

PREDIKTOR INDEPENDEN PERPANJANGAN INTERVAL QTc PADA PASIEN TUBERKULOSIS RESISTAN OBAT (TB-RO)

M. Hasan Andryanto^{1*}, Soedarsono Soedarsono², Amelia Lorensia³, Umi Fatmawati⁴

¹Pharmacy Study Program, Faculty of Pharmacy, Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjari Banjarmasin, South Kalimantan, Indonesia 70123

²Department of Internal Medicine Sub Pulmonology, Faculty of Medicine, Hang Tuah University, Surabaya, Indonesia 60111

³Department of Clinical and Community, Faculty of Pharmacy, Surabaya University, Surabaya, Indonesia 60293

⁴Faculty of Health Sciences, Clinical and Community Pharmacy Study Program, Hafshawaty Zainul Hasan University, Probolinggo, Indonesia 67281

*Email: hasanandrian07@gmail.com

Artikel diterima: 2026-03-11; Disetujui: 2026-03-15

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.3002>

ABSTRAK

Tuberkulosis resistan obat (TB-RO) merupakan tantangan global dengan tingkat keberhasilan terapi yang masih suboptimal. Penggunaan rejimen jangka panjang pada pasien TB-RO berisiko menimbulkan efek samping kardi toksik, salah satunya perpanjangan interval QTc yang dapat meningkatkan risiko aritmia fatal seperti *torsades de pointes*. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis prediktor independen perpanjangan interval QTc pada pasien TB-RO yang menerima rejimen jangka panjang. Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode Januari 2021 hingga Desember 2023. Sebanyak 100 pasien TB-RO yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan dalam analisis. Perpanjangan interval QTc didefinisikan sebagai ≥ 450 ms pada laki-laki dan ≥ 470 ms pada perempuan berdasarkan koreksi *Bazett* atau *Fridericia*. Analisis bivariat dilakukan menggunakan uji *Mann-Whitney* dan *chi-square* atau *Fisher's exact*. Selanjutnya, analisis regresi logistik multivariat digunakan untuk mengidentifikasi prediktor independen terhadap kejadian perpanjangan interval QTc. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 60% pasien mengalami perpanjangan interval QTc. Analisis multivariat menunjukkan bahwa usia ≥ 60 tahun (aOR 6,94; 95% CI 1,34–35,98; $p = 0,021$) dan diabetes melitus (aOR 8,76; 95% CI 2,99–25,68; $p < 0,001$) merupakan prediktor independen utama perpanjangan interval QTc pada pasien TB-RO yang menerima rejimen jangka panjang. Diabetes melitus merupakan faktor risiko independen terkuat dalam penelitian ini. Temuan ini menegaskan pentingnya stratifikasi risiko kardiometabolik serta pemantauan elektrokardiogram (EKG) yang lebih intensif pada pasien dengan faktor risiko tersebut untuk meningkatkan keamanan terapi.

Kata kunci: Diabetes melitus, Elektrokardiogram, Faktor risiko, Perpanjangan interval QTc, Tuberkulosis resistan obat, Usia lanjut

ABSTRACT

Drug-resistant tuberculosis (DR-TB) remains a global health challenge with suboptimal treatment success rates. Long-term treatment regimens in DR-TB patients may lead to cardiotoxic adverse effects, including QTc interval prolongation, which increases the risk of fatal arrhythmias such as torsades de pointes. This study aimed to analyze the independent predictors of QTc interval prolongation in patients with DR-TB receiving long-term treatment regimens. A retrospective cohort study was conducted at Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia, from January 2021 to December 2023. A total of 100 eligible DR-TB patients were included. QTc prolongation was defined as ≥ 450 ms in males and ≥ 470 ms in females using Bazett's or Fridericia's correction. Bivariate analysis was performed using the Mann–Whitney test and chi-square or Fisher's exact. Multivariate logistic regression analysis was subsequently conducted to identify independent predictors of QTc interval prolongation. The results showed that 60% of patients experienced QTc interval prolongation. Multivariate analysis revealed that age ≥ 60 years (adjusted OR 6.94; 95% CI 1.34–35.98; $p = 0.021$) and diabetes mellitus (adjusted OR 8.76; 95% CI 2.99–25.68; $p < 0.001$) were independent predictors of QTc interval prolongation in patients with DR-TB receiving long-term treatment regimens. Diabetes mellitus was identified as the strongest independent risk factor in this study. These findings highlight the importance of cardiometabolic risk stratification and more intensive electrocardiography (ECG) monitoring in patients with these risk factors to improve treatment safety.

Keywords: *Diabetes mellitus, Electrocardiography, Risk factors, QTc interval prolongation, Drug-resistant tuberculosis, Older adults*

PENDAHULUAN

Tuberkulosis resistan obat (TB-RO) merupakan salah satu masalah kesehatan yang semakin meningkat di Indonesia dan menjadi hambatan utama dalam pencapaian target eliminasi TB (*World Health Organization*, 2023). Tuberkulosis resistan obat secara global menyumbang lebih dari 450.000 kasus baru setiap tahun dengan tingkat keberhasilan terapi yang lebih rendah dibandingkan TB sensitif obat (TB-SO) (*World Health Organization*, 2023). Sebuah penelitian kohort retrospektif di Pakistan menyatakan sebanyak 73,8%

pasien berhasil menyelesaikan pengobatan jangka panjang (Munir *et al.*, 2024). Rendahnya tingkat keberhasilan pengobatan TB-RO kemungkinan dipengaruhi oleh tingginya angka putus berobat setiap tahunnya, yang dapat terjadi akibat munculnya efek samping selama pengobatan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023).

Perpanjangan interval QTc merupakan salah satu faktor risiko independen penyakit kardiovaskular dan secara langsung berkaitan dengan aritmia yang mengancam jiwa, yaitu *torsades de*

pointes (TdP) (Pontali *et al.*, 2017). Secara umum, perpanjangan interval QTc dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti usia, jenis kelamin, penggunaan obat pemanjang interval QTc, interaksi obat, dosis obat, gangguan elektrolit (hipokalemia, hipokalsemia, dan hipomagnesemia), gangguan kardiometabolik (diabetes melitus, hipertensi, obesitas), serta peningkatan kadar kreatinin yang dapat memengaruhi gangguan pada saluran ion jantung (Gibbs *et al.*, 2019; Ma *et al.*, 2019; Rabkin, 2015; Rossi *et al.*, 2021).

Beberapa obat dalam rejimen jangka panjang diketahui dapat meningkatkan kejadian perpanjangan interval QTc pada EKG seperti bedaquiline, clofazimine, delamanid, dan fluorokuinolon (Monedero-Recuero *et al.*, 2018). Perpanjangan interval QTc akibat obat anti-TB terutama terjadi melalui hambatan arus kalium cepat (IKr) yang dimediasi oleh kanal hERG (*human Ether-à-go-go-Related Gene*) yang menyebabkan keterlambatan repolarisasi ventrikel (Baracaldo-Santamaría *et al.*, 2021; Giudicessi *et al.*, 2018).

Pasien TB-RO sering memiliki komorbiditas metabolik seperti diabetes melitus dan hipertensi, yang secara independen dapat memengaruhi repolarisasi miokard (Ma *et al.*, 2019). Selain itu, polifarmasi meningkatkan risiko interaksi

farmakokinetik dan farmakodinamik yang dapat meningkatkan risiko perpanjangan interval QTc (Heemskerk *et al.*, 2018). Koeksistensi TB dan diabetes melitus semakin meningkat di Asia Tenggara dan membentuk sindemik yang kompleks (World Health Organization, 2023). Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan disfungsi otonom, stres oksidatif, serta gangguan homeostasis kalsium yang berkontribusi terhadap abnormalitas repolarisasi (Li *et al.*, 2012; Pickham *et al.*, 2014). Meskipun inovasi rejimen telah meningkatkan angka kesembuhan, aspek keamanan terapi, khususnya risiko kardi toksisitas, masih menjadi perhatian utama (Pontali *et al.*, 2017).

Sebagian besar penelitian sebelumnya berfokus pada efek obat terhadap perpanjangan interval QTc, namun data mengenai faktor host sebagai prediktor independen pada rejimen jangka panjang masih terbatas, khususnya di populasi Asia Tenggara (Monedero-Recuero *et al.*, 2018). Identifikasi faktor risiko independen sangat penting untuk stratifikasi risiko dan penyesuaian frekuensi pemantauan EKG guna mencegah kejadian aritmia berat serta penghentian terapi akibat efek samping (Gibbs *et al.*, 2019). Sejauh pengetahuan kami, belum ada penelitian di Indonesia yang secara komprehensif mengevaluasi prediktor independen perpanjangan interval

QTc pada pasien TB-RO rejimen jangka panjang dengan mempertimbangkan faktor kardiometabolik dan fungsi ginjal menggunakan analisis multivariat. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi dalam meningkatkan keberhasilan program pengendalian TB secara global. Selain itu, temuan penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi perhatian bagi klinisi dalam mengidentifikasi prediktor independen perpanjangan interval QTc.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif yang bertujuan menganalisis hubungan antara berbagai faktor risiko, yaitu usia, jenis kelamin, obesitas, diabetes melitus, hipertensi, hipokalemia, hipokalsemia, hipomagnesemia, peningkatan kadar kreatinin, serta penggunaan obat pemanjang interval QTc dengan kejadian perpanjangan interval QTc pada pasien TB-RO yang menerima rejimen terapi jangka panjang di RSUD Dr. Soetomo Surabaya mulai Januari 2021 hingga Desember 2023. Persetujuan etik diperoleh dari Komite Etik RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan nomor 1843/LOE/301.4.2/XII/2024. Pengumpulan data retrospektif dilakukan melalui penelusuran data pada Sistem Informasi Tuberkulosis (SITB), *electronic medical*

records (EMR), dan rekam medis di poliklinik TB-RO RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sebanyak 100 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan dalam analisis, terdiri dari 60 pasien dengan perpanjangan interval QTc dan 40 pasien tanpa perpanjangan interval QTc.

Kriteria inklusi dalam penelitian adalah pasien dewasa yang telah berusia ≥ 18 tahun, pasien TB-RO yang telah menyelesaikan pengobatan dengan rejimen jangka panjang sejak Januari 2021 hingga Desember 2023 di poliklinik TB-RO RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan memiliki data rekam medis lengkap meliputi: profil pasien, tipe resistansi, karakteristik pengobatan, komorbiditas, pemeriksaan laboratorium lengkap (kadar kalium, kalsium, magnesium, glukosa darah, lipid, dan kreatinin), dan pemeriksaan EKG lengkap dan rutin sejak awal (*baseline* QTc), setiap bulan sampai pengobatan selesai. Kriteria eksklusi dalam penelitian adalah pasien dengan riwayat kejadian perpanjangan interval QTc, nilai *baseline* QTc melebihi batas normal, pemeriksaan EKG di luar dari pemeriksaan rutin setiap bulan, putus pengobatan (*loss to follow-up*) atau meninggal dunia selama pengobatan.

Kami mendefinisikan hipokalemia sebagai kadar kalium $< 3,5$ mmol/L, hipokalsemia sebagai kadar kalsium $< 8,5$

mg/dL, hipomagnesemia sebagai kadar magnesium $< 1,8$ mg/dL, dan peningkatan kreatinin serum sebagai kadar kreatinin $\geq 1,3$ mg/dL. Perpanjangan interval QTc didefinisikan sebagai nilai interval QTc ≥ 450 ms pada laki-laki dan ≥ 470 ms pada perempuan menggunakan rumus Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) jika detak jantung normal 60–100 kali/menit, sementara jika detak jantung tidak normal (< 60 kali/menit atau > 100 kali/menit) menggunakan rumus *Fridericia* ($QTc = QT/\sqrt[3]{RR}$) (Rautaharju *et al.*, 2009).

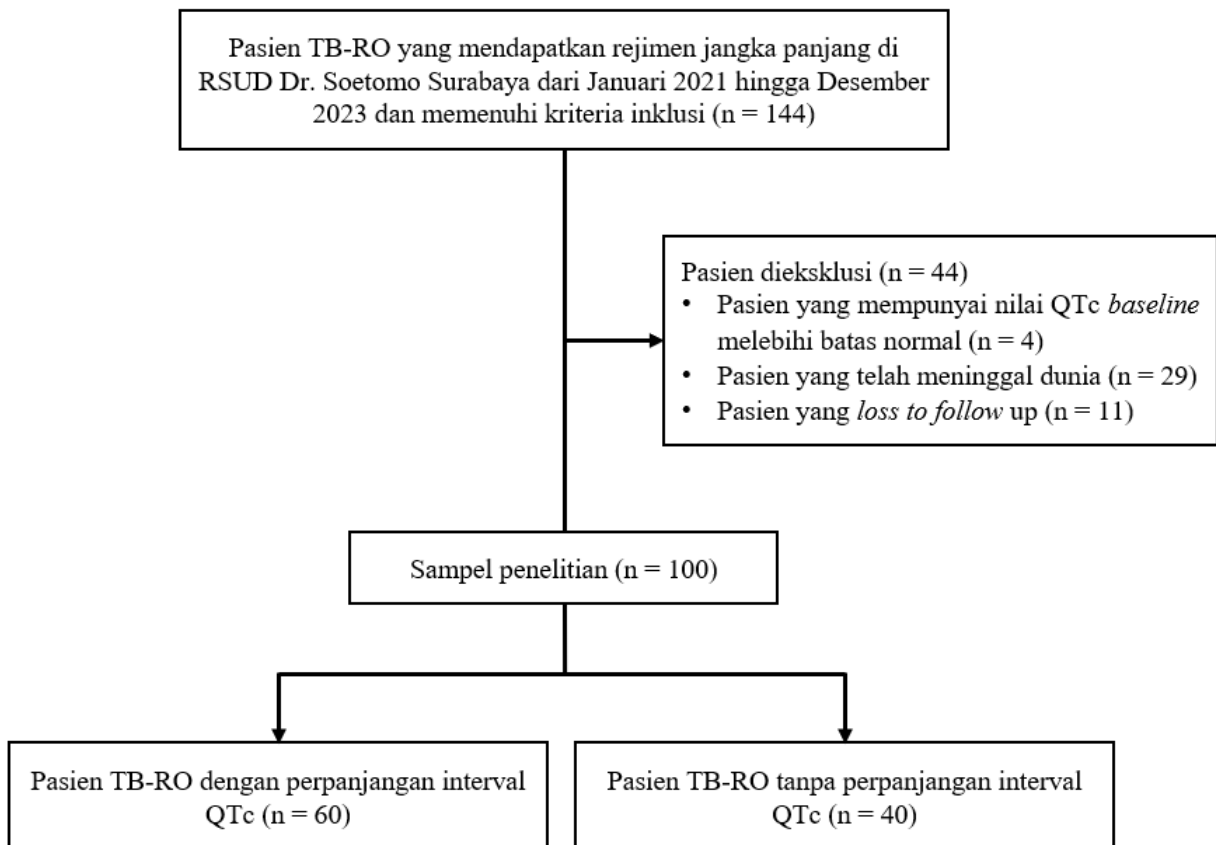
Kami menganalisis secara retrospektif karakteristik klinis dan prediktor independen dari masing-masing variabel usia, jenis kelamin, obesitas, diabetes melitus, hipertensi, hipokalemia, hipokalsemia, hipomagnesemia, peningkatan kadar kreatinin, dan penggunaan obat pemanjang interval QTc. Analisis bivariat menggunakan uji *Mann–Whitney* untuk membandingkan variabel kontinu atau ordinal antar kelompok. Variabel nominal dibandingkan menggunakan *chi-square* atau *Fisher's exact* (bila nilai *expected value* < 5). Variabel dengan nilai $p < 0,25$ untuk asosiasi bivariat dimasukkan ke dalam pemodelan multivariat bertahap untuk mengidentifikasi prediktor independen. Variabel dengan nilai $p < 0,05$ pada analisis regresi logistik multivariat dan memiliki

nilai *odds ratio* (OR) tertinggi diidentifikasi sebagai prediktor independen. Semua analisis statistik dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 26.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada tahun 2022, WHO mengeluarkan rekomendasi terbaru dengan durasi yang lebih singkat (6 bulan) terdiri dari bedaquiline, pretomanid, linezolid (BPaL) (*World Health Organization*, 2023). Penelitian Nix-TB dan ZeNix-TB menyatakan tingkat keberhasilan pengobatan rejimen BPaL sekitar $\geq 89\%$ (Conradie *et al.*, 2020, 2022). Meskipun tingkat keberhasilan rejimen jangka panjang dinilai masih rendah, namun rejimen tersebut masih dipilih pada pasien yang tidak intoleran terhadap efek samping seperti perpanjangan interval QTc, tidak memenuhi kriteria, gagal pengobatan jangka singkat dan jangka panjang, serta didiagnosis dengan tuberkulosis yang resistan terhadap obat secara ekstensif (XDR-TB) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023).

Penelitian kami mengamati prevalensi pasien TB-RO dengan rejimen jangka panjang yang mengalami perpanjangan interval QTc sebesar 60%, sedangkan tanpa perpanjangan interval QTc sebesar 40%. Alur pengumpulan sampel penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur Pengumpulan Sampel Penelitian

Rerata usia pasien dengan perpanjangan interval QTc lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tanpa perpanjangan interval QTc ($51,7 \pm 9,3$ tahun vs $34,4 \pm 13,9$ tahun). Proporsi pasien usia ≥ 60 tahun juga lebih besar pada kelompok perpanjangan interval QTc 28% dibandingkan kelompok tanpa perpanjangan interval QTc 5%. Sebagian besar pasien pada kelompok perpanjangan interval QTc adalah perempuan 60%, sedangkan kelompok tanpa perpanjangan interval QTc sebesar 45%. Nilai rata-rata *body mass index* (BMI) pada kelompok perpanjangan interval QTc adalah ($21,2 \pm 5,0$ kg/m²), lebih tinggi dibandingkan

dengan kelompok tanpa perpanjangan interval QTc ($18,6 \pm 3,7$ kg/m²).

Proporsi obesitas relatif rendah pada kedua kelompok sebesar 8,3% pada kelompok perpanjangan interval QTc dan kelompok tanpa perpanjangan interval QTc sebesar 2,5%. Komorbiditas diabetes melitus lebih sering ditemukan pada kelompok dengan perpanjangan interval QTc 66,7% dibandingkan kelompok tanpa perpanjangan interval QTc 15%. Hal serupa juga terlihat pada hipertensi, lebih banyak ditemukan pada kelompok perpanjangan interval QTc 23,3% dibandingkan kelompok tanpa perpanjangan interval QTc 2,5%.

Parameter laboratorium menunjukkan bahwa rerata kadar kalium pada kedua kelompok relatif sama ($4,2 \pm 0,4$ mmol/L vs $4,2 \pm 0,3$ mmol/L). Rerata kadar magnesium juga tidak menunjukkan perbedaan berarti antara kelompok perpanjangan interval QTc dan tanpa perpanjangan interval QTc ($2,0 \pm 0,1$ mmol/L pada kedua kelompok). Demikian pula dengan kadar kalsium yaitu ($8,9 \pm 0,3$ mg/dL) pada kelompok perpanjangan interval QTc dan kelompok tanpa perpanjangan interval QTc sebesar ($8,8 \pm 0,3$ mg/dL). Rerata kadar kreatinin

sedikit lebih tinggi pada kelompok perpanjangan interval QTc ($1,0 \pm 0,3$ mg/dL) dibandingkan kelompok tanpa perpanjangan interval QTc ($0,9 \pm 0,2$ mg/dL). Selain itu, sebagian besar pasien pada kedua kelompok menerima ≥ 3 penggunaan obat pemanjang interval QTc yaitu 88,3% pada kelompok perpanjangan interval QTc dan kelompok tanpa perpanjangan interval QTc sebesar 85%. Karakteristik demografis dan klinis sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Demografis dan Klinis Sampel Penelitian

Karakteristik	Perpanjangan Interval	Tanpa Perpanjangan
	QTc (n = 60)	Interval QTc (n = 40)
Usia, tahun (mean \pm SD)	51,7 \pm 9,3	34,4 \pm 13,9
Usia \geq 60 tahun n (%)	17 (28)	2 (5)
Perempuan n (%)	36 (60)	18 (45)
BMI (mean \pm SD)	21,2 \pm 5,0	18,6 \pm 3,7
Obesitas n (%)	5 (8,3)	1 (2,5)
Diabetes melitus n (%)	40 (66,7)	6 (15)
Hipertensi n (%)	14 (23,3)	1 (2,5)
Kadar kalium (mean \pm SD)	4,2 \pm 0,4	4,2 \pm 0,3
Kadar kalsium (mean \pm SD)	8,9 \pm 0,3	8,8 \pm 0,3
Kadar magnesium (mean \pm SD)	2,0 \pm 0,1	2,0 \pm 0,1
Kadar kreatinin darah (mean \pm SD)	1,0 \pm 0,3	0,9 \pm 0,2
≥ 3 penggunaan obat pemanjang interval QTc n (%)	53 (88,3)	34 (85)

Keterangan: SD = standar deviasi; *corrected QT interval* (QTc) = nilai interval QTc ≥ 450 ms pada laki-laki dan ≥ 470 ms pada perempuan berdasarkan koreksi Bazett atau Fridericia.

Korelasi yang signifikan diidentifikasi antara usia ≥ 60 tahun (OR 7,51; 95% CI 1,63–34,65; $p = 0,008$), diabetes melitus (OR 11,33; 95% CI 4,09–31,44; $p < 0,001$), hipertensi dan peningkatan kadar kreatinin (OR 11,87;

95% CI 1,49–94,36; $p = 0,01$) masing-masing terhadap perpanjangan interval QTc. Faktor risiko independen terhadap perpanjangan interval QTc dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Faktor Risiko Independen terhadap Perpanjangan Interval QTc

Variabel	OR	95% CI	p-value
Usia \geq 60 tahun	7,51	1,63–34,65	0,008*
Perempuan	1,83	0,82–4,12	0,204
Obesitas	3,55	0,40–31,55	0,225
Diabetes melitus	11,33	4,09–31,44	< 0,001*
Hipertensi	11,87	1,49–94,36	0,01*
Hipokalemia	2,05	0,21–20,46	0,473
Hipokalsemia	0,82	0,21–3,25	0,52
Hipomagnesemia	1,12	0,25–4,98	0,597
Peningkatan kadar kreatinin	11,87	1,49–94,36	0,01*
\geq 3 penggunaan obat pemanjang interval QTc	1,34	0,41–4,32	0,856

Keterangan: OR = *odds ratio*; CI = *confidence interval*; * = signifikan < 0,05

Usia \geq 60 tahun berhubungan signifikan terhadap perpanjangan interval QTc. Hasil ini konsisten pada penelitian yang menyatakan usia \geq 60 tahun rentan mengalami perpanjangan interval QTc (Rossi *et al.*, 2021). Usia \geq 60 tahun mengalami penurunan fungsi homeostasis dan penggunaan obat yang banyak (polifarmasi) dapat berinteraksi menyebabkan perpanjangan interval QTc, serta cenderung mengalami gangguan elektrolit yang disebabkan penurunan fungsi ginjal untuk menyaring dan mengeluarkan cairan, natrium, kalium, kalsium, dan magnesium (El-Sharkawy *et al.*, 2014; Rossi *et al.*, 2021). Gangguan elektrolit tersebut dapat meningkatkan inaktivasi saluran ion kalium (I_{Kr}) yang dimediasi oleh hERG, memblokir saluran ion natrium (I_{Na}), dan memblokir saluran kalsium tipe-L (I_{CaL}) sehingga

memperpanjang durasi potensial aksi (Sarkar *et al.*, 2017). Penelitian kohort skala besar dilakukan di Jerman melaporkan usia \geq 60 tahun menerima setidaknya satu/lebih penggunaan obat pemanjang interval QTc (Schächtele *et al.*, 2016).

Jenis kelamin perempuan dilaporkan tidak berhubungan signifikan dengan perpanjangan interval QTc. Temuan ini berbeda dengan beberapa penelitian yang melaporkan perempuan lebih berisiko menyebabkan perpanjangan interval QTc dibandingkan laki-laki (Guo *et al.*, 2021; Ma *et al.*, 2019). Perempuan setelah pubertas memiliki interval QTc lebih panjang mungkin dipengaruhi oleh hormon estrogen dan progesteron yang dapat memengaruhi saluran ion kalium yang dimediasi oleh hERG dan memperpanjang repolarisasi ventrikel (Heemskerk *et al.*, 2018). Seiring bertambahnya usia produksi

hormon estrogen dan progesteron perempuan akan mengalami penurunan terutama pada saat lanjut usia, akibatnya tidak ada perbedaan jenis kelamin yang jelas pada kelompok usia ≥ 60 tahun (Rabkin *et al.*, 2016). Temuan tersebut kemungkinan disebabkan oleh perpanjangan interval QTc yang lebih besar diamati pada laki-laki lebih tua dibandingkan dengan laki-laki yang lebih muda. Interval QTc lebih besar pada perempuan daripada laki-laki pada usia yang lebih muda tetapi perbedaan interval QTc antara kedua jenis kelamin berkurang pada kelompok usia yang lebih tua (Rabkin *et al.*, 2016).

Komorbidity metabolik, terutama diabetes melitus dan hipertensi berhubungan signifikan dengan perpanjangan interval QTc. Temuan ini konsisten dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pasien dengan komorbidity tersebut berisiko tinggi mengalami perpanjangan interval QTc (Aburishah *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2012; Pickham *et al.*, 2014). Disfungsi otonom, neuropati diabetik, serta remodeling ventrikel akibat hipertensi dapat memodifikasi aktivitas kanal hERG dan memperpanjang repolarisasi ventrikel (Vandael *et al.*, 2016). Penggunaan obat antidiabetes oral (sulfonilurea, tiazolidinedion, glinide) serta

antihipertensi (ACEi, ARB, CCB, BB, dan RAAS inhibitor) dapat berinteraksi dengan obat TB-RO, terutama bedaquiline, menyebabkan metabolisme bedaquiline berkurang sehingga obat terakumulasi dalam darah dan dapat memicu terjadinya perpanjangan interval QTc (Cherub, 2020; Hu *et al.*, 2016; Sandy & Destiani, 2019; Triplitt, 2006).

Hasil penelitian kami menunjukkan kelainan elektrolit seperti hipokalemia, hipokalsemia, dan hipomagnesemia tidak signifikan secara statistik. Temuan ini berbeda dengan beberapa penelitian yang menyatakan kelainan elektrolit berpengaruh terhadap perpanjangan interval QTc (Pasquier *et al.*, 2012; Rossi *et al.*, 2021). Hipokalemia dan hipokalsemia telah lama diketahui dapat meningkatkan perpanjangan interval QTc karena pengaruh aktivitas kanal hERG (Baracaldo-Santamaría *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2019; Vandael *et al.*, 2016).

Meskipun hipomagnesemia bukan merupakan faktor yang umum pada perpanjangan interval QTc, namun magnesium merupakan kofaktor Na^+/K^+ dan ATPase, dan memodulasi fungsi saluran ion kalsium yang dapat meningkatkan perpanjangan interval QTc (Baracaldo-Santamaría *et al.*, 2021). Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh pengukuran kadar elektrolit yang tidak

selalu dilakukan tepat pada saat terjadinya puncak perpanjangan interval QTc. Selain itu, penggunaan data kadar rata-rata laboratorium dapat mengurangi sensitivitas dalam mendeteksi perubahan akut yang relevan secara klinis.

Peningkatan kadar kreatinin berhubungan signifikan dengan perpanjangan interval QTc. Penurunan *clearance* obat dapat meningkatkan konsentrasi bedaquiline, clofazimine, dan delamanid yang memiliki waktu paruh panjang dan sifat lipofilik tinggi (Gupta *et al.*, 2020). Akumulasi ini dapat meningkatkan hambatan kanal IKr dan memperbesar risiko perpanjangan interval QTc (Piccaro *et al.*, 2015). Obat golongan fluorokuinolon yang bersifat hidrofilik umumnya akan mengalami proses eliminasi di ginjal, pada kondisi penurunan *clearance* akan memengaruhi proses eliminasi, dan toksisitas obat akan meningkat sehingga kemungkinan dapat memengaruhi perpanjangan interval QTc (Piccaro *et al.*,

2015; Setiawan *et al.*, 2019). Hasil ini konsisten pada penelitian yang menyatakan peningkatan kadar kreatinin dalam miligram dapat meningkatkan perpanjangan interval QTc sebesar 2,9 ms (Sherif *et al.*, 2014).

Model akhir analisis multivariat menunjukkan terdapat 2 variabel yang memiliki hubungan secara bermakna antara usia ≥ 60 tahun (p -value = 0,021) dan diabetes melitus (p -value < 0,001) terhadap kejadian perpanjangan interval QTc. Analisis regresi logistik multivariat diperoleh nilai aOR (*adjusted odds ratio*) tertinggi adalah variabel diabetes melitus sebesar 8,8 yang berarti pasien yang menderita diabetes melitus akan berisiko 8,8 kali mengalami perpanjangan interval QTc dibandingkan dengan pasien yang tidak menderita diabetes melitus. Analisis regresi logistik multivariat terhadap faktor-faktor yang berhubungan dengan perpanjangan interval QTc dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Analisis Regresi Logistik Multivariat terhadap Perpanjangan Interval QTc

Variabel	aOR	95% CI	<i>p</i> -value
Usia ≥ 60 tahun	6,94	1,34–35,98	0,021
Diabetes melitus	8,76	2,99–25,68	< 0,001
Peningkatan kadar kreatinin	6,62	0,73–60,29	0,094

Keterangan: aOR = *adjusted odds ratio*; CI = *confidence interval*

Analisis multivariat mengidentifikasi faktor risiko yang terkait dengan perpanjangan interval QTc termasuk usia,

jenis kelamin, obesitas, diabetes melitus, hipertensi, hipokalemia, hipokalsemia, hipomagnesemia, peningkatan kadar

kreatinin, dan penggunaan obat pemanjang interval QTc. Namun, temuan yang paling relevan dalam penelitian ini adalah hubungan independen antara diabetes melitus dan perpanjangan interval QTc (OR 8,76; 95% CI 2,99–25,68; $p < 0,001$).

Hubungan ini telah diamati dalam penelitian sebelumnya di China pada pasien rawat jalan (Li *et al.*, 2012). Dalam studi kohort dengan perawatan jangka panjang di rumah sakit, ditemukan prevalensi yang signifikan terhadap perpanjangan interval QTc pada pasien yang mempunyai kadar glukosa yang tinggi dibandingkan normal (Pickham *et al.*, 2014). Penelitian sebelumnya juga melaporkan hubungan antara diabetes melitus terhadap perpanjangan interval QTc setelah analisis multivariat (OR 1,86; 95% CI 1,47–2,35; $p < 0,001$) (Ma *et al.*, 2019). Baru-baru ini, penelitian di China mengamati hubungan yang signifikan antara diabetes melitus terhadap perpanjangan interval QTc (OR 1,49; 95% CI 1,28–1,73; $p < 0,001$) (Lin *et al.*, 2023). Bukti terkait mekanisme hiperglikemia menunjukkan bahwa kondisi tersebut dapat meningkatkan kadar kalsium intraseluler dan penurunan keseimbangan simpatovagal, selain itu peningkatan produksi radikal bebas dan menurunkan produksi oksida nitrat (NO). Pengurangan NO menyebabkan penghambatan aktivitas Ca^{2+} , ATPase dan K^+/Na^+ dan ATPase yang

menyebabkan peningkatan kalsium bebas dan meningkatkan arus masuk kalsium (I_{CaL}) sehingga perpanjangan repolarisasi miokard (Li *et al.*, 2012).

Temuan ini mendukung hipotesis bahwa diabetes melitus merupakan prediktor independen terkuat yang menunjukkan bahwa disfungsi metabolik dapat memperberat respons repolarisasi terhadap penggunaan obat pemanjang interval QTc. Integrasi skrining kardiometabolik sebelum inisiasi terapi TB-RO perlu dipertimbangkan dalam protokol nasional. Pentingnya stratifikasi risiko kardiometabolik serta pemantauan EKG yang lebih intensif pada pasien lanjut usia dan pasien dengan komorbiditas metabolik untuk meningkatkan keamanan terapi.

KESIMPULAN

Usia ≥ 60 tahun dan diabetes melitus merupakan prediktor independen perpanjangan interval QTc pada pasien TB-RO yang menerima rejimen jangka panjang. Diabetes melitus menunjukkan risiko tertinggi (OR 8,76; 95% CI 2,99–25,68; $p < 0,001$), menegaskan peran kerentanan kardiometabolik dalam gangguan repolarisasi akibat obat. Integrasi stratifikasi risiko kardiovaskular dalam manajemen TB-RO berpotensi meningkatkan keamanan terapi dan menurunkan komplikasi aritmia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya dan Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjari Banjarmasin atas segala fasilitas dan dukungan yang telah diberikan dalam mendukung penelitian ini. Penulis juga menyampaikan penghargaan kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dan masukan selama penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aburishah, K., AlKheraiji, M. F., Alwalan, S. I., Isnani, A. C., Rafiullah, M., Mujammami, M., & Alfadda, A. A. (2023). Prevalence of QT prolongation and its risk factors in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocrine Disorders*, 23(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01235-9>
- Baracaldo-Santamaría, D., Llinás-Caballero, K., Corso-Ramirez, J. M., Restrepo, C. M., Dominguez-Dominguez, C. A., Fonseca-Mendoza, D. J., & Calderon-Ospina, C. A. (2021). Genetic and Molecular Aspects of Drug-Induced QT Interval Prolongation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8090. <https://doi.org/10.3390/ijms22158090>
- Cherub, J. (2020). Tinjauan atas Angiotensin Receptor Blocker Generasi Baru. *Cdk-289*, 47(8), 715–718. <https://doi.org/10.55175/cdk.v47i8.583>
- Conradie, F., Bagdasaryan, T. R., Borisov, S., Howell, P., Mikiashvili, L., Ngubane, N., Samoiloa, A., Skornykova, S., Tudor, E., Variava, E., Yablonskiy, P., Everitt, D., Wills, G. H., Sun, E., Olugbosi, M., Egizi, E., Li, M., Holsta, A., Timm, J., ... Spigelman, M. (2022). Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 387(9), 810–823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430>
- Conradie, F., Diacon, A. H., Ngubane, N., Howell, P., Everitt, D., Crook, A. M., Mendel, C. M., Egizi, E., Moreira, J., Timm, J., McHugh, T. D., Wills, G. H., Bateson, A., Hunt, R., Van Niekerk, C., Li, M., Olugbosi, M., & Spigelman, M. (2020). Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 893–902. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>
- El-Sharkawy, A. M., Sahota, O., Maughan, R. J., & Lobo, D. N. (2014). The

- pathophysiology of fluid and electrolyte balance in the older adult surgical patient. *Clinical Nutrition*, 33(1), 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.11.010>
- Gibbs, C., Thalamus, J., Kristoffersen, D. T., Svendsen, M. V., Holla, Ø. L., Heldal, K., Haugaa, K. H., & Hysing, J. (2019). QT prolongation predicts short-term mortality independent of comorbidity. *EP Europace*, 21(8), 1254–1260. <https://doi.org/10.1093/europace/euz058>
- Giudicessi, J. R., Wilde, A. A. M., & Ackerman, M. J. (2018). The genetic architecture of long QT syndrome: A critical reappraisal. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 28(7), 453–464. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.03.003>
- Guo, X., Li, Z., Zhou, Y., Yu, S., Yang, H., Sun, G., Zheng, L., Lee, B. K., Pletcher, M. J., & Sun, Y. (2021). Corrected QT Interval Is Associated With Stroke but Not Coronary Heart Disease: Insights From a General Chinese Population. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 605774. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.605774>
- Gupta, A., Kumar, V., Natarajan, S., & Singla, R. (2020). Adverse drug reactions & drug interactions in MDR-TB patients. *The Indian Journal of Tuberculosis*, 67(4S), S69–S78. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.09.027>
- Heemskerk, C. P. M., Pereboom, M., van Stralen, K., Berger, F. A., van den Bemt, P. M. L. A., Kuijper, A. F. M., van der Hoeven, R. T. M., Mantel-Teeuwisse, A. K., & Becker, M. L. (2018). Risk factors for QTc interval prolongation. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(2), 183–191. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2381-5>
- Hu, M., Zheng, C., & Gao, F. (2016). Use of bedaquiline and delamanid in diabetes patients: clinical and pharmacological considerations. *Drug Design, Development and Therapy*, 10, 3983–3994. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S121630>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). Buku Pegangan Operasional Pengobatan Tuberkulosis Resistan Obat dengan Panduan BPaL/M. In *Kementerian Kesehatan RI*. <https://repository.kemkes.go.id/book/884>

- Li, X., Ren, H., Xu, Z., Liu, Y., Yang, X., & Liu, J. (2012). Prevalence and risk factors of prolonged QTc interval among Chinese patients with type 2 diabetes. *Experimental Diabetes Research*, 2012, 234084. <https://doi.org/10.1155/2012/234084>
- Lin, N., Zhang, H., Li, X., Niu, Y., Gu, H., Lu, S., Yang, Z., Su, Q., & Qin, L. (2023). The influence of different glucose tolerance on QTc interval: a population-based study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 23(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03081-6>
- Liu, P., Han, D., Sun, X., Tan, H., Wang, Z., Liu, C., Zhang, Y., Li, B., Sun, C., Shi, R., & Li, G. (2019). Prevalence and risk factors of acquired long QT syndrome in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Journal of Investigative Medicine*, 67(2), 289–294. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000798>
- Ma, Q., Li, Z., Guo, X., Guo, L., Yu, S., Yang, H., Zou, L., Zheng, L., Pan, G., Zhang, Y., & Sun, Y. (2019). Prevalence and risk factors of prolonged corrected QT interval in general Chinese population. *BMC Cardiovascular Disorders*, 19(1), 276. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1244-7>
- Monedero-Recuero, I., Hernando-Marrupe, L., Sánchez-Montalvá, A., Cox, V., Tommasi, M., Furin, J., Chiang, C.-Y., Quelapio, M., Koura, K. G., Trébucq, A., Padanilam, X., Dravniece, G., & Piubello, A. (2018). QTc and anti-tuberculosis drugs: a perfect storm or a tempest in a teacup? Review of evidence and a risk assessment. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 22(12), 1411–1421. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0423>
- Munir, M. K., Saeed, M. S., Haider, S. Z., & Shamim, S. (2024). Comparison of short term and long term multidrug resistant tuberculosis treatment outcomes in tertiary care settings. *Journal of King Saud University - Science*, 36(4), 103133. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2024.103133>
- Pasquier, M., Pantet, O., Hugli, O., Pruvot, E., Buclin, T., Waeber, G., & Aujesky, D. (2012). Prevalence and determinants of QT interval prolongation in medical inpatients. *Internal Medicine Journal*, 42(8), 933–940. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2011.02447.x>
- Piccaro, G., Poce, G., Biava, M., Giannoni, F., & Fattorini, L. (2015). Activity of lipophilic and hydrophilic drugs against dormant and replicating

- Mycobacterium tuberculosis. *The Journal of Antibiotics*, 68(11), 711–714.
<https://doi.org/10.1038/ja.2015.52>
- Pickham, D., Flowers, E., & Drew, B. J. (2014). Hyperglycemia Is Associated With Corrected QT Prolongation and Mortality in Acutely Ill Patients. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 29(3), 264–270.
<https://doi.org/10.1097/JCN.0b013e31827f174c>
- Pontali, E., Sotgiu, G., Tiberi, S., D'Ambrosio, L., Centis, R., & Migliori, G. B. (2017). Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *European Respiratory Journal*, 50(5), 1701462.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01462-2017>
- Rabkin, S. W. (2015). Impact of Age and Sex on QT Prolongation in Patients Receiving Psychotropics. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 60(5), 206–214.
<https://doi.org/10.1177/070674371506000502>
- Rabkin, S. W., Cheng, X.-B. J., & Thompson, D. J. S. (2016). Detailed analysis of the impact of age on the QT interval. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, 13(9), 740–748.
<https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.09.013>
- Rautaharju, P. M., Surawicz, B., & Gettes, L. S. (2009). AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(11), 982–991.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.014>
- Rossi, M., Marzi, F., Natale, M., Porceddu, A., Tuccori, M., Lazzerini, P. E., Laghi-Pasini, F., & Capecchi, P. L. (2021). Drug-Associated QTc Prolongation in Geriatric Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study in Internal Medicine. *Drugs - Real World Outcomes*, 8(3), 325–335.
<https://doi.org/10.1007/s40801-021-00234-x>
- Sandy, F. F., & Destiani, D. P. (2019). Review: Efek Merugikan Obat Antihipertensi Terhadap Perpanjangan Interval QT. *Farmaka*, 17(2), 390–398.
<https://doi.org/10.24198/jf.v17i2.23135>
- Sarkar, S., Srivastava, V., & Mohanty, M. (2017). Comparative assessment of effects of calcium channel antagonists, amlodipine, and cilnidipine, on QT interval in hypertensive patients - An

- observational study. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 8(4), 1. <https://doi.org/10.5455/njppp.2017.7.0937418112017>
- Schächtele, S., Tümena, T., Gaßmann, K.-G., Fromm, M. F., & Maas, R. (2016). Co-Prescription of QT-Interval Prolonging Drugs: An Analysis in a Large Cohort of Geriatric Patients. *PLOS ONE*, 11(5), e0155649. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155649>
- Setiawan, E., Royland Marpaung, F., Sukandar, E., Lily Lukas, D., Wijono, H., Warindra, T., Kurniawan, R., Wibowo, T., Hendradi, W., Osbert Costa, M., Abdul-Aziz, M.-H., & Roberts, J. (2019). Kajian Narrative terhadap Profil Farmakokinetik Antibiotik pada Pasien Kritis: Implikasi terhadap Ketercapaian Target Farmakokinetik-Farmakodinamik. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(1), 1–12. <https://doi.org/10.7454/psr.v6i1.4274>
- Sherif, K. A., Abo-Salem, E., Panikkath, R., Nusrat, M., & Tuncel, M. (2014). Cardiac Repolarization Abnormalities Among Patients With Various Stages of Chronic Kidney Disease. *Clinical Cardiology*, 37(7), 417–421. <https://doi.org/10.1002/clc.22277>
- Triplitt, C. (2006). Drug Interactions of Medications Commonly Used in Diabetes. *Diabetes Spectrum*, 19(4), 202–211. <https://doi.org/10.2337/diaspect.19.4.202>
- Vandael, E., Vandenberg, B., Vandenberghe, J., Willems, R., & Foulon, V. (2016). Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 39(1), 16–25. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0414-2>
- World Health Organization. (2023). Global Tuberculosis Report 2023. In *World Health Organization*. <https://iris.who.int/handle/10665/373828>