

Evaluasi Elektrokardiogram Interval QTc dan JTc pada Penderita Malaria Vivaks yang Diberikan Dihidroartemisinin-Piperakuin dan Primakuin

Jason Sriwijaya,¹ Rianto Setiabudy,¹ Instiaty,¹ Marulam M. Panggabean²

¹Departemen Farmakologi Klinik, FK Universitas Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Indonesia

RS dr. Cipto Mangunkusumo

Korespondensi: jason_pharmacologist@yahoo.com

Abstrak

Dihidroartemisinin-piperakuin (DHA-PPQ) telah digunakan secara global sebagai terapi malaria vivaks. Salah satu efek samping DHA-PPQ adalah pemanjangan repolarisasi ventrikel yang dapat menimbulkan aritmia ventrikuler yaitu Torsade de Pointes (TdP). Studi before-after ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan rerata interval QTc dan JTc penderita malaria vivaks sebelum dan sesudah pemberian DHA-PPQ dan primakuin (PQ). Penelitian dilakukan di Lembaga Biologi Molekuler Eijkman, Jakarta pada bulan Mei-Juli 2015. Sumber data adalah data sekunder hasil rekaman EKG pada penelitian utama "Safety, tolerability, and efficacy of artesunate-pyronaridine or dihydroartemisinin-piperaquine in combination with primaquine as radical cure for P.vivax in Indonesian soldiers" tahun 2010. Subyek yang masuk kriteria seleksi pada pemberian DHA-PPQ dan PQ, masing-masing berjumlah 24 subyek dan 14 subyek. Interval QT dan JT dalam penelitian ini menggunakan dua formula yang sudah dikoreksi terhadap frekuensi denyut jantung yaitu formula Bazett (QTcB, JTcB) dan Fridericia (QTcF, JTcF). Pemberian DHA-PPQ menunjukkan pemanjangan rerata interval QTcF secara bermakna dibandingkan baseline yaitu sebesar 14,42 milidetik terjadi di D3 predose dan 20,53 milidetik di D3 postdose. Rerata pemanjangan interval JTcF setelah pemberian DHA-PPQ adalah 13,43 milidetik di D3 postdose. Pada pemberian PQ terdapat perbedaan nilai rerata interval QTcB dibandingkan baseline sebesar 19,42 milidetik. Rerata pemanjangan interval JTcF dibandingkan baseline 16,50 milidetik di D42 postdose dan secara statistik bermakna.

Kata kunci: dihidroartemisinin-piperakuin, primakuin, malaria vivaks, Torsade de Pointes, interval QTc, interval JTc.

Electrocardiogram Evaluation of QTc and JTc Interval of Dihydroartemisinin Piperaquine and Primaquine Therapies Given to The Vivax Malaria Patients

Abstract

Dihydroartemisinin-piperaquine (DHA-PPQ) has been used globally as standard combination therapies for vivax malaria treatment. One of the side effects that must be put into caution is the prolongation of ventricular repolarization, which can lead to the development of ventricular arrhythmia known as Torsade de Pointes (TdP). This study used 'before and after' design and was aimed to find out whether there was a significant difference of QTc and JTc interval of vivax malaria patients pre and post DHA-PPQ and Primaquine (PQ) dose. The ECG record of DHA-PPQ and PQ, respectively, 24 and 14 subjects. QT and JT intervals are affected by heart rate, thus, both of them have to be corrected according to the heart rate using two formulas, i.e.: Bazett (QTcB, JTcB) and Fridericia (QTcF, JTcF) formulas. The results showed significant QTcF prolongations of 14.42 ms predose and 20.53 ms postdose on D3 DHA-PPQ treatment compared to the baseline value, whereas prolongations of JT interval were 13.43 ms found on D3 postdose. The results after given PQ showed mean difference of QTcB compared to the baseline value was 19.42 ms. The result for JTcF interval after given PQ, showed mean difference of prolongations compared to the baseline value was 16.50 ms, which was statistically significant.

Key words: dihydroartemisinin-piperaquine, primaquine vivax malaria, Torsade de Pointes, QTc interval, JTc interval

Pendahuluan

Plasmodium vivax mengancam hampir 40% penduduk dunia dengan manifestasi klinis sekitar 72–390 juta setiap tahun. Penelitian di Indonesia, Papua New Guinea, Thailand dan India memperlihatkan 21–27% pasien malaria berat disebabkan infeksi tunggal *P.vivax*.¹ Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO)² tahun 2012, Asia Tenggara merupakan regio kedua dengan angka malaria tertinggi di dunia setelah Afrika.

Artemisinin-based combination therapy (ACT) adalah terapi untuk infeksi *P.vivax*. ACT ekuivalen dengan klorokuin (CQ) dalam mengobati stadium eritrosit (*blood schizontocidal*) *P.vivax*.³ Phyo et al⁴ membandingkan efikasi DHA-PPQ dengan CQ pada 500 orang dewasa dan anak untuk pengobatan malaria vivaks dan hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa DHA-PPQ efektif untuk terapi infeksi *P.vivax*.

Derivat artemisinin secara umum dinyatakan aman. Walaupun terdapat laporan pemanjangan interval QTc (Koreksi Bazett's) pada hewan coba, efek samping yang nyata belum muncul sepenuhnya pada orang yang mengkonsumsi obat ini. Piperakuin secara struktur sama dengan CQ, yang memiliki efek toksik terhadap jantung terutama pada dosis berlebih dan efek terhadap gambaran elektrokardiogram yang juga cukup bermakna.⁵ Penggunaan primakuin (PQ) pada hewan coba memperlihatkan aktivitas antiaritmia sehingga dapat diprediksi bahwa PQ berisiko memiliki efek kardi toksik seperti kuinidin. Telah dilaporkan juga kejadian hipertensi dan aritmia jantung pada pemberian PQ.⁶

Penelitian Rohmah⁷ memperlihatkan pemanjangan rerata interval QTc dibandingkan *baseline* yang bermakna setelah pemberian DHA-PPQ, namun penelitian tersebut tidak mengukur interval JT secara manual tetapi melalui pengurangan kompleks QRS terhadap interval QT ($JTc = QTc - QRS$). Pemanjangan interval QT tidak selalu dapat dijadikan parameter untuk kelainan repolarisasi karena terpengaruh oleh variabilitas durasi kompleks QRS, misalnya pasien dengan pemanjangan depolarisasi ventrikel akan tampak sebagai kompleks QRS yang melebar pada rekaman EKG. Pemanjangan interval QT dan JT dapat mengarah timbulnya efek samping obat terhadap jantung yaitu TdP yang berakibat fatal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan nilai rerata interval QTc dan JTc penderita malaria vivaks sebelum dan sesudah pemberian DHA-PPQ dan PQ.

Metode

Desain penelitian ini adalah *before-after study*. Penelitian dilakukan di Lembaga Biologi Molekuler Eijkman, Jakarta selama 3 bulan, yaitu bulan Mei sampai Juli 2015. Sumber data adalah data sekunder dari hasil rekaman EKG pada penelitian utama "*Safety, tolerability, and efficacy of artesunate-pyronaridine or dihydroartemisinin-piperaquine in combination with primaquine as radical cure for P.vivax in Indonesian soldiers*" tahun 2010.

Populasi penelitian adalah anggota TNI penderita malaria vivaks yang mendapat terapi DHA-PPQ dan PQ yang baru kembali dari daerah endemis malaria Papua ke basis TNI Lumajang, Jawa Timur. Subyek penelitian adalah anggota TNI penderita malaria vivaks yang memenuhi kriteria penelitian. Kriteria inklusi adalah data rekaman EKG lengkap yaitu terdapat data *pre* dan *post* pemberian DHA-PPQ dan PQ serta data rekaman EKG yang berirama sinus sedangkan kriteria eksklusi adalah data rekaman EKG yang tidak dapat terbaca.

Data rekaman EKG setiap pasien kelompok DHA-PQ dan PQ ditelusuri kelengkapannya. Data yang memenuhi kriteria seleksi dilakukan pengukuran EKG yaitu interval QT, JT, RR, dan kompleks QRS, baik yang *pre* dan *post* DHA-PQ maupun PQ. Pengukuran secara manual menggunakan kaliper oleh dua orang pengukur dan diambil nilai rata-ratanya.

Nilai interval QT dan JT yang masuk dalam perhitungan statistik adalah yang sudah dikoreksi terhadap frekuensi denyut jantung (interval QTc dan JTc). Interval QT diukur mulai dari defleksi pertama kompleks QRS sampai dengan bagian akhir gelombang T. Jika akhir gelombang T kurang jelas, maka ditentukan dengan cara *tangent method*. Pengukuran interval QT dilakukan pada sadapan II.¹⁴⁻¹⁶

Cara menghitung interval QTc adalah dengan mengukur interval R-R terlebih dahulu. Interval RR adalah jarak antara dua puncak gelombang R berurutan. Selanjutnya interval QTc dihitung berdasarkan formula Bazett dan Fridericia. Interval JT diukur dari titik J yang merupakan titik temu antara kompleks QRS dan gelombang ST sampai pada akhir gelombang T. Sama seperti interval QT, dilakukan ekstrapolasi menggunakan *tangent method*.

Data diambil dari hasil pengukuran rekaman EKG *pre* dan *post* pemberian DHA-PPQ dan PQ sadapan II, apabila tidak jelas terbaca dapat dilihat sadapan V5 setiap subyek. Pengukuran EKG D1

predose dilakukan sebelum pemberian DHA-PPQ pada hari pertama (dosis pertama) sedangkan EKG D1 *postdose* dilakukan 1 jam sesudahnya. Pengukuran EKG D3 *predose* dilakukan sebelum pemberian DHA-PPQ pada hari ke tiga (dosis terakhir) dan D3 *postdose* dilakukan 1 jam sesudahnya. DHA-PPQ diberikan selama 3 hari (D_1 - D_3), sedangkan PQ diberikan selama 14 hari dimulai dari hari ke-26 setelah pemberian DHA-PPQ selesai (mulai dari D_{29} sampai dengan D_{42}). EKG sebelum pemberian dosis pertama digunakan sebagai *baseline*, dalam hal ini, EKG D_1 *predose* digunakan sebagai *baseline* untuk grup DHA-PPQ dan EKG D_{29} *predose* untuk Data pada penelitian ini dianalisis menggunakan program SPSS versi 20, meliputi: analisis deskriptif, uji t berpasangan, uji Wilcoxon, uji normalitas Shapiro-Wilk serta uji Pearson.

Data pada penelitian ini dianalisis menggunakan program SPSS versi 20, meliputi: analisis deskriptif, uji t berpasangan, uji Wilcoxon, uji normalitas Shapiro-Wilk serta uji Pearson Data pada penelitian ini dianalisis menggunakan program SPSS versi 20, meliputi: analisis deskriptif, uji t berpasangan, uji Wilcoxon, uji normalitas Shapiro-Wilk serta uji Pearson Data dianalisis menggunakan program SPSS versi 20, meliputi: analisis deskriptif, uji t berpasangan, uji Wilcoxon, uji normalitas Shapiro-Wilk serta uji Pearson.

Hasil

Pada penelitian ini terdapat 34 subyek yang masuk dalam pengukuran interval QT dan JT, namun hanya 24 subyek untuk DHA-PPQ dan 14 subyek untuk PQ yang memenuhi kriteria inklusi dan dapat masuk dalam perhitungan statistik. Karakteristik subyek untuk DHA-PPQ dan PQ dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik Subyek yang Diberikan DHA-PPQ (n=24)

Variabel	Rerata $\pm$ SD	Median (range)	Jumlah (%)
Jenis kelamin			
Laki-laki			24 (100)
Perempuan			0 (0)
Umur (tahun)		32 (28-41)	
BB (kg)	64,46 $\pm$ 6,06		
IMT* (kg/m ²)	21,89 $\pm$ 4,66		
Suhu (°C)	36,99 $\pm$ 1,12		
Tekanan darah			
Sistolik (mmHg)		110 (90-120)	
Diastolik (mmHg)		70 (60-90)	
Nadi (x/menit)	88,92 $\pm$ 19,45		
Suku			
Jawa			20 (83,3)
Ambon			1 (4,17)
Bali			1 (4,17)
Makassar			1 (4,17)
Bima			1 (4,17)
Merokok			
Ya			23 (95,83)
Tidak			1 (4,17)
Subyek yang terinfeksi			
<i>P.vivax</i>			24 (100)
Campuran			0 (0)

*IMT= Indeks Massa Tubuh; DHA-PPQ= dihidroartemisinin-piperakuin

Tabel 2. Karakteristik Subyek yang Diberikan PQ (n=14)

Variabel	Rerata $\pm$ SD	Median (range)	Jumlah (%)
Jenis kelamin			
Laki-laki			14 (100)
Perempuan			0 (0)
Umur (tahun)		32 (28-41)	
BB (kg)	66,00 $\pm$ 6,26		
IMT* (kg/m ²)	23,17 $\pm$ 2,16		
Suhu ($^{\circ}$ C)	37,18 $\pm$ 1,03		
Tekanan darah			
Sistolik (mmHg)		110 (90-120)	
Diastolik (mmHg)		75 (60-80)	
Nadi (x/menit)	91,28 $\pm$ 20,80		
Suku			
Jawa			12 (85,7)
Bali			1 (7,14)
Makassar			1 (7,14)
Merokok			
Ya			13 (92,86)
Tidak			1 (7,14)
Subyek yg terinfeksi			
<i>P. vivax</i>			14 (100)
Campuran			0 (0)

*IMT = Indeks Massa Tubuh; PQ = primakuin

Evaluasi Interval QTc pada Subyek yang Diberikan DHA-PPQ**Tabel 3. Rerata Pemanjangan Interval QTc dari *Baseline* pada Subyek DHA-PPQ**

Nilai QTc dibandingkan <i>Baseline</i>	Rerata pemanjangan interval QTc (milidetik)	IK 95%	p
QTcB D1 <i>postdose</i>	-0.829	-10.18-8.52	0.856
QTcB D3 <i>predose</i>	7.31	-8.86-23.48	0.359
QTcB D3 <i>postdose</i>	9.93	-1.88-21.75	0.095
QTcF D1 <i>postdose</i>	3.55	-4.76-11.88	0.386
QTcF D3 <i>predose</i>	14.42	2.80-26.50	0.017
QTcF D3 <i>postdose</i>	20.53	11.76-29.30	0.000

QTcB: interval QTc dari hasil perhitungan metode Bazett^{15,20,21}
 QTcF: interval QTc dari hasil perhitungan metode Fridericia^{15,20,21}

Hasil uji t berpasangan pada Tabel 3 memperlihatkan rerata pemanjangan interval QTcB subyek pada pemberian DHA-PPQ di D1 *postdose*, D3 *predose*, D3 *postdose* dan QTcF D1 *postdose* tidak berbeda bermakna ($p>0,05$) dengan *baseline*. Pada QTcF D3 *predose* dan QTcF D3 *postdose* terlihat rerata pemanjangan interval yang bermakna yaitu sebesar 14,42 milidetik ($p=0,017$) dan pada 20,53 milidetik ($p<0,001$).

Evaluasi Interval JTc pada Subyek yang Diberikan DHA-PPQ

Rerata pemanjangan interval JTcB dan JTcF pada D3 *postdose* dibandingkan *baseline* sebesar 4,68 milidetik dan 13,43 milidetik. Pemanjangan nilai rerata interval JTcF bermakna bila dibandingkan nilai rerata interval JTcB pada D3 *postdose*.

Tabel 4. Rerata Pemanjangan Interval JTc pada Baseline Subyek DHA-PPQ

Nilai JTc Dibandingkan <i>Baseline</i>	Rerata Pemanjangan Interval QTc (milidetik)	IK 95%	<i>p</i>
JTcB D1 <i>postdose</i>	-3.39	-15.46-8.68	0.567
JTcB D3 <i>predose</i>	2.29	-11.93-16.52	0.742
JTcB D3 <i>postdose</i>	4.68	-8.07-17.43	0.455
JTcF D1 <i>postdose</i>	0.26	-11.07-11.60	0.963
JTcF D3 <i>predose</i>	8.20	-3.63-20.05	0.165
JTcF D3 <i>postdose</i>	13.43	2.86-24.00	0.015

JTcB: interval JTc dari hasil perhitungan metode Bazett^{15,20,21}

JTcF: interval JTc dari hasil perhitungan metode Fridericia^{15,20,21}

Hasil uji t berpasangan pada Tabel 4 memperlihatkan rerata pemanjangan interval JTcB pada subyek yang diberikan DHA-PPQ di D1 *postdose*, D3 *predose* dan D3 *postdose* tidak berbeda bermakna ($p>0,05$) dibandingkan dengan *baseline*, sedangkan pada JTcF D3 *postdose* terlihat pemanjangan interval yang bermakna yaitu 13,43 milidetik ($p=0,015$) dibandingkan *baseline*.

Evaluasi Interval QTc pada Subyek yang Diberikan PQ

Hasil uji Wilcoxon didapatkan nilai $p<0,05$ pada QTcB D42 *predose*, QTcB D42 *postdose* dan QTcF D42 *predose*, QTcF D42 *postdose*. Hal tersebut menunjukkan terdapat perbedaan bermakna nilai interval QTcB dan QTcF di kedua waktu tersebut dibandingkan *baseline*. Nilai tengah interval QTcB di D42 *predose* dan D42 *postdose* masing-masing sebesar 402,69 milidetik dan 399,73 milidetik, sedangkan nilai tengah QTcB D29 *predose* sebagai *baseline* 380,31 milidetik. Nilai tengah QTcF D42 *predose* dan D42 *postdose*, masing-masing sebesar 398,17 milidetik dan 396,26 milidetik, sedangkan nilai tengah QTcF *predose* sebagai *baseline* 376,99 milidetik.

Evaluasi interval JTc pada Subyek yang Diberikan PQ

Hasil uji t berpasangan memperlihatkan peningkatan nilai rerata interval JTcB dan JTcF pada D42 *postdose* dibandingkan *baseline* sebesar 16.74 milidetik dan 16,5 milidetik.

Pembahasan

Penelitian ini melibatkan 24 subyek yang mendapatkan obat DHA-PPQ. Semua subyek adalah laki-laki dewasa muda dengan rentang usia 28-41 tahun. Karakteristik subyek tersebut berbeda dengan penelitian Ashley et al²² yang melibatkan laki-laki dan perempuan dengan rentang usia 1-64 tahun. Bassat et al²³ hanya melibatkan anak-anak berusia 6-59 bulan, laki-laki dan perempuan. Menurut Letsas, diperkirakan 70% kasus TdP yang timbul akibat obat terjadi pada perempuan dan perempuan 2-3 kali lebih berisiko mengalami TdP yang ditimbulkan obat dibandingkan laki-laki.^{24,25}

Semua subyek pada penelitian ini mengalami infeksi tunggal *P. vivax*. Karakteristik tersebut juga berbeda dengan kedua penelitian sebelumnya yang mengikutsertakan subjek dengan infeksi campur *P.falciparum* dan *P.vivax*.^{22,23}

Penelitian ini melibatkan 14 subyek pada pemberian PQ. Semua subyek berjenis kelamin laki-laki dengan kisaran usia 28-41 tahun. Karakteristik subyek yang diberikan PQ hampir sama subyek yang diberikan DHA-PPQ dan relatif homogen.

Evaluasi Interval QTc pada Subyek yang Diberikan DHA-PPQ

Hasil evaluasi interval QTc pada subyek yang diberikan DHA-PPQ terdapat pemanjangan rerata interval QTcB dibandingkan *baseline* di dosis terakhir DHA-PPQ sebelum pemberian obat (D3 *predose*) maupun setelahnya (D3 *postdose*) sebesar 7,31 milidetik dan 9,93 milidetik. Pemanjangan tersebut tidak bermakna secara statistik, dengan $p=0,395$ di D3 *predose* dan $p=0,095$ di D3 *postdose*. Hal tersebut juga ditemukan pada penelitian Rohmah²⁰ yang mendapatkan pemanjangan interval QTc namun tidak bermakna secara statistik di D2 *predose* sebesar 4,11 milidetik, $p=0,279$ dan D2 *postdose* sebesar 3,93 milidetik, $p=0,356$. Mytton et al⁵ melaporkan hasil yang berbeda yaitu pemanjangan interval QTcB bermakna ($p<0,001$) pada 52 jam setelah pemberian dosis pertama sebesar 14 milidetik.

Pada perhitungan menggunakan formula koreksi Fridericia didapatkan rerata pemanjangan interval QTcF sebesar 14,42 milidetik ($p=0,017$) di D3 *predose* dan 20,53 milidetik ($p<0,001$) di D3 *postdose*. Pemanjangan kedua interval QTcF pada hari ketiga sebelum dan sesudah pemberian DHA-PPQ dibandingkan *baseline* secara statistik bermakna. Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian Rohmah yaitu pemanjangan rerata interval QTcF sebesar 17,89 milidetik ($p=0,000$) di D2 *predose* dan 19,03 milidetik ($p=0,000$) di D2 *postdose*, keduanya bermakna secara statistik.⁷ Mytton et al⁵ mendapatkan rerata pemanjangan QTcF lebih tinggi yaitu sebesar 29 milidetik pada 52 jam setelah pemberian dosis pertama ($p<0,001$), namun tidak ditemukan gambaran EKG abnormal maupun kejadian aritmia. Hal tersebut mungkin karena perbedaan karakteristik subyek dan waktu saat pengambilan rekaman EKG.

Pemanjangan nilai QTcB >450 milidetik pada 3 subyek di D3 *predose*, yaitu sebesar 458 milidetik, 450,3 milidetik dan 459 milidetik. Ketiga subyek tersebut masing-masing mempunyai nilai QTcB *baseline* sebesar 394 milidetik, 410 milidetik dan 388 milidetik, sehingga terdapat pemanjangan sebesar 64 milidetik, 40,3 milidetik dan 71 milidetik. Terdapat 1 subyek (4,2%) di D3 *postdose* yang

mempunyai nilai pemanjangan interval QTcB >450 milidetik yaitu 472 milidetik. Subyek tersebut memiliki nilai QTcB *baseline* 388 milidetik sehingga terjadi pemanjangan sebesar 84 milidetik.

Evaluasi Interval JTc pada Subyek yang Diberikan DHA-PPQ

Didapatkan pemanjangan rerata interval JTcB dibandingkan *baseline* di dosis terakhir DHA-PPQ sebelum diberi obat (D3 *predose*) maupun setelahnya (D3 *postdose*) sebesar 2,29 milidetik dan 4,68 milidetik. Pemanjangan tersebut tidak bermakna secara statistik; $p=0,742$ di D3 *predose* dan $p=0,455$ di D3 *postdose*. Hal tersebut juga ditemukan pada penelitian Rohmah⁷ yang mendapatkan pemanjangan interval JTc namun tidak bermakna secara statistik.

Perhitungan menggunakan formula koreksi Fridericia mendapatkan rerata pemanjangan interval JTcF sebesar 8,20 milidetik ($p=0,165$) di D3 *predose* dan 13,43 milidetik ($p=0,015$) di D3 *postdose*. Pemanjangan interval JTcF pada hari ketiga sebelum dan sesudah pemberian DHA-PPQ dibandingkan *baseline* secara statistik bermakna pada D3 *postdose*. Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian Rohmah⁷ yaitu pemanjangan rerata interval JTcF sebesar 12,70 milidetik ($p=0,003$) di D2 *predose* dan 17,70 milidetik ($p=0,000$) di D2 *postdose*, keduanya bermakna secara statistik. Mytton et al⁵ mendapatkan rerata pemanjangan JTc lebih tinggi yaitu sebesar 30 milidetik pada 52 jam setelah pemberian dari *baseline*, $p<0,001$. Perbedaan tersebut mungkin karena karakteristik subyek dan waktu pada saat pengambilan rekaman EKG.

Penetapan interval QT sebagai penanda kelainan repolarisasi dijadikan standar dalam proses pengembangan obat baru. Meskipun demikian, menurut pemikiran sebagian ahli, interval QT masih dipengaruhi oleh durasi QRS sehingga lebih tepat menggunakan interval JT sebagai penanda kelainan repolarisasi. Saat ini belum ada kesepakatan mengenai standar kriteria interval JT dikatakan normal. Menurut Rekiene¹⁵ interval JT normal adalah $270 \leq JT \leq 350$ milidetik.

Jumlah subyek dengan pemanjangan nilai JTcB >350 milidetik dalam penelitian ini, yaitu 3 subyek di D1 *predose*, masing-masing sebesar, 351 milidetik, 357 milidetik, 362 milidetik; 1 subyek di D1 *postdose*, yaitu 362 milidetik; 5 subyek di D3 *predose*, masing-masing 379 milidetik, 360 milidetik, 391 milidetik, 357 milidetik, 367 milidetik; 3 subyek di D3 *postdose*, masing-masing 366 milidetik, 369 milidetik, 382 milidetik. Berbeda bila

menggunakan metode koreksi Fridericia, hanya terdapat 1 subyek di D1 *predose*, yaitu 354 milidetik; 3 subyek di D3 *predose* yaitu masing-masing 376 milidetik, 376 milidetik dan 350,3 milidetik; 3 subyek di D3 *postdose* 367 milidetik, 367 milidetik dan 353 milidetik.

Evaluasi Interval QTc pada Subyek yang Diberikan PQ

Didapatkan pemanjangan rerata interval QTcB dan QTcF dibandingkan *baseline* di D42 *postdose*, masing-masing sebesar 19,42 milidetik dan 19,28 milidetik. Pemanjangan interval QTcB di D42 *predose*, D42 *postdose* dan QTcF di D42 *predose*, D42 *postdose* juga didapatkan bermakna dibandingkan *baseline* ($p < 0,05$). Nilai tengah interval QTcB di D42 *predose* dan D42 *postdose*, masing-masing 402,69 milidetik dan 399,73 milidetik, sedangkan nilai tengah QTcB D29 *predose* sebagai *baseline* 380,31 milidetik yang berarti terdapat pemanjangan interval QTcB pada D42 *predose* sebesar 22,38 milidetik dan 19,42 milidetik pada D42 *postdose*. Nilai tengah QTcF D42 *predose* dan D42 *postdose* masing-masing 398,17 milidetik dan 396,26 milidetik sedangkan nilai tengah QTcF *predose* sebagai *baseline* 376,99 milidetik yang berarti terdapat pemanjangan interval QTcF 21,18 milidetik pada D42 *predose* dan 19,27 milidetik pada D42 *postdose*. Hasil yang sama juga ditemukan oleh Rohmah⁷ dan hal tersebut serupa dengan penelitian Kim et al²⁶ yaitu terjadi peningkatan interval QTc yang disebabkan oleh penghambatan kanal I_{Kr} .

Evaluasi Interval JTc pada Subyek yang Diberikan PQ

Hasil evaluasi interval JTc pada subyek yang diberikan PQ didapatkan pemanjangan rerata interval JTcB dibandingkan *baseline* di dosis terakhir PQ baik sebelum diberi obat (D42 *predose*) maupun setelahnya (D42 *postdose*) sebesar 16,25 milidetik dan 16,74 milidetik. Pemanjangan tersebut tidak bermakna secara statistik.

Perhitungan menggunakan formula koreksi Fridericia mendapatkan rerata pemanjangan interval JTcF sebesar 15,17 milidetik di D42 *predose* dan 16,50 milidetik di D42 *postdose*. Pemanjangan interval JTcF pada hari ke-13 sebelum dan sesudah pemberian PQ dibandingkan *baseline* secara statistik bermakna di D42 *postdose*.

Kesimpulan

Didapatkan rerata pemanjangan interval QTcF yang bermakna pada hari ketiga pemberian DHA-PPQ yaitu 14,42 milidetik di D3 *predose*, 20,53 milidetik di D3 *postdose* dan interval JTcB serta JTcF pada D3 *postdose* sebesar 4,68 milidetik dan 13,43 milidetik. Rerata pemanjangan interval JTcF sebesar 16,50 milidetik di D42 *postdose* pada pemberian PQ. Terdapat korelasi yang kuat antara pemanjangan interval QTc dan JTc pada subyek yang diberikan DHA-PPQ dan PQ.

Daftar Pustaka

1. Price RN, Tjitra E, Douglas NM, Anstey NM. New developments in *Plasmodium vivax* malaria: severe disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22:430–5.
2. WHO. World Malaria Report, 2012. Diunduh dari: www.who.int/malaria.
3. Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, Oliaro PL, Sinclair D. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;25:10.
4. Phyto AP, Lwin KM, Price RN, Ashley EA, Russel B, Sriprawat K, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine versus chloroquine in the treatment of *Plasmodium vivax* malaria in Thailand: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis J*. 2011;53:977–84.
5. Mytton OT, Ashley EA, Peto L, Price RN, La Y, Hae R, et al. Short report: electrocardiographic safety evaluation of dihydroartemisinin-piperaquine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:447–50.
6. US National Library of Medicine. Primaquine. CASRN: 90-34-6. Diunduh dari <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+6516>.
7. Rohmah B. Pengaruh pemberian dihidroartemisinin-piperaquin dan primaquin terhadap pemanjangan interval QTc pada penderita malaria vivaks di Indonesia [tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2011.
8. Rajendran J. Artemisinin-based therapy for malaria. *Am J of Med and Med Scien*. 2013;3:81–90.
9. Gowda RM, Khan IA, Wilbur SL, Vasavada BC, Sacchi TJ. Torsades de pointes: the clinical considerations. *Int J Cardiol*. 2004;96:1–6.
10. Al-Khatib SM, LaPointe NMA, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*. 2003;289:2120–7.
11. Vieweg WVR. New generation antipsychotic drugs and QTc interval prolongation. Primary care companion. *J Clin Psych*. 2003;5:205–15.
12. Letsas KP, Tsirikas S, Letsas GP, Sideris A. Drug-induced proarrhythmia: QT interval prolongation and torsades de pointes. *Hospital chronicles*. 2011;6:118–22.

13. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the european society of cardiology. *Cardiovasc Res.* 2000;47:219-33.
14. Lanjewar P, Pathak V, Lokhandwala Y. Issues in QT interval measurement. *Indian pacing and electrophysiology J.* 2004;4:156-61.
15. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT Interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Elec trophysiol.* 2006;17:333-6.
16. Basamad Z. QT interval: The proper measurement technique. *Shiraz E Medical J.* 2010;11:97-101.
17. De Jong JS. ECG course: sinus node rhythm and arrhythmias. *ECGPEDIA ORG*; 2013.
18. Rekiene DE. JTc prolongation in hypertrophic cardiomyopathy and arterial hypertension. *Medicina* 2002;38:1083-5.
19. Borsini F, Crumb W, Pace S, Ubben D, Wible B, Yan GX, et al. In vitro cardiovascular effects of dihydroartemisinin-piperaquine combination compared with other antimalarials. *J Antimicrob Ag and Chemother.* 2012;56:3261-70.
20. Guidance for industry. E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2005.
21. Piotrovsky V. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in the data analysis and interpretation of drug-induced QT/QTc prolongation. *The AAPS J.* 2005;7:E609-24.
22. Ashley EA, Krudsood S, Phaiphun L, Srivilairit S, McGready R, Leowattana L, et al. Randomized, controlled dose-optimization studies of dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated multidrug-resistant falciparum malaria in Thailand. *The J of Inf Dis.* 2004;190:1773-82.
23. Bassat Q, Mulenga M, Tinto H, Piola P, Borrmann S, Menendez C, et al. Dihydroartemisinin-piperaquine and artemether-lumefantrine for treating uncomplicated malaria in African children: a randomised, non-inferiority trial. *PLos one.* 2009;17(4):1-10.
24. Letsas KP, Efremidis M, Filippatos GS, Sideris AM. Drug-induced long QT syndrome. *Hellenic J Cardiol.* 2007;48:296-9.
25. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *The Scientific World J.* 2012:1-8
26. Kim KS, Lee HA, Cha SW, Kwon MS, Kim EJ. Blockade of hERG K⁺ by antimalarial drug, primaquine. *Arch Pharm Res.* 2010;33:769-73.