

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Pemanjangan interval QT pada jantung merupakan kondisi yang berbahaya karena dapat memicu terjadinya *torsade de pointes* (TdP) dan dapat menyebabkan kematian. Pemanjangan interval QT dapat terjadi secara genetik dan didapat.<sup>1,2</sup> Berdasarkan Penelitian analitik retrospektif pendahuluan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Setomo Surabaya, subjek TB-RO yang mendapatkan pengobatan jangka pendek antara September 2017 hingga Agustus 2018 adalah sebesar 108 subjek, 20 (28%) subjek mengalami pemanjangan interval QTc sedang (471-500 ms) dan 31 (28%) subjek mengalami pemanjangan interval QTc berat (> 500 ms).

*World health Organization* (WHO) memperkirakan antara tahun 2018-2022 terdapat 40 juta orang dengan TB, dan 1,5 juta orang dengan Tuberkulosis resistan obat (TB-RO). Indonesia termasuk di dalam daftar 30 negara dengan beban TB, TB-RO dan TB-HIV tertinggi. Insidens TB di Indonesia pada tahun 2017 diperkirakan mencapai 319/100.000 populasi, sedang jumlah subjek TB-RO adalah 12.000 orang. Tingkat mangkir dan kematian di antara subjek TB-RO adalah sebesar 73%.<sup>3</sup> WHO merekomendasikan pengobatan jangka pendek pada bulan Mei 2016 untuk pengobatan TB-RO. Lama pengobatan regimen ini adalah 9-11 bulan, dengan angka keberhasilan terapi sebesar 84%.<sup>1,4</sup>

Moxifloxacin merupakan salah satu obat yang digunakan dalam pengobatan jangka pendek pada tuberkulosis paru resisten obat (TB-RO), yang

mempunyai efek samping yang berpotensi serius yaitu pemanjangan interval QT. Moxifloxacin telah dilaporkan dari sejumlah penelitian mempunyai efek samping pemanjangan interval QT, *torsades de pointes* (TdP) dan dapat menyebabkan kematian mendadak.<sup>5,6</sup> Moxifloxacin menyebabkan pemanjangan QT dengan cara memblokir saluran kalium *human ether-a-go-go* (hERG).<sup>7</sup>

Penelitian Feng dkk pada populasi orang sehat di Cina melaporkan terjadinya peningkatan interval QTc 2,33 ms pada setiap peningkatan 1 µg / mL konsentrasi moxifloxacin.<sup>8</sup> Data dari uji klinis fase III moxifloxacin di seluruh dunia menunjukkan bahwa tingkat pemanjangan QTc yang diukur pada awal dan 2 jam paska pemberian 400 mg Moxifloxacin oral, adalah sebesar  $6 \pm 26$  ms, 0,4% subjek dengan QTc > 500 ms dan 1,3% dengan  $\Delta$ QTc > 60 ms.<sup>9</sup> Terdapat berbagai variasi penelitian efek Moxifloxacin terhadap interval QT, karena belum luasnya penelitian mengenai hal tersebut.<sup>10</sup>

Pemanjangan interval QT, biasanya melibatkan lebih dari 1 faktor predisposisi. Penelitian pada populasi subjek dengan inflamasi kronik, menunjukkan peranan sitokin pro-inflamasi terhadap terjadinya pemanjangan interval QT.

Sitokin pro-inflamasi *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) berperan dalam respons imun dan patologis TB dengan cara mencegah TB laten menjadi aktif kembali, modulasi ekspresi paru dari faktor imunologis spesifik dan membatasi respons patologis dari inang. Namun, ekspresi berlebih dari sitokin pro inflamasi TNF- $\alpha$  ini memiliki dampak negatif.<sup>11</sup>

TNF- $\alpha$  dapat berperan dalam menyebabkan pemanjangan interval QT. Mekanisme terjadinya pemanjangan QT melalui jalur *reactive oxygen species*

(ROS) dan *ceramide*. Mekanisme ini serupa dengan pemanjangan interval QT oleh karena obat. Diperlukan perhatian khusus saat memberikan obat yang dapat memperpanjang interval QT pada subjek dengan kondisi inflamasi.<sup>12,13</sup>

Studi *Cardiovaskular, Living, and Aging in Halle* (CARLA) yang melibatkan 1716 subjek berusia 45-83 tahun, menjelaskan bahwa parameter inflamasi berkorelasi dengan durasi QTc, terutama kadar (sTNF-R1) dan TNF- $\alpha$ .<sup>14</sup>

Penelitian mengenai hubungan TNF- $\alpha$  dengan pemanjangan QT baru dilakukan pada subjek dengan penyakit inflamasi kronik lainnya, belum ada penelitian yang dilakukan pada populasi subjek dengan TB. Berdasarkan hal-hal tersebut diatas, penelitian ini bertujuan untuk membuktikan hubungan antara kadar TNF- $\alpha$  dengan pemanjangan interval QT pada subjek TB-RO yang mendapatkan pengobatan jangka pendek.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah ada hubungan kadar TNF- $\alpha$  dan pemanjangan interval QT pada subjek TB-RO yang mendapatkan pengobatan jangka pendek ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Menganalisis hubungan kadar TNF- $\alpha$  dan pemanjangan interval QT pada *baseline*, pada jam ke 48 + 2 jam dan jam ke 72 paska minum obat, pada subjek TB-RO yang mendapatkan pengobatan jangka pendek.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Mengidentifikasi karakteristik subjek TB-RO yang mendapat pengobatan jangka pendek.

2. Mengukur interval QT *baseline*, pada jam ke 48 + 2 jam dan jam ke 72 paska minum obat pada subjek TB-RO fase intensif yang mendapatkan pengobatan jangka pendek.
3. Mengukur interval QT pada *baseline*, pada jam ke 48 + 2 jam dan jam ke 72 paska minum obat pada subjek TB-RO fase lanjutan yang mendapatkan pengobatan jangka pendek.
4. Mengukur kadar TNF- $\alpha$  pada subjek TB-RO fase intensif yang mendapatkan pengobatan jangka pendek.
5. Mengukur kadar TNF- $\alpha$  pada subjek TB-RO fase lanjutan yang mendapatkan pengobatan jangka pendek.
6. Menganalisa hubungan kadar TNF- $\alpha$  dan interval QTc, pada subjek TB-RO fase intensif yang mendapatkan pengobatan jangka pendek.
7. Menganalisa hubungan kadar TNF- $\alpha$  dan interval QTc, pada subjek TB-RO fase lanjutan yang mendapatkan pengobatan jangka pendek.
8. Mengukur kadar TNF- $\alpha$  dan interval QTc, pada subjek TB-RO fase intensif dan fase intensif yang mendapatkan pengobatan jangka pendek berdasarkan riwayat Diabetes Melitus.
9. Menganalisa hubungan kadar TNF- $\alpha$  dan interval QTc, pada subjek TB-RO fase intensif dan fase lanjutan yang mendapatkan pengobatan jangka pendek berdasarkan riwayat Diabetes Melitus.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat penelitian untuk ilmu pengetahuan**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kadar TNF- $\alpha$  dan interval QTc subjek TB-RO yang mendapatkan

pengobatan jangka pendek. Sehingga dapat menjadi penelitian awal yang menjadi dasar dari penelitian lanjutan terhadap hubungan kadar TNF- $\alpha$  dan kejadian pemanjangan interval QT.

#### **1.4.2. Manfaat untuk pelayanan kesehatan**

Hasil dari penelitian ini diharapkan menjadi deteksi dini terjadinya pemanjangan QT pada subjek TB-RO yang mendapatkan pengobatan jangka pendek sehingga menjadi pertimbangan pemberian terapi yang tepat dan waktu pemantauan efek samping yang tepat, sehingga dapat mengurangi efek samping dan pencegahan terjadinya TdP.

#### **1.4.3. Manfaat untuk subjek penelitian**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat mencegah terjadinya efek samping dan meningkatkan kepatuhan pengobatan.