MDR-TB.^{13,18}

Dalam sebuah penelitian oleh Berger et al., sistem penilaian diusulkan untuk memperkirakan kemungkinan perpanjangan interval QT yang diinduksi oleh obat. Ambang skor di atas 6 ditemukan untuk memprediksi risiko tinggi perpanjangan QTc yang melebihi 500 ms, dengan sensitivitas 89,1% dan spesifisitas 44%.⁴

Tidak Dapat Dimodifikasi	Dapat Dimodifikasi
Sindrom perpanjangan QT interval kongenital	Ketidakeimbangan elektrolit (kalium, magnesium, kalsium)
Penyakit jantung struktural	Obat-obatan yang memperpanjang interval QT
Penyakit jantung tiroid	Bradikardia
Disfungsi hati atau ginjal	
Usia > 65 tahun	
Perempuan	

Tabel 2. Faktor risiko perpanjangan interval QT¹⁴

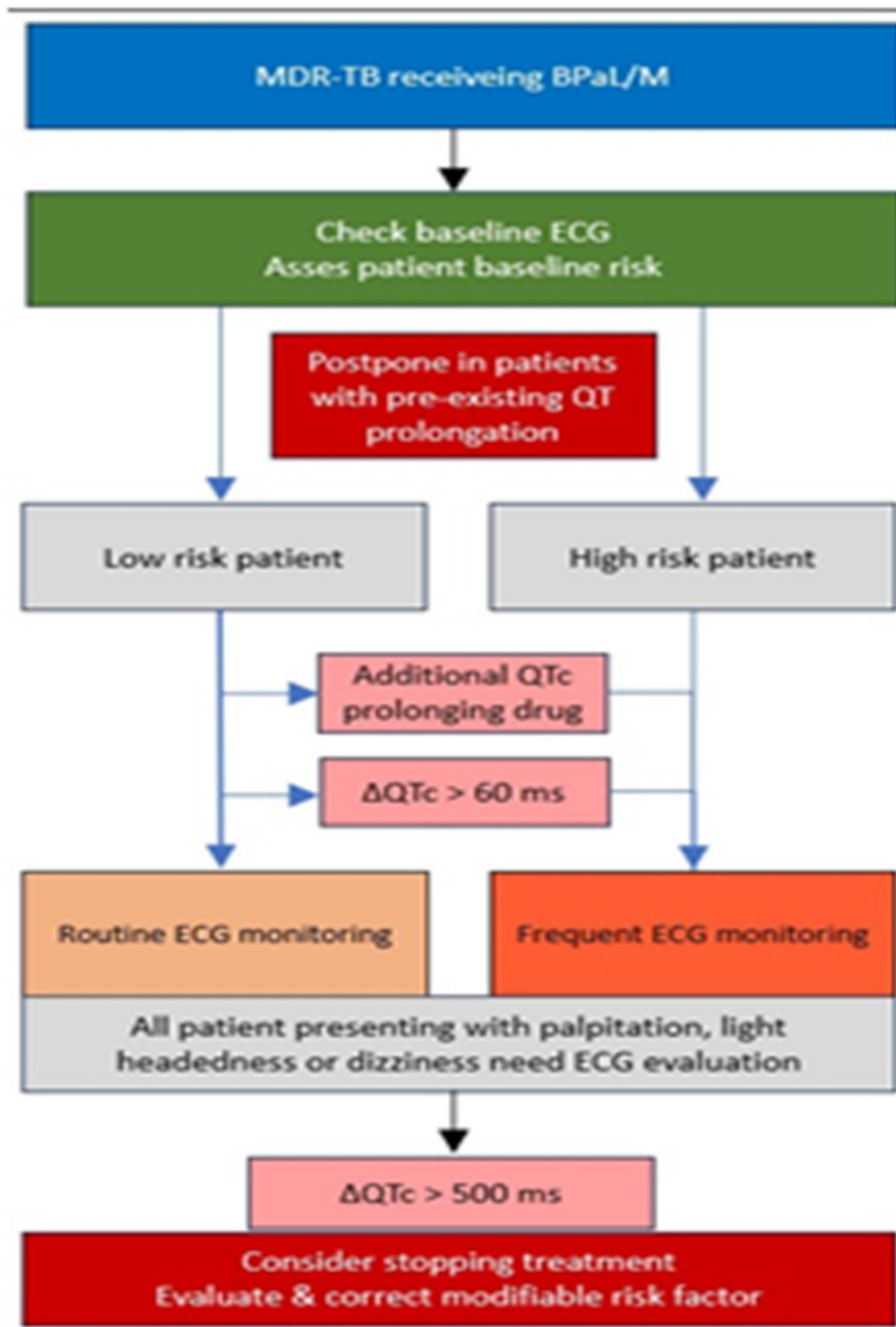
Faktor Risiko	Skor
Usia (tahun): 51 - 75	1
Usia (tahun): ≥ 76	2
Diuretik loop	1
eGFR ≤ 50 mL/menit	1
Kalium serum ≤ 2,5 mmol/L	2
Kalium serum 3,0 - 3,4 mmol/L	1
Wanita	1
Komorbiditas	2
Komorbiditas jantung	2
Hipertensi	2
Diabetes Mellitus Tipe III	1
Obat-obatan yang memperpanjang QTc	1 per obat

Tabel 3. Faktor risiko interval QT dan skor penilaian⁴

Pengawasan Efek Terapi terhadap Pemanjangan QT Interval

Petunjuk teknis pengobatan TB resisten obat 2024 menganjurkan pemantauan efek samping obat, pemeriksaan elektrokardiografi, serta kadar elektrolit dilakukan setiap bulan.³ Evaluasi apakah terdapat gejala klinis berdebar/ palpitasi, pingsan/ sinkop, pusing/ *dizziness* yang dapat mengindikasikan terjadinya episode gangguan irama jantung.⁴ Melakukan perhitungan terhadap QTc interval dan membandingkan dengan hasil pemeriksaan elektrokardiografi sebelumnya, serta menetapkan apakah pasien berada dalam kondisi aman. Mengevaluasi kadar kalium, magnesium dan kalsium, serta melakukan upaya suplementasi apabila diperlukan. Apabila dibutuhkan penggunaan obat lain, hindari penggunaan obat yang dapat memperpanjang QT interval.^{4,13,14} Lakukan edukasi kepada pasien untuk memperhatikan tanda dan gejala gangguan irama jantung, serta pentingnya untuk mengikuti panduan pengawasan efek samping obat.

A. $QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$	B. $QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$
C. $QTc = QT + 0.154 \times (1 - RR)$	



Gambar 2. Algoritma Monitoring dengan EKG (Modified from Berger et al., 2021)⁴

Penatalaksanaan Gangguan Irama Jantung

Temuan ventrikular ekstrasistole pada pemeriksaan elektrokardiografi seringkali ditemukan tanpa disertai gejala klinis. Temuan ini umumnya tidak berbahaya dan tidak membutuhkan pengobatan. Namun, evaluasi menyeluruh dan kehati-hatian dibutuhkan untuk meminimalisir kejadian yang tidak diharapkan.⁴

Pasien dengan frekuensi ventrikular ekstrasistole yang sering, gambaran ventrikular ekstrasistole polimorfik, tampilan gejala signifikan atau dengan komorbid penyakit jantung membutuhkan tatalaksana segera. Pertimbangkan untuk menghentikan obat TB-MDR bila terdapat pemanjangan Qtc interval yang membahayakan ($QTc > 500$ ms), dan lakukan evaluasi menyeluruh terhadap kemungkinan penyebab, seperti interaksi terhadap obat lain dan kadar elektrolit.⁴

Pada gangguan irama jantung takikardia dengan ketidakstabilan hemodinamik direkomendasikan untuk dilakukan kardioversi, sedangkan pada pasien henti jantung dengan ventrikular takikardia atau ventrikular fibrilasi direkomendasikan untuk dilakukan defibrilasi sesuai dengan panduan bantuan hidup kardiovaskular lanjut.

Pemberian magnesium merupakan terapi pilihan pada Torsade de Pointes untuk menstabilkan sel jantung. Magnesium diberikan 2 gram intravena bolus pelan,

dengan laju rumatan 1 gram hingga 4 gram/jam hingga kadar magnesium > 2 mmol/L namun tidak lebih dari 3 mmol/L untuk mencegah toksisitas magnesium.^{4,14}

Kesimpulan

Pada pengobatan TB-MDR, klinisi harus memperhatikan efek samping pengobatan. Melakukan evaluasi risiko pada pasien, melakukan monitoring berkala untuk mencegah efek samping pengobatan yang terjadi. Klinisi juga harus memiliki kemampuan untuk mengelola efek samping yang terjadi, dan memutuskan apakah dibutuhkan penggantian obat. Klinisi juga harus memiliki kemampuan untuk memberikan tatalaksana emergensi apabila gangguan irama jantung tersebut terjadi.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report. 2023
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Program Penanggulangan Tuberkulosis. 2022
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia. 2024
4. Berger FA, van der Sijs H, van Gelder T, Kuijper AFM, van den Bemt PMLA, Becker ML. Comparison of two algorithms to support medication surveillance for drug-drug interactions between QTC-prolonging drugs. *International Journal of Medical Informatics*. 2021. 145:104329. doi:10.1016/j.ijmedinf.2020.104329
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Survei Kesehatan Indonesia. 2023

6. Darmayani IGAAPS; Ascobat P; Instiaty I; Sugiri YJR; Sawitri N. Bedaquiline effect on QT interval of drugs-resistant tuberculosis patients: Real World Data. *Acta Medica Indonesiana*. 2024. 56(3), 2038-2045.
7. Sharon Isralls, Kathy Baisley, Eric Ngam, Alison D Grant, James Millard, QT Interval Prolongation in People Treated With Bedaquiline for Drug-Resistant Tuberculosis Under Programmatic Conditions: A Retrospective Cohort Study, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 8, Issue 8, 2021, ofab413, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab413>
8. Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidance for the use of pretomanid as part of a regimen [Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid (BPaL)] to treat drug-resistant tuberculosis disease. Centers for Disease Control and Prevention. 2024. <https://www.cdc.gov/tb/hcp/treatment/bpal.html>
9. Rossi, M., Marzi, F., Natale, M. *et al.* Drug-Associated QTc Prolongation in Geriatric Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study in Internal Medicine. *Drugs - Real World Outcomes*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00234-x>
10. Khan F, Ismail M, Khan Q, Ali Z. Moxifloxacin-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018. doi: 10.1080/14740338.2018.1520837. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30193085.
11. Vink, A. S., Clur, S. A. B., Wilde, A. A. M., & Blom, N. A. (2018). Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with Long-QT syndrome. *Journal of Electrocardiology*, 51(2), 214-220. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2017.12.004>
12. Taboulet, P. Torsade de pointes. e-cardiogram. 2024. <https://www.e-cardiogram.com/torsades-de-pointes/>
13. Guglielmetti L, Tiberi S, Burman M, Kunst H, Wejse C, Togonidze T, et al. QT prolongation and cardiac toxicity of new tuberculosis drugs in Europe: A tuberculosis network european Trialsgroup (TBnet) study. *European Respiratory Journal*. 2018. 7;52(2):1800537. doi:10.1183/13993003.00537-2018
14. Khatib, R., Sabir, F. R. N., Omari, C., Pepper, C., & Tayebjee, M. H. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgraduate Medical Journal*. 2021. 97(1149), 452-458. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
15. Bazett, H. C. (1920). An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*, 7(4), 353-370. <https://doi.org/10.1136/hrt.7.4.353>
16. Fridericia, L. S. (1920). The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans and in patients with heart disease. *Acta Medica Scandinavica*, 53(1), 469-486. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1920.tb18266.x>
17. Sagie, A., Larson, M. G., Goldberg, R. J., Bengtson, J. R., & Levy, D. (1992). An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *American Journal of Cardiology*, 70(7), 797-

801. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90562-D](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90562-D)
18. Xi Y, Zhang W, Qiao R-J, Tang J. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis: A worldwide systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2022. 16;17(6). doi:10.1371/journal.pone.0270003
19. ECG Waves. Comprehensive list of drugs causing QT prolongation, Torsade de Pointes, and Long QT Syndrome (LQTS). [cited 2024 Oct 17]. Retrieved from <https://ecgwaves.com/comprehensive-list-of-drugs-causing-qt-prolongation-torsade-de-pointes-and-long-qt-syndrome-lqts/>
20. Rautaharju, P. M., Surawicz, B., & Gettes, L. S. (2009). [AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part IV: The ST segment, T and U waves, and the QT interval: A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society¹²](#). *Journal of the American College of Cardiology*, 53(11), 982-991.